



Det Helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges Arktiske Universitet

Er intraoperativ nervemonitorering et tilstrekkelig diagnostisk verktøy for stemmebåndsparese og -paralyse ved endokrin halskirurgi?

En retrospektiv kvalitetsstudie av endokrine halskirurgiske pasienter fra 2018 og 2019

Carina Ulve Lunde, medisinskull 2017

Masteroppgave i Profesjonsstudiet i medisin, MED-3950, juni 2022

Veileder: Vegard Heimly Brun, overlege i bryst- og endokrinkirurgi, UNN Tromsø



Forord

Problemstillingen, som også er oppgavens tittel, ble presentert for kullet på Canvas i oktober 2020 av overlege og bryst- og endokrinkirurg Vegard Heimly Brun. Spørsmålet hørtes for meg veldig spennende ut, ettersom det er en konkret problemstilling som omhandler kvalitetsforbedring i et spennende fagfelt. Jeg gikk i gang med utarbeidelse av prosjektbeskrivelse og innhentet relevant bakgrunnsstoff høsten 2020. Datainnsamlingen startet august 2021. Analysering og tolking av funnene, og ferdigstilling av oppgaven ble gjort fra januar til juni 2022. Under hele prosjektet har det vært jevnlig møter med Brun, for å konferere og diskutere ulike problemstillinger og spørsmål. Det har ikke vært behov for finansiering i arbeidet med denne studien.

Pasienter som har gjort endokrin halskirurgi skal, ifølge retningslinjene, gjøre en postoperativ laryngoskopi, for å vurdere deres stemmebåndsfunksjon etter operasjonen. Formålet med denne rapporten er å undersøke hvorvidt intraoperativ nervemonitorering (IONM) kan være et troverdig diagnostisk verktøy for stemmebåndsaffectsjon, samt kartlegge risikofaktorer for stemmebåndsaffectsjon. Resultatet vil kunne gi kirurgen et bredere beslutningsgrunnlag når det kommer til vurdering om når IONM i diagnostikk av stemmebåndsaffectsjon samt kontroll om hvorvidt det foreligger en adekvat nervefunksjon postoperativt, og når man eventuelt bør bruke postoperativ laryngoskopi i tillegg.

I oktober 2021 fikk jeg assistere under en total thyroidektomi, hvor Vegard og hans kollega Amund Eriksen var operatører. Underveis i operasjonen fikk jeg god undervisning i de stegene i operasjonen, og fikk se i detalj hvordan IONM ble utført. Det var svært lærerikt å delta på en operasjon som jeg selv skriver oppgave om, og jeg opplevde at jeg fikk en mye bedre forståelse for temaet.

En stor takk rettes til min veileder Vegard for sine gode pedagogiske evner som veileder, sin tilgjengelighet, og sitt smittende engasjement for faget.

Carina Ulve Lunde



Tromsø, juni 2022

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	1
2	Begrepsavklaring.....	2
3	Innledning.....	5
3.1	Intraoperativ skade av nervus laryngeus rekurrens	5
3.2	Pre- og postoperativ laryngoskopi.....	6
3.3	Intraoperativ visualisering av nervus laryngeus rekurrens.....	6
3.4	Bruk av intermitterende IONM ved endokrin halskirurgi.....	7
3.4.1	Tiltak ved signaltap ved IONM.....	8
3.5	Formål	9
4	Materiale og metode.....	10
4.1	Studiedesign og pasientutvalg.....	10
4.2	Datainnsamling.....	10
4.2.1	Pasientinformasjon og operasjonsdato	10
4.2.2	Diagnose og kirurgiske prosedyrer	10
4.2.3	Pre- og postoperativ laryngoskopi.....	10
4.2.4	Amplitudeverdier ved IONM.....	11
4.2.5	Omgjøring av datasett fra pasienter til nerver	11
4.3	Frekvensanalyser.....	12
4.4	Analyse av diagnostiske testegenskaper ved IONM	12
4.4.1	Variabelen V2% som testmarkør – plassert i fire ulike testkategorier.....	13
4.4.2	ROC-analyse av V2% som kontinuerlig variabel	14
4.5	Identifisering av risikofaktorer for stemmebåndsaffeksjon	14
4.5.1	Multipel logistisk regresjonsanalyse	14
4.5.2	Kjikkvadrattest over utvalgte risikofaktorer	15
5	Resultater.....	16
5.1	Deskriptiv statistikk på pasient- og nervenivå	16

5.1.1	Antall pasienter og nerver, alder og kjønn	16
5.1.2	Tidligere halskirurgi	16
5.1.3	Cancer eller ikke cancer	16
5.1.4	Uni- eller bilateral kirurgi	16
5.1.5	Postoperativ laryngoskopi	17
5.2	Diagnostiske testegenskaper ved IONM	17
5.3	Identifikasjon av risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon.....	19
5.3.1	Multippel logistisk regresjonsanalyse	19
5.3.2	Kjikkvadrattest over utvalgte risikofaktorer	19
6	Diskusjon.....	20
7	Konklusjon	26
8	Referanseliste	27
9	Tabeller og figurer.....	29
9.1	Tabeller.....	30
9.2	Figurer	34

Tabelliste

Tabell 1: Oversikt over innsamlet data og variabler for statistiske analyser	30
Tabell 2: Oversikt over pareser og paralyser hos alle nerver utsatt for risiko i prosjektet.....	31
Tabell 3: Deskriptiv statistikk over pasienter i prosjektet.....	31
Tabell 4: Krysstabell over grenseverdier for inadekvat V2% og postoperativ laryngoskopi ..	32
Tabell 5: Diagnostiske testegenskaper til IONM ved de fire ulike testkategoriene	32
Tabell 6: Rå-verdier og justerte verdier ved multippel logistisk regresjon over risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon.....	33
Tabell 7: Pearsons kjikvadrattest over utvalgte risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon ved postoperativ laryngoskopi	33

Figurliste

Figur 1: Utdrag fra "NIM-notat" i DIPS	34
Figur 2: Flytskjema over inkluderte og ekskluderte pasienter og nerver	34
Figur 3: Stolpediagram over funn ved postoperativ laryngoskopi på de 149 nerver som er inkluderte i IONM-analysen.....	35
Figur 4: ROC-kurve over de fire ulike grenseverdiene for V2%	35
Figur 5: ROC-kurve over V2% som kontinuerlig skala.....	36
Figur 6: Venstre - Operatørene Amund og Vegard stimulerer nervus vagus (V1)	36
Figur 7: Høyre - Amplitudeverdiene vises på computerskjermen «NIM-Response 3.0».....	36

1 Sammendrag

Bakgrunn: Det foreligger, ved endokrin halskirurgi, ca. 2 % risiko for postoperativ stemmebåndsparese eller -paralyse, som for pasienten kan medføre alt fra stemmeendringer til respirasjonsproblemer. Gullstandard for diagnostikk er laryngoskopi. Intraoperativ nervemonitorering (IONM) er et verktøy for å monitorere nervens funksjon peroperativt. Prosjektet har som formål å vurdere om IONM er et tilstrekkelig diagnostisk verktøy for stemmebåndsparese og -paralyse, og sammenligne det med gullstandarden som er postoperativ laryngoskopi, i tillegg kartlegge eventuelle risikofaktorer for stemmebåndsaffectsjon postoperativt.

Materiale og metode: En retrospektiv ikke-randomisert kvalitetsstudie basert på 265 endokrine halskirurgiske pasienter og 366 nerver utsatt for risiko, i perioden 2018 og 2019. Ulike variabler ble samlet inn, herunder kjønn, alder, diagnosegruppe, type kirurgisk inngrep, laryngoskopieresultater og amplitudeverdier ved IONM. For å vurdere IONM sine diagnostiske testegenskaper ble det regnet ut dens sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV og gjorde en ROC-analyse. Det ble også gjort en multipl logistisk regresjon over flere variabler, for å undersøke deres innvirkning på stemmebåndsaffectsjon. Alle statistiske analyser ble gjort i SPSS versjon 28.0.

Resultater: Det var 29 nerver som hadde stemmebåndsaffectsjon ved postoperativ laryngoskopi, hvorav 14 var parese og 15 paralyse, som gir en prevalens på 12,6 %. IONM som test hadde ulikt resultat avhengig av grenseverdier, og ROC-analysene var signifikante ved alle satte grenseverdier. Variablene tidligere halskirurgi, en inadekvat initial baseline og $V2\% < 50\%$ ved IONM hadde en signifikant ($p < 0,05$) økt risiko for stemmebåndsparese, de øvrige var ikke signifikant.

Konklusjon: IONM er en god test når det kommer til deteksjon av *paralyser* og forsikring av adekvat nervefunksjon hvis $V2$ er $\geq 70\%$ av $V1$. I tillegg medfører en inadekvat initial baseline og $V2$ er $< 50\%$ av $V1$ høy risiko for *stemmebåndsaffectsjon* postoperativt. Når det gjelder IONMs deteksjon av *pareser* er den ikke like reliabel, i og med at det i større grad spiller inn faktorer som kan bidra til falske negative og falske positive funn.

2 Begrepsavklaring

Begrep	Forkortelse	Definisjon
Generelle begreper		
Nervus laryngeus rekurrens	<i>NLR</i>	Gren av nervus vagus (hjernenerve 10), og sender motoriske nervesignaler fra hjernebarken til de indre larynxmuskulene (unntatt musculus cricothyroid), som kontrollerer stemmebåndsfunksjon.
Stemmebåndsaftaksjon		Begrepet omfatter både tilstanden stemmebåndsaftaksjon og stemmebåndsparese.
Stemmebåndsparese		Nedsatt bevegelse i form av ab- og adduksjon av et stemmebånd undersøkt ved laryngoskopi
Stemmebåndsparese		Opphevet bevegelse, hvor stemmebåndet vil stå i en paramedian adduksjonsposisjon, av et stemmebånd undersøkt ved laryngoskopi
Nerver utsatt for risiko (« <i>Nerves at risk</i> »)	<i>NUR</i>	Antall nerver under risiko for parese under en endokrin halsoperasjon
Statistical Package for the Social Sciences	<i>SPSS</i>	Programvarepakke for statistiske beregninger

IONM-spesifikke begreper

Intraoperativ nervemonitorering (Intraoperative neurophysiological monitoring)	<i>IONM</i>	Verktøy for monitorering av nevralfunksjon intraoperativt
Adekvat initial baseline ved IONM	<i>Adekvat V1</i>	En nerve som er stimulert med 1-2 mA, har initial bølgeform, med amplitude på 500 µV eller mer, sammen med en tilfredsstillende preoperativ laryngoskopi
Inadekvat initial baseline ved IONM	<i>Inadekvat V1</i>	En nerve som med amplitude på 500 µV eller mindre ved initial baseline.
Amplitudeverdi ved IONM		Høyeste toppen av EMG-bølgen fra baseline. Måles i µV.
Adekvat restimuleringsverdi ved IONM	<i>Intakt V2</i>	Defineres som en restimuleringsverdi som er $\geq 50\%$ av amplitudeverdien registrert ved initial baseline
Inadekvat restimuleringsverdi ved IONM	<i>Patologisk V2</i>	Defineres som en restimuleringsverdi som er $< 50\%$ av amplitudeverdien registrert ved initial baseline
Prosent endring (%) av initial baseline (V1) ved restimulering (V2)	<i>V2%</i>	Defineres som hvor mange prosent V2 utgjør i forhold til V1, og regnes ut ved å ta $V2/V1$. For eksempel hvis $V2 < 30\%$ menes dette med at V2 er $< 30\%$ av initial baseline.
Loss of signal ved IONM	<i>LOS</i>	Defineres som en amplitudeverdi $\leq 100\ \mu\text{V}$, uansett stimuleringsstidspunkt.
Patologisk signal ved IONM		Defineres som en restimuleringsverdi med $> 50\%$ signaltap fra initial baseline, altså hvor V2% er $< 50\%$.

