

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Universität Rostock**

Direktor: Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg

Bedeutung klinischer Tests zur Überprüfung einer postoperativen Restcurarisierung im Aufwachraum

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

von André Hammermüller

geboren am 08. Juni 1974 in Kiel

aus Rostock

Rostock, 2011

Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. habil. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Hofmockel

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Thea Koch

Datum der Abgabe: 14. Dezember 2011

Tag der öffentlichen Verteidigung: 24. April 2012

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	7
2 Zielstellung	8
3 Literaturübersicht	9
3.1.1 Neuromuskuläre Transmission.....	9
3.1.2 Neuromuskuläre Blockade durch Muskelrelaxanzien.....	9
3.1.3 Depolarisierende Muskelrelaxanzien.....	10
3.1.4 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien.....	12
3.1.5 Klinische Anwendung von Muskelrelaxanzien.....	14
3.1.6 Antagonisierung der neuromuskulären Blockade.....	17
3.1.7 Neuromuskuläres Monitoring.....	19
3.1.8 Postoperative Restcurarisierung (PORC).....	25
4 Patienten und Methoden	29
4.1 Studienaufbau.....	29
4.1.1 Einverständnis von Patienten und Ethikkommission.....	29
4.1.2 Art und Umfang der Studie.....	29
4.1.3 Durchführung des Anästhesieverfahrens.....	30
4.1.4 Datenerhebung.....	30
4.1.5 Durchführung der klinischen Tests.....	34
4.2 Weiterverarbeitung der Fragebögen und Statistik.....	35
4.2.1 Einlesen der Fragebögen.....	35
4.2.2 Statistik.....	35
5 Ergebnisse	38
5.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	38
5.2 Durchführbarkeit der klinischen Tests im Aufwachraum.....	42
5.3 Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Ergebnisse der klinischen Tests.....	43
5.4 Einfluss der Allgemeinanästhesie auf die Ergebnisse der klinischen Tests.....	45
5.5 Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der klinischen Tests.....	47
5.6 Einfluss von Relaxometrie und Antagonisierung auf die klinischen Tests.....	53
6 Diskussion	56
6.1 Aufbau der Studie.....	56
6.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	57
6.3 Einsatz des neuromuskulären Monitorings.....	57
6.4 Verwendung von Muskelrelaxans-Antagonisten.....	60
6.5 Klinische Zeichen zur Beurteilung der neuromuskulären Restblockade.....	60
7 Zusammenfassung	75
8 Literaturverzeichnis	78
9 Thesen	95
10 Eidesstattliche Erklärung	98
11 Lebenslauf	99
12 Danksagung	100

Abkürzungsverzeichnis

AA	Allgemeinanästhesie
AMG	Akzeleromyography
ASA	American Society of Anesthesiologists
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BMI	Body Mass Index
ca.	Circa
DBS	Double-Burst-Stimulation
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivtherapie
et al.	et alii (und andere)
hPa	Hektopascal
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
mA	Milliampere
ms	Millisekunde(n)
na	nicht anwendbar
ns	nicht signifikant
PORC	Postoperative Restcurarisierung
PTC	Post-Tetanic-Count
RSI	Rapid Sequence Induction
TOF	Train-of-Four

usw.

und so weiter

VAS

Visuelle Analog Skala

1 Einleitung

Muskelrelaxanzien sind seit dem Anfang des 20. Jahrhunderts ein fester und unverzichtbarer Bestandteil der meisten balancierten Narkosen. Sie ermöglichen eine schonende Intubation und vermeiden postoperative Beschwerden. Im Rahmen der sogenannten Ileuseinleitung - auch als Rapid Sequence Induction (RSI) bezeichnet – reduzieren sie das Risiko einer Aspiration von Mageninhalt. Außerdem tragen sie zum Erfolg vieler Operationen bei, indem sie den Muskeltonus des Patienten reduzieren und so intraoperativ unerwünschte Bewegungen verhindern. Die Überwachung ihrer Wirkung erfolgt anhand klinischer Zeichen der neuromuskulären Blockade oder über apparatives Monitoring.

Neben den Vorteilen, die eine Relaxierung für den Anästhesisten und seinen Patienten hat, ist die Anwendung aber auch mit Risiken und unerwünschten Auswirkungen verbunden. Besonders eine unzureichende postoperative Erholung von der Muskelrelaxation, wie sie nicht selten vorkommt, kann eine potentielle Gefährdung des Patienten bedeuten. In einer wegweisenden Studie aus Dänemark, bei der vor über 30 Jahren Patienten postoperativ im Aufwachraum auf das Vorhandensein einer postoperativen Restcurarisierung untersucht wurden, lag der Anteil der - nach den damals gültigen Kriterien für einen Relaxansüberhang - unzureichend erholten Patienten bei 42% [1].

Seither hat sich aufgrund intensiver Forschung einiges verändert. Es sind kürzer wirkende Relaxanzien verfügbar, und lang wirkende Muskelrelaxanzien werden zunehmend seltener verwendet. Für den klinischen Alltag einsetzbare Geräte zum neuromuskulären Monitoring sind entwickelt worden, und mit dem Cyclodextrin Sugammadex gibt es einen Wirkstoff, mit dem sich die Wirkung bestimmter Relaxanzien sicher aufheben lässt.

Die Häufigkeit eines postoperativen Relaxansüberhanges ist dennoch weiterhin hoch. Hiervon betroffene Patienten haben nicht nur vergleichsweise harmlose Auswirkungen wie Sehstörungen oder ein allgemeines Schwächegefühl zu ertragen, es kommt häufig auch zu einer reduzierten Sensitivität der Chemorezeptoren bei Hypoxie und zu einer Beeinträchtigung der Pharynx- und Ösophagusmuskulatur [2-4]. Damit steigt unter anderem das Risiko für pulmonale Komplikationen durch Regurgitation und Aspiration.

Trotz dieser Risiken erfolgt auch aktuell die Überwachung der neuromuskulären Erholung häufig nur anhand klinischer Tests oder mittels subjektiver Abschätzung der Reizantwort bei semiquantitativem Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren.

2 Zielstellung

Es war das Ziel dieser Untersuchung festzustellen, ob vier ausgewählte klinische Tests geeignet sind, postoperativ Rückschlüsse auf die neuromuskuläre Erholung nach Relaxanzengabe zu ziehen. Bei diesen vier klinischen Tests wurde die Fähigkeit der Patienten überprüft, den Kopf anzuheben, einen Wasserbolus zu schlucken, die Augen zu öffnen und einen Arm anzuheben. Aus den vier Einzelergebnissen wurde außerdem für jeden Patienten eine Gesamtpunktzahl errechnet. Um die Eignung der vier Tests und des Gesamtergebnisses zu evaluieren, wurde im Einzelnen folgendes überprüft:

- Wurde die Durchführbarkeit der Tests durch das vorhergehende Anästhesieverfahren beeinflusst?
- Unterschieden sich die Ergebnisse der Tests, wenn während der Allgemeinanästhesie ein Relaxans verwendet wurde von denen, ohne Relaxansgabe?
- Beeinflusste das Patientenalter alleine oder in Verbindung mit dem durchgeführten Anästhesieverfahren die Testergebnisse?
- Führte bei den Patienten, die ein Relaxans erhalten hatten, der Einsatz von neuromuskulärem Monitoring und/oder einer Relaxans-Antagonisierung zu Unterschieden bei den Testergebnissen?

Es wurde weiterhin untersucht, wie hoch der Anteil an apparativem neuromuskulärem Monitoring jeweils an den drei teilnehmenden Kliniken sowie an allen dreien zusammen gesehen war.

3 Literaturübersicht

3.1.1 Neuromuskuläre Transmission

Der Wirkort der Muskelrelaxanzien ist die motorische Endplatte. Dort erfolgt die Erregungsübertragung von motorischen Nerven auf die quergestreifte Muskulatur. Sie besteht aus dem präterminalen Nervenende, dem synaptischen Spalt und der postsynaptischen Membran.

Erreicht ein Aktionspotential das präterminale Nervenende, so kommt es zur Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt [5]. Nach Diffusion durch den synaptischen Spalt bindet sich Acetylcholin an postsynaptische, nikotinerge Rezeptoren und bewirkt das Öffnen von Ionenkanälen. Reicht der dadurch entstehende Ionenstrom aus, ein überschwelliges Membranpotential zu erzeugen, so kommt es zur Depolarisation der Muskelzellmembran und zur Muskelkontraktion.

Der Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt erfolgt innerhalb weniger Millisekunden durch die ortsständige, substratspezifische Acetylcholinesterase. Durch Hydrolyse in die Spaltprodukte Cholin und Acetat wird eine anhaltende Depolarisation der motorischen Endplatte verhindert. Ein weiteres Enzym, das in der Lage ist Acetylcholin zu spalten, ist die Pseudocholinesterase. Diese findet sich in vielen Geweben und im Blutplasma und verhindert eine Wirkung von Acetylcholin außerhalb des synaptischen Spalts.

3.1.2 Neuromuskuläre Blockade durch Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxanzien bewirken eine reversible Lähmung der quergestreiften Muskulatur, indem sie die neuromuskuläre Signalübertragung an der motorischen Endplatte unterbrechen. Hauptangriffspunkt sind dabei die post- und präsynaptischen Acetylcholinrezeptoren.

Nach ihrem Wirkmechanismus unterscheidet man depolarisierende und nichtdepolarisierende Relaxanzien und nach ihrer Wirkdauer kurz-, mittel- und langwirksame. Anhand ihrer chemischen Struktur lassen sich die nichtdepolarisierenden Relaxanzien weiterhin in Aminosterioide und Benzylisochinoline einteilen [6-7].

Das einzige in Deutschland klinisch eingesetzte depolarisierende Muskelrelaxans ist Succinylcholin. Von den nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien werden überwiegend die Aminosterioide Pancuronium, Rocuronium und Vecuronium und die Benzylisochinoline Atracurium, Cis-Atracurium und Mivacurium verwendet (siehe Tabelle 1) [8]. Kaum noch eingesetzt wird dagegen das Nortoxiferinderivat Alcuronium.

Tabelle 1: Wirkweise und Klassifikation der Muskelrelaxanzien

Blockadeart	depolarisierend	nichtdepolarisierend			
Struktur		Benzylisochinoline		Aminosterioide	
Substanzen	Succinylcholin	Mivacurium	Atracurium Cisatracurium	Rocuronium Vecuronium	Pancuronium
Wirkdauer	kurz		mittel		lang

3.1.3 Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Das Muskelrelaxans Succinylcholin zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine sehr kurze Wirkdauer aus.

Es führt als Partialagonist an den postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren zu einer anhaltenden Depolarisation, wodurch sich die Muskeln kontrahieren. Solange die Muskelmembran nicht repolarisiert ist, können keine neuen Aktionspotentiale übertragen werden. Diese Art der neuromuskulären Blockade durch Succinylcholin bezeichnet man als Phase-I-Block. Nach Diffusion in das Plasma erfolgt dort die schnelle Hydrolyse durch die Pseudocholinesterase.

Eine hohe Dosierung oder wiederholte Gaben von Succinylcholin können dazu führen, dass Acetylcholin auch nach Repolarisation der postsynaptischen Membran keine Depolarisation auslöst. Die genaue Ursache dieses lang anhaltenden Phase-II-Blocks, auch Dualblock genannt, ist unklar. Es wird jedoch das mögliche Auftreten einer zusätzlichen Blockade präsynaptischer Acetylcholinrezeptoren diskutiert [9]. Der Dualblock weist die Charakteristika

eines nichtkompetitiven Blocks auf und lässt sich teilweise durch die Gabe von Cholinesterasehemmern aufheben.

Ein angeborener oder erworbener Mangel an Plasmacholinesterase kann durch verlangsamten Abbau von Succinylcholin zu einer langanhaltenden Relaxierung führen und eine unplanmäßige Nachbeatmung notwendig machen (siehe Tabelle 2). Weitere, teilweise lebensbedrohliche Nebenwirkungen schränken den Einsatz von Succinylcholin ein (siehe Tabelle 3). Von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivtherapie (DGAI) wird daher empfohlen Succinylcholin nur noch in wenigen Sonder- und Notfällen zu verwenden [10].

Tabelle 2: Ursachen eines absoluten oder relativen Plasmacholinesterase-Mangels

• angeborene atypische Plasmacholinesterase
• Leberinsuffizienz [11]
• Schwangerschaft [12-13]
• Neugeborenenstatus [14]
• Malignome [15]
• Anorexie [16]
• Nierenerkrankungen [17]
• Verbrennungen [18]
• Hypothyreose [19]
• Medikamenten-Interaktionen [20-24]
• Operationen mit Herz-Lungen-Maschine [25-26]
• Plasmapherese [27]

Tabelle 3: Unerwünschte Nebenwirkungen von Succinylcholin

• Triggerung der Malignen Hyperthermie [28-29]
• Ausbildung eines Phase-II-Blocks (Dualblock) [30]
• Wirkungsverlängerung bei Plasmacholinesterase-Mangel oder atypischer Plasmacholinesterase
• Kaliumanstieg nach Immobilisation, Paresen oder Verbrennungen [31-37]
• Herzrhythmusstörungen [38-39]
• Muskelkater [40]
• intrakranielle, intraabdominelle und intraokulare Drucksteigerung [41-44]
• Rhabdomyolyse, Myoglobinnämie und Myoglobinurie [45-46]
• Allergische Reaktionen [47-49]
• Bronchospasmus [50-51]
• Erhöhte orale und bronchiale Sekretion

3.1.4 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien verursachen eine kompetitive Blockade der neuromuskulären Übertragung, indem sie mit Acetylcholin um die Bindung am postsynaptischen Rezeptor konkurrieren, ohne eine intrinsische Aktivität zu entfalten. Es kommt dabei im Gegensatz zur Relaxierung mit Succinylcholin zu keiner Depolarisation und zu keiner Muskelkontraktion.

Erste klinische Zeichen der Relaxierung zeigen sich, wenn ca. 75% der Rezeptoren durch das Relaxans blockiert sind (sog. „Eisbergphänomen“), und eine vollständige Blockade tritt erst auf, wenn über 90% der Rezeptoren blockiert sind [52-53].

Außer an postsynaptischen Rezeptoren binden sich nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien auch an präsynaptische Acetylcholinrezeptoren an. Dies führt zu einer Hemmung des positiven Rückkopplungsmechanismus, wodurch weniger Acetylcholin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird.

Der primäre Wirkverlust der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien erfolgt durch Umverteilung ins Plasma. Neben der anschließenden renalen Ausscheidung, der alle nichtdepolarisierenden Relaxanzien unterliegen, gibt es weitere Wege der Elimination. Atracurium und sein Stereoisomer Cisatracurium zerfallen zu 50% bzw. 90% in der sogenannten Hofmann-Elimination in die unwirksamen Metabolite Laudanosin und Monoacrylate [54-55]. Rocuronium, Vecuronium und Pancuronium werden überwiegend hepatisch eliminiert und nur zu einem geringen Anteil renal. Mivacurium wird zu 95-99% durch die Plasmacholinesterase hydrolysiert.

Die Wirkdauer der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien weist deutliche interindividuelle Unterschiede auf. Besonders bei den langwirkenden Relaxanzien führt dies zu einer großen Streubreite der Relaxationsdauer. Eine Vorhersage nur anhand der pharmakokinetischen Daten lässt sich für den einzelnen Patienten kaum treffen. Es besteht daher das Risiko, dass es ohne objektive Überwachung der Relaxierung zu einer Fehleinschätzung der neuromuskulären Erholung kommt. Dies kann dazu führen, dass die Relaxierung intraoperativ nicht ausreichend tief ist oder am Ende der Operation wider Erwarten noch eine Restrelaxierung besteht. Neben den individuellen Einflüssen auf die Pharmakokinetik und -dynamik gibt es eine Reihe von Faktoren, welche die Wirkdauer der Relaxanzien verändern können. Perioperativ eingesetzte Medikamente, Vorerkrankungen,

Geschlecht, Alter und Veränderungen im Säure-Basen- und Elektrolythaushalt sind nur einige der Faktoren, die zu einer Abschwächung oder Verstärkung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien führen können (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Faktoren, die zu einer Beeinflussung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien führen

Medikamentöse Beeinflussung	Wirkungsverstärkung	Volatile Anästhetika	[56-61]
		Antibiotika	[62-64]
		Antiarrhythmika	[65-66]
		Diuretika	[67]
		Magnesium	[68-69]
		Lithium	[70-71]
		Antikonvulsiva	[72]
		Cyclosporin	[73]
		Succinylcholin	[74-75]
	Wirkungsabschwächung	Antikonvulsiva	[76-78]
Diuretika		[79]	
Prednisolon		[80]	
Säure-, Basen- und Elektrolythaushalt	Wirkungsverstärkung	Hypokaliämie	[81]
		Respirat. Azidose	[82-83]
	Wirkungsabschwächung	Respirat. Alkalose	[83]
Körpertemperatur	Wirkungsverstärkung	Hypothermie	[84-86]
Erkrankungen	Wirkungsabschwächung	Verbrennungen	[87-90]
	Wirkungsverstärkung	Cholinesterasemangel	[91-93]
		Verbrennungen	[94]
		Niereninsuffizienz	[95-99]
		Leberschäden	[100-106]
		Muskeldystrophien	[107]
Übergewicht	[108-110]		
Geschlecht	Wirkungsverstärkung	Frauen	[111-113]
Alter	Wirkungsverstärkung	Höheres Lebensalter	[114-118]
Relaxansdosierung	Wirkungsverstärkung	„Megadosis“	[119-121]

Die Nebenwirkungen der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien entstehen zum Teil dadurch, dass Acetylcholinrezeptoren nicht nur an der motorischen Endplatte lokalisiert sind, sondern auch im zentralen Nervensystem und an autonomen Ganglien. Durch verbesserte Spezifität für die α_1 -Untereinheit des Acetylcholinrezeptors, die fast ausschließlich am nikotinischen Rezeptor der motorischen Endplatte vorkommt, sind solche Nebenwirkungen bei den aktuell verwendeten Relaxanzien seltener geworden. Das Verhältnis von neuromuskulär blockierender Dosis zu ganglionär blockierender Dosis wird als „autonome Sicherheitsreserve“ bezeichnet [9]. In klinisch üblicher Dosierung kann Pancuronium muskarinerge Rezeptoren blockieren, bei hoher Dosierung auch Rocuronium. Die dadurch hervorgerufene Hemmung des Parasympatikus kann Tachykardien und Blutdrucksteigerungen auslösen.

Die Benzylisochinoline Atracurium und Mivacurium können zur Freisetzung von Histamin und anderen vasoaktiven Substanzen aus Mastzellen führen und dadurch Tachykardien und Blutdruckabfälle verursachen [122]. Vermeiden lässt sich dies durch eine langsame Injektion der Relaxanzien. Eine Übersicht wichtiger Nebenwirkungen gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Nebenwirkungen nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien

Überempfindlichkeitsreaktionen [123]
Postoperative Restcurarisierung
Histaminfreisetzung (Mivacurium, Atracurium)
Interaktion mit kardialen muskarinergen Rezeptoren (Pancuronium)
Herzrhythmusstörungen (Pancuronium)

3.1.5 Klinische Anwendung von Muskelrelaxanzien

In der Anästhesie werden Muskelrelaxanzien hauptsächlich eingesetzt, um die Bedingungen für die endotracheale Intubation zu verbessern. Durch die Relaxierung der Kiefermuskulatur und des Larynx erleichtern sie die Laryngoskopie und ermöglichen die atraumatische Passage der Stimmbänder, zudem werden Husten und Abwehrbewegungen des Patienten vermieden.

Häufige Beschwerden nach Intubationsnarkosen sind Halsschmerzen, Heiserkeit und Verletzungen der oberen Atemwege und des Ösophagus. Diese Beschwerden bleiben

gelegentlich auch über einen längeren Zeitraum bestehen und sind ein häufiger Grund von Klagen [124-127]. Werden zur Intubation Muskelrelaxanzien eingesetzt, verbessern sich die Intubationsbedingungen, postoperative Heiserkeit kommt seltener vor, ist nicht so lange anhaltend und auch Spätfolgen treten seltener auf [128-132]. Ein Verzicht auf Relaxierung führt dagegen zu einem erhöhten Opioid- und Anästhetikabedarf, und die Intubationsbedingungen sind meist schlechter [133].

Eine besondere Bedeutung haben Relaxanzien bei aspirationsgefährdeten Patienten, die zum Beispiel nicht nüchtern sind, ein akutes Abdomen, einen Ileus oder andere Erkrankungen haben, welche die Gefahr erhöhen, dass Mageninhalt in Trachea und Lunge gelangt. Ist der Eingriff nicht in Regionalanästhesie durchführbar, gehört eine möglichst zügige Sicherung des Atemwegs durch Intubation zu den wesentlichen prophylaktischen Maßnahmen [134]. Durchgeführt wird diese als Rapid Sequence Induction (RSI), bei der Opioid, Hypnotikum und Relaxans in rascher Folge gegeben werden, ohne dass eine Zwischenbeatmung erfolgt. Damit es zu keiner Hypoxie kommt, müssen durch das Relaxans in möglichst kurzer Zeit optimale Intubationsbedingungen geschaffen werden. Diese Anforderung erfüllt bisher Succinylcholin am besten, und auf Grund seiner normalerweise sehr kurzen Wirkdauer ist außerdem selbst bei kurzen Eingriffen eine zügige postoperative Extubation möglich. Trotz seiner Nebenwirkungen wird es daher zur RSI weiterhin häufig eingesetzt. Eine Umfrage in Deutschland ergab, dass es in 86,8% der befragten Kliniken und Praxen zur RSI verwendet wird und von 56,5% fast ausschließlich [135]. Auch die DGAI empfiehlt die Verwendung von Succinylcholin als Relaxans zur RSI bei Sectio Caesarea [136].

Auf Grund der Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei der Verwendung von Succinylcholin wurden verschiedene Ansätze verfolgt, die Anschlagszeit nichtdepolarisierender Relaxanzien zu verkürzen, um sie zur RSI einsetzen zu können. Dabei schienen besonders drei Techniken erfolgversprechend zu sein: das Priming-Prinzip, das Timing-Prinzip und die Megadosis.

Das Priming-Prinzip beruht auf der Tatsache, dass ein großer Anteil der Acetylcholinrezeptoren durch ein Relaxans blockiert sein muss, bevor es zu einer Abschwächung der Muskelkraft kommt. Mit der Gabe einer sogenannten Primingdosis, die üblicherweise 10-20% der Intubationsdosis des nichtdepolarisierenden Relaxans beträgt, sollen zunächst möglichst viele Rezeptoren besetzt werden, ohne dass es zu einer Wirkung kommt. Nach dem sogenannten Primingintervall wird dann eine weitere, größere Menge Relaxans injiziert, um die verbliebenen freien Rezeptoren zu blockieren [137-138].

Für eine Reihe nichtdepolarisierender Relaxanzien konnte durch diese Technik in der Tat die Anschlagszeit verkürzt werden [139-145]. Allerdings traten bei einigen der untersuchten Probanden bereits nach Gabe der Primingdosis Zeichen einer beginnenden Relaxierung mit Muskelschwäche, Schluck- und Sehstörungen auf und es kam zu einer Erhöhung des Aspirationsrisikos [142; 145-150].

Beim Timing-Prinzip wird das Muskelrelaxans nicht wie sonst üblich nach dem Hypnotikum gegeben, sondern es wird dem noch wachen Patienten verabreicht. Erst wenn klinische Zeichen der Relaxierung wie Ptosis, Diplopie, Schluckbeschwerden oder ein schwächer werdender Händedruck auftreten, wird das Hypnotikum injiziert [151-153]. Die maximale Relaxierung soll dadurch mit dem Zeitpunkt zusammenfallen, an dem das Hypnotikum seine Wirkung entfaltet, so dass daher die Zeit bis zur Intubation verkürzt wird, um so das Aspirationsrisiko zu verringern. Das Timing-Prinzip führte mit einigen Muskelrelaxanzien bei verschiedenen Untersuchungen nachweislich zu guten Intubationsbedingungen. Die in diesen Untersuchungen verwendete Relaxansdosis war zum Teil jedoch sehr hoch, und es kam bei einigen der noch wachen Probanden bereits zu subjektiven Beschwerden durch die einsetzende Paralyse [152-155]. Gegenüber Succinylcholin ist die Dauer bis zur Intubation teilweise länger, und die hohe Dosis an nichtdepolarisierendem Relaxans führt zu einer deutlichen Verlängerung der Wirkdauer, was nicht immer wünschenswert ist.

Bei dem Verfahren der Megadosis erreicht man die Beschleunigung der Intubation dadurch, dass man ein Vielfaches der sonst üblichen Intubationsdosis verabreicht. Für die nichtdepolarisierenden Relaxanzien Cisatracurium, Atracurium, Vecuronium und Rocuronium wurde ein positives Ergebnis im Sinne einer Anschlagszeitverkürzung nachgewiesen. Zudem verbesserten sich die Intubationsbedingungen signifikant und waren teilweise vergleichbar mit denen nach Succinylcholingabe [119; 121; 156-159]. Gleichzeitig kommt es aber auch hier zu einer deutlichen Verlängerung der Erholungszeit und einem häufigeren Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen [119-120; 157; 160]. Am häufigsten wird Rocuronium zur RSI nach dem Prinzip der Megadosis eingesetzt. Empfohlen wird dafür eine Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht [161]. Keine signifikanten Unterschiede zu Succinylcholin bestehen laut einer Metaanalyse sogar erst ab einer höheren Dosierung von 1,2 mg/kg Rocuronium [162].

Auch die Wahl des Hypnotikums beeinflusst die Intubationsbedingungen. Die Verwendung von Propofol statt Thiopental führt bei einer RSI beispielsweise zu einem geringeren Relaxansbedarf [163].

Als Alternative zur RSI mit Succinylcholin ist aus Gründen der Patientensicherheit und des Patientenkomforts die Megadosierung mit Rocuronium dem Timing- und Priming-Prinzip und der Verwendung anderer nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien vorzuziehen [164].

3.1.6 Antagonisierung der neuromuskulären Blockade

Es stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, mit denen sich die durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien hervorgerufene neuromuskuläre Blockade aufheben lässt. Mit diesen Substanzen kann die Gefährdung des Patienten durch einen Relaxansüberhang vermieden werden [165]. Man unterscheidet bei der Antagonisierung von Muskelrelaxanzien zwei verschiedene Prinzipien: Zum einen gibt es indirekte Antagonisten, zum anderen Komplexbildner.

Von den indirekten Antagonisten ist Neostigmin am weitesten verbreitet [9; 166]. Indirekte Antagonisten hemmen die Acetylcholinesterase und führen dadurch zu einer Erhöhung der AcetylcholinKonzentration im synaptischen Spalt. Sie werden daher auch als Cholinesteraseinhibitoren bezeichnet. Da die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien auf einer kompetitiven Hemmung von Acetylcholin am Rezeptor beruht, führt eine Konzentrationserhöhung von Acetylcholin dazu, dass mehr Rezeptoren von Acetylcholin besetzt werden und weniger Rezeptoren durch das Muskelrelaxans. Eine maximale AcetylcholinKonzentration erreicht man dann, wenn die Acetylcholinesterase komplett inhibiert ist. Eine weitere Steigerung der Dosis des Antagonisten bringt keinen zusätzlichen positiven Effekt, und die empfohlene Maximaldosis von Neostigmin liegt bei 0,07 mg/kg [167]. Die Konzentration des Muskelrelaxans hängt dagegen von der Dosierung ab und weist keine Obergrenze auf. Wenn bei einer durch den indirekten Antagonisten hervorgerufenen maximalen AcetylcholinKonzentration gleichzeitig die Konzentration des Relaxans noch sehr hoch ist, kann dies dazu führen, dass der neuromuskuläre Block nicht vollständig antagonisiert wird. Eine schnelle und zuverlässige Antagonisierung setzt daher voraus, dass die Relaxanskonzentration im synaptischen Spalt nicht zu hoch ist. In der klinischen Praxis bedeutet dies, dass indirekte Antagonisten erst gegeben werden sollten, wenn die Relaxanswirkung rückläufig ist und in der qualitativen Relaxometrie bei Stimulation mit TOF mindestens wieder zwei Reizantworten auslösbar sind [168].

Die Anwendung von Cholinesteraseinhibitoren kann mit schwerwiegenden und zum Teil letalen Komplikationen verbunden sein [169]. Die unerwünschten Nebenwirkungen beruhen

zu einem großen Teil darauf, dass Acetylcholin nicht nur an der motorischen Endplatte als Transmitter wirkt, sondern auch in Ganglien des vegetativen Nervensystems. Die dadurch verursachte Stimulierung des Parasympatikus kann zu Arrhythmien bis hin zur Asystolie führen [170-171]. Im Gastrointestinaltrakt kommt es zur Hypersalivation und verstärkter Darmmotilität, und eine cholinerge Stimulation der Bronchien kann eine Bronchokonstriktion verursachen. Um diese Nebenwirkungen zu verringern, erfolgt in aller Regel die kombinierte Gabe des Cholinesteraseinhibitors mit einem Anticholinergikum wie Atropin oder Glycopyrrolat. Dennoch kann die parasymphatische Regulation der Herzfrequenz bis weit in die postoperative Phase beeinträchtigt werden [172]. Erfolgt die Gabe von Neostigmin nach vollständiger neuromuskulärer Erholung kann dies paradoxerweise zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung und zu Muskelschwäche führen [173-174]. Unter Umständen wird dadurch auch die zum Offenhalten der oberen Atemwege notwendige Muskulatur beeinträchtigt [175].

Die zweite Möglichkeit, eine durch nichtdepolarisierende Relaxanzien hervorgerufene neuromuskuläre Blockade aufzuheben, ist die Bindung des Relaxans an einen Komplexbildner. Das einzige zur Verfügung stehende Medikament, welches diesen Wirkmechanismus nutzt, ist Sugammadex. Es besteht aus einem ringförmigen Zuckermolekül, das steroidale Muskelrelaxanzien und von diesen besonders Rocuronium in einem stabilen Komplex bindet [176-178]. Da Sugammadex mit Succinylcholin und den Benzylisochinolonen keinen Komplex bildet, kann es für deren Reversierung nicht verwendet werden [179]. Sugammadex führt zu einem schnellen Absinken der Konzentration an freiem Rocuronium im Plasma und im synaptischen Spalt, wodurch die Relaxierung aufgehoben wird [180]. Dabei hängt die benötigte Dosis von der Tiefe des neuromuskulären Blocks ab. Mit einer ausreichend hohen Dosis lassen sich selbst tiefe Blockaden schnell und zuverlässig reversieren, ohne dass die Gefahr einer Recurarisierung besteht [180-187]. Die Elimination von Sugammadex erfolgt innerhalb weniger Stunden über die Niere [176]. Zu seinen Nebenwirkungen gehören kurzfristige Veränderungen des Geschmacksinns und des Temperaturempfindens, sowie Husten, Parosmie, Mundtrockenheit und Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG. Als länger anhaltende Nebenwirkung wird auch eine mehrere Tage anhaltende Parästhesie im Injektionsarm beschrieben [180]. Weiterhin kann es zu allergischen Reaktionen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen. Unter anderem kann Flucloxacillin zur Freisetzung von Rocuronium aus dem Komplex führen, und die Komplexbildung mit oralen Kontrazeptiva kann deren Wirkung beeinträchtigen [186].

Die Angaben dazu, wie häufig Muskelrelaxanzien antagonisiert werden, sind sehr uneinheitlich. Laut einer Umfrage in Deutschland aus dem Jahr 2003 gaben 75% der Befragten an, nie zu antagonisieren, und auch in einer erneuten Umfrage 2008 überwog der Anteil der Anästhesisten, die nicht routinemäßig antagonisieren [188-189]. Ähnliche Zahlen gibt es aus den Vereinigten Staaten, wo über 65% der Befragten angaben, nicht routinemäßig Anticholinergika einzusetzen. In Europa waren es bei dieser Befragung immerhin 82% [190].

3.1.7 Neuromuskuläres Monitoring

Um den optimalen Zeitpunkt nach Gabe eines Relaxans zur endotrachealen Intubation festlegen zu können, sowie im weiteren Verlauf durch Anpassung an den individuellen Bedarf bestmögliche Operationsbedingungen zu schaffen und zum Ende eines Eingriffs vor Extubation eine ausreichende Erholung zu gewährleisten, bedarf es der Überwachung der Relaxanswirkung. Dafür werden zum einen klinische Tests eingesetzt, zum anderen apparatives Monitoring.

3.1.7.1 Klinische Tests

Nach Einführung der Relaxanzien in die Anästhesie waren klinische Tests zunächst die einzige Möglichkeit, den Grad der Relaxierung zu erfassen und festzulegen, ob ein Patient extubiert werden kann oder noch weiter beatmet werden muss. Unter anderem dienten hierfür Parameter der Atmung wie etwa der maximale Inspirationsdruck oder der erreichbare Atemgrenzwert. So wurde es als Zeichen einer ausreichenden Erholung gewertet, wenn der Atemgrenzwert mindestens das Doppelte des Minutenvolumens erreichte und ein maximaler Inspirationsdruck von -25 bis -30 cm H₂O durch den Patienten erzeugt werden konnte [191]. Der Nachteil dieser Tests ist, dass sie sehr aufwendig in der Durchführung und unter OP-Bedingungen nur schwer anwendbar sind. Durchgesetzt haben sich daher weniger aufwendige Tests.

Ein einfach durchzuführender und weit verbreiteter Test ist es, den Patienten aufzufordern, den Kopf von der Unterlage anzuheben [192]. Die Ursprünge dieses Tests liegen in tierexperimentellen Untersuchungen an Kaninchen zur Wirkung von Curare, die Ende der 40er Jahre gemacht wurden [193-194]. Im Vergleich mit der Messung des maximalen

Inspirationsdrucks und der Kraft der Handmuskeln ist der Kopfanhebe-Test besser geeignet eine Restrelaxierung zu erkennen [195]. Als Zeichen der ausreichenden neuromuskulären Erholung gilt es, wenn der Kopf für mindestens fünf Sekunden angehoben gehalten werden kann. Probanden, die hierzu in der Lage sind, können auch die Atemwege freihalten, Valsalva-Maneuver durchführen und problemlos schlucken [196]. Dennoch können bei Patienten, die diesen Test schaffen, noch Zeichen der Restrelaxierung wie Doppelbildersehen vorhanden sein [197]. Ein Nachteil des Tests ist es, dass er nicht bei allen Patienten unmittelbar postoperativ angewendet werden kann. Besonders Eingriffe im Kopf-, Hals-, Thorax- und Bauchbereich schränken die Durchführbarkeit auf Grund von Schmerzen oder Gefährdung des Operationsergebnisses ein, und auch Patienten mit eingeschränkter Beweglichkeit der Halswirbelsäule, z.B. bei Morbus Bechterew oder nach operativer Versteifung, können diesen Test meist nicht absolvieren.

Als ein alternativer Test wurde durch Bar 1985 das Anheben des Armes untersucht. Dazu werden die Patienten aufgefordert, den Arm einschließlich des Ellbogens von der Unterlage zu heben. Sind sie in der Lage, den Arm über 45 Sekunden erhoben zu halten, so können sie auch eine Inspirationskraft von über 2,5 kPa (ca. 25 cmH₂O) erzeugen und sicher extubiert werden [198].

Weitere verwendete Tests zum Festlegen des Extubationszeitpunktes umfassen das Offenhalten der Augen, das Rausstrecken der Zunge für mehr als fünf Sekunden und die Fähigkeit, einen Holzspatel gegen Zug mit den Zähnen festzuhalten, sowie Parameter der Atmung wie eine Vitalkapazität von 10–15 ml/kg, eine Atemfrequenz unter 25-30 pro Minute und ein arterieller CO₂-Gehalt zwischen 4,7 und 6,0 kPa [199-200]. Diese und andere Tests erfordern einen weitestgehend wachen, kooperativen Patienten und lassen sich in Bezug auf die neuromuskuläre Erholung in sichere und unsichere Tests unterteilen (siehe Tabelle 6).

Ein Sonderfall stellen Neugeborene und kleine Kinder dar, da sie verbalen Aufforderungen durch den Anästhesisten nicht folgen können. Bei ihnen wird daher unter anderem die Fähigkeit, die Beine anzuheben als ein Zeichen ausreichender neuromuskulärer Erholung gewertet [201].

Tabelle 6: Klinische Zeichen der neuromuskulären Erholung (nach M. Blobner, 2009 [202])

unsichere Befunde	sichere Befunde
<ul style="list-style-type: none"> - Öffnen der Augen - Zeigen der Zunge - Bewegen des Arms - normales Atemzugvolumen - normale Vitalkapazität - Atemwegsverschlussdruck < 50 hPa 	<ul style="list-style-type: none"> - Kopf anheben > 5 Sekunden - Bein anheben > 5 Sekunden - Hand kräftig drücken > 5 Sekunden - anhaltender Zungendrucktest - Atemwegsverschlussdruck > 50 hPa - normales Schlucken

3.1.7.2 Apparatives Monitoring

Die Relaxometrie dient der Überwachung der neuromuskulären Reizübertragung an der motorischen Endplatte. Dazu wird ein peripherer oberflächlicher Nerv mittels zweier Elektroden stimuliert und die dadurch hervorgerufene Muskelantwort erfasst. Zu einer maximalen muskulären Reaktion kommt es, wenn sich durch die elektrische Stimulation eines Nervs alle von diesem innervierten Muskelfasern kontrahieren. Muskelrelaxanzen führen dazu, dass ein Teil der Muskelfasern sich trotz Stimulation nicht mehr kontrahieren kann und die maximale muskuläre Reaktion nicht auslösbar ist. Um Einflüsse auf die elektrische Stimulation wie Änderungen der Körpertemperatur und des Hautwiderstandes zu vermeiden, verwendet man supramaximale Stromstärken. Diese liegen ca. 15 bis 20% über dem minimal erforderlichen Reizstrom [203]. Die meist gewählte Stromstärke von 60 mA ist jedoch schmerzhaft und sollte nur beim anästhesierten Patienten verwendet werden [204].

Optimal für das apparative Monitoring geeignet sind oberflächliche Nerv-Muskel-Einheiten, die auch intraoperativ gut zu erreichen sind und zu keiner die Operation störenden Massenbewegung führen. Die üblicherweise für das apparative Monitoring verwendeten Nerven-Muskeleinheiten mit den entsprechenden Reizantworten zeigt Tabelle 7.

Die Stimulation der Nerven kann mit verschiedenen Reizmustern erfolgen. Die einfachste Form ist der Single Twitch, bei dem die Antwort auf einen Einzelreiz gemessen wird. Zur Beurteilung des Relaxierungsgrades erfolgt der Vergleich mit einem Kontrollwert vor Relaxansgabe. Diese Form der Messung ist relativ unsensibel, da eine Reduktion der Reizantwort erst nach Blockade von 75-80% der Rezeptoren eintritt und bei einer Blockade von 90% bereits keine Reizantwort mehr ausgelöst wird [205].

Tabelle 7: Nerv-Muskel-Einheiten, die für apparatives neuromuskuläres Monitoring geeignet sind

Nerv	Muskel	Funktion
N. ulnaris	M. adductor pollicis	Daumenadduktion
N. tibialis posterior	M. flexor hallucis brevis	Beugung der Großzehe
N. facialis	M. orbicularis oculi	Lidschluss
N. facialis	M. corrugator supercilii	Zug der Augenbraue nach medial unten

Am weitesten verbreitet ist die Stimulation mit einem sogenannten Train-of-Four (TOF). Dabei werden vier supramaximale Reize im Abstand von 0,5 Sekunden appliziert [206]. Nach Relaxierung mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien tritt ein sogenanntes Fading auf. Dabei kommt es zu einer zunehmenden Abnahme von der ersten bis zur vierten Reizantwort, bis bei tiefer Relaxierung nicht mehr auf jeden Reiz eine muskuläre Antwort auftritt. Der Verlust der vierten Reizantwort entspricht in etwa einer 75-80%igen Blockade. Lassen sich auch die dritte, zweite oder erste Muskelkontraktion nicht mehr hervorrufen, sind ca. 85%, 90% bzw. 98-100% der Rezeptoren blockiert [207]. Sind noch alle Kontraktionen auslösbar, so kann man aus dem Verhältnis der Stärke der vierten Reizantwort zur ersten den TOF-Quotienten ermitteln. Ein bedeutender Vorteil dieses Reizmusters besteht darin, dass ein Kontrollwert vor Relaxierung nicht zwingend erforderlich ist, um den Grad der Relaxierung abzuschätzen.

Beim sogenannten Tetanus wird eine hochfrequente Stimulation über 5 Sekunden durchgeführt, wodurch es zu einer anhaltenden Muskelkontraktion kommt. Liegt eine teilweise Relaxierung vor, kommt es während der Stimulation zu einem Nachlassen der Kontraktion. Für das Erkennen eines Relaxansüberhanges hat der Tetanus eine Sensitivität von 70%, jedoch nur eine geringe Spezifität von 50% [208].

Mit Hilfe des Post-Tetanic-Count (PTC) schätzt man die Tiefe einer nichtdepolarisierenden neuromuskulären Blockade ein, die so stark ausgeprägt ist, dass auf TOF-Stimulation keine Muskelkontraktion zustande kommt [209]. Das Reizmuster besteht aus einer tetanischen Reizung mit 50 Hz über 5 Sekunden und einer nach 3 Sekunden anschließenden Stimulation mit Einzelreizen in einer Frequenz von 1 Hz. Aus dem Auftreten der ersten posttetanischen Reizantwort lässt sich die Zeitdauer bis zum Wiederauftreten von Reizantworten in der TOF-Stimulation abschätzen.

Bei der Double-Burst-Stimulation erfolgt die Reizung des Nervs mit zwei 50-Hz-Salven, zwischen denen ein zeitlicher Abstand von 750 ms liegt. Bei $DBS_{3,3}$ bestehen beide Salven aus drei Einzelreizen, bei $DBS_{3,2}$ besteht die erste Salve aus drei und die zweite aus zwei Einzelreizen. Die hohe Frequenz der Salven führt dazu, dass die Reizantwort auf jede Salve zu einer Muskelkontraktion verschmilzt. Anhand des Fadings zwischen erster und zweiter Muskelkontraktion wird der Grad der Relaxierung beurteilt [210]. Der Vorteil besteht in der im Vergleich zum TOF-Stimulation höheren Sensitivität bei taktile Erfassung der Muskelkontraktion [211].

Beim apparativen Monitoring unterscheidet man nach der Art der Beurteilung der Reizantwort zwei Typen von Nervenstimulatoren. Beim qualitativen, semiquantitativen Monitoring wird die ausgelöste Muskelkontraktion durch den Untersuchenden visuell oder taktile erfasst. Beim quantitativen, objektiven Monitoring erfolgt die Messung der Kontraktion durch das Relaxometer.

Die Vorteile des qualitativen Monitorings liegen in der einfachen Handhabung und geringen Anschaffungskosten. Die Beurteilung der neuromuskulären Erholung nach Relaxation ist mit diesen Geräten jedoch nur eingeschränkt möglich, wie Viby-Mogensen und Kollegen anhand einer Studie zeigten, in der sie erfahrene und unerfahrene Untersucher die TOF-Quotienten manuell und visuell bestimmen ließen. Dabei zeigte sich, dass die manuelle Beurteilung der visuellen überlegen war, es aber selbst den erfahrenen Untersuchern erst bei einem TOF-Quotienten unter 0,5 sicher möglich war, ein Fading zu fühlen. Weniger erfahrene Untersucher empfanden bereits ab einem TOF-Quotienten von 0,4 alle vier Reizantworten als gleich stark [212]. Mit der Double-Burst-Stimulation wird die Wahrnehmung einer neuromuskulären Restblockade etwas verbessert, aber auch hier ist ein Fading erst ab einem TOF-Quotienten unter 0,6 zu erkennen [211].

Quantitatives Monitoring erlaubt durch die apparative Registrierung der Reizantwort eine wesentlich genauere Beurteilung. Nach der Methode der Reizregistrierung unterscheidet man Mechano-, Elektro-, Akzeler-, Kine- und Phonomyographie. Im klinischen Alltag wird die Akzeleromyographie aufgrund des geringen technischen Aufwandes am häufigsten eingesetzt. Sie basiert auf dem Zweiten Newtonschen Gesetz, welches besagt, dass die Beschleunigung direkt proportional zur Kraft ist. Für die Messung wird ein piezoelektrischer Sensor am Daumen des Patienten befestigt, der durch die Kontraktion des M. adductor pollicis beschleunigt wird und dadurch eine elektrische Spannung erzeugt. Für die Messung muss der Daumen frei beweglich sein [213]. Um die Messgenauigkeit zu verbessern, wird

eine Vorspannung des Daumens und eine Kalibrierung vor Relaxansgabe empfohlen [203]. Verglichen mit der in der Forschung häufig verwendeten Mechanomyographie überschätzt die Akzeleromyographie häufig den Grad der neuromuskulären Erholung, und die mit den verschiedenen Methoden gemessenen TOF-Quotienten sind nicht ohne Weiteres miteinander vergleichbar [214].

3.1.7.3 Anwendungshäufigkeit von neuromuskulärem Monitoring.

Eine 2003 veröffentlichte Umfrage zum Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland ergab, dass lediglich in 28% der befragten Einrichtungen regelmäßig, also bei über 60% der Narkosen, neuromuskuläres Monitoring verwendet wird. Zur Beurteilung der neuromuskulären Erholung wurde es von 18% der Befragten regelmäßig eingesetzt. Quantitatives Monitoring wurde dabei signifikant häufiger genutzt als semiquantitatives. Immerhin 17,4% gaben an, kein geeignetes Gerät zur Verfügung zu haben, und über 33% hielten neuromuskuläres Monitoring für nicht erforderlich [188]. Eine erneute Umfrage im Jahr 2005, bei der zusätzlich zwischen Anästhesiepraxen und Krankenhäusern unterschieden wurde, ergab, dass von den niedergelassenen Anästhesisten 66,7% über kein neuromuskuläres Monitoring verfügen. In den Krankenhäusern hatten dagegen ca. 88% ein neuromuskuläres Monitoring zur Verfügung. Bei den Befragten, die neuromuskuläres Monitoring verwendeten, wurde überwiegend mit einfachen Nervenstimulatoren oder Akzeleromyographen gearbeitet [189].

Vergleichbare Daten liegen auch aus anderen Ländern vor. So lag bei einer Erhebung an englischen Krankenhäusern der Anteil der Anästhesisten, die regelmäßig neuromuskuläres Monitoring durchführten bei knapp 10%, der Anteil derer, die nie davon Gebrauch machten, bei über 60%, und 8% hielten apparatives neuromuskuläres Monitoring für überflüssig [215]. Eine aktuelle Umfrage unter Anästhesisten aus den Vereinigten Staaten und Europa ergab teils erhebliche Unterschiede in der Verfügbarkeit und Anwendung von neuromuskulärem Monitoring. So war quantitatives Monitoring in USA mit 22,7% signifikant seltener vorhanden als in Europa mit 70,2%. War jedoch neuromuskuläres Monitoring vorhanden, so war der Anteil der Anästhesisten, die es nie verwenden, in den USA mit 9,4% deutlich geringer als in Europa mit 19,3% [190].

3.1.8 Postoperative Restcurarisierung (PORC)

3.1.8.1 Definition der postoperativen Restcurarisierung

“Today the most common cause of postoperative respiratory inadequacy is the use and misuse of muscle relaxant drugs”. Dieses Zitat aus dem Jahr 1961 verdeutlicht die Risiken, die mit der Verwendung von Muskelrelaxanzien verbunden sind [192]. Bereits 7 Jahre zuvor hatte eine Ermittlung der Todesursachen, die mit Chirurgie und Anästhesie in Zusammenhang stehen, gezeigt, dass das Risiko bei Narkoseeinleitung für eine Vollnarkose zu versterben 1:2.000 betrug, wenn ein Relaxans verwendet wurde, aber nur 1:10.800 wenn keines gegeben wurde. Viele der Todesfälle bei relaxierten Patienten standen dabei in Verbindung mit Atemdepression und Hypoxie [216]. Eine weitere Studie, bei der die Gründe für eine Aufnahme auf die Intensivstation untersucht wurden, ergab, dass von den 53 Patienten, die aufgrund von Anästhesiekomplikationen aufgenommen wurden, bei 33 die Komplikationen in der Erholungsphase aufgetreten waren und bei 24 Probleme der Atmung nach Antagonisierung von Muskelrelaxanzien der Komplikationsgrund waren [217].

Die unvollständige Erholung einer durch Muskelrelaxanzien hervorgerufenen neuromuskulären Blockade bezeichnet man als Postoperative Restcurarisierung (PORC). Ausmaß und Häufigkeit hängen dabei von der Wirkdauer und von der Dosis des Muskelrelaxans ab. Außerdem davon, ob eine einzelne oder repetitive Dosen gegeben wurden, und von der Verwendung von apparativem neuromuskuläres Monitoring und Relaxans-Antagonisten.

Basierend auf den von Ali und seiner Arbeitsgruppe 1975 durchgeführten Untersuchungen mit wachen Probanden, die mit d-Tubocurarin relaxiert worden waren, wurde zunächst eine Erholung des am M. adductor pollicis gemessenen TOF-Quotienten auf Werte über 0,6 als ausreichende neuromuskuläre Erholung angesehen, da ab diesen Werten die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität (FEV1) nur noch unwesentlich beeinträchtigt waren [218].

In einer späteren Untersuchung wurde dann gezeigt, dass bei einem TOF-Quotienten von 0,7 eine zur Extubation als ausreichend angesehene Vitalkapazität und Inspirationskraft vorliegt [199]. Als Grenze für eine postoperative Restcurarisierung wurde daher lange Zeit ein TOF-Quotient $\leq 0,7$ angesehen. Eine multizentrische Studie aus Skandinavien wies nach, dass das Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen nach Pancuroniumgabe ansteigt, wenn postoperativ der TOF-Quotient unter 0,7 liegt. Pulmonale Komplikationen, also der Nachweis

von Infiltraten oder Atelektasen im Thorax-Röntgenbild, traten bei 16,9% der Patienten mit einem TOF-Quotienten unter 0,7 auf, aber nur bei 4,8% derer, mit einem TOF-Quotienten über 0,7 [219]. Lag der TOF-Quotient unter 0,7, konnte außerdem gezeigt werden, dass es zu einer erhöhten Rate an Hypoxämien und Hyperkapnien kommt [220]. Dadurch, dass solche Hypoxämien oftmals durch das Aufwachraumpersonal nicht bemerkt werden, ist eine Gefährdung der Patienten nicht ausgeschlossen [221]. Durch Eriksson und Kollegen konnte bei wachen Probanden unter Relaxierung mit Vecuronium außerdem nachgewiesen werden, dass der durch Hypoxämie verursachte Atemantrieb bei einem TOF-Quotienten von 0,7 deutlich reduziert ist. Nach Erholung auf einen TOF-Quotienten von 0,9 war keine Beeinflussung des Atemantriebs nachweisbar [2]. Als Ursache konnte eine Beeinträchtigung der für die Regulation des Atemantriebes wichtigen Chemorezeptoren im Glomus caroticum nachgewiesen werden [3-4]. Diese Wirkung beschränkt sich nicht auf Vecuronium, sondern findet sich auch bei anderen nichtdepolarisierenden Relaxanzien wie Atracurium und Pancuronium [222].

Gegen die Annahme, dass ein TOF-Quotient von 0,7 eine ausreichende neuromuskuläre Erholung bedeutet, spricht auch eine Untersuchung, die zeigte, dass einige Patienten bei einem mechanomyographisch und elektromyographisch gemessenen TOF-Quotienten von 0,75 nicht in der Lage sind, den Kopf für 5 s anzuheben [223].

Selbst die Erholung auf einen TOF-Quotienten von 0,8 schließt eine Beeinträchtigung der Muskelfunktion nicht aus, wie Untersuchungen zur Funktion der Pharynxmuskulatur ergaben. Eriksson und Kollegen untersuchten bei 14 wachen Probanden, die sie mit Vecuronium relaxierten, die Funktion der Schluckmuskulatur auf verschiedenen TOF-Niveaus. Dabei wies ein Teil der Probanden Kontrastmittelaspirationen bis zur Stimmbandebene auf, solange der TOF-Quotient unter 0,9 lag [224]. In einer weiteren Studie derselben Arbeitsgruppe konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Schluckstörungen traten hier bei 28% der Schluckakte unter Relaxierung auf einen TOF-Quotienten von 0,6 auf, und nach Erholung auf einen TOF-Quotienten von 0,9 lag die Inzidenz immer noch bei 12% und damit doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe, bei der es nur in 6% der Fälle zu Störungen des Schluckaktes kam. Bei 80% der gestörten Schluckakte kam es dabei außerdem zu einer Aspiration des Kontrastmittels bis auf Stimmbandebene [225].

Neben Funktionsstörungen der Pharynxmuskulatur konnten bei einem TOF-Quotienten unter 0,9 weitere Symptome muskulärer Schwäche nachgewiesen werden. So konnten Kopman et al. bei Probanden unter Mivacurium-Dauerinfusion feststellen, dass unterhalb einer Erholung des elektromyographisch gemessenen TOF-Quotienten von 0,86 die Fähigkeit, einen Holzspatel mit den Zähnen zu halten, eingeschränkt war. Lag der TOF-Quotient unter 0,9, so gaben ein Teil der Probanden Sehstörungen mit Doppelbildern und Schwierigkeiten an, bewegten Objekten mit den Augen zu folgen [200]. Das Risiko, postoperativ eine Hypoxämie zu entwickeln, ist bei Patienten, deren TOF-Quotient unter 0,9 liegt, ebenfalls signifikant höher als bei denen, die eine Erholung auf über 0,9 aufweisen [226]. Die Gefahr, bei einer Erholung auf einen TOF-Quotienten über 0,9 eine durch Relaxanzien hervorgerufene Obstruktion der oberen Atemwege zu haben, ist gering und scheint dann eher an der Wirkung der Medikamente zu liegen, die zur Prämedikation oder Narkose gegeben wurden [227]. Auch die durch nichtdepolarisierende Relaxanzien hervorgerufenen Beeinträchtigung der Chemorezeptoren des Glomus caroticum ist bei einer Erholung auf TOF-Quotienten über 0,9 nicht mehr nachweisbar [222].

Von vielen Autoren wird daher gefordert, die Grenze der postoperativen Restcurarisierung bei einer TOF-Ratio von 0,9 bis 1,0 festzulegen, um das postoperative Risiko möglichst gering zu halten und dem Patienten subjektive Beeinträchtigungen zu ersparen.

3.1.8.2 Inzidenz der postoperativen Restcurarisierung

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Studien zur postoperativen Relaxierung durchgeführt (siehe Tabelle 8). Die dabei festgestellten Inzidenzen zeigen eine starke Abhängigkeit vom verwendeten Relaxans, von der Art der neuromuskulären Überwachung und von der Verwendung von Antagonisten. Selbst bei einigen der im ganzen letzten Jahrzehnt durchgeführten Untersuchungen findet sich ein hoher Anteil an Patienten mit einem TOF-Quotient unter 0,7. Nimmt man einen TOF-Quotienten von 0,9 als Grenze, so liegt die Inzidenz sogar zwischen 7% und 83% [226; 228].

Tabelle 8: Studien zur Inzidenz einer Postoperativen Restcurarisierung nach Relaxierung

Autor	Jahr	TOF-Quotient	Relaxans	Antagonisierung	Anteil PORC
Baillard C. et al. [229]	2000	$\leq 0,7$	Vecuronium	nein	42%
Beemer G.H. et al. [230]	1986	$\leq 0,7$	verschiedene	ja	21%
		$\leq 0,6$			7%
Berg H. et al. [219]	1997	$\leq 0,7$	Pancuronium	ja	26%
			Atracurium		5%
			Vecuronium		6%
Bevan D.R. et al. [231]	1988	$\leq 0,7$	Pancuronium	teilweise	36%
			Atracurium		4%
			Vecuronium		9%
Bissinger U. et al. [220]	2000	$\leq 0,7$	Pancuronium	ja	20%
			Vecuronium		7%
Brull S.J. et al. [232]	1988	$\leq 0,7$	Pancuronium	ja	48%
			Vecuronium		8%
Cammu G. et al. [228]	2002	$\leq 0,9$	Cisatracurium	teilweise	27%
			Rocuronium		7%
Dilly M.P. et al. [233]	1999	$\leq 0,9$	verschiedene	nein	44%
		$\leq 0,7$			16%
Debaene B. et al. [234]	2003	$\leq 0,9$	verschiedene	nein	45%
		$\leq 0,7$			16%
Hayes A.H. et al. [235]	2001	$\leq 0,8$	Vecuronium	teilweise	64%
			Atracurium		52%
			Rocuronium		39%
Kim K.S. et al. [236]	2002	$\leq 0,7$	Vecuronium	ja (Pyridostigmin)	25%
			Rocuronium		15%
Kone Fezing A. et al. [237]	1999	$\leq 0,9$	Atracurium	teilweise	30%
		$\leq 0,7$			13%
Lenmarken C. et al. [238]	1984	$\leq 0,7$	Pancuronium	ja	25%
Maybauer D.M. et al. [239]	2007	$\leq 0,9$	Cisatracurium	nein	57%
			Rocuronium		44%
McCaul C. et al. [240]	2002	$\leq 0,7$	Atracurium	ja	65%
Murphy G.S. et al. [226]	2004	$\leq 0,9$	Pancuronium	ja	83%
		$\leq 0,7$			40%
		$\leq 0,9$	Rocuronium		29%
		$\leq 0,7$	6%		
Viby-Mogensen J. et al. [1]	1979	$\leq 0,7$	verschiedene	ja	42%
		$\leq 0,6$			22%

4 Patienten und Methoden

4.1 Studienaufbau

4.1.1 Einverständnis von Patienten und Ethikkommission

Die Studie wurde vor ihrer Durchführung durch die unabhängige Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt. Die Genehmigung durch die Ethikkommission erfolgte am 06.08.2008 unter der Registriernummer A 49 – 2008.