Ulike referansebegreper for amplitudeverdier ved IONM:

Initial baseline	<i>VI</i>	Amplitudeverdien av nervus vagus ved stimulering før disseksjon (μV).
	<i>R1</i>	Amplitudeverdien til n. rekurrens, ved stimulering før disseksjon (μV).
	<i>S1</i>	Amplitudeverdien til nervus laryngeus superior (NLS), ved stimulering før disseksjonen (μV).
Restimuleringsverdi	<i>R2</i>	Amplitudeverdien til n. rekurrens ved stimulering etter disseksjon (μV). (1)
	<i>V2</i>	Amplitudeverdien til n. vagus ved stimulering etter disseksjon (μV).
	<i>S2</i>	Amplitudeverdien til NLS ved stimulering etter disseksjonen (μV).

3 Innledning

3.1 Intraoperativ skade av nervus laryngeus rekurrens

Det foreligger, ved endokrin halskirurgi, ca. 2 % risiko skade på NLR ved endokrin halskirurgi, noe som kan føre til enten stemmebåndsparese eller -paralyse av ett eller begge stemmebåndene (2, 3). Etter å ha avgått fra nervus vagus vil NLR dele seg videre i to (eller flere) grener, mindre enn 0,5 mm i diameter, og er i tett relasjon til thyroideakapselens dorsale del. Som følge av dette er NLR utsatt for økt risiko for skade under endokrine halskirurgiske inngrep. Årsaken til skaden kommer som følge av strekk, trykk, varme eller kutt langs nervens forløp, eller liknende, som oppstår underveis i operasjonen (3).

Symptomer og klinisk bilde på stemmebåndsaffectasjon kan arte seg ulikt avhengig av omfang. Alt i fra svelgeproblemer, kronisk eller ineffektiv hoste, stemmeforandringer og heshet, og i verste fall nedsatt ventilasjonskapasitet (1, 4). Ved bilateral parese -eller paralyse av nerven vil pasienten kunne være i en livstruende tilstand med store respirasjonsproblemer, hvor intubering kan være nødvendig (1). Ved en NLR-skade vil nervene over tid kunne reetableres, enten fullstendig eller til en viss grad.

Komplikasjonene og prognosen for restitusjon vil derfor variere avhengig av omfanget av nerveskaden (5).

Prevalensen av stemmebåndsaffectasjon varierer mellom ulike studier. Jeannon et al. gjorde en metaanalyse i 2008 av fra Medline-databasen av 27 studier som inkluderte over 25 000 pasienter som gjennomgikk thyroideakirurgi. De rapportere en prevalensrate på forbigående (postoperative) og permanent (ved kontroll opptil 1 etter operasjon) unilateral stemmebåndsparese postoperativt på 9,8 % (1,4 %-38,4 %) og 2,3 % (0 %-18,6 %) (6).

Yang S. et al (7) gjorde i 2017 en metaanalyse hvor 9203 pasienter og 17 203 nerver utsatt for risiko ble inkludert. Forekomsten av total, forbigående og vedvarende stemmebåndsparese i IONM-gruppen var henholdsvis 3,15 %, 1,82 % og 0,67 %.

Prevalensen vil, i tillegg til selve kirurgien, kunne påvirkes av hvilke risikofaktorer pasienten har. Risikofaktorer er blant annet pasientens diagnose (for eksempel kreft og hyperthyreose), typen kirurgi (primær kirurgi eller reoperasjon), omfanget av operasjonen (partiell eller total thyreoidektomi) og kirurgens erfaring (6, 8-10).

Ettersom stemmebåndsaffeksjon gir signifikant komorbiditet og redusert livskvalitet for pasienten (6, 8) er det avgjørende å ha gode metoder for å både redusere risikoen for at slik skade skal inntreffe (11). Det er også hensiktsmessig å ha så gode verktøy som mulig for best mulig diagnostikk pre- og postoperativt. Ved dagens praksis brukes i all hovedsak preoperativ laryngoskopi, intraoperativ visualisering av nerven, IONM og postoperativ laryngoskopi for denne hensikten

3.2 Pre- og postoperativ laryngoskopi

Pre- og postoperativ laryngoskopi er gjøres mellom 1-3 dager før og etter operasjonsdag hos de endokrine halskirurgiske pasientene. Ifølge Helsedirektoratets retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i skjoldbruskkjertelen er det obligatorisk å gjennomføre en preoperativ laryngoskopi (2). Undersøkelsen har til hensikt å dokumentere relevante endotrakeale forhold før operasjonen, herunder blant annet stemmebåndsfunksjon. Ved tegn til nedsatt stemmebåndsfunksjon preoperativt kan det mistenkes invasivt voksende tumor eller andre forhold som presser på nerven. Ifølge Helsedirektoratets retningslinjer bør pasienter med recurrensparese kontralateralt til den aktuelle operasjonssiden henvises til sentere med spesiell erfaring, og kirurgi bør utføres ved hjelp av kontinuerlig nervemonitorering (2). En preoperativt nedsatt stemmebåndsbevegelse bør intraoperativt vise ekstra varsomhet, ettersom disse har høyere risiko for en bilateral NLR-skade. Postoperativ laryngoskopi ansees som gullstandard for diagnostikk av stemmebåndsaffeksjon, og har til hensikt å vurdere og kvalitetssikre stemmebåndsfunksjonen i etterkant av operasjonen. (2, 12). Ved diagnostikk av stemmebåndsaffeksjon ved postoperativ laryngoskopi ved UNN får pasienten informasjon om tilstanden, og det oppfordres til kontakt med logoped for stemmetrening. Det settes opp en kontroll med laryngoskopi etter 3 måneder.

3.3 Intraoperativ visualisering av nervus laryngeus rekurrens

Intraoperativ identifisering og visualisering av NLR er i dag gullstandarden for å redusere risikoen for intraoperativ skade (4). Ifølge Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer skal NLR alltid identifiseres og dissekeres, for deretter å følges visuelt under hele operasjonen (2). Til tross for varsom identifisering og visualisering av nerven forekommer det likevel NLR-skade (4). Det har vært diskusjon om hvorvidt visuell identifisering er nok, ettersom

nervens funksjon kan være nedsatt til tross for fullstendig makroskopisk og visuell intakt nerve (1). IONM er et tilleggsverktøy intraoperativt som kan bidra til å ivareta nervens funksjon intakt (4, 13), gjennom monitorering ved ulike anledninger peroperativt.

3.4 Bruk av intermitterende IONM ved endokrin halskirurgi

IONM er en metode som muliggjør monitorering av nervefunksjonen underveis i en operasjon. Metoden brukes innen ulike fagfelt, og er innen endokrin halskirurgi i dag i bruk i store deler av verden (13). Den konvensjonelle og mest brukte måten å bruke IONM på er å bruke den intermitterende, hvor nerven sporadisk i operasjonen stimuleres. Hos pasienter med høyrisiko for stemmebåndaffeksjon kan kontinuerlig monitorering av IONM vurderes (2, 14).

Rent teknisk går metoden ut på at man plasserer en senderprobe på ønsket nerve, og en mottakerprobe på tilhørende muskel. Operatøren vil bruke en elektrisk håndholdt sonde til å stimulere nerven, i dette tilfellet nervus vagus, nervus rekurrens eller nervus laryngeus superior. Nerven stimuleres med en strøm på 3-4 Hz frekvens, i 200 μ sek varighet, med en intensitet på mellom 1-2 mA på nerven. Nervens akson blir depolarisert, og nerveimpulsen vil propagere fram til motorisk endeplate. Mottakerproben lokalisert på muskelen, som i dette tilfellet vil være de intralaryngeale musklene, registrerer de elektriske potensialene (elektromyografi/ EMG) i μ V, som vises på en computerskjerm. Nerveimpulsen har en viss hastighet som lar oss måle forsinkelsen og utslaget i muskelfibrene. For å registrere muskelsammentrekning brukes det vanligvis intralaryngeale overflateelektroder (overflate-EMG). Disse settes inn sammen med en intubasjonstube eller translaryngale nålelektroder (direkte EMG) (4, 13).

Ved IONM vil computerskjermen vise og arkivere ulike verdier som kan kvantiseres. Latenstid, som omhandler tiden fra stimulering til muskelaktivitet, oppgis i millisekunder (ms). Varigheten av muskelaktiviteten oppgis i ms. Amplituden er den høyeste toppen av bølgen fra baseline, og måles i μ V (mikrovolt) (10). Figur 1 er et utdrag fra en av pasientenes «NIM-notat», og illustrerer ulike kvantitative verdier ved IONM.

En endokrin halsoperasjon vil ofte starte med å dissekere fram én side, før man ved fullendt disseksjon går over til kontralateral side. Operasjonen starter med visuell framstilling av nervus vagus. Denne stimuleres med IONM og det registreres en initial baseline (VI).

International neural monitoring study group (INMSG) definerer en adekvat initial baseline som en nerver stimulert med 1-2 mA, har initial bølgeform, med amplitude på 500 μ V eller mer, sammen med en tilfredsstillende preoperativ laryngoskopi (1, 13). Et adekvat signal utelukker eventuelle tekniske feil, samt bekrefter at hele forløpet av nervus rekurrens er inkludert.

Når NLR under operasjonen visualiseres, vil også denne få kontrollert sitt forløp og funksjon med IONM (*RI*). Dette for å bekrefte at det kirurgen ser er rekurrensnerven (eller ikke), såkalt nevralt «mapping» (1), samt teste at nervens ledningssignal er intakt. Av og til, avhengig av om operatør visuelt observerer nervus laryngeus superior (NLS), stimuleres også denne (*SI*). Initial baseline av V1, R1 og eventuelt S1 brukes som referanse videre i operasjonen, for å kunne identifisere eventuelle signalforandringer. (13)

Etter fullført reseksjon av thyroidea/ parathyroidea stimuleres og kontrolleres først amplitudeverdien til nervus rekurrens, som i dette prosjektet er blitt valgt å kalle restimuleringsverdien (*R2*). Dette gjøres også eventuelt på NLS (*S2*) i de tilfellene S1 ble målt. Eventuelle endringer i amplitudeverdi fra initial baseline registreres, og tas til etterretning før operasjonen fortsetter. Til sist registreres restimuleringsverdien til nervus vagus (*V2*). En adekvat restimuleringsverdi (*V2*, *R2*, *S2*) er definert ≥ 50 % av amplitudeverdien til initial baseline. En restimuleringsverdi er altså intakt hvis *V2*% er > 50 %. Postoperativ gjennomføres en ny laryngoskopi (*L2*). (13).

3.4.1 Tiltak ved signaltap ved IONM

Redusert amplitude og økt latenstid ved IONM er en indikasjon på at det kan ha skjedd en skade på nerven peroperativt. Et patologisk signal defineres, ifølge INMSG sine retningslinjer, som et amplitudetap med over 50 % fra initiale baseline til restimulering, samt en økning i latenstid på over 10 %. Hvis dette skjer, anbefaler retningslinjene umiddelbart opphør av operasjonen.

Signaltap, eller loss of signal (LOS), er av INMSG definert som et amplitudefall med en restimuleringsverdi på ≤ 100 μ V (1, 14, 15), ettersom verdier ≤ 100 μ V gjennom studier har vist seg å være sterkt assosiert med postoperativ stemmebåndsparese (1).

Mottakerelektroden på musklene, som måler μ V, er innstilt på å ikke registrere verdier ≤ 100 μ V, og alt under dette vil vises som mangel på respons på computerskjermen, som

kalles LOS (loss of signal). INMSG anbefaler at IONM skal brukes ved alle planlagte bilaterale thyroidektomier. Dette for å muliggjøre avbrudd av disseksjon på kontralateral lobus hvis det detekteres patologisk amplitudeverdi på den første siden. Et slikt avbrudd vil kunne redusere risikoen for bilateral stemmebåndsaffectasjon hos de med allerede ensidig affectasjon fra 16-17% til 0 % (1).