Die Studienteilnahme war freiwillig. Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten über Art und Umfang der Studie wurde deren schriftliches Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Bei Patienten, die unter Betreuung standen, erfolgte die Aufklärung und Einwilligung zur Teilnahme mit dem Betreuer. Patienten, bei denen eine Aufklärung nicht erfolgen konnte oder deren Einverständnis zur Teilnahme nicht vorlag, wurden von der Studie ausgeschlossen.

4.1.2 Art und Umfang der Studie

Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie im Rahmen einer deutschlandweiten Multicenterstudie durchgeführt. Als Teil dieser Multicenterstudie wurden die Daten an drei teilnehmenden Krankenhäusern während unterschiedlicher Zeiträume erfasst. Im Anschluss daran wurden die Daten zentral ausgewertet. Die drei untersuchten Krankenhäuser waren das Universitätsklinikum Rostock, das Klinikum Südstadt Rostock und das KMG Klinikum Güstrow.

Im Universitätsklinikum Rostock wurden zwischen dem 04.08. und dem 14.09.2008 die Daten von 935 Patienten bzw. Eingriffen unter anästhesiologischer Betreuung erfasst. Am Klinikum Südstadt Rostock erfolgte die Datenerhebung vom 22.09. bis zum 28.11.2008, und es wurden dort insgesamt 422 Datensätze erhoben. Das KMG Klinikum Güstrow nahm vom 07.10. bis zum 30.11.2008 an der Studie teil und lieferte Daten von 370 Patienten, die in anästhesiologischer Behandlung waren. Insgesamt lagen somit am Ende der Datenerhebung 1.727 Datensätze vor.

4.1.3 Durchführung des Anästhesieverfahrens

Es wurden keine Vorgaben zur Durchführung der Anästhesie durch das Studienprotokoll gemacht. Die Art und Weise der Prämedikation, die Wahl des Narkoseverfahrens und die Verwendung von neuromuskulärem Monitoring lagen in der Verantwortung des betreuenden Anästhesisten.

4.1.4 Datenerhebung

Zur Erhebung der Daten wurde ein maschinenlesbarer Fragebogen entwickelt, der sich in 5 Abschnitte gliedert (siehe Abbildung 4.1).

Der Kopfteil erfasste - neben dem Operationsdatum - durch das Patientenetikett auch Angaben zum Patienten, die es ermöglichten, bei fehlenden oder nicht eindeutigen Angaben im Nachhinein Ergänzungen und Korrekturen vornehmen zu können.

Der Abschnitt 1) *Patient* diente der Erfassung von Angaben zum Patienten. Hier wurden Angaben zum Alter in Jahren, zum gesundheitlichen Zustand des Patienten nach der ASA-Klassifikation, zum Geschlecht, zur Körpergröße in Zentimetern und zum Körpergewicht in Kilogramm gemacht.

Im Abschnitt 2) *Operation* wurden Angaben zur Dringlichkeit und Dauer des Eingriffs gemacht. Außerdem erfolgte eine Einteilung der durchgeführten OP nach der Eingriffsart.

Im Abschnitt 3) *Anästhesie* wurde erfragt, welche Art Anästhesie bei dem Patienten durchgeführt wurde und ob, im Falle einer Intubationsnarkose, die Extubation im OP erfolgte. Gegebenenfalls sollte die Naht-Extubation-Zeit in Minuten angegeben werden. In diesem Abschnitt mussten auch Angaben zur Verwendung von Muskelrelaxanzien, Muskelrelaxans-Antagonisten und zum neuromuskulären Monitoring gemacht werden. Falls quantitatives neuromuskuläres Monitoring verwendet wurde, sollte der letzte erfasste TOF-Wert in Prozent eingetragen werden.

Der Abschnitt 4) *Aufwachraum (AWR)/IntermediateCare (IMC)* diente der Erfassung von Angaben zur postoperativen Verlegung. Hier wurde markiert, ob der Patient nach dem Eingriff in den Aufwachraum kam und ob dies während der Regelarbeitszeit geschah. Falls der Patient direkt auf die Intensivstation verlegt wurde, konnte dies ebenfalls angegeben

werden. Es wurde erfragt, wie der Bewusstseinszustand des Patienten bei Aufnahme in den Aufwachraum war, also ob er agitiert, wach, erweckbar oder narkotisiert war. Der Zeitpunkt der Aufnahme in den Aufwachraum und der Verlegungszeitpunkt aus dem AWR wurden ebenso in diesem Abschnitt eingetragen. Außerdem erfolgte hier die Erfassung der Ergebnisse der klinischen Tests und die Feststellung, ob ihre Durchführung möglich war.

Das Ausfüllen des Kopfteils und der Abschnitte 1 bis 3 erfolgte intraoperativ durch den betreuenden Anästhesisten. Die Angaben in Abschnitt 4 wurden postoperativ durch das pflegerische und ärztliche Personal im Aufwachraum eingetragen.

Vor Beginn der Studie erfolgte in jedem der drei teilnehmenden Krankenhäuser eine Schulung der Anästhesisten und des Funktionspersonals, in welcher der Erhebungsbogen vorgestellt und die Durchführung der klinischen Tests erklärt wurden. Zusätzlich wurde an jedem Anästhesiearbeitsplatz und in den Aufwächräumen ein „Erläuterungsbogen zum Erhebungsbogen Anästhesie/PORC-Studie“ (siehe Abbildung 4.2) hinterlegt. Auf dem Erhebungsbogen war außerdem eine Telefonnummer angegeben, um bei Unklarheiten Rückfragen stellen zu können.

Die ausgefüllten Fragebögen wurden in gesonderten Ablagefächern in den Aufwächräumen der drei Kliniken gesammelt.

Erhebungsbogen: Anästhesie

Datum:

Telefonnummer 1: _____

Telefonnummer 2: _____



Patientenetikett

1) Patient

Alter: ASA: Geschlecht:

Größe: Gewicht: COPD/Asthma:

2) Operation

elektiv (>24h)
 dringlich (< 24h)
 Notfall (< 4h)

Schnitt-Naht-Zeit:

Bauchchirurgie:
 Lapskop-Chir.:
 Thoraxchirurgie:
 Knochenchir.:
 Gesichtschir.:
 Intrakraniell:
 Oberflächenchir.:

sonstiges: _____

3) Anästhesie

<p style="text-align: center;">ja</p> <p>Allgemeinanästhesie: <input type="checkbox"/></p> <p>Regionalanästhesie: <input type="checkbox"/></p> <p>Intubationsnarkose: <input type="checkbox"/></p> <p>Extubation im OP: <input type="checkbox"/></p> <p>Falls ja, Naht-Extubations-Zeit: <input style="width: 30px; height: 20px; border: 2px solid red;" type="text"/></p>	<p style="text-align: center;">ja</p> <p>Muskelrelaxanzien (MR): <input type="checkbox"/></p> <p>Muskelrelaxanz - Reversierung: <input type="checkbox"/></p> <p>Neuromuskuläres Monitoring: <input type="checkbox"/></p> <p>Falls ja, letzter TOF-Wert: <input style="width: 30px; height: 20px; border: 2px solid red;" type="text"/></p>
---	--

4) Aufwachbereich (AWR) / IntermediateCare (IMC)

Strukturierter Aufwachraum vorhanden: Direkt Intensivstation

Während Regelarbeitszeit im AWR:

Aufnahmebefund: _____ n.a.(= nicht anwendbar) Aufnahmezeit:

Kopf heben: (0-5s)

Schlucken 20ml Wasserbolus:

0: nein 1: mit Husten
2: beschwerlich 3: gut

Augen öffnen: (0-5s)

Arm heben: (0-5s)

intubiert verlegt:

agitiert:
 wach:
 erweckbar:
 narkotisiert:

Entlasszeit(AWR):

Bei Rückfragen Kontakt Herr Dr. med. M. Janda über Tel 0381 / 494 - 6401

Abbildung 4.1: Erhebungsbogen

Erläuterungen zum Erhebungsbogen Anästhesie / „PORC-Studie“

Kopffeld

- Datum : [dd/mm/aa]
- Telefonnummer 1 und 2: Privatnummer des Patienten, unter der er zu Hause (ca. 4 Wochen später) erreichbar ist (Festnetz/mobil)

Feld 1) Patient

- Alter: in Jahren (Säuglinge unter 1 Jahr werden mit „1“ verschlüsselt)
- ASA: 1-5
- Geschlecht: m = männlich; w = weiblich
- Größe: in Zentimetern
- Gewicht: in Kilogramm

Feld 2) Operation

- Dringlichkeit: ankreuzen
- Art der Operation: Ankreuzen oder unter sonstiges notieren
- Schnitt-Naht-Zeit: in Minuten

Feld 3) Anästhesie

- Zutreffendes jeweils ankreuzen
Beispiel ITN: Allgemeinanästhesie + Intubationsnarkose + ggf. Extubation im OP + Naht-Extubationszeit in min
Beispiel Maske/Larynxmaske: nur Allgemeinanästhesie
- Naht-Extubationszeit: in Minuten
- Muskelrelaxans-Reversierung: Ankreuzen, wenn mit Neostigmin/Atropin antagonisiert wurde
- Neuromuskuläres Monitoring: Ankreuzen, auch wenn Relaxometrie taktil und/oder visuell beurteilt wird
- Falls ja, letzter TOF-Wert: in Prozent bei Messung mit TOF Watch, d.h. quantitatives Monitoring mit Anzeige eines Wertes zwischen 0 und 100%

Feld 4) Aufwachraum (AWR)/Intermediate Care (IMC)

- **Bitte Einwilligung des Patienten kopieren und an die PORC-Bögen heften!**
- Zutreffendes ankreuzen
- Die Kategorien „agitiert/wach/erweckbar/narkotisiert“ beziehen sich auf den Aufnahmebefund bei Eintreffen im AWR
- Aufnahme- und Entlasszeit: [hh/mm]
- Testergebnisse: Wert angeben in Sekunden oder Punkten bzw. n.a. ankreuzen
- Für den Wasserbolus bitte Aqua nehmen

Allgemeines:

- Die ausgefüllten Erhebungsbögen bitte in die Ablagekörbe im Aufwachraum oder auf ITS legen.
- Es ist wichtig, alle Patienten mit anästhesiologischer Beteiligung zu erfassen, auch bei Stand-by o.ä. und **auch an Wochenenden und im Bereitschaftsdienst.**
- Anmerkungen bitte ggf. auf der Rückseite des Erhebungsbogens notieren.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abbildung 4.2: Erläuterungsbogen zum Erhebungsbogen Anästhesie/„PORC-Studie“

4.1.5 Durchführung der klinischen Tests

Die im Aufwachraum durchzuführenden klinischen Tests waren durch das Studienprotokoll vorgegeben. Die Auswahl und das Bewertungssystem, bei dem je nach Test zwischen 0 und 3 bzw. zwischen 0 und 5 Punkte vergeben wurden, basierte auf einer zuvor durchgeführten doppelt verblindeten Studie, bei der erforscht wurde, welche Tests, bzw. welche Kombination von Tests am besten mit elektromyographisch ermittelten TOF-Werten korrelieren [Blobner, M. et al., bisher nicht veröffentlicht].

Unmittelbar nach Verlegung aus dem OP wurden durch das Personal im Aufwachraum die vier klinischen Tests bei den Patienten, deren schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme vorlag, durchgeführt. Waren nach Einschätzung des Testers ein oder mehrere der klinischen Tests nicht durchführbar, so wurde als Ergebnis für diesen Test das Feld „nicht anwendbar“ markiert. Die Tests konnten in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden.

Die Fähigkeit des Patienten, den Kopf anzuheben, wurde getestet, indem der liegende Patient aufgefordert wurde, den Kopf deutlich von der Unterlage zu erheben und für mindestens fünf Sekunden angehoben zu halten. Dabei sollte das Anheben des Kopfes nach Möglichkeit aus dem Nacken heraus erfolgen und nicht durch Anheben des Oberkörpers. Es wurden Punkte vergeben für die Zeit, die der Patient in der Lage war, den Kopf angehoben zu halten. Geling dies dem Patienten gar nicht, erhielt er null Punkte. Für jede Sekunde zwischen einer und vier wurde ein Punkt vergeben, und war er in der Lage, den Kopf fünf oder mehr Sekunden angehoben zu halten, so wurde die maximale Punktzahl von fünf eingetragen.

Das Schluckvermögen wurde überprüft, indem der Patienten aufgefordert wurde, 20 ml steriles Wasser aus einem Einweg-Plastikbecher zu trinken. Zur Erleichterung des Schluckens wurde gegebenenfalls der Oberkörper des Patienten in eine erhöhte Position gebracht. War ein Schlucken nicht möglich, wurden null Punkte vergeben. Musste der Patient beim Schlucken husten, gab es einen Punkt. War das Schlucken erschwert, aber ohne Husten möglich, wurden zwei Punkte vergeben. Bei problemlosem Schlucken des Wasserbolus erhielt der Patient die maximal möglichen drei Punkte.

Bei der Evaluation der Fähigkeit, die Augen anhaltend geöffnet zu halten, wurden die Patienten gebeten, die Augen zu öffnen und so lange wie möglich geöffnet zu halten. Als Ergebnis wurde die Zeit notiert, die die Patienten hierzu in der Lage waren. Der maximal

erreichbare Wert waren fünf Punkte, wenn es dem Patienten gelang, die Augen für mindestens fünf Sekunden ununterbrochen geöffnet zu halten.

Zum Testen der neuromuskulären Erholung am Arm wurde jeder Patient aufgefordert, einen Arm vollständig von der Unterlage zu heben und wiederum so lange, wie es ihm möglich war, angehoben zu halten. Auch bei diesem Test wurde die Zeit gemessen, die der Arm angehoben blieb. War der Proband hierzu nicht in der Lage, gab es null Punkte, für jede Sekunde bis zu vier Sekunden wurde ein Punkt vergeben, und schaffte es der Patient, den Arm fünf Sekunden und länger angehoben zu halten, wurde das Maximum von 5 Punkten eingetragen.

Wurde ein Test bei einem Patienten als nicht durchführbar eingestuft, wertete man diesen mit null Punkten.

4.2 Weiterverarbeitung der Fragebögen und Statistik

4.2.1 Einlesen der Fragebögen

Die ausgefüllten Fragebögen wurden unter Verwendung des Programms Medlinq-Easy-Runtime (Medlinq Softwaresysteme GmbH, Hamburg) mit einem Fujitsu FI-5120C-Scanner (PFU Limited, Japan) eingelesen. Anschließend erfolgte die Umwandlung der erfassten Daten in eine Excel 2007 Datei (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Zur statistischen Weiterverarbeitung wurden die Daten in das *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) Version 17.0 (SPSS Incorporated, Chicago, USA) übertragen.

4.2.2 Statistik

In der Studie wurden sowohl qualitative als auch quantitative Merkmale auf das Vorhandensein signifikanter Unterschiede hin untersucht. Ein signifikanter Unterschied wurde dann angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war. Trat beim Vergleich eines Merkmals zwischen mehr als zwei Gruppen ein signifikanter Unterschied auf, so erfolgte im Anschluss ein paarweiser Vergleich der einzelnen Gruppen, um genauer festzustellen, zwischen welchen dieser Gruppen der signifikante Unterschied bestand. Durch

solch multiples Testen in derselben Stichprobe erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art, bzw. es kommt zur Alphafehler-Kumulierung. Zum Vermeiden einer Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen wurde in diesen Fällen die Bonferroni-Methode verwendet und das Signifikanzniveau dementsprechend herabgesetzt. Die neue Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht $p < 0,05 / \text{Anzahl der Paarvergleiche}$.

Qualitative Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf signifikante Unterschiede getestet. Im Falle von Vierfeldertafeln, bei denen Erwartungswerte < 5 auftraten, wurde Fishers exakter Test eingesetzt.

Quantitative Merkmale wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine mögliche Normalverteilung hin überprüft. Da bei keinem der überprüften quantitativen Merkmale eine Normalverteilung der Werte vorlag, wurde beim Vergleich zweier Stichproben der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Wurden mehr als zwei Stichproben verglichen, erfolgte die Überprüfung auf signifikante Unterschiede zunächst mit dem Kruskal-Wallis-Test und bei Nachweis eines solchen signifikanten Unterschieds im Anschluss der paarweise Vergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test.

4.2.2.1 Auswertung der klinischen Tests

Die Ergebnisse der klinischen Tests lagen als qualitatives Merkmal mit einem ordinalen Messniveau vor. Der statistische Vergleich zwischen den jeweils untersuchten Gruppen wurde daher über einen Vergleich der Mittelwerte durchgeführt. Die Überprüfung der Testergebnisse auf eine Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests ergab, dass in keinem Fall eine Normalverteilung vorlag. Daraufhin wurde beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, und beim Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben wurde zunächst der Kruskal-Wallis-Test und im Anschluss beim paarweisen Vergleich der Mann-Whitney-U-Test unter Berücksichtigung der Alpha-Kumulierung und entsprechender Anpassung des Signifikanzniveaus verwendet. So sinkt das Signifikanzniveau bei drei paarweisen Subgruppenvergleichen von $p < 0,05$ auf $p < 0,05/3$, also $p < 0,017$.

Zu einer nachträglichen Änderung der für den Schlucktest vergebenen Punkte kam es, da die Patienten, die beim Schlucktest husten mussten, in den anderen drei klinischen Tests im Durchschnitt besser abschnitten als die, bei denen das Schlucken als beschwerlich bewertet wurde. Es liegt daher nahe, dass bei letzteren die neuromuskuläre Erholung weniger weit

vorangeschritten war. Die Punktzahl in diesem Test wurde dahingehend geändert, dass Patienten, die husten mussten, zwei Punkte erhielten und Patienten, die beschwerlich schluckten, nur einen Punkt.

5 Ergebnisse

5.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden in den drei teilnehmenden Kliniken während des Zeitraumes der Datenerhebung 1.727 Patienten erfasst. Aus der Studie ausgeschlossen wurden hiervon 124 Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, und 71 Patienten, die unmittelbar postoperativ auf eine Intensivstation verlegt wurden. Es wurden somit die Daten von 1.532 volljährigen Patienten ausgewertet, die im Anschluss an den jeweiligen Eingriff im Aufwachraum betreut wurden.

Von den einbezogenen Patienten wurden 766 (50%) am Universitätsklinikum Rostock, 406 (26,5%) am Klinikum Südstadt Rostock und 360 (23,5%) am KMG Klinikum Güstrow behandelt. Die Charakteristika der in die Studiauswertung eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Anzahl	1.532	
Alter (Jahre)	53 (18-90)	
Geschlecht	♀	811 (52,9%)
	♂	721 (47,1%)
Körpergröße (cm)	171 (130-207)	
Körpergewicht (kg)	79 (40-159)	
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,1 (14,3-63,3)	
ASA	1	256 (16,7%)
	2	900 (58,7%)
	3	362 (23,6%)
	4	14 (0,9%)
Dauer der OP (min)	62 (1-305)	

Betrachtet man die Dringlichkeit der Operation, so zeigte es sich, dass mit 91,6% der überwiegende Teil der Patienten sich einem elektiven Eingriff unterzog, gefolgt von 6,7% Eingriffen mit dringlicher Indikation und 1,6% Notfalleingriffen.

Bei der Eingriffsart dominierten bei den Patienten unfallchirurgische und orthopädische Eingriffe, die 31,9% der durchgeführten Operationen ausmachten. In Abbildung 5.1 ist dargestellt, wie sich die Patienten auf die verschiedenen Eingriffsarten verteilten.

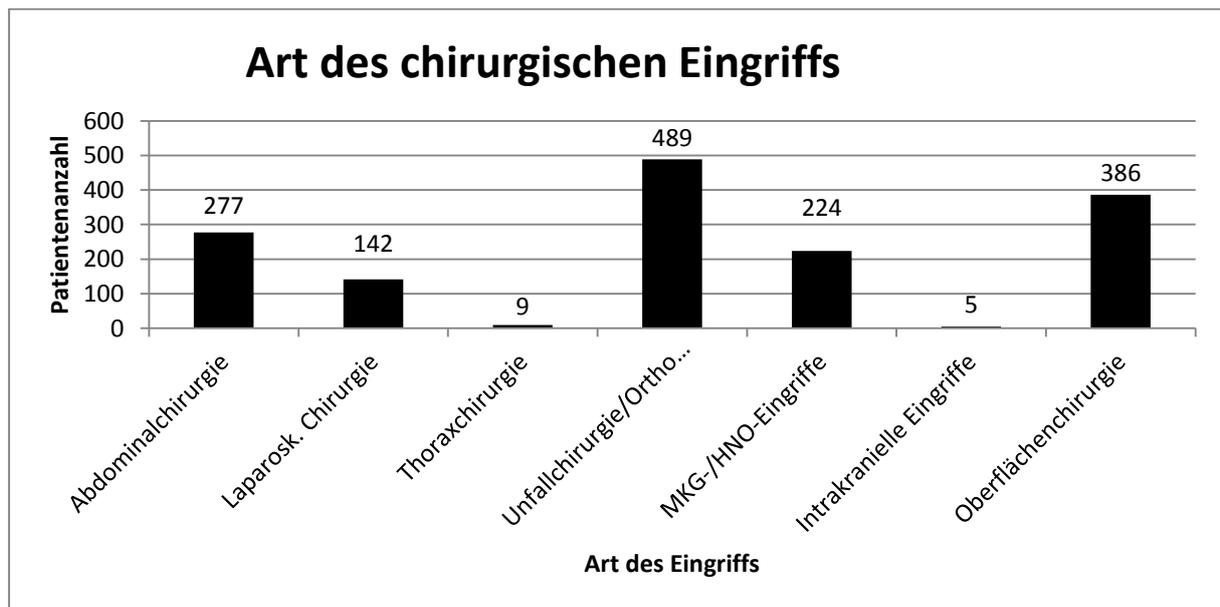


Abbildung 5.1: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Eingriffsarten

Mit 1.270 Patienten war der Anteil der Patienten am größten, die für ihren Eingriff eine Allgemeinanästhesie erhielten. Dabei wurde bei 103 Patienten eine Kombination aus Allgemein- und Regionalanästhesie durchgeführt. Bei 1.008 der Patienten, die eine Allgemeinanästhesie hatten, wurde ein Muskelrelaxans verabreicht und bei 262 wurde eine Allgemeinanästhesie ohne Muskelrelaxans durchgeführt.

Ohne Allgemeinanästhesie erfolgte der Eingriff bei 262 aller in der Studie eingeschlossenen Patienten. Bei 260 dieser 262 Patienten wurde ein Regionalanästhesieverfahren angewendet, und lediglich zwei Patienten hatten weder eine Vollnarkose, noch eine Regionalanästhesie. Wie der Anteil der Patienten mit Allgemeinanästhesie mit oder ohne Relaxans sowie der Anteil der Patienten ohne Allgemeinanästhesie war, veranschaulicht Abbildung 5.2.

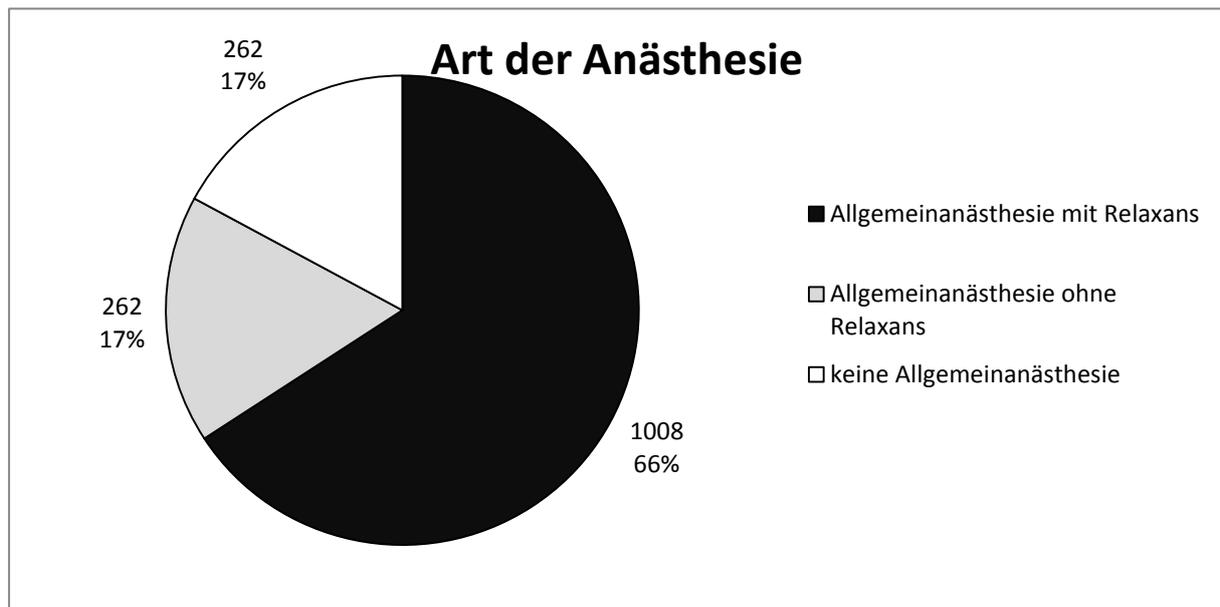


Abbildung 5.2: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Anästhesiearten

Von den 1.008 Patienten, die eine Narkose unter Verwendung von Muskelrelaxanzien hatten, wurde bei 577 (57%) eine Überwachung der neuromuskulären Funktion mit apparativem Monitoring durchgeführt. Bei 98,8% dieser Patienten wurde hierfür semiquantitatives Monitoring verwendet, bei den übrigen 1,2% wurde quantitatives Monitoring eingesetzt. Von diesen 7 Patienten, die ein quantitatives Monitoring hatten, kamen 4 aus KMG Klinikum Güstrow und 2 aus dem Klinikum Südstadt. An der Uniklinik Rostock wurde quantitatives Monitoring lediglich einmal verwendet.

Auch sonst unterschieden sich die drei Krankenhäuser, aus denen sich die Patienten dieser Studie rekrutierten, in der Häufigkeit der Nutzung von apparativem neuromuskulärem Monitoring (siehe Abbildung 5.3). Im KMG Klinikum Güstrow war der Anteil der relaxierten Patienten, bei denen ein apparatives Monitoring verwendet wurde, mit 74% signifikant höher als in den beiden anderen Krankenhäusern ($p < 0,001$). Zwischen dem Uniklinikum Rostock und dem Klinikum Südstadt gab es mit einem Anteil von 53% bzw. 55% keinen signifikanten Unterschied in der Anwendungshäufigkeit des apparativen Monitorings ($p > 0,5$).

Von den 1.008 Patienten, bei denen die Allgemeinanästhesie unter Verwendung eines Muskelrelaxans durchgeführt wurde, erhielten 73 (7,2%) einen Muskelrelaxans-Antagonisten, wohingegen bei den übrigen 935 (92,8%) Patienten auf eine Antagonisierung verzichtet wurde. Apparatives Monitoring wurde bei 45 (61,6%) der 73 Patienten, die einen Antagonisten erhielten, verwendet.

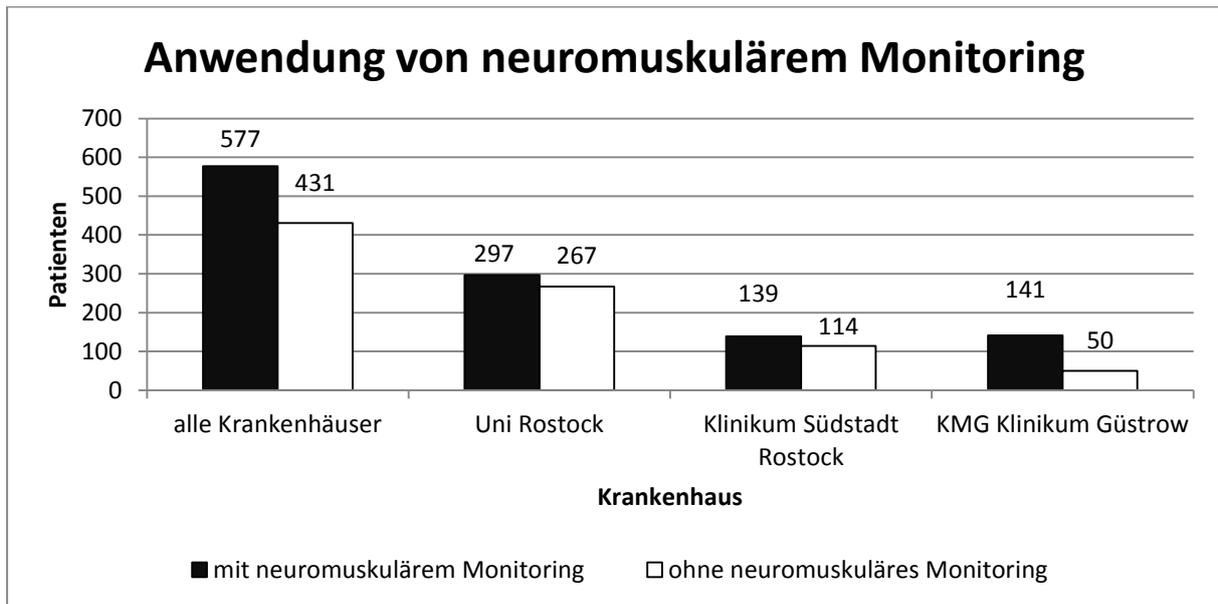


Abbildung 5.3: Anwendungshäufigkeit von neuromuskulärem Monitoring an den teilnehmenden Kliniken

Insgesamt überwog bei den relaxierten Patienten der Anteil derer, die ausschließlich ein neuromuskuläres Monitoring hatten, gefolgt von denen, die weder Monitoring noch Antagonisten erhielten. Deutlich geringer war der Anteil derer, die eine Antagonisierung mit oder ohne neuromuskuläres Monitoring hatten (siehe Abbildung 5.4).

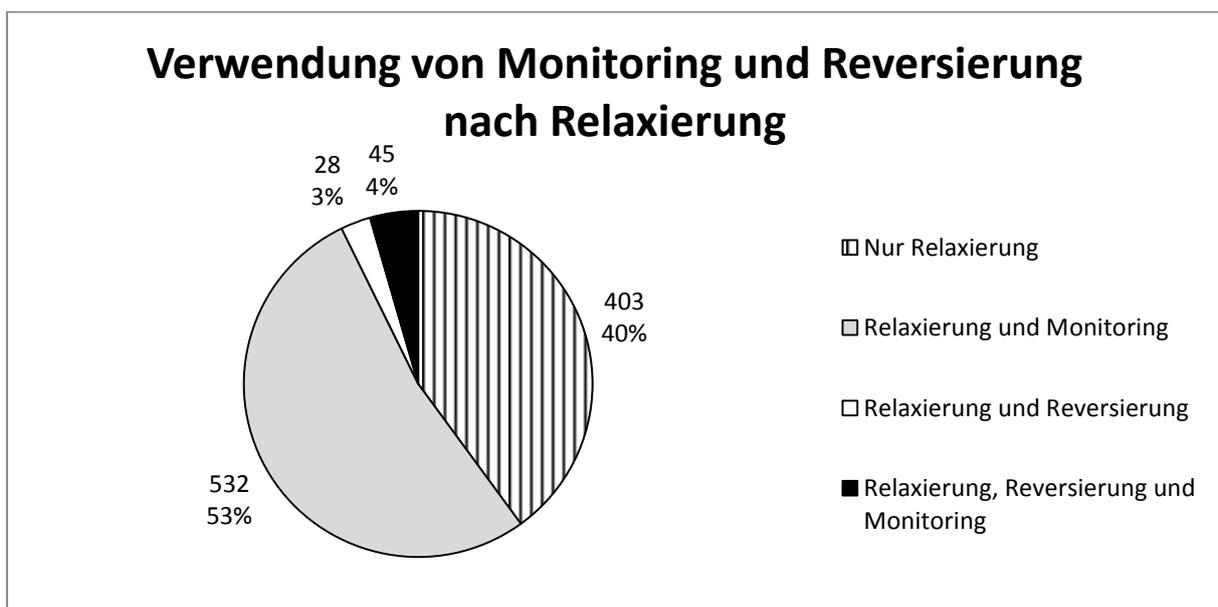


Abbildung 5.4: Verwendung von Monitoring und Antagonisierung nach Relaxangabe

5.2 Durchführbarkeit der klinischen Tests im Aufwachraum

Nicht bei allen der 1.532 in die Studie einbezogenen Patienten war es möglich, jeden der vier klinischen Tests postoperativ im Aufwachraum auch durchzuführen. Wie häufig es insgesamt vorkam, dass einer der Tests nicht absolviert werden konnte, und wie häufig dies nach einer Allgemeinanästhesie war bzw., wenn zuvor keine Allgemeinanästhesie durchgeführt worden war, zeigt Abbildung 5.5.

Mit 6,6% ließ sich der Schlucktest am häufigsten nicht durchführen. Bei 1,7% der Patienten konnte das Anheben des Kopfes nicht überprüft werden. Das Öffnen der Augen und das Anheben des Armes konnte bei 1,2% bzw. bei 1,3% nicht getestet werden.

Einen signifikanten Unterschied in der Durchführbarkeit der Tests zwischen Patienten, die zuvor eine Allgemeinanästhesie hatten, und denen, die keine hatten, gab es nur beim Schlucktest. Dieser konnte signifikant seltener bei Patienten nach Allgemeinanästhesie durchgeführt werden ($p < 0,001$).

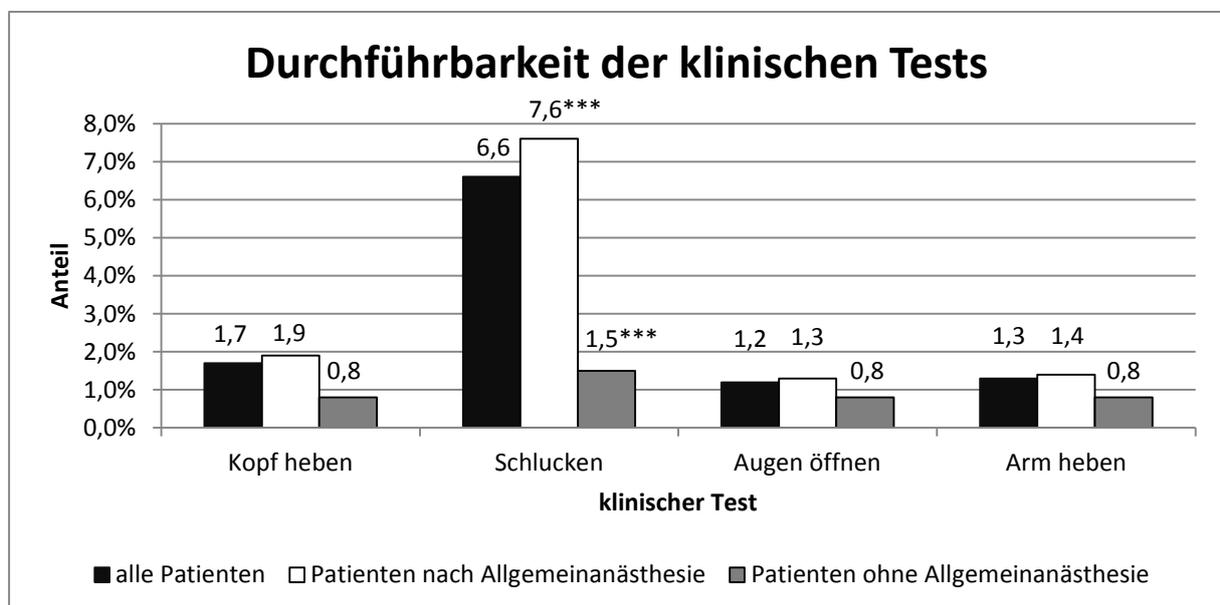


Abbildung 5.5: Anteil der Patienten, bei denen die klinischen Tests postoperativ nicht durchgeführt werden konnte. *** = Hoch signifikanter Unterschied

5.3 Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Ergebnisse der klinischen Tests

Die drei Patientengruppen, die entweder eine Allgemeinanästhesie mit Relaxans, eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxans oder auch überhaupt keine Allgemeinanästhesie hatten, wiesen signifikante Unterschiede in Alter, Geschlechterverteilung, Körpergröße, Gewicht, BMI und Schnitt-Naht-Zeit auf. Nicht signifikant war lediglich der Unterschied in der Körpergröße zwischen den Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit Relaxans erhalten hatten und denen, bei denen keine Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde. Die genauen Werte sind in Tabelle 10 dargestellt.

Bezüglich der Klassifikation des perioperativen Risikos überwog bei allen drei Gruppen die ASA-Klassifikation 2 (siehe Abbildung 5.6).

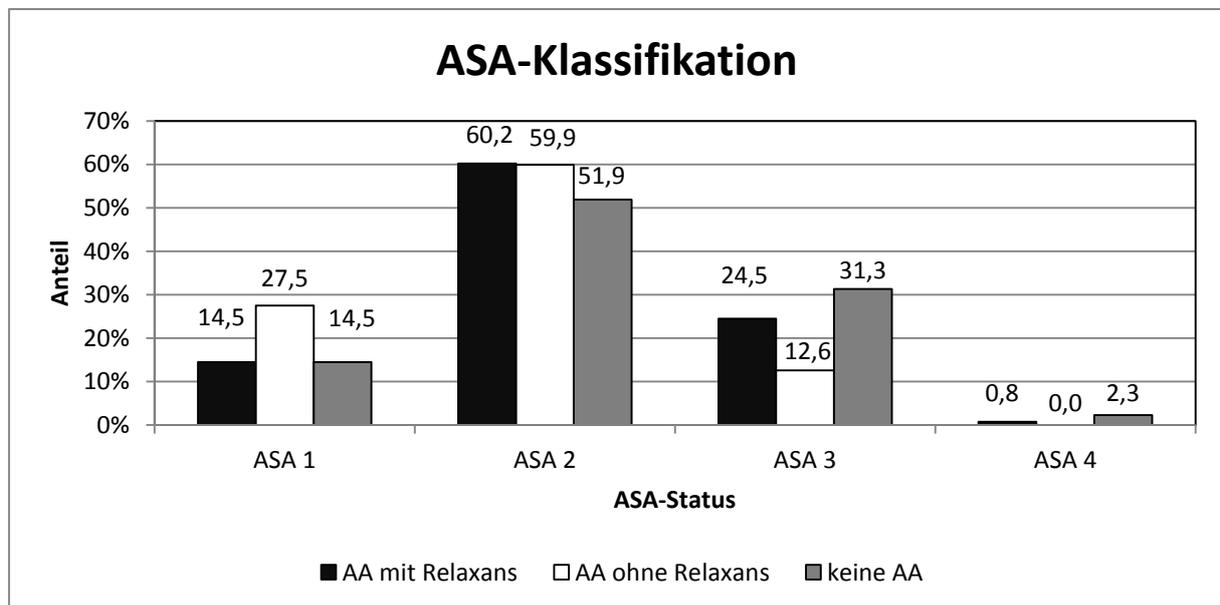


Abbildung 5.6: ASA-Klassifikation der Patienten. AA = Allgemeinanästhesie

Tabelle 10: Charakteristika der Patienten nach Narkoseart. Die Werte sind als Mittelwerte und Spannweiten angegeben. AA = Allgemeinanästhesie, *: Unterschiede zwischen *AA mit Relaxans* und *AA ohne Relaxans*, + : Unterschiede zwischen *AA mit Relaxans* und *Keine AA*, #: Unterschiede zwischen *AA ohne Relaxans* und *Keine AA*

		AA mit Relaxans	AA ohne Relaxans	keine AA	p-Wert
Anzahl		1.008	262	262	
Alter (Jahre)		54 (18-90) * +	47 (18-88) * #	58 (18-90) + #	* < 0,001 + < 0,001 # < 0,001
Geschlecht	♀	508 (50,4%)* +	189 (72,1%)* #	114 (43,5%) + #	* < 0,001
	♂	500 (49,6%)	73 (27,9%)	148 (56,5%)	+ < 0,048 # < 0,001
Körpergröße (cm)		171 (140-207) * +	169 (140-194) * #	172 (130-207) + #	* < 0,008 + ns # < 0,003
Körpergewicht (kg)		79,6 (42-158) * +	73,1 (40-127) * #	83,9 (40-159) + #	* < 0,001 + < 0,002 # < 0,001
Body-Mass-Index (kg/m ²)		27,1 (14,3-63,3) * +	25,4 (15,2-47,2) * #	28,5 (15,6-57,9) + #	* < 0,001 + < 0,005
Dauer der OP (min)		74 (4-305) * +	25 (1-185) * #	52 (5-168) + #	* < 0,001 + < 0,001 # < 0,001

Die von den Patienten der drei Gruppen in den postoperativ im Aufwachraum durchgeführten klinischen Tests erreichten Ergebnisse sind in Abbildung 5.7 dargestellt.

Dabei zeigte es sich, dass Patienten, die zuvor eine Allgemeinanästhesie mit oder ohne Gabe eines Muskelrelaxans hatten, in allen vier klinischen Tests und im Gesamtergebnis signifikant schlechter abschnitten als die Patienten, die einen Eingriff ohne Allgemeinanästhesie hatten ($p < 0,001$). Zwischen den Patienten, die zur Allgemeinanästhesie relaxiert worden waren, und

denen, die eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxierung hatten, gab es nur beim Schlucktest einen signifikanten Unterschied ($p < 0,002$). Bei den anderen drei Tests und im Gesamtergebnis fand sich kein signifikanter Unterschied.

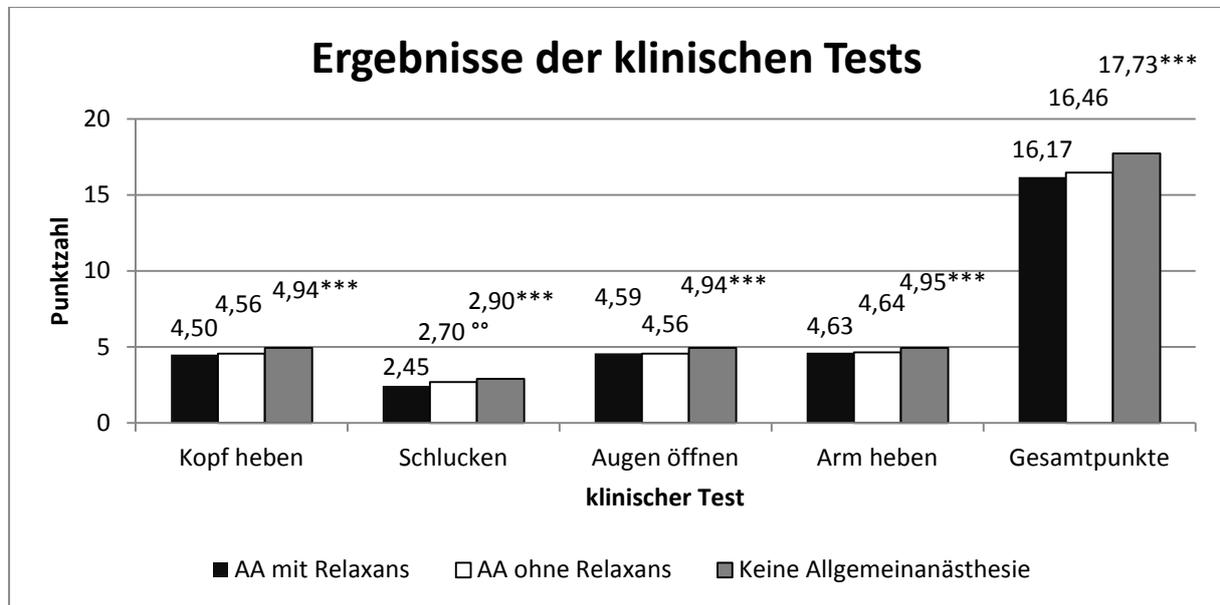


Abbildung 5.7: Ergebnisse der klinischen Tests im Aufwachraum nach Durchführung unterschiedlicher Anästhesiearten. AA = Allgemeinanästhesie, *** = hoch signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne AA und den beiden anderen Gruppen; ^{oo} = sehr signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit AA und Relaxans und den Patienten mit AA ohne Relaxans.

5.4 Einfluss der Allgemeinanästhesie auf die Ergebnisse der klinischen Tests

Eine Allgemeinanästhesie - mit oder ohne Verwendung von Muskelrelaxanzien - wurde bei 1.270 (83%) der Patienten durchgeführt. Bei 262 (17%) Patienten erfolgte der Eingriff ohne Allgemeinanästhesie (siehe Abbildung 5.8).

Bei der Datenauswertung zeigte es sich, dass sich beide Gruppen signifikant in der Geschlechtsverteilung, im Alter, Körpergewicht, Body-Mass-Index und in der Dauer der Operation unterschieden. Kein signifikanter Unterschied ergab sich in der Körpergröße (siehe Tabelle 11). Bei beiden Gruppen hatte über die Hälfte der Patienten ein perioperatives Risikoprofil entsprechend einer ASA-Klassifikation von 2 (siehe Abbildung 5.9).

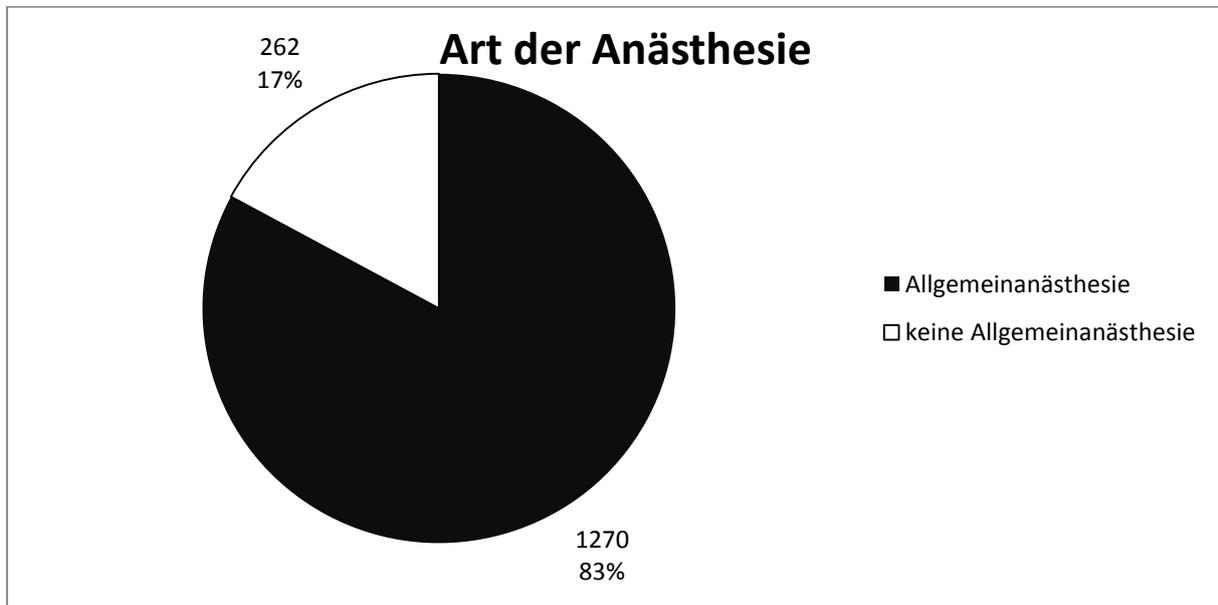


Abbildung 5.8: Anteil der Patienten mit und ohne Allgemeinanästhesie

Tabelle 11: Charakteristika der Patienten mit Allgemeinanästhesie und ohne Allgemeinanästhesie.

Die Werte sind als Mittelwerte und als Spannweiten bzw. prozentualer Anteil angegeben.

AA = Allgemeinanästhesie.

	Allgemeinanästhesie	Keine AA	p-Wert
Anzahl	1270	262	
Alter (Jahre)	52 (18-90)	58 (18-90)	< 0,001
Geschlecht	♀	697 (54,9%)	114 (43,5%) < 0,002
	♂	573 (45,1%)	
Körpergröße (cm)	171 (140-207)	172 (130-207)	ns
Körpergewicht (kg)	78,3 (40-158)	83,9 (40-159)	< 0,001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,8 (14,3-63,3)	28,5 (15,6-57,9)	< 0,001
Dauer der OP (min)	64 (1-305)	52 (5-168)	<0,01

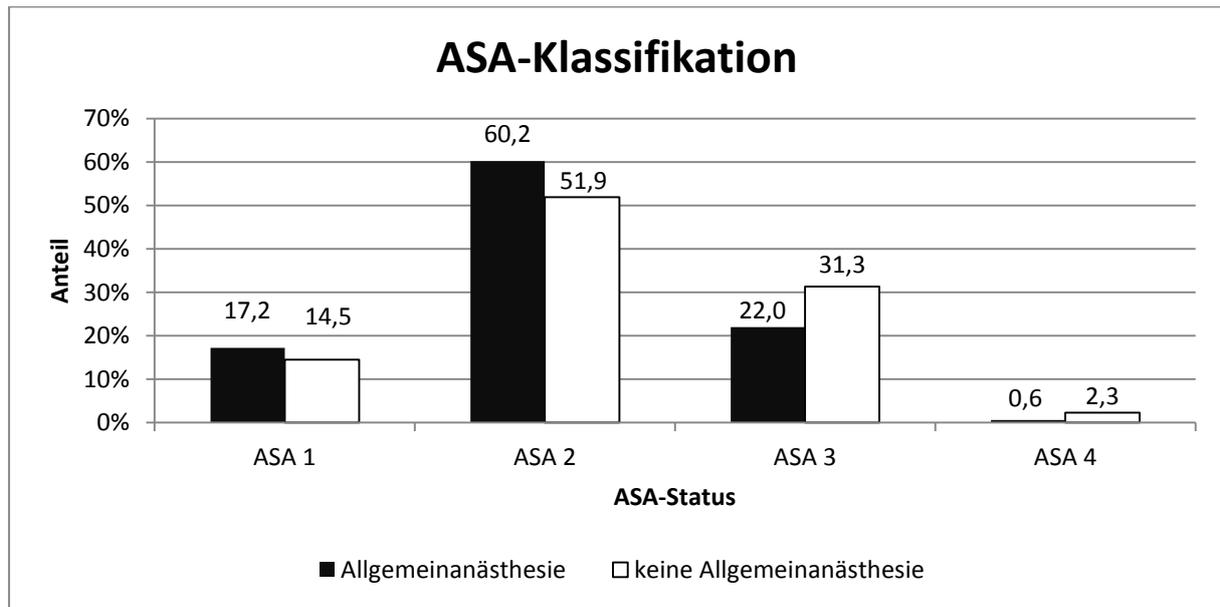


Abbildung 5.9: ASA-Klassifikation der Patienten mit und ohne Allgemeinanästhesie

Die Patienten, die vor Verlegung in den Aufwachraum eine Allgemeinanästhesie hatten, schnitten dort in den einzelnen klinischen Tests signifikant schlechter ab als die Patienten, die zuvor einen Eingriff ohne Allgemeinanästhesie hatten ($p < 0,001$). Auch in der aus den Einzelergebnissen aufsummierten Gesamtpunktzahl erreichten Patienten ohne vorherige Allgemeinanästhesie einen signifikant höheren Wert ($p < 0,001$). Die einzelnen Testergebnisse beider Gruppen sind in Abbildung 5.10 dargestellt.

5.5 Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der klinischen Tests

Von den 1.532 in die Auswertung aufgenommenen Patienten waren 1.261 (82,3 %) zwischen 18 und 70 Jahre alt. Älter als 70 Jahre waren 271 (17,7%) Patienten (siehe Abbildung 5.11).

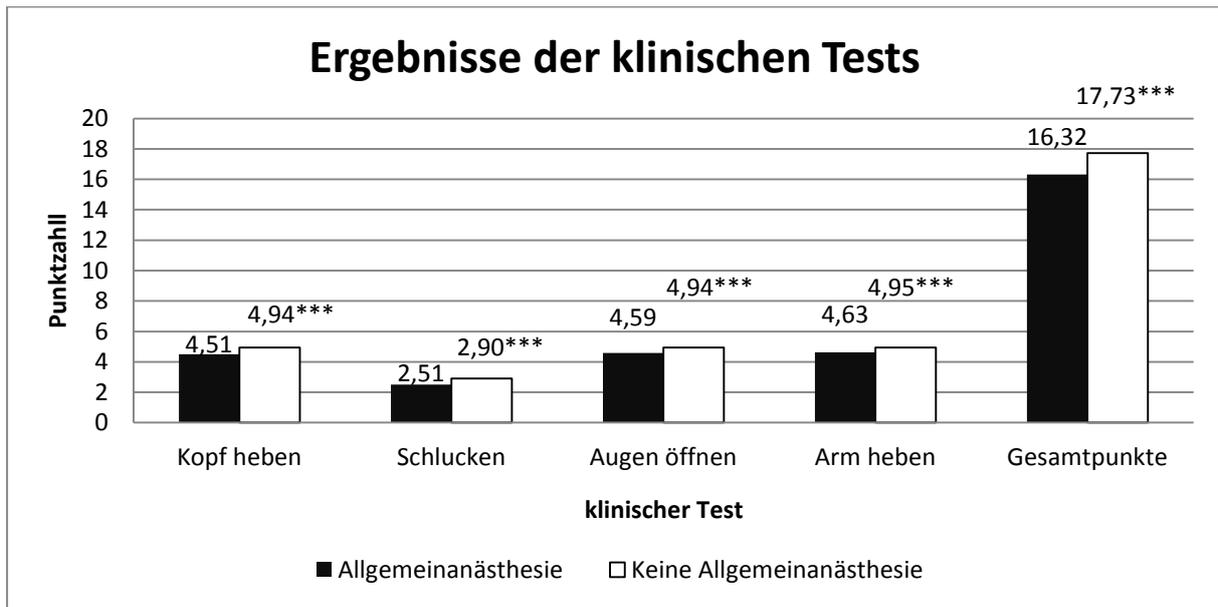


Abbildung 5.10: Ergebnisse der klinischen Tests bei Patienten mit oder ohne Allgemeinanästhesie.
*** = hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$)

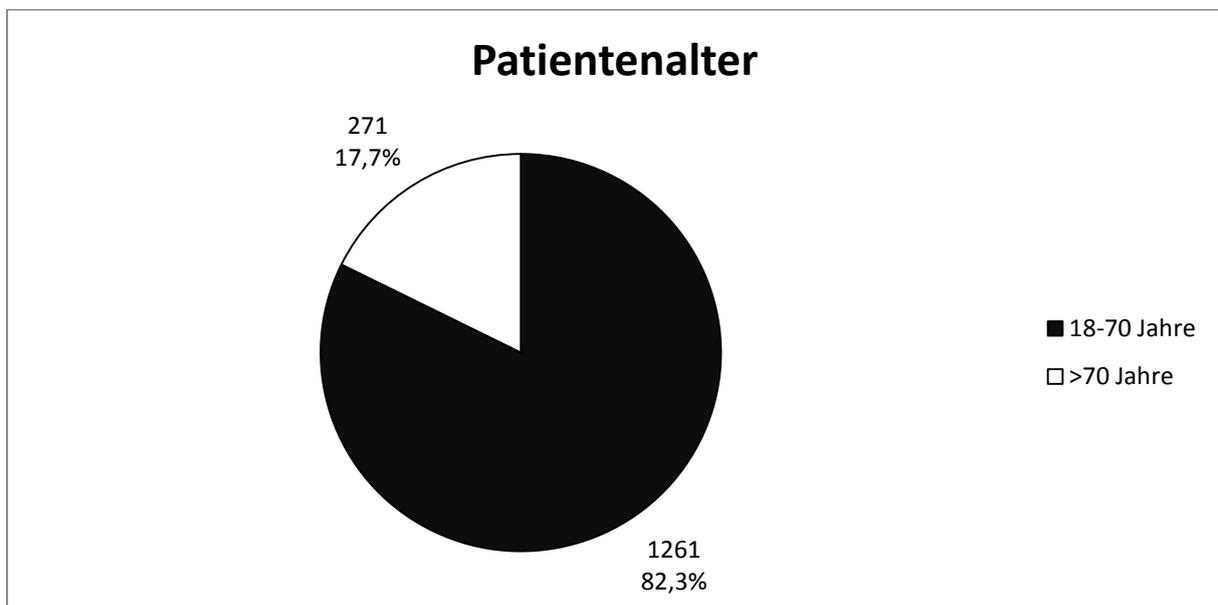


Abbildung 5.11: Anteil der Patienten, die 18 bis 70 Jahre oder 71 Jahre und älter waren.

Bei beiden Gruppen war der Frauenanteil etwas größer als der Männeranteil. Im Zahlenverhältnis von Frauen zu Männern lag jedoch kein signifikanter Unterschied vor. Auch im Körpergewicht und in der Operationsdauer war ein signifikanter Unterschied nicht zu

finden. Dagegen waren die Unterschiede in der Körpergröße und im Body-Mass-Index auf signifikantem Niveau (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Charakteristika der Patienten von 18 bis 70 Jahren und Patienten ab 71 Jahren. Die Werte sind als Mittelwerte und Spannweite bzw. prozentualer Anteil angegeben.

		Alter von 18 bis 70 Jahre	Alter 71 Jahre und älter	p-Wert
Anzahl		1261	271	
Alter (Jahre)		48 (18-70)	76 (71-90)	
Geschlecht	♀	660 (52,3%)	151 (55,7%)	ns
	♂	601 (47,7%)	120 (44,3%)	
Körpergröße (cm)		172 (130-207)	167 (144-192)	<0,001
Körpergewicht (kg)		79,6 (40-159)	77,6 (40-152)	ns
Body-Mass-Index (kg/m ²)		26,9 (14,3-63,3)	27,7 (15,6-57,9)	<0,005
Dauer der OP (min)		61 (3-290)	65 (1-305)	ns

Die von den beiden Gruppen erreichten Testergebnisse sind in der Abbildung 5.12 dargestellt. Die Patienten, die der Gruppe der über 70-jährigen angehörten, schnitten in dreien der vier klinischen Prüfungen und im Gesamtergebnis signifikant schlechter ab als die jüngere Vergleichsgruppe. Sie erreichten signifikant weniger Punkte beim Anheben des Kopfes ($p < 0,005$), beim Anheben des Armes ($p < 0,008$) und beim Prüfen der Schluckfähigkeit ($p < 0,006$). Keinen signifikanten Unterschied gab es in der Fähigkeit, die Augen über 5 s geöffnet zu halten. In der aus allen Tests ermittelten Gesamtpunktzahl erreichten die älteren Patienten wiederum ein signifikant schlechteres Ergebnis als die jüngeren ($p < 0,037$).