3.5 Formål

Formålet med prosjektet er å vurdere når IONM er et tilstrekkelig diagnostisk verktøy for stemmebåndsparese eller -paralyse, og sammenligne det med gullstandarden postoperativ laryngoskopi. I tillegg søker prosjektet å også kartlegge eventuelle risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon.

For å finne ut av formålet skal dette prosjektet undersøke om det foreligger samsvar mellom funn som gjøres peroperativt ved IONM og postoperativt ved laryngoskopi, samt undersøke om det foreligger risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon. Resultatet er ment å kunne gi kirurgen mer informasjon om IONM som diagnostisk verktøy for stemmebåndsfunksjon, samt et bedre beslutningsgrunnlag i vurderingen av hvilke pasienter som trenger postoperativ laryngoskopi.

4 Materiale og metode

4.1 Studiedesign og pasientutvalg

Dette er en retrospektiv ikke-randomisert kvalitetsstudie basert på pasienter operert i thyroidea og/ eller parathyroidea, ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, i perioden 2018 og 2019. 265 pasienter og 366 nerver utsatt for risiko ble inkludert i prosjektet. Journaldata ble hentet fra e-helsesystemet DIPS. De kirurgiske prosedyrene inkluderte ensidige og totale thyroidektomier, samt parathyroidektomier av en eller flere parathyroideakjertler. Et flytskjema med oversikt over inkluderte og ekskluderte pasienter og nerver ved de ulike statistiske analysene i prosjektet er illustrert i figur 2.

4.2 Datainnsamling

Samtlige variabler ble hentet fra UNNs e-helsesystem DIPS, og inkluderte alder, kjønn, om pasientene hadde gjennomgått halskirurgi tidligere i livet, operasjonsdato, diagnose, type inngrep, amplitudeverdier ved IONM og resultatet ved den pre- og postoperative laryngoskopian. Et løpenummer ble festet til hver pasient, og et eget dokument hvor løpenumrene matchet et NPR-ID-nummer for DIPS ble opprettet. På denne måten var pasienten identifiserbar gjennom prosjektet varighet. Tabell 1 viser en oversikt for alle kategoriene fra datamaterialet som ble samlet inn, og videre brukt for videre statistiske analyser.

4.2.1 Pasientinformasjon og operasjonsdato

Alder og kjønn ble hentet fra journal i DIPS ved hjelp av personnummeret som var registrert. Operasjonsdato ble hentet fra pasientlisten.

4.2.2 Diagnose og kirurgiske prosedyrer

Informasjonen om kirurgiske prosedyrer ble hentet ut fra DIPS-dokumentene som ble kalt «operasjonsprosedyrenotat» og «IONM-notat». Informasjon om pasientens diagnose ble hentet ut fra «postoperativ patologisk epikrise».

4.2.3 Pre- og postoperativ laryngoskopi

Informasjon om funn og konklusjon ved pre- og postoperativ laryngoskopi ble hentet fra dokumentet «poliklinisk epikrise» eller «tilsynsnotat» skrevet av l øre-nese-hals-lege.

4.2.4 Amplitudeverdier ved IONM

Informasjon om amplitudeverdiene til nervus vagus, herunder initial baseline (V1) og restimulering (V2), ble samlet inn. Denne informasjonen var å finne i dokumentet «NIM» (synonym for IONM) i DIPS. Prosentvis amplitudeendring fra initial baseline til restimulering har prosjektet for enkelhetsskyld valgt å kalle «V2%», og en adekvat restimuleringsverdi vil derfor defineres som $V2 \geq 50\%$ ihht. INMSG. En inadekvat restimuleringsverdi vil derfor defineres som $V2\%$ er $< 50\%$. En egen kolonne for $V2\%$ ble dannet i excelfilen, hvor Excel automatisk regnet om hvor mange prosent av initial baseline (V1) restimuleringsverdien (V2) utgjorde. For eksempel hvis V1 ha en stimulansverdi på $1000 \mu\text{V}$, mens V2 en stimulansverdi på $800 \mu\text{V}$, vil $V2\%$ være 80% . $V2\%$ -verdien sier altså mer om forholdet mellom V1 og V2 for hver nerve, og er derfor i større grad sammenliknbar med de resterende nervene i datasettet enn hva en spesifikk amplitudeverdi vil være.

I operasjonsbeskrivelsene var IONM lagt inn som prosedyrekode hos 334 av 366 nerver (91%), men bare 225 (61% av 366) hadde et «NIM-dokument» med fullstendige amplitudeverdier lagret i journalen. De pasienter hvor det ikke forelå fullstendig dokumentasjon på amplitudeverdiene hadde av og til kirurgen kommentert i operasjonsprosedyrebeskrivelser. Eksempler på kommentarer kunne være «adekvat signalverdi», «godt signal», «noe signaltap, men antar dette er forårsaket av forflytning av proben». Andre ganger var det beskrevet at det hadde blitt feil med lagringen av verdiene peroperativ, tekniske problemer med IONM-prosedyren peroperativ hadde oppstått (for eksempel at proben hadde løsnet eller forflyttet seg), eller at de ikke fikk utstyret til å virke. Videre analyser som inkluderte IONM inkluderte derfor kun de nervene hvor det var dokumentert konkrete amplitudeverdier i journalen til pasienten.

4.2.5 Omgjøring av datasett fra pasienter til nerver

De statistiske analysene ble bestemt at skulle gjennomføres på nervenivå, ikke på pasientnivå. Dette for å kunne undersøke én enkelt nerve isolert sett, som i litteraturen ofte benevnes som nerver utsatt for risiko (NUR), uavhengig av kontralateral nerve. Datasettet ble derfor omgjort fra pasienter til nerver, hvor hver enkelt nerve i datasettet da opptrer uavhengig av kontralateral nerve. Noen pasienter har bidratt med én nerve, andre med to, avhengig av om de har operert på én eller begge sider av halsen. De fleste andre liknende studier har også benyttet nervenivå i sine analyser, eksempelvis Dralle et. al. (10).

4.3 Frekvensanalyser

Det ble gjort frekvensanalyser på både pasienter og nerver i SPSS på alle kategoriske variabler i datafilen.

For de statistiske analysene ble programvaren SPSS versjon 28.0 benyttet. Alle tester var to-halet med et signifikansnivå hvor p-verdien er mindre enn 5 % ($p < 0,05$)

4.4 Analyse av diagnostiske testegenskaper ved IONM

Får å vurdere hvorvidt IONM er et tilstrekkelig diagnostisk verktøy for stemmebåndsaffeksjon postoperativt er det hensiktsmessig å vurdere om funnene ved IONM samsvarer med det man finner ved postoperativ laryngoskopi. Dette kan gjøres gjennom å regne ut IONMs diagnostiske testegenskaper, der IONM er testen og postoperativ laryngoskopi er «fasiten».

I analysen av IONM sine diagnostiske testegenskaper ble 149 av alle 366 nerver inkludert, Inklusjonskriteriene var at de måtte ha blitt funksjonsundersøkt med både IONM postoperativ laryngoskopi, og ikke hadde nedsatt stemmebåndsfunksjon ved preoperativ laryngoskopi. Av de totalt 217 ekskluderte nervene utgjorde 75 av disse nerver som hadde manglende dokumentasjon av amplitudeverdier i journalen, 141 hvor pasientene ikke hadde gjennomført postoperativ laryngoskopi og én nerve som hadde fått diagnostisert stemmebåndsparese preoperativt. For å få en oversikt over pasienter og nerver i utvalget kan man se flytskjemaet i figur 2.

I disse analysene ble det videre kun brukt amplitudeverdiene til nervus vagus. Rekurrensnervens amplitudeverdier var i utgangspunktet også samlet inn under datainnsamlingsperioden, men likevel ikke brukt videre i prosjektet. Årsaken til dette er at nervus vagus er proksimalt for rekurrens, og et signaltap i vagus vil også gi signaltap i rekurrens, men ikke motsatt (1, 3). Ved signaltap i nervus vagus kan man derfor være sikker på at hele forløpet til nervus rekurrens også er affisert. Tallene fra nervus vagus er også derfor mer sammenliknbare oppimot andre nerver, som kan ha blitt stimulert på ulike lokalisasjoner av nervus rekurrens, men hvor amplitudeverdier fra nervus vagus sikrer kjennskap til hele rekurrens forløp.

4.4.1 Variabelen V2% som testmarkør – plassert i fire ulike testkategorier

For å kunne vurdere IONM som test er det nødvendig å definere hva som er positivt og negativt testresultat. Som nevnt tidligere definerer INMSG en restimuleringsverdi som adekvat hvis $V2 \geq 50\%$ av $V1$. For å få et inntrykk av hvor mye testen varierer ble det testet ut ble alle fire ulike definisjoner på positiv og negativ test, satt inn i fire testkategorier. Testkategoriene er skissert i tekstboksen under.

Fire ulike testkategorier:

Negativ test (adekvat signal): Positiv test (inadekvat signal):

Testkategori 1	Ikke LOS	LOS
Testkategori 2	$V2 \geq 30\%$ av $V1$	$V2 < 30\%$ av $V1$
Testkategori 3	$V2 \geq 50\%$ av $V1$	$V2 < 50\%$ av $V1$
Testkategori 4	$V2 \geq 70\%$ av $V1$	$V2 < 70\%$ av $V1$

Det ble deretter laget fire krysstabeller over de fire ulike testkategoriene. Beskrivelse over rad og kolonne følger;

- Raden representerte nerver plassert inn i en testkategori, hvor V2% enten passet inn i negativ test eller positiv test.
- Kolonnen representerte funn ved postoperativ laryngoskopi (normal, parese eller paralyse)

Validiteten av IONM ble definert på lik måte som studien til Dralle et. al. Sanne positive ble definert som inadekvat signal og parese/paralyse ved postoperativ laryngoskopi. Falske positive ble definert som inadekvat signal uten parese/paralyse ved postoperativ laryngoskopi. Sanne negative ble definert som adekvat signal uten parese/paralyse ved postoperativ laryngoskopi. Falske negative ble definert som adekvat signal og parese/paralyse ved postoperativ laryngoskopi.

Når krysstabellene ble laget kunne man enkelt manuelt regne ut sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV manuelt. Det ble i tillegg gjort en ROC-analyse for å finne den grenseverdien ROC-analysen anslo som best mulig, altså den som gir flest sanne positive og færrest falske

positive ved prediksjon av stemmebåndsaffectsjon. Både utregningene av de diagnostiske testegenskapene og ROC-analysen skilte mellom funn som viste stemmebåndsparese og stemmebåndsparalyse ved postoperativ laryngoskopi. I tillegg til disse to ble det også regnet ut de diagnostiske testegenskapene for stemmebåndsaffectsjon sett under ett.

4.4.2 ROC-analyse av V2% som kontinuerlig variabel

Ettersom V2%, som i avsnittet over er analysert ved bruk av kategoriske variabler, i utgangspunktet er en kontinuerlig skala over restimuleringsverdiens endring i prosent fra initial baseline, var det hensiktsmessig å også framstille denne variabelen i en ROC-kurve. ROC-kurven kan bidra til å gi mer informasjon om IONM som test. Det ble derfor gjort en ROC-analyse over verdiene for V2% oppimot resultat ved postoperativ laryngoskopi både ved stemmebåndsparese og stemmebåndsparalyse.

4.5 Identifisering av risikofaktorer for stemmebåndsaffectsjon

4.5.1 Multipl logistisk regresjonsanalyse

For å kunne identifisere risikofaktorer for stemmebåndsaffectsjon ble det gjort en multipl logistisk regresjonsanalyse, med uavhengige kategoriske variabler og en avhengig kategorisk variabel med to kategorier.

For denne analysen skilles det ikke mellom pareser og paralyser, begrunnet i at alle med stemmebåndsaffectsjon uansett om det er parese eller paralyse i all hovedsak undersøkes med postoperativ laryngoskopi, og derfor mest interessant å vite risikofaktorer for stemmebåndsaffectsjon generelt.