Um zu ermitteln, welchen Einfluss ein höheres Lebensalter bei unterschiedlichen Narkosevarianten auf die Ergebnisse der klinischen Tests hatte, erfolgte der Vergleich der Testergebnisse zwischen jüngeren Patienten bis einschließlich 70 Jahre und älteren Patienten über 70 Jahre nach Allgemeinanästhesie mit Relaxans, Allgemeinanästhesie ohne Relaxans und wenn zuvor keine Allgemeinanästhesie durchgeführt worden war.

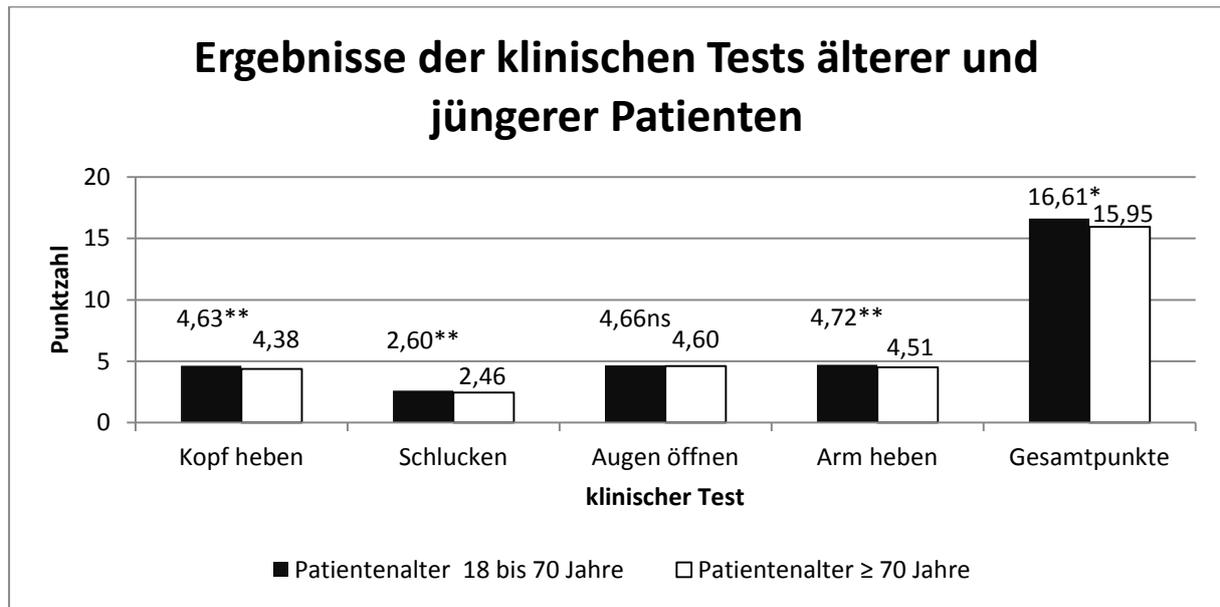


Abbildung 5.12: Ergebnisse der klinischen Tests bei Patienten, die 18 bis 70 Jahre alt waren, und Patienten, die älter als 70 Jahre waren. ns = nicht signifikanter Unterschied, * = signifikanter Unterschied, ** = sehr signifikanter Unterschied

In Abbildung 5.13 ist zu erkennen, dass sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten am häufigsten eine Allgemeinanästhesie mit Relaxans erfolgte. Bei den jüngeren überwog jedoch der Anteil an relaxansfreien Allgemeinanästhesien gegenüber denen, die keine Allgemeinanästhesie hatten. Dagegen gab es bei den älteren mehr Patienten, die keine Allgemeinanästhesie hatten, als solche, die eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxans erhalten hatten.

Nach Narkosen, bei denen ein Muskelrelaxans gegeben wurde, waren die jüngeren Patienten in drei der vier postoperativ durchgeführten klinischen Tests im Durchschnitt besser als die Patienten der älteren Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 5.14). Die älteren Patienten schnitten beim Anheben des Kopfes ($p < 0,001$), dem Anheben des Armes ($p < 0,001$) und dem Schlucktest ($p < 0,002$) signifikant schlechter ab. Beim Vergleich der Fähigkeit postoperativ die Augen geöffnet zu halten, gab es zwischen diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Bei der aus den vier klinischen Tests addierten Gesamtpunktzahl zeigte sich wiederum ein signifikant besseres Ergebnis für die jüngeren Patienten unter 71 Jahren ($p < 0,001$).

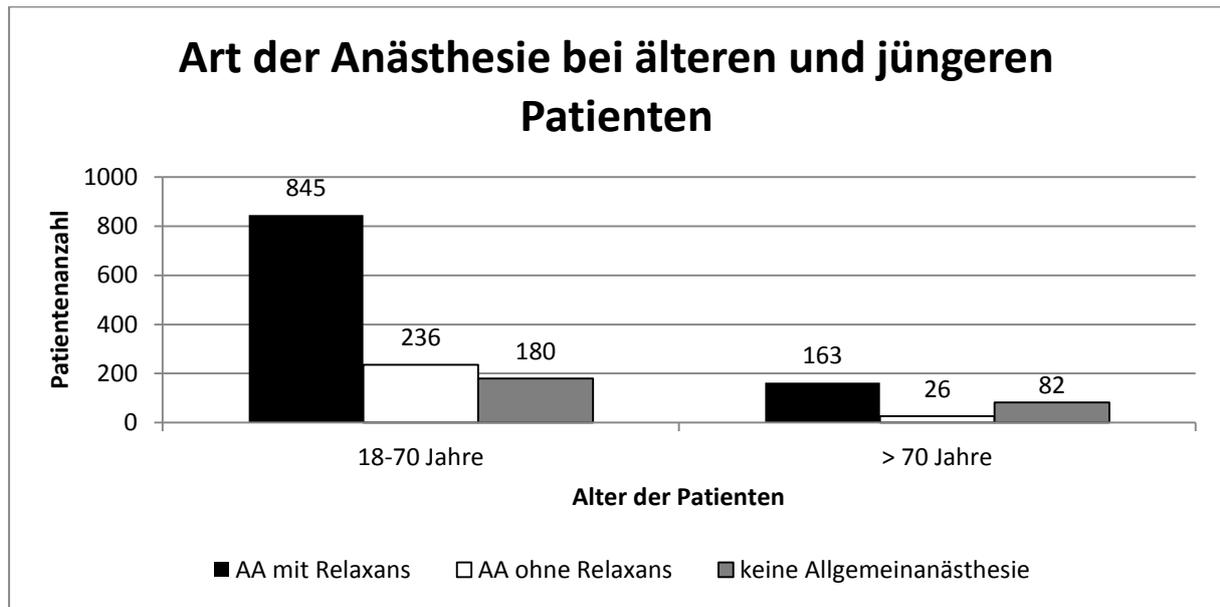


Abbildung 5.13: Art der Anästhesie bei Patienten zwischen 18 und 70 Jahren und Patienten, die 71 Jahre und älter waren. AA = Allgemeinanästhesie.

Keinen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen der vier klinischen Tests und in der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl ergab sich zwischen den Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren und denen, die über 70 Jahre alt waren, wenn sie zuvor zwar eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten, diese jedoch ohne Relaxansgabe (siehe Abbildung 5.15).

Auch wenn zuvor keine Allgemeinanästhesie durchgeführt worden war, konnte zwischen den älteren und jüngeren Patienten in keinem der vier im Aufwachraum geprüften Tests oder im Gesamtergebnis ein Unterschied festgestellt werden (siehe Abbildung 5.16).

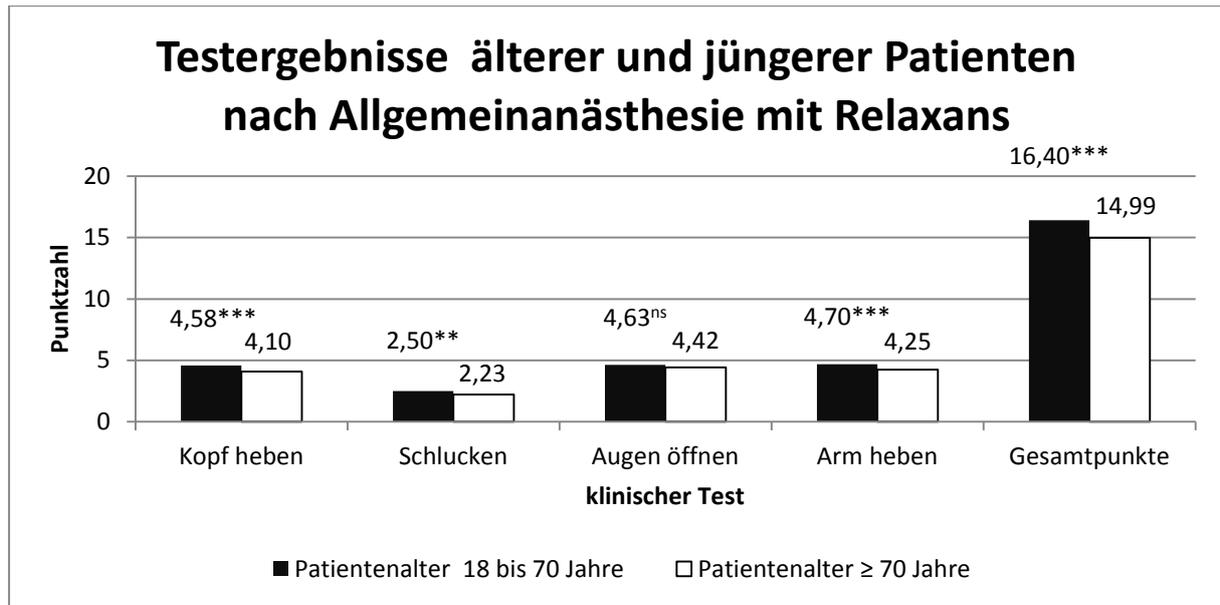


Abbildung 5.14: Ergebnisse der klinischen Tests nach Allgemeinanästhesie mit Relaxans bei Patienten, die 18 bis 70 Jahre alt waren, und Patienten, die älter als 70 Jahre waren. ns = nicht signifikanter Unterschied, ** = sehr signifikanter Unterschied, *** = hoch signifikanter Unterschied

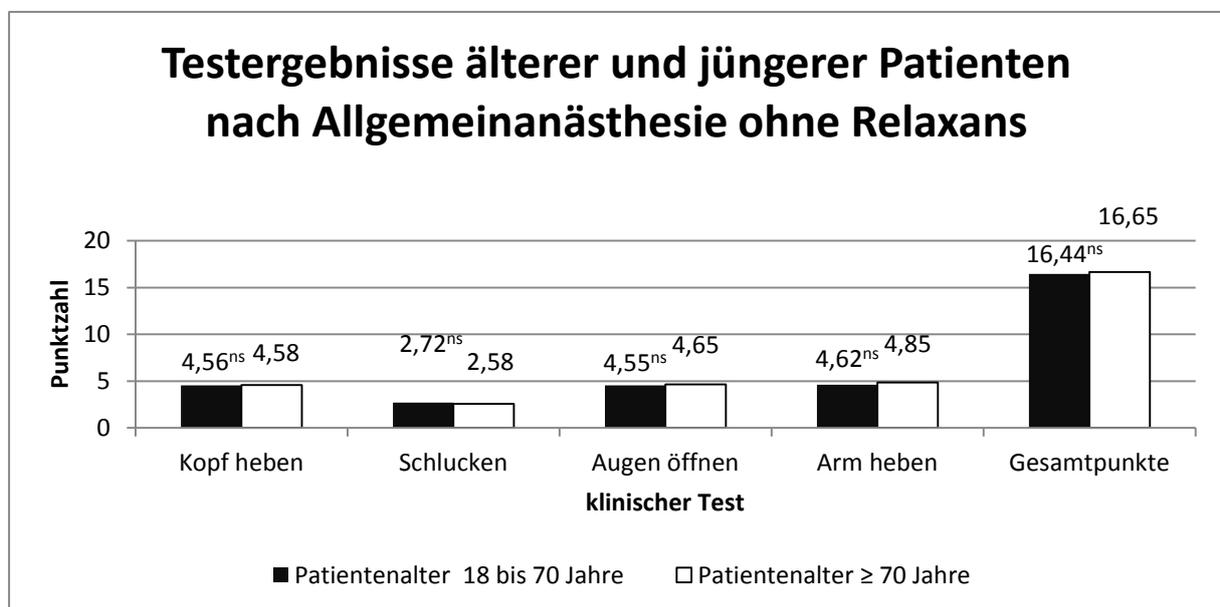


Abbildung 5.15: Ergebnisse der klinischen Tests nach Allgemeinanästhesie ohne Relaxans bei Patienten, die 18 bis 70 Jahre alt waren, und Patienten, die älter als 70 Jahre waren. ns = nicht signifikanter Unterschied

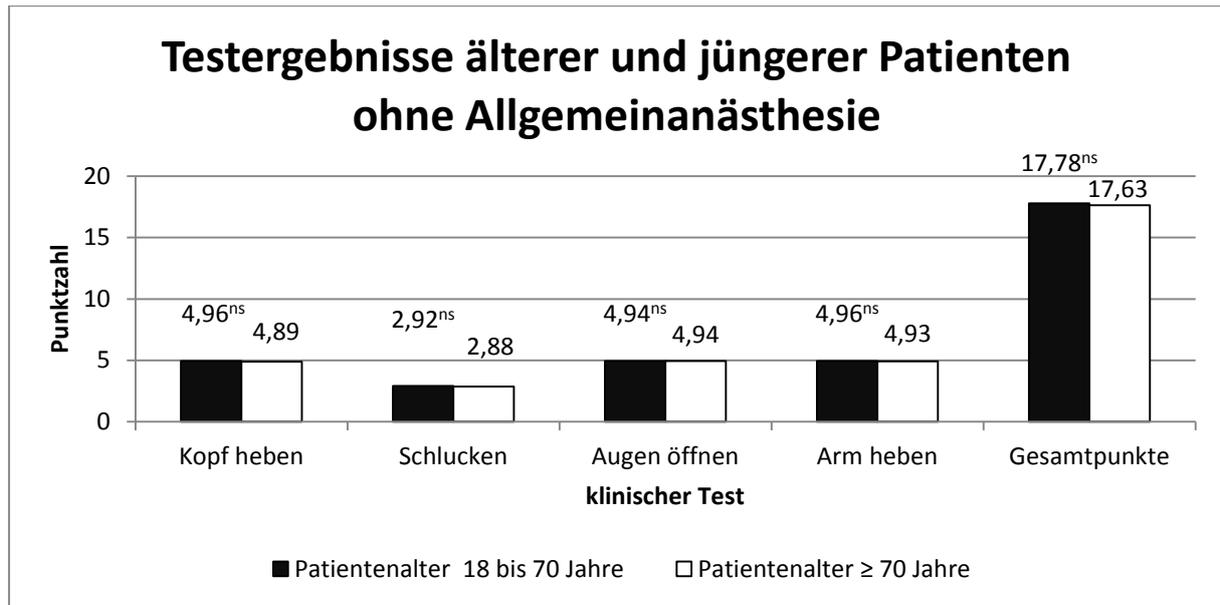


Abbildung 5.16: Ergebnisse der klinischen Tests nach Eingriffen ohne Allgemeinanästhesie bei Patienten, die 18 bis 70 Jahre alt waren, und Patienten, die älter als 70 Jahre waren. ns = nicht signifikanter Unterschied

5.6 Einfluss von Relaxometrie und Antagonisierung auf die klinischen Tests

Von den 1.008 Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie mit Gabe eines Muskelrelaxans durchgeführt wurde, erfolgte bei 577 eine Überwachung der neuromuskulären Funktion mit semiquantitativem oder quantitativem apparativem Monitoring. Antagonisiert wurden lediglich 73 der Patienten, die ein Relaxans erhalten hatten. Wie in Abbildung 5.17 zu sehen ist, wurde bei den meisten Patienten ausschließlich neuromuskuläres Monitoring eingesetzt, gefolgt von denjenigen, bei denen sowohl auf Monitoring als auch auf eine Antagonisierung der Relaxierung verzichtet wurde. Wesentlich kleiner war der Teil der Patienten, bei denen sowohl ein neuromuskuläres Monitoring verwendet wurde als auch die Gabe eines Antagonisten erfolgte. Die alleinige Gabe eines Antagonisten, ohne dass auch apparatives Monitoring erfolgte, kam nur bei 3% der relaxierten Patienten vor.

Die demographischen Daten dieser vier Gruppen sind in der Tabelle 13 dargestellt. Die vier Gruppen wiesen untereinander keine signifikanten Unterschiede im Alter, im Verhältnis von Frauen zu Männern, bei Körpergröße oder –gewicht und im Body-Mass-Index auf. Einzig in der Schnitt-Naht Zeit bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,003$). Bei der Post-hoc-

Überprüfung der vier Gruppen daraufhin, zwischen welchen sich die Schnitt-Naht-Zeit signifikant unterschied, fand sich nach Anpassung des p-Niveaus zum Ausgleich der Alpha-Inflation lediglich ein signifikanter Unterschied bei den Patienten, die nur neuromuskuläres Monitoring erhalten hatten, und denen, die zusätzlich zum neuromuskulären Monitoring auch eine Relaxans-Antagonisierung erhalten hatten ($p < 0,007$)

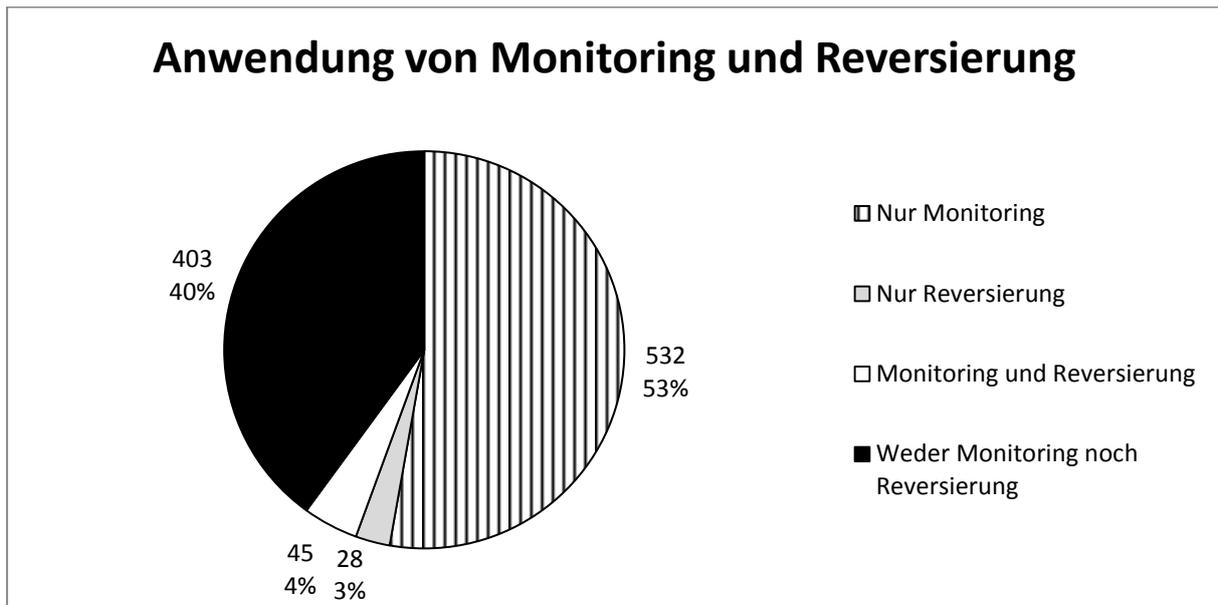


Abbildung 5.17: Anwendung von Monitoring und Antagonisierung nach Muskelrelaxansgabe.

In den vier einzelnen klinischen Tests und bei den Gesamtpunkten ergaben sich zwischen den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede im durchschnittlich erreichten Ergebnis (siehe Abbildung 5.18).

Tabelle 13: Charakteristika der Patienten nach Allgemeinanästhesie und Relaxanzgabe. Gruppiert nach Verwendung von Monitoring und Antagonisierung. Die Werte sind als Mittelwerte und Spannweiten angegeben.

	Nur Monitoring	Nur Antagonisierung	Monitoring und Antagonisierung	Weder Monitoring noch Antagonisierung	p-Wert	
Anzahl	532	28	45	403		
Alter (Jahre)	53 (18-90)	57 (30-83)	56 (19-77)	54 (18-84)	ns	
Geschlecht	♀	263 (49,4%)	15 (53,6%)	26 (57,8%)	204 (50,6%)	ns
	♂	269 (50,6%)	13 (46,4%)	19 (42,2%)	199 (49,4%)	
Körpergröße (cm)	171 (149-200)	170 (148-195)	168 (154-187)	171 (140-207)	ns	
Körpergewicht (kg)	79,6 (43-148)	81,0 (52-115)	80,6 (50-148)	79,4 (42-158)	ns	
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,0 (14,3-49,4)	27,9 (20,3-35,3)	28,6 (18,6-42,3)	27,1 (15,1-63,3)	ns	
Dauer der OP (min)	79 (5-305) *	63 (13-210)	61 (5-195)*	70 (4-239)	* < 0,007	

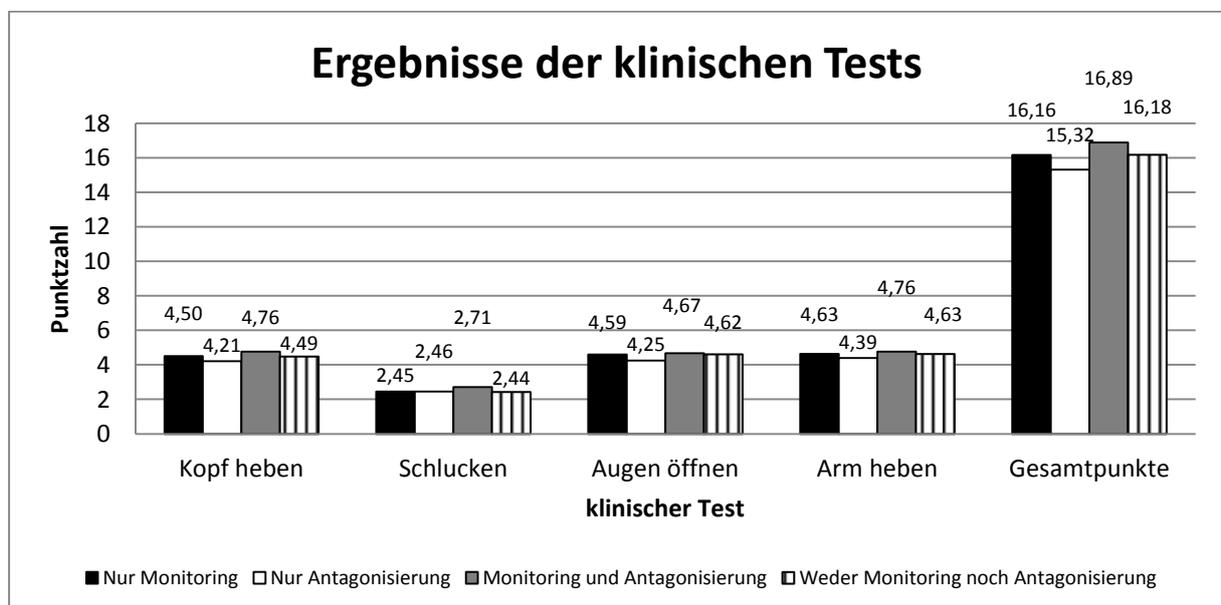


Abbildung 5.18: Ergebnisse der klinischen Tests nach Eingriffen in Allgemeinanästhesie mit Relaxanzgabe bei Patienten, nur Neuromuskuläres Monitoring hatten, nur antagonistisiert wurden, Neuromuskuläres Monitoring und eine Antagonisierung hatten oder weder neuromuskuläres Monitoring, noch eine Antagonisierung hatten.

6 Diskussion

6.1 Aufbau der Studie

Die Studie sollte den klinischen Alltag bei der Verwendung von Relaxanzien widerspiegeln und dafür eine möglichst hohe Anzahl an Patienten umfassen. Es war daher das Ziel, alle Patienten einzuschließen, die sich jeweils während eines bestimmten Zeitraums an den drei beteiligten Kliniken in anästhesiologischer Betreuung befanden. Auf Vorgaben zur Prämedikation und zur Durchführung der Narkose wurde bewusst verzichtet, um eine dadurch hervorgerufene Beeinflussung der Ergebnisse zu vermeiden und eine möglichst große Realitätsnähe zu erreichen. Die beteiligten Anästhesisten waren daher auch frei in der Wahl der Narkoseart und -durchführung und konnten selbst entscheiden, welche Medikamente sie zur Narkoseeinleitung und –aufrechterhaltung gaben, ob sie intraoperativ semiquantitatives oder quantitatives neuromuskuläres Monitoring verwendeten oder darauf verzichteten, ob sie eine Antagonisierung der Relaxierung vornahmen und nach welchen Kriterien - nach klinischen oder nach apparativem neuromuskulärem Monitoring - sie die Patienten am Ende der Operation extubierten.

Aufgrund der Tatsache, dass keine Verblindung des beteiligten Anästhesiepersonals stattfand, kann jedoch eine Einflussnahme auf die Narkosedurchführung nicht ausgeschlossen werden. Der große Umfang der Studie machte eine Einbindung des gesamten Anästhesiepersonals notwendig. Aus diesem Grund wurden auch vor Studienbeginn an den drei teilnehmenden Krankenhäusern für alle Anästhesisten und für das anästhesiologische Funktionspersonal Schulungen durchgeführt, in denen detailliert das Ausfüllen der Protokolle und die Durchführung der klinischen Tests im Aufwachraum erklärt wurden. Neben den Angaben, die in den Protokollen erfragt wurden, und den postoperativen Tests, die ein eindeutiger Hinweis darauf waren, dass es sich um eine Studie zum Thema Muskelrelaxanzien handelte, ging aus den an den Arbeitsplätzen und im Aufwachraum ausliegenden schriftlichen Erläuterungen eindeutig hervor, dass die Postoperative Restcurarisierung Thema der Studie war. Dadurch, dass Teile des Erhebungsbogens intraoperativ auszufüllen waren und auch die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme den Patientenakten beilag, war es dem jeweiligen Anästhesisten außerdem auch bekannt, welche Patienten Teilnehmer der Studie waren.

Eine Verblindung des ärztlichen und pflegerischen Personals, welches in den Aufwächerräumen die klinischen Tests durchführte, war ebenfalls nicht möglich, da bei der Übergabe des Patienten auch über die vorangegangene Narkose informiert wurde. Außerdem konnten detaillierte Informationen zur Verwendung von Relaxanzien, Monitoring usw. dem Erhebungsbogen und dem Anästhesieprotokoll entnommen werden. Es ist daher nicht sicher auszuschließen, dass es zu einer Beeinflussung der Anästhesisten in Bezug auf die Wahl der Narkoseart und auf die Narkosedurchführung kam, speziell was die Verwendung von Muskelrelaxanzien, Antagonisten und Monitoring betrifft. Ebenso ist eine Beeinflussung des Aufwachraumpersonals bei der Durchführung der postoperativen klinischen Tests möglich gewesen.

6.2 Zusammensetzung des Patientenkollektives

Dadurch, dass nur volljährige Patienten bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt wurden, können keine Rückschlüsse auf Patienten, die jünger als 18 Jahre alt sind, gezogen werden. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern muss man davon ausgehen, dass klinische Tests, die eine aktive Mitarbeit erfordern, nicht adäquat durchführbar sind.

Der überwiegende Anteil der Patienten dieser Studie unterzog sich einem unfallchirurgischen/orthopädischen oder oberflächenchirurgischen Eingriff. Bei diesen Eingriffsarten ist es wahrscheinlich seltener notwendig gewesen, intraoperativ eine Nachrelaxierung vorzunehmen, als bei den weniger häufig vorgenommenen abdominalchirurgischen, laparoskopischen und thoraxchirurgischen Eingriffen sowie den intrakraniellen Operationen.