Avhengig variabel ble satt til å være stemmebåndsaffectsjon ved postoperativ laryngoskopi. De uavhengige kategoriske variablene var alder over eller under 55 år, kjønn (kvinne eller mann), tidligere gjennomført halskirurgi (ja eller nei), cancer eller ikke cancer, uni- eller bilateral kirurgi, reseksjon av sentrale og laterale lymfeknuter (ja eller nei), om initial baseline var adekvat eller inadekvat, samt hvorvidt V2% var under 50 %.

For denne analysen ble 213 nerver inkludert. Disse innfridde inkluderingskriteriene for enten å ha en negativ preoperativ laryngoskopi eller en adekvat V1 peroperativt, samt å ha blitt funksjonsundersøkt med postoperativ laryngoskopi. Dette sikret at de nervene som ble analysert hadde adekvat rekurrensfunksjon ved operasjonsstart, samt et resultat ved postoperativ laryngoskopi som man kunne sammenlikne med. Tre nerver ble ekskludert

fordi de hadde diagnostisert preoperativ stemmebåndsaffeksjon, 13 nerver ble ekskludert fordi de hverken hadde gjort preoperativ laryngoskopi eller IONM, og 137 nerver ble ekskludert fordi de ikke hadde blitt funksjonsundersøkt postoperativ med laryngoskopi. Totalt ble 153 nerver ekskludert i analysen. Figur 2 viser et flytskjema med oversikt pasienter og nerver i utvalget, og kan gi bedre forståelse av inkluderte og ekskluderte nerver.

Analysen ble gjort i SPSS. Første del av analysen besto av en generell multippel logistisk regresjonsanalyse med de overnevnte variablene, og resultatene ble kalt «rå-verdier». Deretter ble det gjort en utvidet multippel logistisk regresjonsanalyse kun over de variablene som hadde statistisk signifikans ved første del av analyse, og resultatene ble kalt «justerte verdier».

4.5.2 Kjikvadrattest over utvalgte risikofaktorer

For å få en bedre oversikt over parene og paralyse i prosjektet ble dem ordnet rekkefølge i en tabell, tabell 2. Det ble da mer visuelt tydelig at det var noen variabler hvor en kategori hadde hyppigere frekvens enn den andre. Dette gjaldt i all hovedsak hvilken side som hadde stemmebåndsaffeksjon, hvor 19 av 29 nerver med stemmebåndsaffeksjon var venstresidige. I tillegg, når det gjaldt de 20 nervene med stemmebåndsaffeksjon som hadde fått IONM peroperativt hadde 8 av 9 paralyser LOS ved IONM, og at 7 av 13 LOS har en inadekvat initial baseline. Det var også 7 av 11 parene med en inadekvat initial baseline. På bakgrunn av nevnte tendenser ble det gjort en utvidet analyse med kjikvadrattest over de nevnte variablene, for å se om dette kunne fortelle oss om det er noen stor forskjell i hvilke nerver som får parese og paralyse, og om de visuelle funnene var statistisk signifikant.

Det ble brukt kjikvadrattesten «Pearsons Chi-Square». Det samme nerveutvalget som ved den multiple logistiske regresjonsanalyse ble brukt ved testing av postoperativ laryngoskopi ble oppimot «høyre- eller venstresidig nervus rekurrens». Ved de resterende kjikvadrattestene, som omhandlet inadekvat initial baseline og LOS, ble det samme utvalget som ved analyse av IONM sine diagnostiske testegenskaper brukt.

5 Resultater

5.1 Deskriptiv statistikk på pasient- og nervenivå

5.1.1 Antall pasienter og nerver, alder og kjønn

Totalt 265 pasienter ble operert i perioden 2018 og 2019. De 265 pasientene i utvalget hadde til sammen 366 nerver som var utsatt for risiko (NUR), hvorav 51 % var høyresidige og 49 % var venstresidige rekurrensnerver. 10 av nervene med stemmebåndsaffeksjon var høyresidige, og 19 var venstresidige. Gjennomsnittsalderen var 54 år. 79 % av de opererte var kvinner, og 21 % var menn. Det var ingen signifikant forskjell mellom hvilken side som ble operert, alder eller kjønn når de kom til hvem som fikk stemmebåndsaffeksjon postoperativt ved analyse av nervene gjennom logistisk regresjon, som i mer detalj er forklart senere i resultatdelen.

Inngående deskriptiv statistikk for pasientene i prosjektet er framstilt i tabell 3.

5.1.2 Tidligere halskirurgi

36 nerver var tilknyttet pasienter som tidligere hadde gjennomgått halskirurgi. Av disse var det 4 nerver med stemmebåndsaffeksjon postoperativt, hvorav 2 var pareser og 2 var paralyser. Tidligere halskirurgi hadde en signifikant økt risiko for stemmebåndsaffeksjon postoperativt, analysert gjennom den multiple logistiske regresjonsanalysen.

5.1.3 Cancer eller ikke cancer

Det var 115 nerver hvor pasienten hadde cancer, og 251 nerver hvor pasienten ikke hadde cancer. 14 av de med cancer hadde stemmebåndsaffeksjon postoperativt, hvorav 5 var pareser og 9 var paralyser. Det var ingen signifikant effekt på cancer eller ikke cancer for hvorvidt det ble diagnostisert stemmebåndsaffeksjon postoperativt, analysert gjennom den multiple logistiske regresjonsanalysen.

5.1.4 Uni- eller bilateral kirurgi

På nervenivå var det 53 % av nervene hvor kontralateral side også ble operert, mens 47 % hvor kun den ene siden ble operert. Hvorvidt operasjonen foregikk på en eller begge side var ikke signifikant relatert til stemmebåndsaffeksjon postoperativt, analysert gjennom den multiple logistiske regresjonsanalysen. Ved kjikvadrattest derimot var det en signifikant forskjell mellom de ulike sidene.

5.1.5 Postoperativ laryngoskopi

Av 366 nerver var det 229 (63 %) som var funksjonsundersøkt med postoperativ laryngoskopi. Av disse 229 nervene hadde 200 stykker normal stemmebåndsfunksjon og 29 hadde stemmebåndsaffectsjon. Tabell 2 viser en oversikt over alle de 29 stemmebåndsaffectsjonene registrert ved postoperativ laryngoskopi, samt annen informasjon knyttet til disse nervene. 20 av disse nervene hadde fått IONM preoperativt, og tabellen viser derfor ved disse også verdi av V2% og om baseline var adekvat eller inadekvat. Av disse 29 var det 14 (3,8 %) nerver som hadde parese og 15 (4 %) hadde paralyse. Prevalensen av stemmebåndsaffectsjon i dette prosjektet er derfor 12,6 % (29 av 229 nerver).

5.2 Diagnostiske testegenskaper ved IONM

Av 366 nerver totalt var det 227 (62 %) som hadde amplitudeverdier dokumentert i journalen. Av de 227 nervene monitorert med IONM peroperativt kunne 149 av disse brukes i videre analyser av diagnostiske testegenskaper ved IONM. Resten måtte ekskluderes da de ikke hadde blitt funksjonsundersøkt med postoperativ laryngoskopi. For å analysere og videre vurdere IONM som test ble det sett på ulike amplitudeverdier.

Figur 3 illustrerer fordelingen av alle de 149 nervers V2% (fordelt inn i kategoriene 0-25 %, 25-50 %, 50-75%, 75-100%, 100-125 % og alle > 125 %. X-aksen representerer nervens V2%, mens Y-aksen representerer antall nerver. Fargene skiller mellom de tre ulike resultatene ved postoperativ laryngoskopi, herav normal stemmebåndsfunksjon, stemmebåndsparalyse og stemmebåndsparese. Normal stemmebåndsaffectsjon har V2% - verdier jevnt fordelt i alle kategoriene, men flest i kategoriene 50-75 % og 75-100 %. Det er også flere med en V2% over 100%, noe som betyr at flere nerver har en bedre amplitudeverdi ved restimulering enn initial baseline. Det er få nerver med stemmebåndsaffectsjon som har en V2% i kategoriene over 0-25 %.

5.2.1.1 Krysstabeller ved ulike grenseverdier

Det var totalt 20 av de inkluderte nervene som fikk funksjonstap, hvor 11 var parese og 9 paralyse. Alle paralsene, unntatt 1, er sann positiv i alle krysstabellene, og at alle 8 sanne positive paralyser har hatt LOS ved IONM peroperativt. Den nerven som ikke er sann positiv ved IONM har i journalen blitt beskrevet av ØNH-lege med følgende ord; «*Venstresidig recurrensparese, ingen bevegelse ve. Side. Utover dette normale forhold. Kontroll om 3 mnd. Normal stemme etter et par uker. Paresen ble sannsynligvis utløst av ødem på nerven.*».

Dette kalles et falsk negativt resultat. Deteksjon av pareser ved IONM varierer avhengig av hvilken grenseverdi som er satt. Ved LOS er 6 av 11 pareser sann positiv, mens ved høyere grenseverdier blir det færre sanne positive.

Krysstabellene i tabell 4 er en oversikt over hvilke nerver som har en V2% over eller under satt grenseverdi, og om disse ved funksjonsundersøkelse med postoperativ laryngoskopi, resulterte i normal stemmebåndsfunksjon, stemmebåndsparese eller -paralyse.

5.2.1.2 Testegenskaper ved ulike testkategorier

Det ble gjort utregninger for sensitivitet, spesifisitet og positiv og negativ prediktiv verdi ved IONM for de ulike testkategoriene. Resultatet viser at hvis grenseverdien for positiv test øker, vil sensitiviteten øke mens spesifisiteten og PPV minke. NPV forholder seg relativt lik ved alle grenseverdiene. De nøyaktige verdiene for sensitivitet, spesifisitet og positiv og negativ prediktiv verdi er oppgitt i tabell 5. Det er et vidt spenn i resultatet for testegenskapene avhengig av hvilken grenseverdi og diagnose vi ser på. Spesifisiteten er lik ved alle diagnoser for den samme grenseverdien, men sensitiviteten varierer avhengig av diagnose. Tendensen viser seg å være at paralyse har høyest sensitivitet ved alle grenseverdier, mens parese er lavest, mens stemmebåndsaaffeksjon ligger midt mellom disse. PPV har ved samme grenseverdi høyest verdi ved stemmebåndsaaffeksjon, mens ved NPV er det stemmebåndsparalyse som har høyest verdi ved alle grenseverdier.

Alle ROC-analysen over de ulike testkategoriene for V2% har alle en signifikant AUC-verdi. Testkategori 1 hadde den høyeste AUC-verdien med 0,930 ($p < 0,05$), og økende grenseverdi viser jevnt synkende AUC-verdi. AUC er over 0,70 for alle grenseverdiene. AUC-verdiene er sammen med testegenskapene oppført i tabell 5, og i figur 4 er en ROC-kurve illustrert for å vise fordelingen ved de ulike testkategoriene, og forholdet mellom hver av dem. Stiplet gul linje representerer en referanselinje over en ikke-informativ test med AUC på 0,5. De ulike fargede linjene representerer de ulike testkategoriene, og man kan se at jo høyere grenseverdi, jo nærmere referanselinjen befinner testen seg.

5.2.1.3 ROC-analyse av V2% som kontinuerlig variabel

For å kunne få et dypere innblikk i fordelingen av IONM-resultatene ble det også gjort en ROC-analyse over V2% som en kontinuerlig variabel sett oppimot funnene ved postoperativ laryngoskopi. AUC-verdien for denne analysen var signifikant på 0.890 ($p < 0,05$). ROC-

kurven er illustrert i figur 5. Stiplet gul linje representerer en referanselinje over en ikke-informativ test med AUC på 0,5. Heltrukket oransje linje representerer fordelingen av V2%.