6.3 Einsatz des neuromuskulären Monitorings

Eine Überwachung der Relaxanswirkung mit apparativem neuromuskulären Monitoring wurde bei 57% der Patienten durchgeführt, die ein Relaxans zur Allgemeinanästhesie erhalten hatten. Innerhalb der drei an der Studie teilnehmenden Kliniken gab es dabei signifikante Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit des apparativen Monitorings. Eines der beiden Schwerpunktkrankenhäuser, das KMG Klinikum Güstrow, zeichnete sich durch einen deutlich höheren Anteil an apparativem Monitoring gegenüber den anderen beiden Kliniken

aus. In allen drei Kliniken wurde dabei sowohl quantitatives als auch semiquantitatives apparatives Monitoring eingesetzt. Quantitatives Monitoring machte allerdings nur 1,2% des apparativen neuromuskulären Monitorings aus. Überwiegend verwendet wurde in allen drei Krankenhäusern semiquantitatives Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren.

Die aktuellen Richtlinien der deutschen anästhesiologischen Fachgesellschaften DGAI und BDA zur Ausstattung eines Standard-Anästhesiearbeitsplatzes wurden somit an jeder der drei teilnehmenden Kliniken beachtet. In diesen Richtlinien wird zwar nicht gefordert, dass jeder Anästhesie-Arbeitsplatz mit einer Relaxometrie ausgestattet sein muss, sie sollte jedoch an anästhesiologischen Arbeitsplätzen, an denen Relaxanzien verwendet werden, in angemessener Zeit in Anspruch genommen werden können [241]. Dabei wird von den Fachgesellschaften keinerlei Vorgabe zur Art des Monitorings gemacht, also ob es semiquantitativ oder quantitativ sein sollte. Die nationalen Richtlinien in Deutschland sind unter diesem Aspekt durchaus mit denen anderer europäischer Länder, z.B. mit der Schweiz oder Österreich vergleichbar, in anderen Staaten fallen die Vorschriften jedoch deutlich strenger aus, wie zum Beispiel in den Niederlanden, wo bereits seit 1999 festgelegt ist, dass an jedem anästhesiologischen Arbeitsplatz ein Nervenstimulator zur Relaxometrie vorhanden sein muss [242].

Trotz der in Deutschland geltenden Richtlinien ist es jedoch nicht selbstverständlich, dass diese auch überall befolgt werden und tatsächlich an jedem Arbeitsplatz die Verfügbarkeit eines Relaxometers gewährleistet ist. Dies zeigt eine im Februar 2005 deutschlandweit bei Anästhesiepraxen und anästhesiologischen Abteilungen von Krankenhäusern durchgeführte Umfrage. Von den für diese Umfrage mittels eines Fragebogens evaluierten 1.173 niedergelassenen Anästhesisten verfügten 66,7% über keinerlei apparatives neuromuskuläres Monitoring, und bei den 900 Anästhesieabteilungen in Krankenhäusern lag dieser Anteil immerhin noch bei 12,1%. Wenn allerdings an den Arbeitsplätzen der Befragten neuromuskuläres Monitoring vorhanden war, so war es sowohl bei den niedergelassenen Anästhesisten als auch in den Krankenhäusern überwiegend quantitatives, akzeleromyographisches Monitoring, gefolgt von semiquantitativem Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren. Als Erklärung für den hohen Anteil an niedergelassenen Anästhesisten, die über keinerlei neuromuskuläres Monitoring verfügen, wird von den Untersuchern der möglicherweise hohe Anteil an dort durchgeführten relaxansfreien Narkosen angeführt [189].

In allen drei in der hier vorliegenden Studie untersuchten Krankenhäusern ist offensichtlich sowohl quantitatives als auch semiquantitatives Monitoring vorhanden, jedoch wird, wenn sich die Anästhesisten für ein neuromuskuläres Monitoring entscheiden, das quantitative wesentlich seltener eingesetzt als das semiquantitative. Im Gegensatz dazu ergab eine Befragung, die Naguib und Kollegen 2010 veröffentlichten, dass bei Verfügbarkeit von sowohl quantitativem als auch semiquantitativem Monitoring, die europäischen Anästhesisten wesentlich häufiger das quantitative Monitoring verwenden. Mögliche Gründe für die in der vorliegenden Studie nur gering ausfallende Nutzung des quantitativen Monitorings, obwohl es verfügbar war, liegen möglicherweise darin, dass nur wenige Geräte für das quantitative Monitoring und mehr einfache Nervenstimulatoren für das semiquantitative Monitoring vorhanden waren, dass semiquantitatives Monitoring einfacher in der Handhabung ist, oder auch darin, dass die Grenzen der Aussagekraft von semiquantitativem Monitorings nicht ausreichend bekannt sind.

Der Anteil der an den drei teilnehmenden Kliniken relaxometrisch überwachten Patienten fällt im Vergleich zu anderen Studien mit 53 bis 74% relativ hoch aus. Noch 1996 gaben bei einer Befragung von Anästhesisten in Frankreich, Deutschland und Großbritannien nur 12% der deutschen Anästhesisten an, regelmäßig apparatives neuromuskuläres Monitoring zu verwenden [166]. In einer sieben Jahre später veröffentlichten Studie, bei der ebenfalls durch einen Fragebogen die Anwendungsgewohnheiten und die Verfügbarkeit von neuromuskulärem Monitoring in Deutschland untersucht wurden, war der Anteil der Abteilungen, die es regelmäßig, also bei über 60% aller Narkosen, einsetzen, mit 28% bereits deutlich höher [188]. Und bei einer 2007 in Großbritannien erfolgten Befragung von 534 Anästhesisten mit unterschiedlichem Ausbildungsstand gaben ganze 62% der Antwortenden an, niemals ein Monitoring zur Abschätzung der neuromuskulären Blockade zu verwenden, und nur die wenigsten setzten es routinemäßig oder immer ein [215]. Bei einer aktuellen Umfrage in Europa und den Vereinigten Staaten war der Anteil der Anästhesisten, die erklärten neuromuskuläres Monitoring nie einzusetzen mit 19,3% zwar deutlich niedriger, aber immerhin noch doppelt so hoch wie bei ihren Kollegen aus den USA [190].

6.4 Verwendung von Muskelrelaxans-Antagonisten

Muskelrelaxans-Antagonisten wurden in dieser Studie eher selten verwendet. Nur bei 7,2% der relaxierten Patienten wurde eine Antagonisierung durchgeführt, und nur bei wiederum ca. 62% dieser Patienten wurde zusätzlich apparatives neuromuskuläres Monitoring verwendet. Obwohl nicht erfragt wurde, welche Substanzen hierfür eingesetzt wurden, wird der überwiegende Teil den Cholinesteraseinhibitor Neostigmin verabreicht bekommen haben. Meist wird zur Antagonisierung mit Neostigmin in Europa eine feste Dosierung von 2,5 mg gegeben und nicht so verfahren wie in den USA, wo eher eine auf dem Körpergewicht basierende Gabe üblich ist [190; 243]. Der Einsatz von Muskelrelaxans-Antagonisten erfolgt in der Regel entweder aufgrund klinischer Zeichen einer fortbestehenden Relaxierung, anhand des Nachweises einer Restrelaxierung durch apparatives Monitoring oder routinemäßig auch ohne Anhalt für eine am Ende der OP vorhandene Restcurarisierung. Eine routinemäßige Antagonisierung ist in Europa im Vergleich zu den Vereinigten Staaten eine eher unübliche Vorgehensweise. So gaben bei der Befragung von Naguib und Kollegen von den europäischen Anästhesisten 82% an, nach der Gabe von nichtdepolarisierenden Relaxanzien am OP-Ende nicht routinemäßig zu antagonisieren, knapp ein Viertel vermeidet sogar die Gabe von Antagonisten bei den meisten ihrer Patienten. Bei ihren amerikanischen Kollegen lag der Anteil derer, die nicht routinemäßig antagonisieren, bei lediglich 65,8%, und nur knapp 8% vermeiden überwiegend eine Antagonisierung [190]. In Deutschland fällt die Entscheidung zur Antagonisierung am häufigsten auf Grund klinischer Zeichen, wie die Befragungen durch Fuchs-Buder und Kollegen in den Jahren 2003 und 2008 unter deutschen Anästhesisten ergaben [188-189].

6.5 Klinische Zeichen zur Beurteilung der neuromuskulären Restblockade

Klinische Zeichen waren vor der Einführung des apparativen Monitorings die einzige Möglichkeit, die Wirkung von Muskelrelaxanzien abzuschätzen und zu beurteilen, ob eine ausreichende neuromuskuläre Erholung vor Extubation vorhanden war. Dafür wurden eine

Reihe von klinischen Tests entwickelt, anhand derer mehr oder weniger gut der Grad der Relaxierung abgeschätzt werden kann. Einige dieser Tests bzw. klinischen Zeichen lassen sich nur bei einem noch intubierten Patienten erheben, für andere wiederum ist es eine Voraussetzung, dass der Patient extubiert, wach und ausreichend kooperativ ist, um die einfachen Aufgaben erfüllen zu können.

Klinische Zeichen einer noch ausgeprägten Restblockade sind zum Beispiel Schaukelatmung und ruckartige, unkontrollierte Extremitätenbewegungen [244-245]. Die Tests, die eine ausreichende Erholung feststellen sollen, werden oft in zuverlässige und unzuverlässige Tests unterteilt. Zu den unzuverlässigen zählt man hierbei das anhaltende Öffnen der Augen, die Fähigkeit die Zunge herauszustrecken, einen Arm zur gegenseitigen Schulter zu heben, eine normale bzw. annähernd normale Vitalkapazität zu haben und einen maximalen Inspirationsdruck von ≤ -25 cm Wassersäule zu erreichen. Zu den zuverlässigen Tests zählt man dagegen, zu prüfen, ob der Patient in der Lage ist, den Kopf oder ein Bein für mindestens fünf Sekunden angehoben zu halten und eine Hand für über fünf Sekunden fest zu greifen. Außerdem auch den sogenannten Mundspateltest, bei dem der Patient einen Holzspatel zwischen die Schneidezähne gesteckt bekommt und aufgefordert wird, ihn gegen den Zug des Untersuchers mit den Zähnen festzuhalten. Bei noch intubierten Patienten gilt es auch als Zeichen ausreichender Erholung, wenn es ihnen gelingt einen maximalen Inspirationsdruck von ≥ -50 cm Wassersäule zu erzeugen [246].

Obwohl mittlerweile - entsprechend den durch die Fachgesellschaften erlassenen Richtlinien - an jedem anästhesiologischen Arbeitsplatz, an dem Relaxanzien eingesetzt werden, ein apparatives neuromuskuläres Monitoring verfügbar sein sollte, verlassen sich in Deutschland und auch international weiterhin viele Anästhesisten auf solche und andere klinische Zeichen, um festzulegen, ob ein Patient nachrelaxiert werden muss oder sich am Ende der Narkose soweit von der Relaxierung erholt hat, dass er sicher extubiert werden kann. Der Anteil der Patienten in der vorliegenden Studie, die nach Relaxierung nicht durch apparatives neuromuskuläres Monitoring überwacht wurden, sondern aufgrund klinischer Zeichen extubiert wurden, lag bei 43%. Dazu passt, dass in der von Naguib und Kollegen durchgeführten Befragung der Anteil der europäischen Anästhesisten, die klinische Zeichen wie die Fähigkeit, den Kopf für fünf Sekunden anzuheben als Indikator für eine adäquate Erholung ansehen, ebenfalls bei ca. 43% lag [9; 190]. Geht es darum festzulegen, ob Patienten intraoperativ nachrelaxiert werden oder nach Beendigung des Eingriffs eine Muskelrelaxans-Antagonisierung erhalten sollen, verlassen sich in Deutschland die meisten Anästhesisten ebenfalls auf klinische Zeichen [189].

Für die vorliegende Studie wurden vier unterschiedliche klinische Tests ausgewählt und überprüft, wie gut sie von den Patienten postoperativ nach Verlegung in den Aufwachraum absolviert werden konnten. Von diesen vier Tests ist der Kopfanheben-Test, bei dem der Patient den Kopf für mindestens fünf Sekunden von der Unterlage anheben muss, sicher der bekannteste und auch der am weitesten verbreitete klinische Test, wenn es um die klinische Beurteilung der neuromuskulären Erholung geht. Bereits vor 50 Jahren wurde das Anheben des Kopfes als ein zuverlässiges Zeichen der neuromuskulären Erholung vorgeschlagen, über die notwendige Dauer des Anhebens wurde von den Autoren Dam und Guldmann damals jedoch noch keine Angabe gemacht [192]. Einige Jahre später konnten Pavlin und Kollegen dann an sechs Probanden, die sie mit d-Tubocurarine relaxierten, zeigen, dass alle Probanden, die in der Lage waren den Kopf anzuheben, auch andere Manöver durchführen konnten, die dem Offenhalten der Atemwege dienen [196]. In ihren Untersuchungen zum apparativen Monitoring fand die Arbeitsgruppe um Ali dann heraus, dass bei einem TOF-Quotienten unter 0,4 kein einziger ihrer Patienten in der Lage war, den Kopf zu erheben. Nach einer Erholung des TOF-Quotienten auf über 0,6 waren dann alle Patienten für mindestens drei Sekunden dazu in der Lage [247]. Um die Sensitivität des Tests zu erhöhen, verlängerte man die Zeit, die der Patient den Kopf angehoben halten muss, von drei auf mindestens fünf Sekunden. Doch auch, wenn der Test in dieser Form durchgeführt wird, zeigt er nur eine geringe Sensitivität und Spezifität, so dass es nur eingeschränkt möglich ist, anhand des Ergebnisses Rückschlüsse auf einen bestimmten TOF-Quotienten zu ziehen. Die meisten Patienten können bereits ab einem TOF-Quotienten $\geq 0,7$ den Kopf für fünf Sekunden anheben [199; 223; 238; 240; 248-250]. Einige wenige sind dazu jedoch auch schon bei so niedrigen TOF-Quotienten wie 0,4 bis 0,6 in der Lage, und anderen gelingt es selbst bei einem TOF-Quotienten von über 0,8 noch nicht, den Kopf so lange anzuheben [1; 223; 238; 251]. Mit einem Intervall von 5 Sekunden ist es also maximal möglich, den Bereich des TOF-Quotienten von etwa 0,5 bis 0,8 zu überwachen [252]. Eine Verbesserung der Aussagekraft durch eine Verlängerung des Intervalls auf 10 Sekunden gelang nach Untersuchungen durch Engbaek und Kollegen nicht [223].

Der zweite Test, den die Patienten der vorliegenden Studie durchführen mussten, war der Schlucktest. Bei diesem Test wurden sie aufgefordert, einen Wasserbolus von 20ml zu schlucken. Beurteilt wurde dann, wie gut sie dazu in der Lage waren. Dieser Test ist bisher nicht klinisch etabliert, und die Schluckfähigkeit wurde bisher nur bei wenigen Untersuchungen im Zusammenhang mit PORC genauer überprüft [235]. Der Schlucktest beruht auf der Erkenntnis, dass die für den Schluckakt notwendige Muskulatur besonders empfindlich

auf Muskelrelaxanzien reagiert. In vielen Untersuchungen zu Muskelrelaxanzien klagte ein Teil der Patienten bzw. Probanden unter Relaxanseinwirkung über Schluckbeschwerden [200]. Schlucken dient der Beförderung von Speichel und Nahrung aus der Mundhöhle in den Magen, und die einzelnen Phasen erfordern dabei ein komplexes Zusammenspiel vieler Muskeln, um eine Aspiration in die Trachea zu vermeiden. Die Empfindlichkeit der beteiligten Muskeln auf die Gabe von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien ist nachweislich größer als die der Atemmuskulatur und die Muskulatur der Hände [196; 253]. Bereits relativ geringe, subparalytische Relaxansmengen, wie sie zum Beispiel im Rahmen des Priming-Prinzips zur Narkoseeinleitung verwendet werden, können bei einigen Patienten ausgeprägte Schluckstörungen verursachen [147; 254]. Sundman und Kollegen führten Untersuchungen an Probanden zur Funktion des oberen Ösophagussphinkters und der Pharynxmuskulatur bei verschiedenen Relaxierungsgraden durch. Dabei zeigte es sich, dass bei einem TOF-Quotienten von 0,6 ganze 28% der Schluckakte gestört waren und dass selbst bei einer Erholung auf einen TOF-Quotienten über 0,9 Störungen im Schluckakt immerhin noch doppelt so häufig auftraten wie bei der Kontrollgruppe, die kein Muskelrelaxans erhalten hatte. Zu einer Aspiration des Kontrastmittels, welches die Probanden zu trinken bekommen hatten, bis auf Stimmbandebene kam es bei 80% der Fälle, jedoch ohne Übertritt des Kontrastmittels in die Trachea, was wahrscheinlich an der relativen Unempfindlichkeit der Stimmbandmuskeln für Muskelrelaxanzien liegt [225; 255]. Verglichen mit dem Kopfanhebe-Test über fünf Sekunden, scheint die Fähigkeit zu schlucken deutlich empfindlicher auf Relaxanzien zu reagieren, wie Eikermann und Kollegen bei Untersuchungen mit gesunden, wachen Probanden feststellten, denen sie unter anderem Wasser durch einen Strohhalm zu trinken gaben [256]. Bei einem TOF-Quotienten von 0,5 konnten 11 von 12 Probanden zwar den Kopf für fünf Sekunden anheben, lediglich zwei von ihnen waren jedoch in der Lage normal zu schlucken. Erst ab einem durchschnittlichem TOF-Quotienten von 0,83 konnten 7 von 10 der Probanden wieder normal schlucken, aber selbst nach Erholung auf über 1,0 war einer weiterhin nicht in der Lage dies zu tun [225].

Ein standardisiertes Verfahren zur Durchführung eines Schlucktest gibt es bisher nicht, und in einer anderen Studie wurde lediglich unterschieden, ob Patienten überhaupt in der Lage waren zu schlucken oder nicht [257]. Es lässt sich daher nicht sagen, wie sich ein bestimmter Grad der Relaxierung auf die Schluckfähigkeit des Patienten auswirkt und ab wann ein Schlucken unmöglich ist, ab wann es beschwerlich und wann nur mit Husten oder aber uneingeschränkt möglich ist. Die zunächst für diese Studie eingesetzte Beurteilung der Schluckfähigkeit beruht auf einer einzigen, bisher unveröffentlichten Studie. Aufgrund der besseren Korrelation mit

den Ergebnissen der anderen klinischen Tests der vorliegenden Studie erfolgte nachträglich eine Veränderung der Bewertung dahingehend, dass Patienten, die beschwerlich schlucken konnten, als stärker neuromuskulär eingeschränkt beurteilt wurden als jene Patienten, die unter Husten schlucken konnten. Eine Schwäche des Schlucktests, so wie er hier durchgeführt wurde, ist sicher eine im Vergleich zu den anderen Tests sehr stark vom Untersucher abhängende Bewertung.

Beim dritten Test, den die Patienten der Studie durchführen mussten, wurden sie aufgefordert, die Augen für mindestens fünf Sekunden geöffnet zu halten. Die Fähigkeit, die Augen anhaltend geöffnet zu halten, wird häufig als ein wichtiges Kriterium für eine ausreichende neuromuskuläre Erholung gewertet [199; 258]. In der Befragung, die Grayling und Kollegen unter britischen Anästhesisten durchführten, war es bei der Frage nach Kriterien für eine adäquate Erholung vor Extubation der am vierthäufigsten genannte Test [215]. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass es den meisten Patienten bereits bei relativ niedrigen TOF-Quotienten zwischen 0,6 bis 0,7 gelingt, die Augen anhaltend geöffnet zu halten, wobei keine Angaben über die genaue Zeitspanne, die sie dazu in der Lage waren, gemacht wurde [223; 247].

Der letzte von den Patienten durchzuführende Test war das Anheben eines Armes für mindestens fünf Sekunden. Das Überprüfen der Motorik einer Extremität ist ebenfalls ein seit langem etabliertes Verfahren, um die Erholung nach Gabe von Muskelrelaxanzien festzustellen. In aller Regel wird hierfür jedoch überprüft, ob ein Patient in der Lage ist, ein Bein anzuheben. Dies hat jedoch den Nachteil, dass das Bein in der Regel verdeckt ist und erst die Bettdecke entfernt werden muss bevor man den Test durchführen kann. Außerdem hat das Bein in der Regel ein höheres Eigengewicht, so dass wahrscheinlich schon deswegen einige Patienten, besonders ältere bzw. schwächere, auch ohne Narkose und Relaxierung Schwierigkeiten haben, es über fünf Sekunden lang vollständig anzuheben. Außerdem führt ein Anheben des Beines gleichzeitig zu einer Anspannung der Bauchmuskulatur, so dass insbesondere nach abdominalen Operationen dieser Test nur unter Schmerzen oder auch gar nicht durchführbar wäre. Bereits früher wurde daher das Anheben des Armes als alternativer Test zum Kopfanheben bei Patienten nach Operationen am Hals, Thorax oder Abdomen verwendet [198]. Berg und Kollegen ließen in einer Studie, in der sie drei Patientengruppen verglichen, die entweder Atracurium, Vecuronium oder Pancuronium erhalten hatten, die Patienten postoperativ einen Arm anheben. Dabei wiesen sie nicht nur nach, dass nach Gabe von Pancuronium der Anteil der Patienten mit einem TOF-Quotienten unter 0,7 signifikant höher war als bei den anderen Patienten, sondern es zeigte sich auch, dass in dieser Gruppe

nur ca. 84% der Patienten in der Lage waren den Arm über den Körper zu heben, während der Anteil in den beiden anderen Gruppen mit über 95% signifikant höher war [219].

Ein Problem dieser und anderer klinischer Tests ist die Durchführbarkeit unmittelbar nach Aufnahme der Patienten im Aufwachraum, nachdem die Patienten meist erst kurz zuvor aus der Narkose erwacht sind. Oft sind Patienten nach einer Vollnarkose zu diesem Zeitpunkt noch nicht in der Lage, selbst einfachsten Aufforderungen nachzukommen. In einer 1988 veröffentlichten Studie von Bevan und Kollegen, waren von 150 Patienten, die in Allgemeinanästhesie operiert worden waren, nur 76% postoperativ im Aufwachraum soweit wach und kooperativ, dass sie die vier in dieser Studie durchgeführten klinischen Tests – Kopf für fünf Sekunden anheben, Hand drücken, Zunge herausstrecken und Augen öffnen – auch absolvieren konnten [231]. Der Anteil von fast einem Viertel der Patienten, die dazu nicht in der Lage waren, lag zwar deutlich höher als in unserer aktuellen Untersuchung, aber auch hier konnten viele Patienten die Tests nicht durchführen. Besonders hoch lag dieser Anteil beim Schlucktest, der immerhin bei 6,6% der Patienten nicht durchgeführt werden konnte. Auffallend ist hier, dass es der einzige der vier Tests ist, wo ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten besteht, die eine Allgemeinanästhesie hatten und denen, die zuvor keine Allgemeinanästhesie für ihren Eingriff hatten. Nach Allgemeinanästhesie war der Anteil der Patienten, die den Schlucktest nicht durchführten, mit 7,6% fünfmal höher als bei den Patienten, die keine Allgemeinanästhesie hatten.

Die Gründe, warum im Einzelnen die Tests bei den Patienten nicht durchgeführt wurden, können im Nachhinein nicht ermittelt werden. Neben narkosebedingt postoperativ mangelnder Wachheit könnten verschiedene andere Gründe auf Seiten der Patienten oder auch auf Seiten der Untersucher vorgelegen haben, dass die Tests unterblieben. So können Vorerkrankungen des Patienten bestimmte Tests unmöglich machen. So kann zum Beispiel beim Vorhandensein eines M. Bechterew das Anheben des Kopfes nicht möglich sein. Häufiger als durch Vorerkrankungen werden aber gewisse intraoperativ erworbene Ursachen die Testdurchführung verhindern. Die Fähigkeit zu Schlucken kann unter anderem nach Eingriffen am Oropharynx und am Verdauungstrakt beeinträchtigt sein oder durch postoperative Übelkeit und Erbrechen, was nicht selten nach Allgemeinanästhesien auftritt [259]. Das Anheben des Kopfes wird dagegen nach Operationen an der Wirbelsäule oder nach abdominalen Eingriffen erschwert sein. Die beiden übrigen in dieser Studie durchgeführten Tests werden wohl eher selten durch die vorhergehende Operation behindert, was sich auch darin widerspiegelt, dass sie die geringste Ausfallquote aufwiesen.

Neben Gründen, die seitens des Patienten gegen einen oder mehrere Tests sprechen, kann es auch aus Gründen, die beim Untersucher liegen, möglich sein, dass gewisse Tests abgelehnt wurden. Dies kann erklären, weshalb gerade der Schlucktest deutlich seltener erfolgte und insbesondere bei Patienten nach Allgemeinanästhesie nicht durchgeführt wurde. Zum einen ist dieser Test unter den vier ausgewählten jener, welcher den größten zeitlichen Aufwand verursachte, zum anderen mag es einigen Untersuchern widerstrebt haben, gegen das postoperative Nüchternheitsgebot zu verstoßen und den Patienten einer möglichen Aspirationsgefahr auszusetzen.

Die vier ausgewählten Tests wurden extra dafür entwickelt, den Grad der neuromuskulären Erholung nach Gabe eines Muskelrelaxans festzustellen. Es ist also zu erwarten, dass Patienten, die intraoperativ kein Relaxans verabreicht bekommen haben, postoperativ besser in den Tests abschneiden als Patienten, die zuvor relaxiert wurden. Von den ausgewählten Tests weist aber lediglich das Ergebnis des Schlucktests ein signifikant besseres Ergebnis bei den Patienten auf, die zuvor eine Allgemeinanästhesie ohne Muskelrelaxangabe hatten, gegenüber denen, die ein Relaxans zur Allgemeinanästhesie hatten. In den anderen drei Tests gibt es keine signifikanten Unterschiede, und auch die Gesamtpunktzahl aus den vier Tests ergibt kein signifikant schlechteres Ergebnis der relaxierten Patienten.

Im Gegensatz zur Relaxangabe, die nur beim Schlucktest zu einem signifikanten Unterschied führt, hat die Durchführung einer Allgemeinanästhesie einen deutlichen Einfluss auf alle vier durchgeführten klinischen Tests. Die Patienten, die keine Allgemeinanästhesie vor der Durchführung der klinischen Tests im Aufwachraum, sondern ausschließlich ein Regionalanästhesieverfahren oder auch nur eine stand-by-Betreuung hatten, erreichten in jedem der Tests und auch in der Gesamtpunktzahl nahezu die maximal erreichbaren Punkte. Damit waren sie jeweils signifikant besser als diejenigen Patienten, die zuvor eine Allgemeinanästhesie hatten. Es liegt daher nahe, dass Faktoren, die nur bei einer Allgemeinanästhesie vorkommen, die Fähigkeit der Patienten die Tests durchzuführen entscheidend beeinflussen. Dies kann beispielsweise an der über das Operationsende hinausreichenden Wirkung von Anästhetika und Analgetika liegen.

Im Falle des Schlucktests liegt eventuell auch eine Beeinträchtigung durch die vorhergehende Intubation und Extubation und durch die höhere Inzidenz von PONV nach Vollnarkosen vor. Dennoch erwies sich der Schlucktest von den vier in dieser Untersuchung durchgeführten klinischen Tests als der sensibelste. Es lässt sich jedoch keine Aussage dazu treffen, bei welchem Grad der neuromuskulären Blockade Patienten nicht mehr in der Lage sind zu

schlucken bzw. wenn es ihnen beschwerlich, unter Husten oder aber wieder problemlos möglich ist. Dazu sind weitere Studien notwendig, bei denen dies unter quantitativem neuromuskulärem Monitoring untersucht werden sollte. Entsprechend der Vorschläge, die 2005 in Stockholm bei einer Konsensuskonferenz erarbeitet wurden, sollten diese Untersuchungen unter quantitativem Monitoring mittels Mechanomyographie erfolgen, da sie weiterhin den „Goldstandard“ der Relaxometrie darstellt [203].