5.3 Identifikasjon av risikofaktorer for stemmebåndsaffeksjon

5.3.1 Multipel logistisk regresjonsanalyse

For å kunne vurdere hvilke risikofaktorer som var relatert til stemmebåndsaffeksjon ble det gjort en multipel logistisk regresjonsanalyse av flere innsamlede variabler. Totalt 213 nerver ble inkludert for denne analysen, og dette var nerver som hadde adekvat rekurrensfunksjon ved oppstart av operasjonen, det vil si enten tilfredsstillende preoperativ laryngoskopi eller IONM, samt fått en funksjonsundersøkelse postoperativt med laryngoskopi. Analysen kunne vise hver enkelt risikofaktors innvirkning på funn ved postoperativ laryngoskopi.

Signifikante risikofaktorer var tidligere halskirurgi, en inadekvat initial baseline og V2% < 50 % ved IONM ($p < 0,05$). V2% < 50 % hadde høyest Wald-verdi (18,023) av alle uavhengige variablene, samt en odds ratio (OR) på 20,5. En inadekvat initial baseline hadde den nest høyeste Wald-verdien (7,438). De øvrige uavhengige variablene hadde ingen signifikant effekt på stemmebåndsparese postoperativt. I tabell 6 kan man se en oversikt over rå-verdier og justerte verdier for resultatet av alle de uavhengige variablene.

5.3.2 Kjikvadrattest over utvalgte risikofaktorer

Det ble utført «Peasons chi square test» av utvalgte variabler. Analysene viste at det er signifikant økt risiko for stemmebåndsaffeksjon på venstre kontra høyre nervus rekurrens. En inadekvat initial baseline er signifikant assosiert med stemmebåndsaffeksjon samlet sett og på stemmebåndsparese, men ikke når man ser på kun stemmebåndsparalyse. LOS var signifikant assosiert med både stemmebåndsaffeksjon, parese og paralyse. I tabell 7 kan man se en oversikt over de ulike kjikvadrattestene som ble gjort, og hvilken eksakt p-verdi hver av testene fikk.

6 Diskusjon

Resultatene av IONMs diagnostiske testegenskaper viser ulike tendenser. Jo høyere grenseverdi som settes for V2%, jo flere med stemmebåndsaffeksjon får positiv test (høyere sensitivitet), men færre uten stemmebåndsaffeksjon får negativt resultat (synkende spesifisitet). I tillegg vil det være færre tester som er sanne positive når det kontrolleres med postoperativ laryngoskopi (synkende PPV). NPV er stabilt høy på mellom 95-99 %.

Stemmebåndsaffeksjon som diagnose har generelt lavere sensitivitet enn stemmebåndsparese, men generelt bedre enn stemmebåndsparese. Stemmebåndsaffeksjon har også høyere PPV enn parese og paralyse ved alle grenseverdier. Spesifisiteten er lik ved alle diagnoser innenfor samme testkategori, hvorpå NPV varierer noe da det tar hensyn til det totale antallet, noe spesifisitetsberegningen ikke gjør.

Når det gjelder stemmebåndsparalyser så har dem lik, og relativt god sensitivitet, ved alle grenseverdier. 7 av 8 paralyser var detektert med IONM, og alle disse 7 hadde LOS. Den siste var ifølge journalen trolig paralytisk under laryngoskopi som følge av ødem langs nerven, som trolig har oppstått i etterkant av operasjon. Denne kalles derfor en falsk negativ. Spesifisiteten er svært høy, og det er få falske negative. Dette kan tyde på at deteksjon av paralyser sjelden har en patologisk reduksjon i V2%, men heller LOS, og at det ved LOS er høy sannsynlighet for at det vil foreligge en stemmebåndsaffeksjon postoperativt. Det er altså mye som peker mot at IONM et troverdig verktøy når LOS detekteres, og at det er et godt diagnostisk verktøy for stemmebåndspareser.

IONMs diagnostiske testegenskaper ved stemmebåndspareser er det ikke like sikre som for paralyser. Det foreligger en høy andel falske positive nervesignaltap ved grenseverdier hvor $V2\% > 30\%$. I de gjennomgåtte operatør-prosedyrebeskrivelsene i DIPS ble det ved noen tilfeller nevnt at mottakerproben hadde flyttet på seg underveis i operasjonen, og at operatør trodde dette kunne være årsaken til signaltapet. INMSG og Brauckhoff M lister også opp en rekke eksempler på faktorer som kan bidra til falske positive nervesignaltap (1, 3). Det nevnes blod eller fascie rundt nerven, bruk av nevromuskulær blokade peroperativt, peroperative tekniske feil og stemmebåndsparese med tidlig nevralt restitusjon som mulige årsaker til falske positive resultater. Dette er faktorer som er verdt å ha i bakhodet når man gjennomfører en postoperativ laryngoskopi på en pasient med helt fine IONM-verdier under operasjonen. Ved sammenlikning av PPV oppimot andre studier er det mest interessant å se på testkategori 3,

som har en grenseverdi som er anerkjent i guidelines allerede. PPV for denne testkategorien ligger mellom 19-34 %. INMSG rapporterer at ulike studier har stor variasjon i PPV enn NPV, alt fra 12 % til 88 % (1). Dralle et. al. refererer også til studier som samsvarer godt med INMSGs resultater (10). Brauckhoffs artikkel skriver at ved unormalt IONM-svar ($V2\% < 50\%$) vil ifølge PPV ligge på mellom 30 – 40 % (3). En variabel, og til tider lav verdi for PPV, er altså ikke nytt ved IONM som prosedyre.

NPV for IONM er generelt høy (95 – 99 %) uavhengig av diagnose eller testkategori. INMSG refererer til flere studier i sin metaanalyse, hvor NPV ligger på mellom 90 – 100 % (1, 10). Dralle et. al og Schneider et. al viser også til liknende verdier (10, 15). NPV ved dette prosjektet samsvarer altså godt med andre studiers resultater. Det er, selv om NPV er høy, likevel noen falske negative. Mulige årsaker til falske negative kan variere. INMSG omtaler blant annet stimulering distalt for skadd nervesegment, ved skade som inntreffer senere enn restimulering er gjort, forsinket nevropraksi grunnet postoperative ødemer rundt nerven eller en stemmebåndsdysfunksjon som omhandler ikke-nevralt problemstillinger (1). Ettersom NPV i dette prosjektet er så og si lik ved alle testkategorier, er det vanskelig å avgjøre hvilken test som er best med tanke på færrest mulig falske negative. Vi kan likevel si at ved $V2 \geq 70\%$ av $V1$, ettersom dette er den høyeste grenseverdien, vil en postoperativ laryngoskopi sjelden medføre endret diagnose. En postoperativ laryngoskopi vil likevel i disse tilfellene fremdeles være hensiktsmessig, dersom det er behov for full oversikt over komplikasjoner i etterkant av operasjonen.

Når det kommer til hvilken testkategori som kommer best ut i analysen kan det være en fordel å se på både diagnostiske testeegenskaper sammen med AUC-verdien ved ROC-kurven. Testkategori 2 har best AUC-verdi på 0,877, noe som boken «Applied logistic regression» på s. 177 defineres som god (16), og det er i dette prosjektet denne kategorien undersøkte som gir flest sanne positive og færrest falske positive av de fire som er testet i dette prosjektet. Det er 2 flere paireser som er falsk negativ ved $V2\% < 50\%$ kontra $V2\% < 70\%$. Likevel, i den multiple logistiske regresjonsanalysen var $V2\% < 50\%$ signifikant relatert til stemmebåndsaffectasjon. I tillegg, som nevnt tidligere i oppgaven, baserer INMSG seg på denne grenseverdien i sine retningslinjer, som igjen er basert på store metaanalyser av ulike studier. Det kan derfor diskuteres om det er mest hensiktsmessig å likevel si at testkategori 3 er den beste når det kommer til veiledende grense for hva som defineres som patologisk eller adekvat signaltap fra $V1$ til $V2$.

I vurderingen av hvilke nerver som har økt risiko for stemmebåndsaffectsjon postoperativt var det hensiktsmessig å se på nervenens utgangspunkt ved operasjonsstart. I vår regresjonsanalyse var det tre signifikante risikofaktorer for postoperativ stemmebåndsaffectsjon; pasienter som tidligere har gjennomgått halskirurgi, inadekvat initial baseline og $V2\% < 50$ ved IONM. $V2\% < 50\%$ hadde høyest Wald-verdi av alle uavhengige variablene, samt en OR på 20,5 %. Denne hadde derfor i vår analyse høyest betydning av alle risikofaktorene som er analysert, for om pasienten vil få en stemmebåndsparese postoperativt. En inadekvat initial baseline hadde den nest høyeste Wald-verdien, og kan derfor anta at har nest mest å si, i denne analysen. Når det gjelder tidligere halskirurgi kan det tenkes at det vil være tilstedeværelse av arrvev, samt økt tendens til adherenser mellom vev og ulike strukturer, som øker risikoen for å skade nerven. Reoperasjoner har også i andre studier også vist seg å gi høyere risiko for stemmebåndsparese, og støtter dermed resultatet i dette prosjektet (10).

I den multiple logistiske regresjonsanalysen var inadekvat initial baseline en signifikant risikofaktor for stemmebåndsaffectsjon. Dette ble støttet av den utvidete kjikvadrattesten der en inadekvat initial baseline var signifikant assosiert med stemmebåndsaffectsjon samlet sett og på stemmebåndsparese, men ikke når man utelukkende så på stemmebåndsparalyse. Det er altså en gjenganger at de nervene som etter operasjonen diagnostiseres med parese ofte hadde en inadekvat initial baseline ved V1. Man kan spekulere i om skaden på nerven da allerede skjer ved disseksjon av vagus før stimulering av V1, og at det er dette som medfører paresen som man detekterer på postoperativ laryngoskopi senere. Hvorfor ikke en inadekvat initial baseline er assosiert med paralyse kan være fordi paralyse som regel skyldes total stans i nervesignaler, og ikke bare redusert nervesignal som ved pareser, og da ville ikke V1 vært inadekvat men heller ikke tilstedeværende ved de fleste anledninger. Uansett kan dette fortelle at de nervene som har en inadekvat initial baseline har høyere sannsynlighet for stemmebåndsaffectsjon, i all hovedsak parese, postoperativt.

Kjikvadrattesten undersøker sammenhengen mellom stemmebåndsaffectsjon og hvilken sides nerve som er utsatt for risiko. Testen viser at venstresidige nerver er signifikant assosiert med stemmebåndsaffectsjon. Dette samstemmer ikke ved funn gjort i regresjonsanalysen, hvor denne sammenhengen da ikke er signifikant. Det kan diskuteres hvor mye funnet ved kjikvadrattesten bør vektlegges over regresjonsanalysen. Ved kjikvadrat gjøres det en analyse på kun de to variablene som settes opp mot hverandre, og det tas ikke hensyn til andre

variabler i utvalget. Testen vil da undersøke om nullhypotesen stemmer, altså om det er snakk om ingen forskjell eller forskjell mellom de to selvstendige variablene. Multipl regressjon undersøker om det er en sammenheng mellom flere uavhengige variabler oppimot en avhengig variabel, og ser hvilke variabler som påvirker den avhengige i størst grad. Ettersom det i vårt utvalg er mange uavhengige variabler som vil kunne påvirke resultatet av den avhengige variabelen, og ettersom kjiqvadrat og regresjonsanalysen i dette tilfellet ikke samstemte, vil nok ikke kjiqvadratet kunne veie tungt nok for å kunne slutte en konklusjon. Hvorvidt hvilken side som er utsatt under operasjonen har noe å si for stemmebåndsaffeksjoner er derfor inkonklusivt i dette prosjektet. Det finnes tendenser som kan tyde på at venstre side av halsen kanskje kan ha økt risiko, men dette burde for framtiden utredes på nytt, gjerne med et ennå større antall deltakere i studien, for å få mer valide resultat.

Når det kommer prevalensen av stemmebåndsaffeksjon postoperativ kan denne kun basere utregningene på de 229 nerver som hadde blitt undersøkt med postoperativ laryngoskopi, hvor 29 av disse fikk stemmebåndsaffeksjon postoperativt, noe som utgjør 12,6 %. Hvis en antar at de resterende nervene ikke hadde hatt funn ved laryngoskopi ville prevalensen vært 8 % (29 av 366 nerver). Å sammenlikne prevalensen fra denne oppgaven oppimot andre studier har vært noe utfordrende, fordi andre studier som er gjennomgått ikke har angitt å skille mellom parese og paralyse, men bruker parese som begrep for alt. Det er heller ikke alle studier som har nerver hvor det er blitt gjort IONM på, men kun visuell identifisering av nerven (17). I studien til Dralle et al. hvor forbigående stemmebåndsparese hadde en prevalens 1,82 %, er IONM blitt gjort på alle nerver, men studien skiller likevel ikke mellom parese eller paralyse. Sammenliknet med denne er prevalensen i dette prosjektet høyere. Siden ikke alle de totalt 265 pasientene, av ulike grunner, fikk gjort postoperativ laryngoskopi, kan det ikke dras konklusjoner om de resterende 38 %, noe som er en svakhet med dette prosjektet. En kan anta, ut ifra hva andre publikasjoner, at prevalensen trolig ville blitt noe lavere om flere hadde gjennomført postoperativ laryngoskopi.

IONM ansees å være et godt supplement eller alternativ til laryngoskopi, som diagnostisk verktøy for stemmebåndsfunksjon, både pre- intra- og postoperativt (13, 14), samt som prognostisk verktøy ved diagnostisert stemmebåndsparese (1, 5, 10). Det kan, i motsetning til laryngoskopi, avklare nervens lokalisasjon og funksjon (1-3, 10, 13, 14). Dette ved å

lokalisere nerven, gi informasjon om hvilket segment av nerven en eventuell lesjon er lokalisert, og i hvor stor grad nerveledningen faktisk er påvirket (13). Disse faktorene kan også være viktige ved prognostisk predikering av nervens restitusjonspotensial. Den kan også si mer om når i operasjonen skaden trolig oppsto, og dermed også hvordan. Dette kan bidra til å identifisere hvilke svakheter som foreligger ved den kirurgiske teknikken, og dermed gjøre det enklere å forbedre den.

Ulempene ved IONM går hovedsakelig ut på måleusikkerhet eller metodisk usikkerhet. Uavhengig av nervens funksjon kan amplitudeverdien variere, avhengig av hvor man stimulerer nerven og mottakerprobens plassering. Ved stimulering av nerven benyttes 1,0 mA som standard. Hvis operatør opplever å ikke få et tilfredsstillende signalsvar kan hen måtte øke mengden til opptil maksimalt 2,0 mA. Stimuleringsverdien kan bli sterkere hvis man bruker mer strøm (mA). Det er ikke nødvendigvis brukt samme mengde mA ved hver operasjon eller ved ulike operasjoner, noe som kan påvirke tolkningen av amplitudeverdien. Plasseringen av mottakerproben vil også ha betydning for stimulansverdien. Hvis intralaryngeal mottakerprobe er plassert suboptimalt på en av nervene, kan den nærmeste nerven få høyere amplitude enn den som er lengst unna.

Det vil også være en viss heterogenitet på tvers av ulike sentre i når teknikken tas i bruk i løpet av operasjonen, hvilken type elektroder som tas i bruk, hvilke monitoreringssystemer som benyttes og hvorvidt det brukes standardiserte grenseverdier for stimulering, signaltap og tolkning av svarene (13, 14). Til tross for heterogenitet i utføring av prosedyren, har INMSG etablert klare retningslinjer som operatører kan bruke som veiledende, noe som bidrar til standardisering av metoden. I tillegg er heterogenitet et element i de fleste undersøkelser gjort av mennesker, og derfor ikke nødvendigvis et argument mot IONMs troverdighet.

For å kunne ta en beslutning omkring hvilke pasienter som skal få tilbud om en postoperativ laryngoskopi er det nødvendig å ha avklart formålet med undersøkelsen. Hvis formålet med laryngoskopi utelukkende er diagnostikk, er det hensiktsmessig å forsøke å etablere retningslinjer hvor man enes om indikasjoner for en slik undersøkelse. I tillegg tenker jeg har hvis en postoperativ laryngoskopi kun gjøres i diagnostisk hensikt og på indikasjon, er det nødvendig å ha diskutert konsekvensen av å utelate laryngoskopi på en falsk negativ IONM-kandidat. Laryngoskopi muliggjør, til forskjell fra IONM, en visuell vurdering av stemmebåndenes funksjon. Skopøren kan dermed uttale seg om graden av stemmebåndenes

bevegelighet, anslå prognose og rehabiliteringspotensiale, samt ha et sammenlikningsgrunnlag ved senere laryngoskopikontroll. Det er flere ulemper med forsinket eller manglende diagnostisering av stemmebåndsaffectasjon. Pasienten vil kunne risikere å gå glipp av behandling med logoped, miste viktig informasjon om sin medisinske tilstand, samt tape muligheten til en eventuell pasientskadeerstatning. Det å unnlate å gjøre IONM på pasienter utenfor høy risiko for stemmebåndsparese innebærer både fordeler og ulemper.

Hvis man, uavhengig av IONM-funn, velger å gjøre postoperativ laryngoskopi i statistisk øyemed, så er det hensiktsmessig å ha reflektert omkring de ulemper en slik undersøkelse kan medføre. Noen vil mene at man alltid bør ta vurderinger ut ifra pasientens beste, og at en postoperativ laryngoskopi på en pasient uten indikasjon ikke er etisk korrekt. Andre vil kunne mene at det er for pasientens beste å ha full kontroll over statistiske data ved endokrine halsoperasjoner, hvor laryngoskopi bidrar til dette. Som alle prosedyrer så krever også laryngoskopi ressurser i form av personell, utstyr og areal. Det er også ansett som et invasivt inngrep, som derfor alltid vil ha en viss komplikasjonsrisiko. Kampanjen Gjør kloke valg «er en kampanje som tar sikte på å redusere undersøkelser og behandling som pasienter ikke har nytte av og som i verste fall kan skade» (18). Et forslag til løsning kan være at de endokrine halskirurgene og ØNH-legene sammen drøfter hvem som skal få tilbud om postoperativ laryngoskopi.

Uavhengig av pre- eller peroperative risikofaktorer eller resultat ved IONM tenker jeg uansett det er naturlig at de pasienter som har symptomer på stemmebåndsparese postoperativ alltid burde få tilbud om laryngoskopi. Som en sikkerhet kan det være en fordel å informere de pasientene som man velger å ikke tilby postoperativ laryngoskopi, om å ta kontakt hvis de skulle oppleve symptomer på stemmebåndsparese etter utskrivelse.

Ettersom denne oppgaven er en retrospektiv studie kan en ikke påvirke hvilke data som er tilgjengelig for innsamling, noe man i større grad har mulighet til ved prospektive studier. For videre prosjekter kunne det vært interessant å undersøke hvorvidt andre kvantitative parametere, som latenstid og stimuluslokalisasjon, ved IONM kan fortelle oss mer om risiko for stemmebåndsaffectasjon.

7 Konklusjon

Dette prosjektet har undersøkt hvorvidt IONM kan være et troverdig diagnostisk verktøy for stemmebåndsaffectasjon. Det er kartlagt pre- og peroperative risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon. Resultatet er ment å kunne gi kirurgen mer informasjon om IONM som diagnostisk verktøy for stemmebåndsfunksjon, samt et bedre beslutningsgrunnlag i vurderingen av hvilke pasienter som trenger postoperativ laryngoskopi.

Resultatene i prosjektet viser at IONM er en god test når det kommer til deteksjon av paralyser. LOS under en operasjon medfører høy sannsynlighet for stemmebåndsparyse postoperativt. IONMs testegenskaper når det kommer til deteksjon av pareser er ikke like god, ettersom det er større risiko for falske positive og negative funn. IONM fungerer godt når det kommer til å forsikre seg om at nerven fungerer adekvat, dette gjelder hovedsakelig i de tilfellene hvor $V2\% \geq 70\%$. En inadekvat initial baseline og $V2\% < 50\%$, og pasienter som tidligere har gjennomgått endokrin halskirurgi har økt risiko for stemmebåndsaffectasjon postoperativt.

Når det kommer til hvem som bør få tilbud om postoperativ laryngoskopi vil være avhengig av formålet med undersøkelsen. Hvis man ønsker komplett statistisk oversikt over hvordan det går med pasientene, må man skoperer alle. Skal man ha en diagnostisk test som kun gjøres på indikasjon hos de med økt risiko for stemmebåndsaffectasjon kan overnevnte funn være veiledende til denne beslutningen.

8 Referanseliste

1. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, Wu CW, Barczynski M, Chiang FY, et al. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope*. 2018;128(S3):S1-S17.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen [Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/skjoldbruskkjertelkreft/behandling-ved-lokalisert-thyroideacarcinom/kirurgisk-behandling>].
3. M B. Intraoperativ nervestimulering av nervus laryngeus recurrens ved thyreoidea kirurgi. *Kirurgen*. 2010.
4. Kartal K, Aygun N, Celayir MF, Besler E, Citgez B, Isgor A, et al. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery: An Efficient Tool to Avoid Bilateral Vocal Cord Palsy. *Ear, nose, & throat journal*. 2020:14556132090632.
5. C WAJS. Unilateral Vocal Cord Paralysis: National Center for Biotechnology Information; [oppdatert 11.08.2020. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535420/>].
6. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):624-9.
7. 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.
8. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg*. 2009;96(3):240-6.
9. Brauckhoff K, Vik R, Sandvik L, Heimdal J-H, Aas T, Biermann M, et al. Impact of EMG Changes in Continuous Vagal Nerve Monitoring in High-Risk Endocrine Neck Surgery. *World J Surg*. 2015;40(3):672-80.
10. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A, the German ISG. Intraoperative Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery. *World Journal of Surgery*. 2008;32(7):1358-66.
11. Chiang F-Y, Wang L-F, Huang Y-F, Lee K-W, Kuo W-R. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery*. 2005;137(3):342-7.
12. K B. Intraoperativ nervemonitoring ved thyreoideakirurgi. *Kirurgen*. 2016.
13. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International standards guideline statement. *Laryngoscope*. 2011;121(S1):S1-S16.
14. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, Phelan E, Thanh PN, Bucher M, et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck*. 2013;35(11):1591-8.
15. Schneider R, Randolph G, Dionigi G, Barczyński M, Chiang F-Y, Triponez F, et al. Prospective study of vocal fold function after loss of the neuromonitoring signal in thyroid surgery: The International Neural Monitoring Study Group's POLT study. *The Laryngoscope*. 2016;126(5):1260-6.
16. Hosmer DW LS, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. utg. New Jersey John Wiley and Sons, Inc., Hoboken; 2013. 305 s.
17. 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.