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Ergebnisse der klinischen Tests in unserer Studie hatte, war das Alter der Patienten. Die jüngeren Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren wiesen im Vergleich zu den über 70jährigen Patienten im Durchschnitt ein besseres Ergebnis in allen Tests, außer dem Augenöffnen-Test, auf. Es wurde weiter verglichen, ob diese altersabhängigen Unterschiede auch bestehen, wenn eine Aufgliederung der beiden Altersgruppen nach Allgemeinanästhesie mit Relaxans, Allgemeinanästhesie ohne Relaxans oder keine Allgemeinanästhesie erfolgte. Dabei zeigte es sich, dass zwischen den beiden Altersgruppen kein Unterschied vorhanden ist, wenn zuvor keine Allgemeinanästhesie oder eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxans durchgeführt worden war. War dagegen vor den Tests eine Allgemeinanästhesie unter Verwendung eines Muskelrelaxans erfolgt, zeigten sich wiederum signifikante Unterschiede in allen Tests außer dem Augen-Öffnen-Test. Beim Kopf anheben, Schlucken und Arm anheben waren die über 70jährigen Patienten jeweils schlechter als die jüngere Vergleichsgruppe. Beim Schlucktest hatte schon die Gabe eines Muskelrelaxans alleine zu einem signifikanten Unterschied gegenüber den Patienten geführt, die kein Relaxans erhalten hatten, ohne dass weitere Faktoren dazukommen mussten (siehe Abbildung 4.7). Beim Kopfanheben- und Armanheben-Test müssen erst die beiden Faktoren Relaxansgabe und höheres Lebensalter zusammentreffen, damit sich signifikante Unterschiede zeigen. Das höhere Lebensalter führt also möglicherweise zu einer Verstärkung der Relaxanzienwirkung und zu einer relativen Überdosierung bei diesen Patienten, was sich dann postoperativ auf einige der klinischen Tests auswirkt. Bestärkt wird diese Vermutung durch Untersuchungsergebnisse, die zeigen, dass bei älteren Patienten die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien verlängert ist [116; 260-261]. Aus diesen Gründen sollte bei älteren Patienten, die relaxiert wurden, unbedingt intraoperativ ein quantitatives neuromuskuläres Monitoring erfolgen, um eine Postoperative Restcurarisierung zu vermeiden. Im Falle eines Relaxanzienüberhangs sollte dann entweder die spontane neuromuskuläre Erholung abgewartet werden, oder eine Antagonisierung erfolgen. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils ist dabei eine Reversierung mit Sugammadex der Antagonisierung mit einer Kombination aus Neostigmin und Atropin vorzuziehen. Dies setzt

allerdings voraus, dass zuvor ausschließlich mit Rocuronium relaxiert wurde, da sich die Wirkung anderer Relaxanzien nur schlecht oder überhaupt nicht durch Sugammadex reversieren lässt.

Als letztes wurde verglichen, welche Auswirkungen eine Antagonisierung der Muskelrelaxanzien sowie apparatives neuromuskuläres Monitoring bei den Patienten haben, die eine Allgemeinanästhesie unter Verwendung eines Muskelrelaxans hatten. Neuromuskuläres Monitoring erfolgte dabei fast ausschließlich als semiquantitatives Monitoring, quantitatives Monitoring dagegen nur in wenigen Einzelfällen. In den vier möglichen Untergruppen – nur Monitoring, nur Antagonisierung, beides oder keines von beidem - fand sich bei keinem der vier postoperativ durchgeführten klinischen Tests ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 5.18). Einfache motorische Aktionen, wie es das Anheben des Kopfes, des Armes und das Öffnen der Augen sind, und auch Abläufe, die ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Muskeln, wie es beim Schluckakt der Fall ist, werden unabhängig davon, ob die Relaxierung medikamentös aufgehoben wurde oder nicht, und unabhängig davon, ob qualitatives Monitoring oder die Extubation anhand klinischer Kriterien erfolgte, postoperativ von allen vier Gruppen gleich gut bewerkstelligt.

Mit der Gabe eines Muskelrelaxans-Antagonisten strebt man in der Regel an, die neuromuskuläre Blockade soweit aufzuheben, dass der Patient zum Zeitpunkt der Extubation und auch danach eine vollständige neuromuskuläre Erholung aufweist. Dies gelingt jedoch nicht immer, wie durch eine ganze Reihe von Studien nachgewiesen wurde. Bei diesen Studien erfolgte eine routinemäßige Antagonisierung. Dennoch konnte bei einem erheblichen Anteil der Patienten dieser Untersuchungen postoperativ eine noch ausgeprägte neuro-muskuläre Restblockade mit einem TOF-Quotienten unter 0,7 gemessen werden [236; 240; 262-265].

Dafür, dass eine Antagonisierung nicht zum gewünschten Erfolg führt, gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. So wird die Dosierung des Antagonisten zum Teil zu niedrig gewählt, da in vielen Fällen ein festes Dosierungsschema gewählt wird und nicht immer eine gewichtsadaptierte Gabe erfolgt. Dadurch kann es passieren, dass das Verhältnis von Acetylcholin zu Relaxans nicht ausreichend hoch ist, um die volle muskuläre Kraft zu erreichen. Neben der Menge des Antagonisten spielt aber auch der Zeitpunkt der Antagonisierung eine wichtige Rolle. Im Falle der Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Neostigmin kann eine zu frühe Gabe, wenn der Patient noch eine ausgeprägte neuromuskuläre Blockade aufweist, dazu führen, dass die Erholung zum Zeitpunkt der Extubation unvollständig ist [266]. Wartet man hingegen mit der Antagonisierung, bis die spontane

Erholung bereits so weit fortgeschritten ist, dass im TOF drei bis vier Reizantworten auftreten, so kann man meist mit einer Erholung des TOF-Quotienten auf 0,7 innerhalb von 10 Minuten rechnen. Eine weitergehende Erholung auf TOF-Quotienten über 0,9 kann allerdings durchaus eine noch längere Zeit in Anspruch nehmen [262].

Paradoxerweise kann aber die Gabe von Cholinesteraseinhibitoren in der Spätphase der neuromuskulären Erholung auch eine Verstärkung der neuromuskulären Blockade bewirken [173; 267]. Die Ursache dafür kann eine Desensibilisierung von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren sein oder die Hervorrufung eines Depolarisationsblocks durch ein Überangebot an Acetylcholin [174; 268]. Für eine optimale Anwendung von Cholinesteraseinhibitoren ist also die Verwendung von quantitativem neuromuskulärem Monitoring empfehlenswert.

Gleiches gilt auch für die neuere Möglichkeit der Relaxans-Antagonisierung mit dem Cyclodextrin Sugammadex, mit der sich bestimmte Muskelrelaxanzien und vor allem Rocuronium reversieren lassen. Von der Tiefe der neuromuskulären Blockade hängt die zur Aufhebung benötigte Dosis von Sugammadex ab. Während bei einer flachen Blockade, bei der im TOF zwei Reizantworten vorhanden sind, 2 mg/kg KG ausreichen, wird bei tiefster Relaxierung die Dosis bis auf 16 mg/kg KG gesteigert [269]. Neuromuskuläres Monitoring verhindert hier nicht nur eine eventuelle Unterdosierung, sondern ermöglicht auch durch die Vermeidung einer Überdosierung einen ökonomischen Einsatz dieses relativ teuren Medikaments.

Der Einsatz von apparativem neuromuskulärem Monitoring vor Extubation dient genauso wie die Relaxans-Antagonisierung der Gewährleistung einer größtmöglichen Sicherheit für den Patienten durch Vermeidung eines Relaxansüberhanges. In dieser Studie war dieses fast ausschließlich als semiquantitatives Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren durchgeführt worden und führte postoperativ bei keinem der vier klinischen Tests zu einem signifikant besseren Ergebnis im Vergleich zur Antagonisierung oder zur Beurteilung der neuromuskulären Erholung anhand klinischer Kriterien.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an der Aussagekraft von semiquantitativem Monitoring ist, dass es problematisch ist, die Reizantwort taktil oder visuell zu erfassen. Viby-Mogensen und Kollegen führten hierzu eine Untersuchung durch, bei der unterschiedlich erfahrene Untersucher bei verschiedenen ausgeprägten Relaxierungsgraden visuell oder taktil prüfen mussten, ob sie ein Fading im TOF wahrnehmen. Am schlechtesten schnitten erwartungsgemäß die unerfahrenen Untersucher ab, die bei einem TOF-Quotienten von 0,61 bis 0,70 nur

in 16% taktil ein Fading erkannten, visuell nur in 8%. Mit der Erfahrung stieg zwar der Anteil derer, die ein Fading fühlten, aber selbst bei der Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher wurde nur in 23% der Fälle bei diesem Relaxierungsgrad ein Fading taktil wahrgenommen. Erst bei einer erheblichen Relaxierung mit einem TOF-Quotienten $\leq 0,4$ waren alle dieser Gruppe dazu in der Lage [212]. Die Beobachtung, dass es Untersuchern meist nicht mehr gelingt, ein Fading bei einem TOF-Quotienten über 0,4 zu erkennen, wurde in mehreren weiteren Studien bestätigt [211; 270-271]. Der fehlende Nachweis eines Fadings im TOF bedeutet bei semiquantitativem Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren also im besten Falle, dass eine vollständige neuromuskuläre Erholung vorliegt, genauso gut kann es aber sein, dass noch eine erhebliche Restblockade mit einem TOF-Quotient bis ca. 0,4 vorliegt. Mit der Double-Burst-Stimulation ist es zwar teilweise möglich, die taktile Erfassung eines Fadings im Vergleich zur TOF-Stimulation zu verbessern, abhängig vom verwendeten Reizmuster gelingt es aber dennoch nur in bis zu 23% der Fälle ein Fading bei einem TOF-Quotienten von 0,41 bis 0,7 zu bemerken [211; 270].

Verschiedene Studien haben sich damit befasst, ob die Verwendung semiquantitativen Monitorings zu einer Reduktion des postoperativen Relaxansüberhanges führt. Dabei ergaben sich zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe von Pedersen fand bei 80 Patienten, die entweder taktiler TOF-Monitoring oder eine Überwachung anhand klinischer Kriterien hatten, postoperativ im Aufwachraum keinen Unterschied in den TOF-Quotienten [248]. Dagegen war der Anteil der Patienten mit einem TOF-Quotienten $< 0,7$ in einer Untersuchung von Shorten und Kollegen mit 15% in der apparativ überwachten Gruppe im Vergleich zu 47% in der klinisch überwachten Gruppe signifikant niedriger [272]. Auch mit manueller Erfassung der Double-Burst-Stimulation ist es lediglich möglich, die Inzidenz und den Grad der Restrelaxierung zu verringern, ohne sie jedoch komplett vermeiden zu können [273].

Semiquantitatives Monitoring bietet also keinen Schutz vor einem zum Teil ausgeprägten postoperativen Relaxanzien-Überhang. Um den Grad der Relaxierung am Ende der Operation verlässlich zu erfassen und darauf basierend zu entscheiden, ob der Patient sicher extubiert werden kann oder zunächst noch eine weitere neuromuskuläre Erholung abgewartet oder die Erholung durch Antagonisierung beschleunigt werden muss, bedarf es eines Verfahrens mit höherer Sensitivität. Ein derartiges Verfahren ist mit dem quantitativen neuromuskulärem Monitoring vorhanden und auch in den meisten deutschen Krankenhäusern in Form der Akzeleromyographie verfügbar [189]. Mit solch einem quantitativen Monitoring lassen sich auch geringe Relaxierungsgrade relativ zuverlässig erkennen, da ein untersucherabhängiges

taktiler oder visueller Erfassung der Reizantwort nicht mehr nötig ist, sondern die Messung der Reizantwort apparativ erfolgt und das Ergebnis als Zahlenwert digital angegeben wird. Gegenüber Vergleichsgruppen, die kein apparatives Monitoring hatten, und solchen, bei denen die neuromuskuläre Erholung mit qualitativem Monitoring abgeschätzt wurde, führte quantitatives Monitoring in verschiedenen Studien zu einer signifikanten Verringerung der Inzidenz an postoperativem Relaxansüberhang [249; 263; 274]. Und nicht nur nach den Messergebnissen des Relaxierungsgrades zeigte sich ein Vorteil bei Patienten, die akzeleromyographisch überwacht wurden. Auch klinisch konnten sie profitieren, indem sie weniger häufig Zeichen der Muskelschwäche boten und seltener innerhalb der ersten 30 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum eine Hypoxämie und eine Verlegung der oberen Atemwege aufwiesen [249; 274].

Im Vergleich zur Mechanomyographie - dem Goldstandard des quantitativen Monitorings, überschätzt die Akzeleromyographie die Tiefe des neuromuskulären Blocks. Da bei einer TOF-Stimulation bei der Akzeleromyographie die erste Reizantwort oft schwächer als die folgenden ausfällt, liegt der TOF-Quotient nicht relaxierter Patienten häufig über 1,0 [213]. Die Ergebnisse einer akzeleromyographischen Messung lassen sich daher nicht so ohne weiteres direkt mit Ergebnissen anderer Verfahren wie der Mechanomyographie und der Elektromyographie vergleichen [275-276]. Eine bessere Vergleichbarkeit erreicht man durch das „Normalisieren“ der akzeleromyographischen Messung. Dafür werden die nach Relaxierung gemessenen Werte in Beziehung zu den am selben Patienten vor der Relaxierung erhobenen Werten gesetzt [277-278]. Eine Erholung auf 90% des Ausgangswertes entspricht dann einem TOF-Quotienten von 0,9. Von einer vollständigen Erholung kann man also erst ausgehen, wenn wieder der Ausgangswert des Patienten vor der Relaxierung erreicht wurde. Daher setzt eine Normalisierung voraus, dass man bereits vor der ersten Gabe eines Muskelrelaxans bei der Narkoseeinleitung eine akzeleromyographische Messung vornimmt, um einen Ausgangswert zu haben. Wie aber einige Studien zeigen konnten, lässt sich auch ohne Normalisierung die Zeit bis zur vollständigen neuromuskulären Erholung mit dem Akzeleromyographen gut vorhersagen. Demnach kommt es zu einer kompletten Erholung innerhalb von 4 Minuten (Konfidenzintervall 2,7-5,8 min), wenn beim nichtkalibrierten Akzeleromyographen der TOF-Quotient 0,9 beträgt [208; 214]. Die Qualität des akzeleromyographischen Monitorings lässt sich weiterhin dadurch verbessern, dass man eine Vordehnung des Daumens vornimmt, an dem der Beschleunigungssensor des Akzeleromyographen befestigt ist. Die Vordehnung soll dabei verhindern, dass der kontrahierende Daumen die Handfläche berührt. Außerdem wird er nach der Kontraktion

wieder in seine Ausgangslage gebracht. Die Präzision, also die Wiederholbarkeit der Messergebnisse, lässt sich durch Vordehnung signifikant verbessern [278]. Von der Firma Organon wird hierfür kommerziell ein Handadapter vertrieben.

Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit mechanomyographisch gemessenen besteht dennoch nicht und basierend auf verschiedenen Studien wird empfohlen, bei akzeleromyographischem Monitoring erst bei einem TOF-Quotienten oberhalb von 0,9 bis 1,0 von einer ausreichenden neuromuskulären Erholung auszugehen [214; 279]. Selbst die Erholung des TOF-Quotienten auf Werte über 0,9 kann jedoch nicht in jedem Fall ausschließen, dass noch eine Restblockade besteht, die sich auch klinisch bemerkbar machen kann. So erfolgte in einer Studie an freiwilligen Probanden die Relaxierung mit Rocuronium bis auf verschiedene Grade der neuromuskulären Blockade. Bei der Beurteilung der Funktion der Pharynx- und Gesichtsmuskeln zeigte es sich dann, dass einer der zwölf Probanden auch nach Erholung des akzeleromyographisch gemessenen TOF-Quotienten auf 1,02 nicht in der Lage war, ein für spirometrische Messungen vorgesehenes Mundstück fest mit den Lippen zu umschließen. Der Proband war weiterhin nicht in der Lage normal zu schlucken [256]. In einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe wurde außerdem festgestellt, dass der Grund für eine Obstruktion der oberen Atemwege bei einem akzeleromyographisch gemessenen TOF-Quotienten über 0,9 zwar überwiegend auf die Wirkung von Benzodiazepinen und Analgetika zurückzuführen war, bei einigen der Patienten aber auch eine anhaltende Relaxanswirkung die Ursache war. Diese war dabei bis zu 30 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum nachweisbar [227].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es anhand klinischer Kriterien und semiquantitativem neuromuskulärem Monitoring nicht möglich ist, einen postoperativen Relaxansüberhang mit einem TOF-Quotienten unter 1,0 bis 0,9 sicher auszuschließen. Solange jedoch viele Patienten trotz Relaxansgabe intraoperativ nicht oder nur mit semiquantitativem neuromuskulärem Monitoring überwacht werden, ist es notwendig postoperativ zu kontrollieren, ob ein Patient noch durch einen Relaxansüberhang gefährdet ist. Dafür kann ebenfalls apparatives neuromuskuläres Monitoring verwendet werden, allerdings wird die Messgenauigkeit durch eventuell vorhandene spontane Bewegungen des Patienten beeinträchtigt. Eine elektrische Reizung mit supramaximalen Stromstärken, wie sie intraoperativ verwendet werden, wird von den meisten wachen Patienten außerdem als unangenehm und schmerzhaft empfunden. So verursachte eine Reizung mit Stromstärken von 50 mA bei den Probanden einer Studie unter TOF-Stimulation durchschnittlich einen VAS-Wert von 5,0 und bei DBS_{3,2} und DBS_{3,3} mittlere VAS-Werte von 7,5 bzw. 7,0. Eine

Stimulation mit geringeren Stromstärken wird als deutlich weniger unangenehm empfunden, und bei einer Stromstärke von 20 mA sank bei den Probanden der Studie der VAS-Wert auch auf 2,0 im TOF und 4,0 bzw. 4,5 bei DBS_{3,2} und DBS_{3,3} [280]. Dafür wird aber auch die Genauigkeit der Messergebnisse mit sinkender Stromstärke geringer [281].

Mit klinischen Tests bietet sich eine alternative Möglichkeit zu überprüfen, ob postoperativ möglicherweise noch eine relevante Restrelaxierung vorliegt. Besonders die Fähigkeit normal zu schlucken wird häufig bereits bei einer nur noch geringfügigen Restrelaxierung beeinträchtigt [225; 253; 256]. Dies wird in der vorliegenden Studie bestätigt, bei der der Schlucktest der einzige Test war, in dem sich die relaxierten und die nichtrelaxierten Patienten signifikant voneinander unterschieden. Häufig jedoch lässt sich der Schlucktest postoperativ bei den Patienten nicht durchführen. Ein weiteres Problem klinischer Tests ist außerdem ihre geringe Spezifität dafür, eine Restrelaxierung anzuzeigen. In dieser Studie zeigte es sich, dass andere Faktoren, wie zum Beispiel das Durchführen einer Allgemeinanästhesie, eher zu einer Verschlechterung der Ergebnisse führen als der Einsatz von Relaxanzien. Erst das Zusammenspiel mehrerer Faktoren – hohes Alter plus Relaxansgabe in Allgemeinanästhesie – wirkte sich bei dreien der vier Tests signifikant aus.

Am wenigsten geeignet zur Überwachung der neuromuskulären Erholung ist das Überprüfen, ob ein Patient in der Lage ist, die Augen längere Zeit geöffnet zu halten. Lediglich beim Vergleich zwischen den Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten, und denen, die keine erhalten hatten, schnitten letztere besser ab. Eine Relaxansgabe zur Allgemeinanästhesie dagegen führte zu keinem schlechteren Ergebnis beim Vergleich mit den Patienten, die eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxansgabe erhalten hatten. Und auch bei dem Vergleich der älteren mit den jüngeren Patienten nach Allgemeinanästhesie mit Relaxansgabe war der Augenöffnen-Test der einzige Test, in dem sich beide Gruppen nicht voneinander unterschieden.

Die Fähigkeit, einen Arm oder ein Bein über 5 Sekunden anzuheben, war beim Vergleich der Patienten nach Allgemeinanästhesie mit Relaxans und ohne Relaxans zwar auch nicht signifikant verschieden, zwischen den jüngeren und älteren Patienten, die relaxiert worden waren ergab sich aber ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten der jüngeren.

Insgesamt gesehen sind die vier klinische Tests aufgrund mangelnder Sensitivität jedoch nicht geeignet, eine postoperative sicher Restrelaxierung zu erkennen. Sie können zwar zum Teil auf eine noch unzureichende Erholung des Patienten hinweisen, welche aber nicht nur durch Relaxanzien hervorgerufen sein kann, sondern auch andere Ursachen wie einen Anästhetika- oder Analgetikaüberhang haben kann.

Die beste Möglichkeit, die PORC-Inzidenz so gering wie möglich zu halten, besteht darin, auf langwirksame Relaxanzien zu verzichten und intraoperativ quantitatives neuromuskuläres Monitoring zu verwenden, um danach entscheiden zu können, ob ein Patient sich ausreichend neuromuskulär erholt hat oder eine Antagonisierung und eine erneute Überprüfung benötigt. Sollte kein quantitatives Monitoring verfügbar sein, so sollte immer eine Antagonisierung durchgeführt werden und der Erfolg anhand der als sicher eingestuften klinischen Tests (siehe Tabelle 6) überprüft werden.

7 Zusammenfassung

Muskelrelaxanzien sind ein wichtiger Bestandteil von Allgemeinanästhesien. Sie ermöglichen eine schonende endotracheale Intubation und tragen häufig zu optimalen Operationsbedingungen bei. Eine herausragende Bedeutung kommt ihnen im Rahmen der Ileuseinleitung zu, wenn es darauf ankommt, eine Aspiration beim nicht nüchternen Patienten zu verhindern.

Die Verwendung von Muskelrelaxanzien ist aber auch mit speziellen Risiken verbunden. Besonders das Fortbestehen einer über das Ende der Operation hinaus andauernden neuromuskulären Blockade stellt eine Gefährdung des extubierten Patienten dar. Mögliche Folgen dieser sogenannten postoperativen Restcurarisierung sind unter anderem das erhöhte Risiko einer Aspiration durch Beeinträchtigung der Pharynxmuskulatur, ein erhöhtes Hypoxämierisiko durch Beeinflussung von Chemorezeptoren oder eine allgemeine Muskelschwäche des extubierten Patienten, die sich in zum Beispiel in Schluck- und Sehstörungen äußern kann.

Der Überwachung der neuromuskulären Erholung kommt daher besondere Bedeutung zu. Zur Verfügung stehen hier klinische Zeichen und Tests oder apparatives neuromuskuläres Monitoring in Form von semiquantitativer oder quantitativer Relaxometrie.

Ziel der hier vorgelegten Studie war der Vergleich von vier verschiedenen - postoperativ im Aufwachraum vorgenommenen - klinischen Tests. Dafür wurden an drei Krankenhäusern mittels eines Erhebungsbogens jeweils während eines bestimmten Zeitraumes die Daten aller Patienten erhoben, die sich in anästhesiologischer Betreuung befanden und in die Teilnahme an der Studie eingewilligt hatten. Im Aufwachraum wurde überprüft, wie gut die Patienten in der Lage waren, den Kopf zu erheben, einen Wasserbolus zu schlucken, die Augen geöffnet zu halten oder einen Arm angehoben zu halten.

Insgesamt wurden die Daten von 1.727 Patienten erhoben. Ausgewertet wurden die Erhebungsbögen von 1.532 volljährigen Patienten, die unmittelbar postoperativ in den Aufwachraum verlegt worden waren. Bei 1.008 dieser Patienten war zuvor eine Allgemeinanästhesie mit Muskelrelaxans, bei 262 eine Allgemeinanästhesie ohne Muskelrelaxans und bei ebenfalls 262 ein anästhesiologisches Verfahren ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt worden.

Intraoperativ waren von den 1.008 Patienten, die Muskelrelaxanzien erhalten hatten, 577 mittels apparativem neuromuskulärem Monitoring überwacht worden. Zu 98,8% wurde hierzu semiquantitatives Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren eingesetzt und nur zu 1,2% quantitatives Monitoring. Zwischen den Krankenhäusern gab es dabei zum Teil signifikante Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit des apparativen Monitorings.

Eine Relaxans-Antagonisierung wurde intraoperativ bei 7,2% der relaxierten Patienten vorgenommen. Von diesen antagonisierten Patienten wurden 61,6% einem apparativen neuromuskulären Monitoring unterzogen.

Bei einem Teil der untersuchten Patienten ließen sich die klinischen Tests nicht durchführen. Dies betraf vor allem den Schlucktest, den 6,6% aller Patienten nicht durchführen konnten. Dieser Test war auch der einzige, bei dem sich signifikante Unterschiede in der Durchführbarkeit zwischen den Patienten zeigte, die zuvor eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten und denen, die zuvor keine Allgemeinanästhesie erhalten hatten. Erstere konnten den Schlucktest in signifikant geringerer Zahl absolvieren.

Auch die in den vier klinischen Tests erreichten Punkte und die aus ihnen ermittelte Gesamtpunktzahl zeigten eine Beeinflussung durch eine vorher durchgeführte Vollnarkose. Die Gruppe der Patienten, bei denen keine Allgemeinanästhesie erfolgt war, schnitt in allen Tests und im Gesamtergebnis signifikant besser ab als die derjenigen Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie - mit oder ohne Muskelrelaxans - durchgeführt worden war.

Innerhalb der Gruppe der Patienten, die eine Allgemeinanästhesie hatten, führte die Gabe von Muskelrelaxanzien zu keinen signifikanten Unterschieden außer beim Schlucktest, den diejenigen Patienten signifikant besser bewältigten, die eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxans erhalten hatten.

Als Faktor, der möglicherweise zu einer Beeinflussung der Testergebnisse führen könnte, wurde das Patientenalter untersucht. Dafür erfolgte die Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen. Eine Gruppe bildeten hierbei die Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren, die zweite Gruppe bestand aus den Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 70 Jahre alt waren.

Beim Vergleich der Testergebnisse zwischen diesen Gruppen zeigte es sich, dass die älteren Patienten bei allen Tests – außer bei dem Augenöffnen-Test - signifikant schlechter abschnitten. Dieses Ergebnis zeigte sich auch beim Vergleich der beiden Altersgruppen, wenn zuvor eine Allgemeinanästhesie mit Relaxans erfolgt war. Dagegen unterschieden sich die älteren und die jüngeren Patienten nicht mehr im Ergebnis der klinischen Tests, wenn sie

zuvor keine Allgemeinanästhesie oder aber eine ohne Relaxansgabe hatten. Höheres Alter in Verbindung mit einer Relaxanzigabe scheint also zu einer ausgeprägteren postoperativen neuromuskulären Schwäche zu führen, die sich in einem Teil der klinischen Tests nachweisen lässt. Dies lässt darauf schließen, dass bei den älteren Patienten eine relative Überdosierung der Relaxanzien vorlag. Es sollte daher grade bei älteren Patienten unbedingt quantitatives neuromuskuläres Monitoring eingesetzt werden. Außerdem empfiehlt sich für ältere Patienten die Relaxierung mit Rocuronium, um im Falle eines Relaxans-Überhanges mit dem vergleichsweise nebenwirkungsarmen Sugammadex eine Reversierung durchführen zu können

Als letztes wurde untersucht, wie sich bei den Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit Relaxansgabe hatten, neuromuskuläres Monitoring und Relaxans-Antagonisierung auf die Tests auswirken. Dafür wurden vier Gruppen miteinander verglichen, die entweder nur neuromuskuläres Monitoring, nur eine Relaxans-Antagonisierung, Monitoring und Antagonisierung oder weder Monitoring noch eine Relaxans-Antagonisierung hatten. Es zeigte sich, dass keine der Gruppen bei irgendeinem der Tests einen signifikanten Unterschied zu den anderen Gruppen aufwies. Daraus lässt sich schließen, dass semiquantitatives Monitoring mit einfachen Nervenstimulatoren einer Antagonisierung und intraoperativ durchgeführten klinischen Tests nicht überlegen ist.

Wenn quantitatives neuromuskuläres Monitoring nicht verfügbar ist, sollte immer eine Antagonisierung erfolgen und der Erfolg durch als sicher eingestufte klinische Tests kontrolliert werden.