18. Legeforening DN. Gjør Kloke Valg.

9 Tabeller og figurer

Tabeller:

Tabell 1: Oversikt over innsamlet data og variabler for statistiske analyser	30
Tabell 2: Oversikt over pareser og paralyser hos alle nerver utsatt for risiko i prosjektet.....	31
Tabell 3: Deskriptiv statistikk over pasienter i prosjektet.....	31
Tabell 4: Krysstabell over grenseverdier for inadekvat V2% og postoperativ laryngoskopi ..	32
Tabell 5: Diagnostiske testegenskaper til IONM ved de fire ulike testkategoriene	32
Tabell 6: Rå-verdier og justerte verdier ved multippel logistisk regresjon over risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon.....	33
Tabell 7: Pearsons kjikvadrattest over utvalgte risikofaktorer for stemmebåndsaffectasjon ved postoperativ laryngoskopi	33

Figurer:

Figur 1: Utdrag fra "NIM-notat" i DIPS	34
Figur 2: Flytskjema over inkluderte og ekskluderte pasienter og nerver	34
Figur 3: Stolpediagram over funn ved postoperativ laryngoskopi på de 149 nerver som er inkluderte i IONM-analysen.....	35
Figur 4: ROC-kurve over de fire ulike grenseverdiene for V2%	35
Figur 5: ROC-kurve over V2% som kontinuerlig skala.....	36
Figur 6: Venstre - Operatørene Amund og Vegard stimulerer nervus vagus (V1)	36
Figur 7: Høyre - Amplitudeverdiene vises på computerskjermen «NIM-Response 3.0».....	36

9.1 Tabeller

Innsamlet datamateriale	Innsamlet data ble omgjort til følgende kategoriske variabler	Kategorier
Alder	Over eller under 55 år	0 = Under 55 år 1 = Over 55 år
Kjønn	Kvinne/mann	1 = Kvinne 2 = Mann
Diagnose	Ikke cancer / cancer	0 = Ikke cancer 1 = Cancer
Kirurgi	Typen kirurgi; herav thyroidektomi, parathyroidektomi og om den var uni / bilateral kirurgi	0 = Unilateral 1 = Bilateral
	Høyre / venstre side	1 = Høyre 2 = Venstre
	Disseksjon av sentrale lymfeknuter	0 = Ingen disseksjon 1 = Disseksjon
	Disseksjon av laterale lymfeknuter	0 = Ingen disseksjon 1 = Disseksjon
Preoperativ laryngoskopi	Gjort preoperativ laryngoskopi	0 = Ikke gjort 1 = Gjort
	Funn	0 = Ingen stemmebåndsparese/paralyse 1 = Stemmebåndsparese / paralyse
IONM-verdier	LV1*	
	LV2*	
	RV1*	
	RV2*	
	V2%*	
	LOS	0 = Ikke LOS 1 = LOS
	V2% ≥ / < 30 %	0 = V2% ≥ 30 % 1 = V2% < 30 %
	V2% ≥ / < 50 %	0 = V2% ≥ 50 % 1 = V2% < 50 %
	V2% ≥ / < 70 %	0 = V2% ≥ 70 % 1 = V2% < 70 %
Postoperativ laryngoskopi	Gjort postoperativ laryngoskopi	0 = Ikke gjort 1 = Gjort
	Funn	0 = Ingen stemmebåndsparese/paralyse 1 = Stemmebåndsparese / paralyse
	Skille mellom parese og paralyse	0 = Normal 1 = Parese 2 = Paralyse

* Kontinuerlige variabler. Resten er kategoriske variabler

Tabell 1: Oversikt over innsamlet data og variabler for statistiske analyser

Nerver med IONM		Postoperativ laryngoskopi:	
		Parese	Paralyse
Høyre eller venstre nervus recurrens utsatt for risiko	Høyresidig	2	3
	Venstresidig	9	6
Initial baseline	> 500 μ V	4	4
	< 500 μ V	7	5
V2%	\geq 50 %	4	1
	< 50 %	2	0
	LOS	5	8
Totalt		11	9
Nerver uten IONM		Postoperativ laryngoskopi:	
		Parese	Paralyse
Høyre eller venstre nervus recurrens utsatt for risiko	Høyresidig	2	3
	Venstresidig	1	3
Totalt		3	6

Tabell 2: Oversikt over pareser og paralyser hos alle nerver utsatt for risiko i prosjektet

Kategorier		Antall	Prosent
Antall pasienter		265	100 %
Kjønn	Kvinner	209	79 %
	Menn	56	21 %
Alder	Over 55 år	129	
	Under 55 år	136	
	Gjennomsnittsalder	54 år	
Diagnosegruppe	Kreft	82	31 %
	Ikke-toksiske knuter og struma	104	39 %
	Graves	34	13 %
	Tyrotoksikoser uten Graves	6	2 %
	Hypotyreose	4	1,5 %
	Primær hyperparathyroidisme	36	13,5 %

Tabell 3: Deskriptiv statistikk over pasienter i prosjektet

Ikke LOS / LOS						V2% ≥ / < 30 %							
Count		Postoperativ laryngoskopi				Totalt	Count		Postoperativ laryngoskopi				Totalt
		Normal	Parese	Paralyse					Normal	Parese	Paralyse		
IONM	Ikke LOS	128	6	1	135	IONM	V2% ≥ 30 %	117	4	1	122		
	LOS	1	5	8	14		V2% < 30 %	12	7	8	27		
Totalt		129	11	9	149	Totalt		129	11	9	149		

V2 % ≥ / < 50 %						V2 % ≥ / < 70 %							
Count		Postoperativ laryngoskopi				Totalt	Count		Postoperativ laryngoskopi				Totalt
		Normal	Parese	Paralyse					Normal	Parese	Paralyse		
IONM	V2% ≥ 50 %	100	4	1	105	IONM	V2 % ≥ 70 %	76	2	1	79		
	V2% < 50 %	29	7	8	44		V2% < 70 %	53	9	8	70		
Totalt		129	11	9	149	Totalt		129	11	9	149		

Tabell 4: Krysstabell over grenseverdier for inadekvat V2% og postoperativ laryngoskopi

	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV	AUC-verdi
Testkategori 1					0.923
<u>Grenseverdi:</u> Ikke LOS/ LOS					(p<0,05)
Stemmebåndsparese	0,45	0,99	0,83	0,95	
Stemmebåndsparalyse	0,88	0,99	0,88	0,99	
Stemmebåndsaaffeksjon	0,65	0,99	0,93	0,95	
Testkategori 2					0.877
<u>Grenseverdi:</u> V2 ≥ / < 30 % av V1					(p<0,05)
Stemmebåndsparese	0,64	0,91	0,37	0,97	
Stemmebåndsparalyse	0,88	0,91	0,40	0,99	
Stemmebåndsaaffeksjon	0,75	0,91	0,55	0,96	
Testkategori 3					0.816
<u>Grenseverdi:</u> V2 ≥ / < 50 % av V1					(p<0,05)
Stemmebåndsparese	0,64	0,77	0,19	0,96	
Stemmebåndsparalyse	0,88	0,77	0,22	0,99	
Stemmebåndsaaffeksjon	0,75	0,77	0,34	0,95	
Testkategori 4					0.723
<u>Grenseverdi:</u> V2 ≥ / < 70 % av V1					(p<0,05)
Stemmebåndsparese	0,82	0,59	0,14	0,97	
Stemmebåndsparalyse	0,88	0,59	0,13	0,99	
Stemmebåndsaaffeksjon	0,85	0,59	0,24	0,96	
V2% (kontinuerlig variabel)					0.890
					(p<0,05)

Tabell 5: Diagnostiske testegenskaper til IONM ved de fire ulike testkategoriene

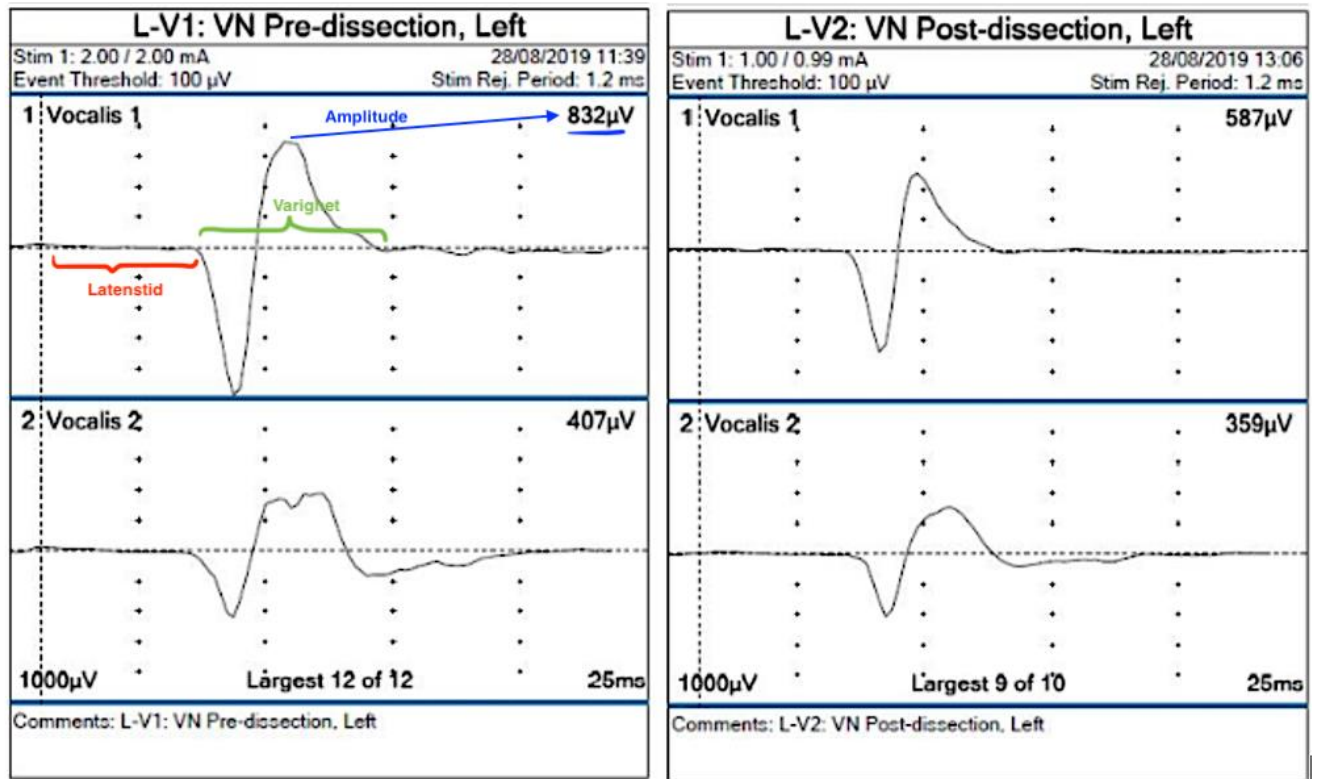
	Rå-verdier				Justerte verdier		
	Wald	p-verdi	OR	KI (95%)	OR	p-verdi	KI (95%)
Over / Under 55 år	0.383	0.536	1.499	0.415-5.410			
Kjønn	3.422	0.064	0.180	0.029-1.108	0.258	0.074	0.058-1.141
Tidligere halskirurgi	4.368	0.037	8.184	58-769	8.139	0.026	1.282-51.686
Cancer / ikke cancer	0.653	0.419	1.744	0.452-6.725			
Uni- eller bilateral kirurgi	0.726	0.394	0.569	0.155-2.083			
LK sentralt	0.000	0.999	0.000	0.000			
LK lateralt	0.000	0.999	3,4 ⁹	0.000			
Høyre/ venstre n. recurrens	2.515	0.113	3.318	10.754-4.607			
Baseline < 500 µV	7.438	0.006	8.134	1.803-36.688	9.464	<0.001	2.505-35.759
V2% < 50 %	18.023	<0.001	20.538	5.088-82.896	17.088	<0.001	4.630-63.075

Tabell 6: Rå-verdier og justerte verdier ved multipel logistisk regresjon over risikofaktorer for stemmebåndsaffeksjon

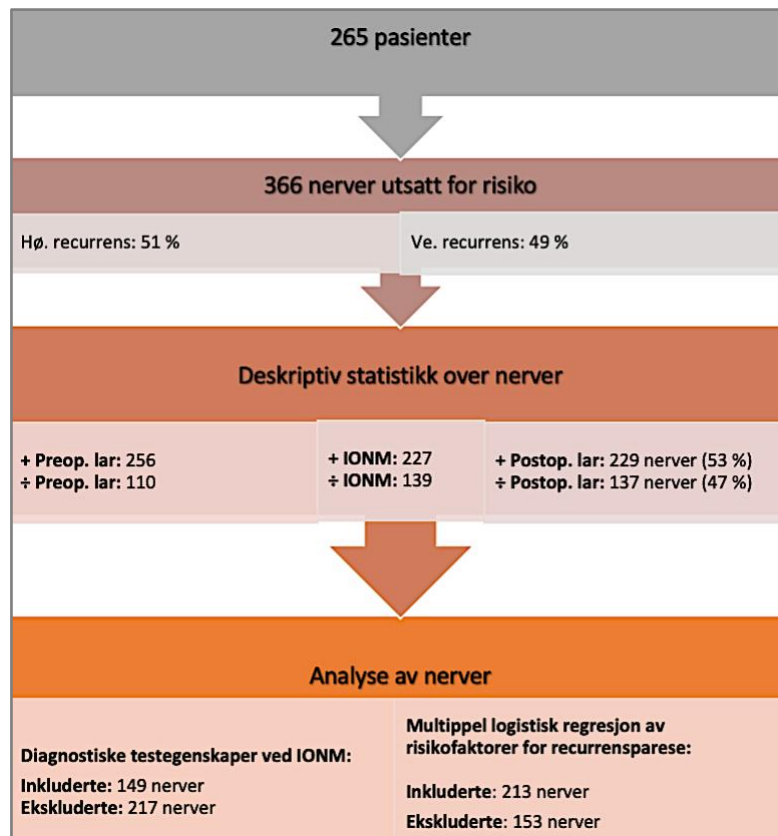
Testvariabler		n	p-verdi ved Pearson's Chi-Square
Stemmebåndsaffeksjon	Høyre eller venstre nervus recurrens	213	$p = 0.025 (p < 0.05)$
	Inadekvat initial baseline	149	$p = 0.004 (p < 0.05)$
	LOS	149	$p < 0.001$
Stemmebåndsparese	Høyre eller venstre nervus recurrens	213	$p = 0,101$
	Inadekvat initial baseline	149	$p = 0.020 (p < 0.05)$
	LOS	149	$p < 0.001$
Stemmebåndsparalyse	Høyre eller venstre nervus recurrens	213	$p = 0,157$
	Inadekvat initial baseline	149	$p = 0.122$
	LOS	149	$p < 0.001$

Tabell 7: Pearsons kjiqvadrattest over utvalgte risikofaktorer for stemmebåndsaffeksjon ved postoperativ laryngoskopi

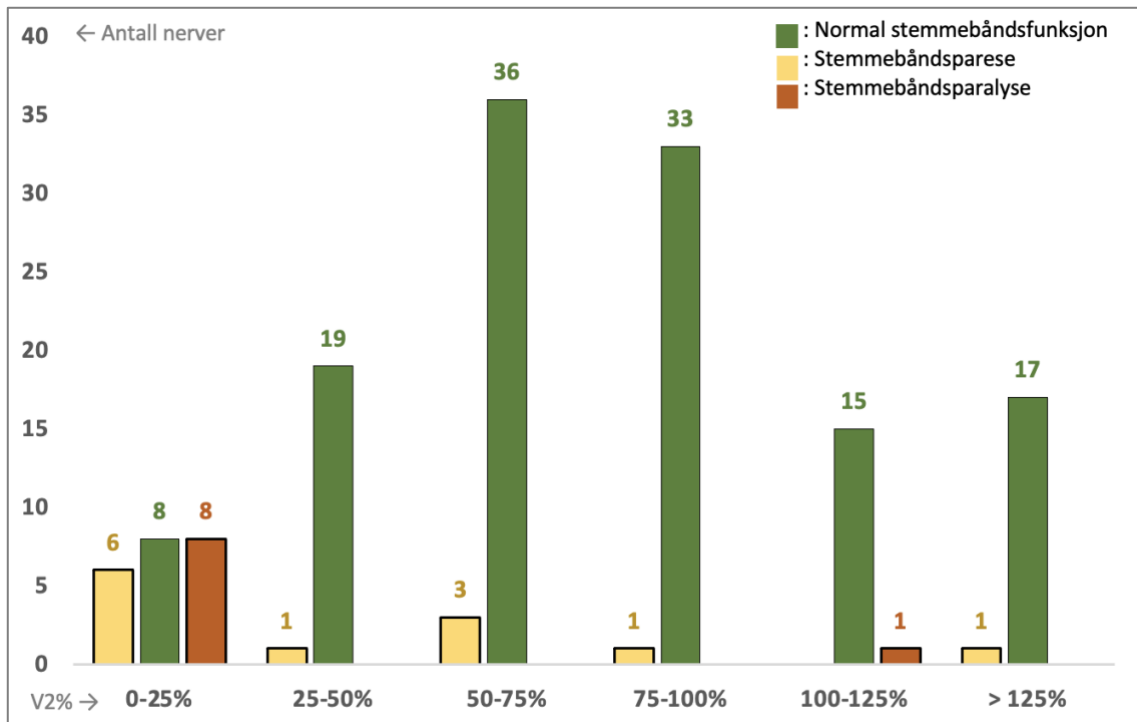
9.2 Figurer



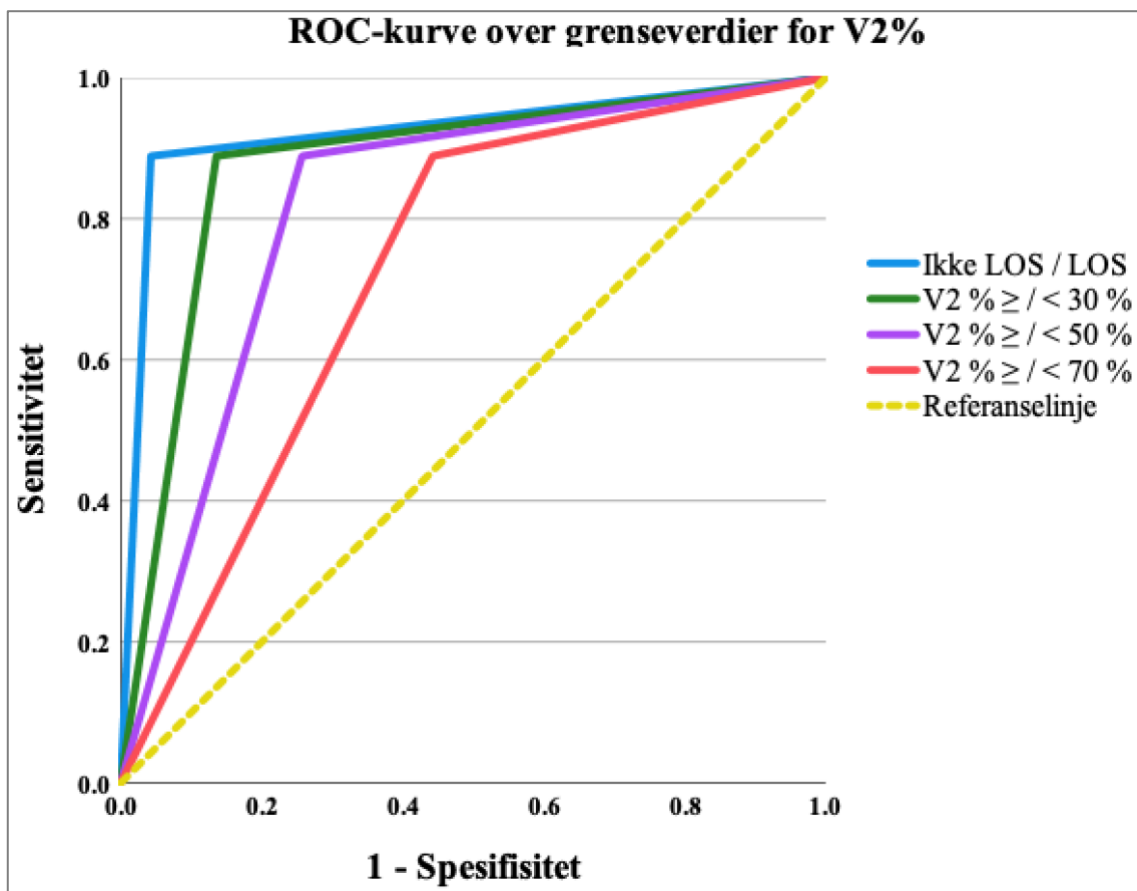
Figur 1: Utdrag fra "NIM-notat" i DIPS



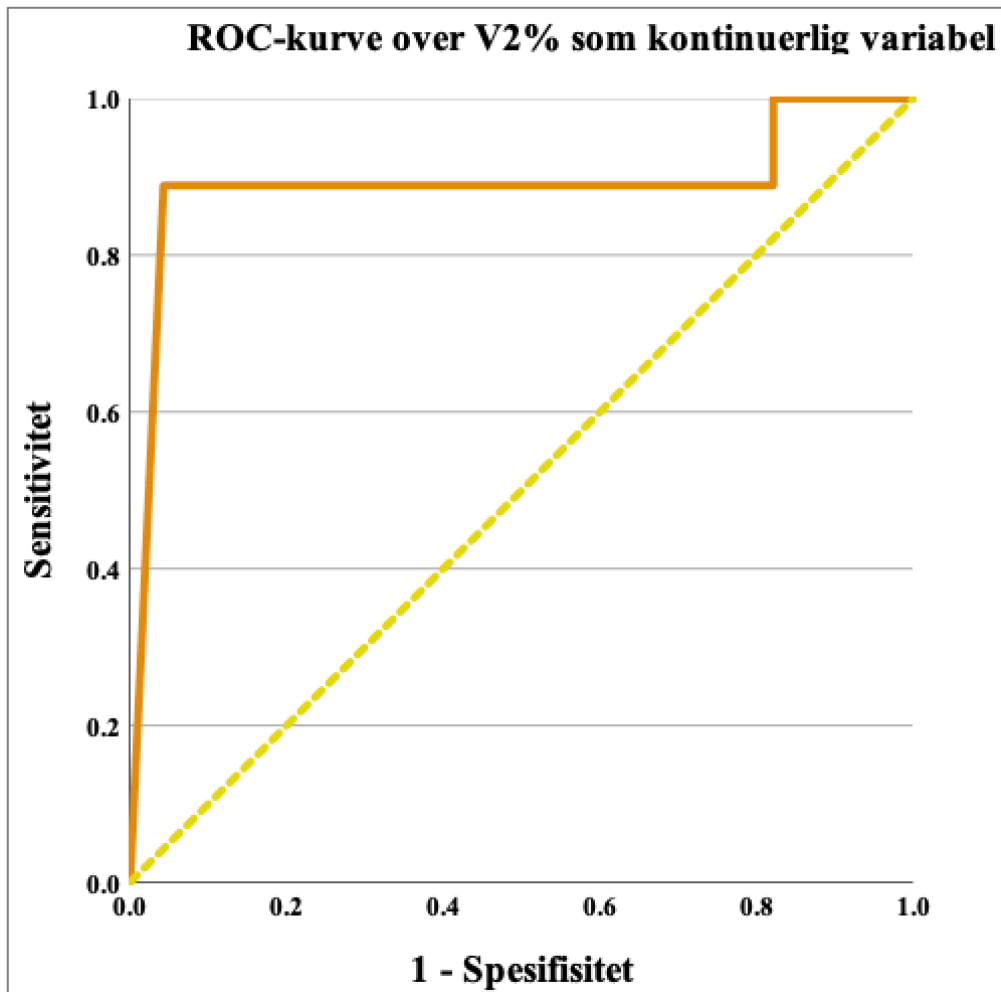
Figur 2: Flytskjema over inkluderte og ekskluderte pasienter og nerver



Figur 3: Stolpediagram over funn ved postoperativ laryngoskopi på de 149 nerver som er inkluderte i IONM-analysen



Figur 4: ROC-kurve over de fire ulike grenseverdiene for V2%



Figur 5: ROC-kurve over V2% som kontinuerlig skala



Figur 6: Venstre - Operatørene Amund og Vegard stimulerer nervus vagus (V1)

Figur 7: Høyre - Amplitudeverdiene vises på computerskjermen «NIM-Response 3.0».