Von den vier in dieser Studie untersuchten klinischen Tests erwies sich der Schlucktest als der sensibelste Test, mit der Einschränkung, dass er häufig nicht durchführbar war. Es sollten daher weitere Untersuchungen zur Bedeutung des Schlucktests bei der Beurteilung einer Postoperativen Restcurarisierung erfolgen.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H: Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979, Bd. 50, pp. 539-541
- [2] Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A: Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992, Bd. 36, pp. 710-715
- [3] Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993, Bd. 78, pp. 693-699
- [4] Jonsson M, Lindahl SG, Eriksson LI: Neuromuscular blocking agents and carotid body oxygen sensing. *Adv Exp Med Biol* 2003, Bd. 536, pp. 135-140
- [5] Standaert FG: Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1982, Bd. 54, pp. 131-145
- [6] Hunter JM: New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995, Bd. 332, pp. 1691-1699
- [7] Moore EW, Hunter JM: The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages?. *Br J Anaesth* 2001, Bd. 87, pp. 912-925
- [8] Fink H, Geldner G, Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Ulm K, Wallek B, Blobner M: Muskelrelaxanzien in Deutschland 2005 - Ein Vergleich zwischen den Anwendungsgewohnheiten in Krankenhäusern und Praxen. *Anaesthesist* 2006, Bd. 55, pp. 668-678
- [9] Schreiber JU, Fuchs-Buder T: Neuromuskuläre Blockade - Substanzen, Überwachung, Antagonisierung. *Anaesthesist* 2006, Bd. 55, pp. 1225-1236
- [10] DGAI: Verwendung von Succinylcholin: Aktualisierte Stellungnahme. *Anaesth Intensivmed*, Bd. 43, p. 831, 2002.
- [11] Wescoe WC, Hunt CC, Riker WF, Litt IC: Regeneration rates of serum cholinesterase in normal individuals and in patients with liver damage. *Am J Physiol* 1947, Bd. 149, pp. 552-560
- [12] Robertson GS: Serum cholinesterase deficiency, II: Pregnancy. *Br J Anaesth* 1966, Bd. 38, pp. 361-369
- [13] Blitt CD, Petty WC, Alberternst EE, Wright BJ: Correlation of plasma cholinesterase activity and duration of action of succinylcholine during pregnancy. *Anesth Analg* 1977, Bd. 56, pp. 78-81
- [14] Lehmann H, Cook J, Ryan E: Pseudocholinesterase in early infancy. *Proc R Soc Med* 1957, Bd. 50, pp. 147-150
- [15] Kaniaris P, Fassoulaki A, Liarmakopoulou K, Dermitzakis E: Serum cholinesterase levels in patients with cancer. *Anesth Analg* 1979, Bd. 58, pp. 82-84
- [16] Umeki S: Biochemical abnormalities of the serum in anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 1993, Bd. 176, pp. 503-506
- [17] Phillips BJ, und Hunter JM: Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. *Br J Anaesth* 1992, Bd. 68, pp. 492-498
- [18] Viby-Mogensen J, Hanel HK, Hansen E, Sorensen B, Graae J: Serum cholinesterase activity in burned patients. I: biochemical findings. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975, Bd. 19, pp. 159-168

- [19] Thompson JC, Whittaker M: Pseudocholinesterase activity in thyreoid disease. *J clin Pathol* 1965, Bd. 18, pp. 811-812
- [20] Baraka A: Suxamethonium-neostigmine interaction in patients with normal or atypical cholinesterase. *Br J Anaesth* 1977, Bd. 49, pp. 479-484
- [21] Robertson GS: Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills. *Lancet* 1967, Bd. 289, pp. 232-235
- [22] Mone JG, Mathie WE: Qualitative defects of pseudocholinesterase activity. *Anaesthesia* 1967, Bd. 22, pp. 55-68
- [23] Stovner J, Oftedal N, Holmboe J: The inhibition of cholinesterases by pancuronium. *Br J Anaesth* 1975, Bd. 47, pp. 949-954
- [24] Kao YJ, Tellez J, Turner DR: Dose-dependant effect of metoclopramine on cholinesterases and suxamethonium metabolism. *Br J Anaesth* 1990, Bd. 65, pp. 220-224
- [25] Jackson SH, Bailey GWH, Stevens G: Reduced plasma cholinesterase following haemodilutional cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1982, Bd. 37, pp. 319-320
- [26] Diefenbach D, Abel M, Rump AFE, Grond S, Korb H, Buzello W: Changes in plasma cholinesterase activity and mivacurium neuromuscular block in response to normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995, Bd. 80, pp. 1088-1091
- [27] Wood GJ, Hall GM: Plasmapheresis and plasma cholinesterase. *Br J Anaesth* 1978, Bd. 50, pp. 945-494
- [28] Hopkins PM: Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000, Bd. 85, pp. 118-128
- [29] Hopkins PM: Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth* 2011, Bd. 107, pp. 48-56
- [30] Churchill-Davidson HC, Christie TH, Wise RP: Dual neuromuscular block in man. *Anesthesiology* 1960, Bd. 21, pp. 144-149
- [31] John DA, Tobey RE, Homer LD, Rice CL: Onset of succinylcholine-induced hyperkalemia following denervation. *Anesthesiology* 1976, Bd. 45, pp. 294-299
- [32] Cooperman LE, Strobel GE, Kennell EM: Massive hyperkalemia after administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 1970, Bd. 32, pp. 161-164
- [33] Hansen D: Suxamethonium-induced cardiac arrest and death following 5 days of immobilization. *Eur J Anaesthesiol* 1998, Bd. 15, pp. 240-241
- [34] Gronert GA, Theye A: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 1975, Bd. 43, pp. 89-99
- [35] Gronert GA: Cardiac arrest after succinylcholine - Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology* 2001, Bd. 94, pp. 523-529
- [36] Gronert GA: Succinylcholine-induced hyperkalemia and beyond. *Anesthesiology* 2009, Bd. 111, pp. 1372-1377
- [37] Sullivan M, Thompson WK, Hill GD: Succinylcholine-induced cardiac arrest in children with undiagnosed myopathy. *Can J Anaesth* 1994, Bd. 41, pp. 497-501
- [38] Schoenstadt DA, Whitcher CE: Observations on mechanism of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 1963, Bd. 24, pp. 358-362
- [39] Robinson AL, Jerwood DC, Stokes MA: Routine suxamethonium in children. *Anaesthesia* 1996, Bd. 51, pp. 874-878
- [40] Wong SF, Chung F: Succinylcholine-associated postoperative myalgia. *Anaesthesia* 2000, Bd. 55, pp. 144-152

- [41] Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF: Increases in intracranial pressure from succinylcholine: Prevention by prior nondepolarizing blockade. *Anesthesiology* 1986, Bd. 65, pp. 165-169
- [42] Miller RD, Way WL: Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 1971, Bd. 35, pp. 509-514
- [43] Dillon JB, Sabawala P, Taylor DB, Gunter R: Action of succinylcholine on extraocular muscles and intraocular pressure. *Anesthesiology* 1957, Bd. 18, pp. 44-49
- [44] Smith G, Dalling R, Williams TIR: Gastro-oesophageal pressure gradient changes produced by induction of anaesthesia and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1978, Bd. 50, pp. 1137-1143
- [45] Blanc VF, Vaillantcourt G, Brisson G: Succinylcholine, fasciculations and myoglobinaemia. *Can Anaesth Soc J* 1986, Bd. 33, pp. 178-184
- [46] Breucking E, Reimnitz P, Schara U, Mortier W: Narkosezwischenfälle - Inzidenz schwerer Narkosezwischenfälle bei Patienten und in Familien mit progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker. *Anaesthesist* 2000, Bd. 49, pp. 187-195
- [47] Kepes ER, Haimovici H: Allergic reactions to succinylcholine. *J Am Med Assoc* 1959, Bd. 171, pp. 548-549
- [48] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Moeller R: Anaphylaxis due to succinylcholine. Immunoallergological study of thirteen cases. *Clin Allergy* 1981, Bd. 11, pp. 175-183
- [49] Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Boileau S: Anaphylactic shock induced by suxamethonium. *Ann Fr Anesth Reanim* 1982, Bd. 1, pp. 29-36
- [50] Katz AM, Mulligan PG: Bronchospasm induced by suxamethonium. A case report. *Br J Anaesth* 1972, Bd. 44, pp. 1097-1099
- [51] Blobner M, Mirakhur RK, Wierda JMKH, Wright PMC, Olkolla KT, Debaene B, Pendeville P, Engbaek J, Rietbergen H, Sparr HJ: Rapacuronium 2.0 or 2.5 mg kg⁻¹ for rapid-sequence induction: comparison with succinylcholine 1.0 mg kg⁻¹. *Br J Anaesth* 2000, Bd. 85, pp. 724-731
- [52] Paton WDW, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967, Bd. 191, pp. 59-90
- [53] Waud BE, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972, Bd. 37, pp. 417-422
- [54] Neill EAM, Chapple DJ, Thompson CW: Metabolism and kinetics of atracurium: an overview. *Br J Anaesth* 1983, Bd. 55 Suppl 1, pp. 23S-25S
- [55] Alston TA: Hofmann, Schmoemann: Atracurium undergoes Michael elimination. *Anesthesiology* 2001, Bd. 95, p. 273
- [56] Miller RD, Way WL, Dolan WM, Stevens WC, Eger EI: Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1971, Bd. 35, pp. 509-514
- [57] Fogdall RP, Miller RD: Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. *Anesthesiology* 1975, Bd. 42, pp. 173-178
- [58] Rupp SM, McChristian JW, Miller RD: Neuromuscular effects of atracurium during halothane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1985, Bd. 63, pp. 16-19

- [59] Vanlinthout LEH, Booij LHDJ, van Egmond J, Robertson EN: Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1996, Bd. 76, pp. 389-395
- [60] Keens SJ, Hunter JM, Snowdon SL, Utting JE: Potentiation of the neuromuscular blockade produced by alcuronium with halothane, enflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1987, Bd. 59, pp. 1011-1016
- [61] Jellish WS, Brody M, Sawicki K, Slogoff S: Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol-based anesthetics. *Anesth Analg* 2000, Bd. 91, pp. 1250-1255
- [62] Dupuis JY, Martin R, Tétrault J-P: Atracurium and vecuronium interaction with gentamicin and tobramycin. *Can J Anaesth* 1989, Bd. 36, pp. 407-411
- [63] Chapple DJ, Clark JS, Hughes R: Interaction between atracurium and drugs used in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983, Bd. 55 Suppl 1, pp. 17S-22S
- [64] Sokoll MD, Gergis SD: Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology* 1981, Bd. 55, pp. 148-159
- [65] Harrah MD, Way WL, Katzung BG: The interaction of d-tubocurarine with antiarrhythmic drugs. *Anesthesiology* 1970, Bd. 33, pp. 406-410.
- [66] Miller RD, Way WL, Katzung BG: The potentiation of neuromuscular blocking agents by quinidine. *Anesthesiology* 1967, Bd. 28, pp. 1036-1041
- [67] Miller RD, Sohn YJ, Matteo RS: Enhancement of d-tubocurarine neuromuscular blockade by diuretics in man. *Anesthesiology* 1976, Bd. 45, pp. 442-445
- [68] Ghoneim MM, Long JP: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970, Bd. 32, pp. 23-26
- [69] Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW: Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. *Anesth Analg* 1985, Bd. 64, pp. 1220-1222
- [70] Havdala HS, Borison RL, Diamond BI: Potential hazards and applications of lithium in anesthesiology. *Anesthesiology* 1979, Bd. 50, pp. 534-537
- [71] Hill GE, Wong KC, Hodges MR: Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1977, Bd. 46, pp. 122-126
- [72] Spacek A, Nickl S, Neiger FX, Nigrovic V, Ullrich OW, Weindmayr-Goettel M, Schwall B, Taeger K, Kress HG: Augmentation of the rocuronium-induced neuromuscular block by the acutely administered phenytoin. *Anesthesiology* 1999, Bd. 90, pp. 1551-1555
- [73] Wood GG: Cyclosporine-vecuronium interaction. *Can J Anaesth*, Bd. 36, p. 358, 1989.
- [74] Ono K, Manabe N, Ohta Y, Morita K, Kosaka F: Influence of suxamethonium on the action of subsequently administered vecuronium or pancuronium. *Br J Anaesth* 1989, Bd. 62, pp. 324-326
- [75] Stirt JA, Katz RL, Murray AL, Schehl DL, Lee C: Modification of atracurium blockade by halothane and by suxamethonium. *Br J Anaesth* 1983, Bd. 55 Suppl 1, pp. 71S-75S
- [76] Richard A, Girard F, Girard DC, Boudreault D, Chouinard P, Moundjian R, Bouthilier A, Ruel M, Couture J, Varin F: Cisatracurium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin or carbamazepine treatment in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2005, Bd. 100, pp. 538-544
- [77] Spacek A, Neiger FX, Krenn CG, Hoerauf K, Kress HG: Rocuronium-induced neuromuscular block is affected by chronic carbamazepine therapy. *Anesthesiology* 1999, Bd. 90, pp. 109-112

- [78] Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Millán P-A: Rocuronium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin therapy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001, Bd. 13, pp. 79-82
- [79] Azar I, Cottrell J, Bhagwandas G, Turndorf H: Furosemide facilitates recovery of evoked twitch response after pancuronium. *Anesth Analg* 1980, Bd. 59, pp. 55-57
- [80] Soltész S, Mencke T, Mey C, Röhrig S, Diefenbach C, Molter GP: Influence of a continuous prednisolone medication on the time course of neuromuscular block of atracurium in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Br J Anaesth* 2008, Bd. 100, pp. 798-802
- [81] Miller RD, Roderick LL: Diuretic-induced hypokalaemia, pancuronium neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth* 1978, Bd. 50, pp. 541-544
- [82] Gencarelli PJ, Swen J, Koot HW, Miller RD: The effects of hypercarbia and hypocarbia on pancuronium and vecuronium neuromuscular blockades in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1983, Bd. 59, pp. 376-380
- [83] Yamauchi M, Takahashi H, Iwasaki H, Namiki A: Respiratory acidosis prolongs, while alkalosis shortens, the duration and recovery time of vecuronium in humans. *J Clin Anesth* 2002, Bd. 14, pp. 98-101
- [84] Caldwell JE, Heier T, Wright PM, Lin S, McCarthy G, Szenohradszky J, Sharma ML, Hing JP, Schroeder M, Sessler DI: Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000, Bd. 92, pp. 84-93
- [85] Buzello W, Schluermann D, Schindler M, Spillner G: Hypothermic cardiopulmonary bypass and neuromuscular blockade by pancuronium and vecuronium. *Anesthesiology* 1985, Bd. 62, pp. 201-204
- [86] Ham J, Miller RD, Benet LZ, Matteo RS, Roderick LL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during hypothermia in the cat. *Anesthesiology* 1978, Bd. 49, pp. 324-329
- [87] Dwersteg JF, Pavlin E, Heimbach DM: Patients with burns are resistant to atracurium. *Anesthesiology* 1986, Bd. 65, pp. 517-520
- [88] Martyn JAJ, Matteo RS, Szyfelbein SK, Kaplan RF: Unprecedented resistance to neuromuscular blocking effects of metocurine, with persistence and complete recovery in a burned patient. *Anesth Analg* 1982, Bd. 61, pp. 614-617
- [89] Martyn JAJ, Liu LM, Szyfelbein SK, Ambalavarna ES, Goudsouzian NG: The neuromuscular effects of pancuronium in burned children. *Anesthesiology* 1983, Bd. 59, pp. 561-564
- [90] Marathe PH, Dwersteg JF, Pavlin EG, Haschke RH, Heimbach DM, Slattery JT: Effect of thermal injury on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in humans. *Anesthesiology* 1989, Bd. 70, pp. 752-755
- [91] Østergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993, Bd. 37, pp. 314-318
- [92] Østergaard D, Viby-Mogensen J, Rasmussen SN, Gätke MR, Pedersen NA, Skovgaard LT: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in patients phenotypically heterozygous for the usual and atypical plasma cholinesterase variants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003, Bd. 47, pp. 1219-1225
- [93] Østergaard D, Viby-Mogensen J, Rasmussen SN, Gätke MR, Varin F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in patients phenotypically homozygous for the atypical plasma cholinesterase variant: effects of injection of human cholinesterase. *Anesthesiology* 2005, Bd. 102, pp. 1124-1132

- [94] Han TH, Martyn JAJ: Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth* 2011, Bd. 106, pp. 675-679
- [95] Miller RD, Matteo RS, Benet LZ, Sohn YJ: The pharmacokinetics of d-tubocurarine in man with and without renal failure. *J Pharmacol Exp. Ther* 1977, Bd. 202, pp. 1-7
- [96] McLeod K, Watson MJ, Rawlins MD: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 1976, Bd. 48, pp. 341-345
- [97] Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell J, Arden J, Miller RD: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 1988, Bd. 69, pp. 227-231
- [98] Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005, Bd. 22, pp. 4-10
- [99] Hunter JM, Jones RS, Utting JE: Comparison of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function. *Br J Anaesth* 1984, Bd. 56, pp. 941-951
- [100] Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1994, Bd. 73, pp. 613-618
- [101] Ward ME, Adu-Gyamfi Y, Strunin L: Althesin and pancuronium in chronic liver disease. *Br J Anaesth* 1975, Bd. 47, pp. 1199-1204
- [102] Hunter JM, Parker CJ, Bell CF, Jones RS, Utting JE: The use of different doses of vecuronium in patients with liver dysfunction. *Br J Anaesth* 1985, Bd. 57, pp. 758-764,
- [103] Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985, Bd. 62, pp. 601-605
- [104] van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, Bd. 44, pp. 139-144
- [105] Khalil M, D'Honneur G, P. Duvaldestin, Slavov V, De Hys C, Gomeni R: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994, Bd. 80, pp. 1241-1247
- [106] Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1993, Bd. 71, pp. 227-231
- [107] Wick S, Muenster T, Schmidt J, Forst J, Schmitt HJ: Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology* 2005, Bd. 102, pp. 915-919
- [108] Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft AE, Thal G: Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1988, Bd. 67, pp. 1149-1153
- [109] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A: The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg*, Bd. 99, pp. 1086-1089
- [110] Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A: The effects of cisatracurium on morbidly obese woman. *Anesth Analg* 2004, Bd. 99, pp. 1090-1094, 2004.

- [111] Semple P, Hope DA, Clyburn P, Rodbert A: Relative potency of vecuronium in male and female patients in Britain and Australia. *Br J Anaesth* 1994, Bd. 72, pp. 190-194
- [112] Xue FS, An G, Liao X, Zou Q, Luo LK: The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg* 1998, Bd. 86, pp. 1322-1327
- [113] Houghton IT, Aun CST, Oh TE: Vecuronium: an anthropometric comparison. *Anaesthesia* 1992, Bd. 47, pp. 741-746
- [114] Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J: Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 1991, Bd. 73, pp. 39-42
- [115] de Almeida MC, Latorre F, Gervais HW, Kleemann PP: The effects of age on onset and recovery from atracurium, rocuronium and vecuronium blockade. *Anaesthesist* 1996, Bd. 45, pp. 903-906
- [116] Duvaldestin P, Saada J, Berger JL, D'Hollander A, Desmots JM: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982, Bd. 56, pp. 36-40
- [117] Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (ORG 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993, Bd. 77, pp. 1193-1197
- [118] Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996, Bd. 84, pp. 1083-1091
- [119] Lennon RE, Olson RA, Gronert GA: Atracurium or vecuronium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986, Bd. 64, pp. 510-513
- [120] Magorian T, Flannery KB, Miller RD: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993, Bd. 79, pp. 913-918
- [121] McCourt KC, Salmela L, Mirakhur RK, Carroll M, Mäkinen M-T, Kansanaho M, Kerr C, Roest GJ, Olkolla KT: Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1998, Bd. 53, pp. 867-871
- [122] Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003, Bd. 97, pp. 1381-1395
- [123] Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A: Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, Bd. 15, pp. 151-160
- [124] Jones GO, Hale DE, Wasmuth CE, Smith ER, Viljoen J: A survey of acute complications associated with endotracheal intubation. *Cleve Clin Q* 1968, Bd. 35, pp. 23-31
- [125] Peppard SB, Dickens JH: Laryngeal injury following short-term intubation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983, Bd. 92, pp. 327-330
- [126] Jones MW, Catling S, Evans E, Green DH, Green JR: Hoarseness after tracheal intubation. *Anaesthesia* 1992, Bd. 47, pp. 213-216
- [127] Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Airway injury during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999, Bd. 91, pp. 1703-1711
- [128] Barclay K, Eggers K, Asai T: Low-dose rocuronium improves conditions for tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 1997, Bd. 78, pp. 92-94

- [129] Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T: Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology* 2003, Bd. 98, pp. 1049-1056
- [130] Lieutaud T, Billard V, Khalaf H, Debaene B: Muscle relaxation and increasing doses of propofol improve intubating conditions. *Can J Anaesth* 2003, Bd. 50, pp. 121-126
- [131] Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, Feiss P, Marty J, Duvaldestin P: Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth* 2007, Bd. 99, pp. 276-281
- [132] Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Gätke MR, Wetterslev J, Danish Anaesthesia Database: Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult tracheal intubation: a cohort study of 103 812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth* 2009, Bd. 103, pp. 283-290
- [133] Baillard C, Adnet F, Borron SW, Racine SX, Ait Kaci F, Fournier JL, Larmignat P, Cupa M, Samama CM: Tracheal intubation in routine practise with and without muscular relaxation: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2005, Bd. 22, pp. 672-677
- [134] Bartusch O, Finkl M, Jaschinski U: Aspirationssyndrom - Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie. *Anaesthesist* 2008, Bd. 57, pp. 519-532
- [135] Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Fuchs-Buder T, Ulm K, Blobner M: Die Anwendung von Muskelrelaxanzien zur Blitzintubation in Deutschland. *Anaesthesist* 2003, Bd. 52, pp. 516-521
- [136] DGAI: Durchführung von Analgesie- und Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe. *Anaesth Intensivmed* 2009, Bd. 50, pp. S502-S507
- [137] Foldes F: Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth* 1984, Bd. 56, p. 663
- [138] Pühringer FK, Scheller A, Keller C: Ileuseinleitung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien: Priming, Timing, Megadosis. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000, Bd. 35, pp. 110-112
- [139] Gergis SD, Sokoll MD, Mehta MP, Kemmotsu O, Rudd GD: Intubation conditions after atracurium and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1983, Bd. 55 Suppl 1, pp. 83S-86S
- [140] Mehta MP, Choi WW, Gergis SD, Sokoll MD, Adolphson AJ: Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985, Bd. 62, pp. 392-395
- [141] Schwarz S, Ilias W, Lackner F, Mayrhofer O, Foldes FF: Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985, Bd. 62, pp. 388-391
- [142] Baumgarten RK, Carter CE, Reynolds WJ, Brown JL, DeVera HV: Priming with nondepolarizing relaxants for rapid tracheal intubation: a double blind evaluation. *Can J Anaesth* 1988, Bd. 35, pp. 5-11
- [143] Scheller A, Keller P, Keller C, Mitterschiffthaler G, Pühringer FK: Pharmacodynamics after priming with two different doses of cisatracurium. *Anesth Analg* 1999, Bd. 88 Suppl, p. 378S
- [144] Naguib M: Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium. *Can J Anaesth* 1994, Bd. 41, pp. 902-907
- [145] Mirakhur RK, Lavery GG, Gibson FM, Clarke RS: Intubation conditions after vecuronium and atracurium given in divided doses (the priming technique). *Acta Anaesthesiol Scand* 1986, Bd. 30, pp. 347-350

- [146] Howardy-Hansen P, Jørgensen BC, Ording H, Viby-Mogensen J: Pretreatment with non-depolarizing muscle relaxants: the influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980, Bd. 24, pp. 419-422
- [147] D'Honneur G, Gall O, Gerard A, Rimaniol JM, Lambert Y, Duvaldestin P: Priming doses of atracurium and vecuronium depress swallowing in humans. *Anesthesiology* 1992, Bd. 77, pp. 1070-1073
- [148] Bissinger U, Rex C, Lenz G: Intubationsbedingungen nach Gabe von Atracurium und Vecuronium - Bolusmethode vs. Primingtechnik,. *Anaesthesist* 1996, Bd. 45, pp. 512-517
- [149] Musich J, Walts LF: Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology* 1986, Bd. 64, pp. 517-519.
- [150] Shorten GD, Braude BM: Pulmonary aspiration of gastric contents after a priming dose of vecuronium. *Paediatr Anaesth* 1997, Bd. 7, pp. 167-169
- [151] Silvermann SM, Culling RD, Middaugh RE: Rapid-sequence orotracheal intubation: a comparison of three techniques. *Anesthesiology* 1990, Bd. 73, pp. 244-248
- [152] Koh KF, Chen FG: Rapid tracheal intubation with atracurium: the timing principle. *Can J Anaesth* 1994, Bd. 41, pp. 688-693
- [153] Culling RD, Middaugh RE, Menk EJ: Rapid tracheal intubation with vecuronium: the timing principle. *J Clin Anesth* 1989, Bd. 1, pp. 422-425
- [154] Sieber TJ, Zbinden AM, Curatolo M, Shorten GD: Tracheal intubation with rocuronium using the "timing principle". *Anesth Analg* 1998, Bd. 86, pp. 1137-1140
- [155] Nelson JM, Morell RC, Butterworth JF 4th: Rocuronium versus succinylcholine for rapid-sequence induction using a variation of the timing principle. *J Clin Anesth* 1997, Bd. 9, pp. 317-320
- [156] Doenicke AW, Czeslick E, Moss J, Hoernecke R: Onset time, endotracheal intubating conditions, and plasma histamine after cisatracurium and vecuronium administration. *Anesth Analg* 1998, Bd. 87, pp. 434-438
- [157] Ginsberg B, Glass PS, Quill T, Shafron T, Ossey KD: Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology* 1989, Bd. 71, pp. 201-205
- [158] Koller ME, Husby P: High-dose vecuronium may be an alternative to suxamethonium for rapid-sequence intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993, Bd. 37, pp. 465-468
- [159] Andrews JI, Kumar N, van den Brom RH, Olkolla KT, Roest GJ, Wright PM: A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999, Bd. 43, pp. 4-8
- [160] Weiss JH, Goldberg ME, Afshar M, Insinga F, Larijani G: Double-blind comparison of two doses of rocuronium and succinylcholine for rapid-sequence intubation. *J Clin Anesth* 1997, Bd. 9, pp. 379-382
- [161] El-Orbany M, und Antapli M: The optimal dose of rocuronium for rapid sequence induction. *Can J Anaesth* 2009, Bd. 56, p. 871
- [162] Perry JJ, Lee JS, Silberg JS, Wells GA: Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Bd. 16
- [163] Lysakowski C, Suppan L, Czarnetzki C, Tassonyi E, Tramèr MR: Impact of the intubation model on the efficacy of rocuronium during rapid sequence intubation - systematic review of randomized trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, Bd. 51, pp. 848-857

- [164] Sparr HJ: Choice of the muscle relaxant for rapid-sequence induction. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2001 23, pp. 71-76
- [165] Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormanns HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005, Bd. 102, pp. 491-492
- [166] Osmer C, Vogele C, Zickmann B, Hempelmann G: Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 1996, Bd. 13, pp. 389-399
- [167] Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE, Miller RD: Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade?. *Anesthesiology* 1990, Bd. 73, pp. 410-414
- [168] Kopmann AF, Eikermann M: Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia* 2009, Bd. 64 Suppl 1, pp. 22-30
- [169] Macintosh RR: Death following injection of neostigmin. *Br Med J* 1949, Bd. 1, p. 852
- [170] Beebe DS, Shumway SJ, Maddock R: Sinus arrest after intravenous neostigmine in two heart transplant recipients. *Anesth Analg* 1994, Bd. 78, pp. 779-782
- [171] Bjerke RJ, Mangione MP: Asystole after intravenous neostigmine in a heart transplant recipient. *Can J Anaesth* 2001, Bd. 48, pp. 305-307
- [172] van Vlymen JM, Parlow JL: The effect of reversal of neuromuscular blockade on the autonomic control in the perioperative period. *Anesth Analg* 1997, Bd. 84, pp. 148-154
- [173] Caldwell JE: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995, Bd. 80, pp. 1168-1174
- [174] Payne JP, Hughes R, Al Azawi S: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980, Bd. 52, pp. 69-76
- [175] Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlin NL: Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth* 2008, Bd. 101, pp. 344-349
- [176] Booij LH: Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 2009, Bd. 64 Suppl 1, pp. 31-37
- [177] Naguib M: Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007, Bd. 104, pp. 575-581
- [178] Cameron KS, Clark JK, Cooper A, Fielding A, Palin R, Rutherford SJ, Zhang MQ: Modified γ -cyclodextrins and their rocuronium complexes. *Org Lett* 2002, Bd. 4, pp. 3403-3406
- [179] Miller S, Bom A: Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs in the mouse hemi-diaphragm preparation. *Eur J Anaesthesiol* 2001, Bd. 18 Suppl 21, pp. 100-101
- [180] Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T: First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005, Bd. 103, pp. 695-703
- [181] de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M: Reversal of rocuronium-induced (1,2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex - a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007, Bd. 107, pp. 239-244

- [182] Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, Eikermann M, Khuenl-Brady K: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008, Bd. 109, pp. 188-197
- [183] Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, Velik-Salchner C, Wierda JM: Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007, Bd. 106, pp. 935-943
- [184] Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K: A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007, Bd. 104, pp. 555-562
- [185] Duvaldestin P, Kuizenga K, Kjaer CC, Saldien V, Debaene B: Sugammadex achieves fast recovery from profound neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium: a dose-response study. *Eur J Anaesthesiol* 2007, Bd. 24 Suppl 39, p. 123
- [186] Mirakhur RK: Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009, Bd. 64 Suppl 1, pp. 45-54
- [187] Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Hillebrand H, Pompei L: Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg). *Eur J Anaesthesiol* 2007, Bd. 24 Suppl 39, p. 125
- [188] Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M: Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland. *Anaesthesist* 2003, Bd. 52, pp. 522-526
- [189] Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M: Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland. *Anaesthesist* 2008, Bd. 57, pp. 908-914
- [190] Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ: A survey of current management of neuromuscular blockade in the United States and Europe. *Anesth Analg* 2010, Bd. 111, pp. 110-119
- [191] Sahn SA, Lakshminurayan S: Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. *Chest* 1973, Bd. 63, pp. 1002-1005
- [192] Dam WH, Guldman N: Inadequate post anesthetic ventilation. *Anesthesiology* 1961, Bd. 22, pp. 699-707
- [193] Varney RF, Linegar CR, Holaday HA: The rabbit head-drop method for the biological assay of curare and its alkaloids. *Fed Proc* 1948, Bd. 7, pp. 261-262
- [194] Varney RF, Linegar CR, Holaday HA: The assay of curare by the rabbit head-drop method. *J Pharmacol Exp Ther* 1949, Bd. 97, pp. 72-83
- [195] Johansen SH, Jorgensen M, Molbech S: Effect of tubocurarine on respiratory and nonrespiratory muscle power in man. *J Appl Physiol* 1964, Bd. 19, pp. 990-994
- [196] Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB: Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology* 1989, Bd. 70, pp. 381-385
- [197] Hutton P, Burchett KR, und Madden AP: Comparison of recovery after neuromuscular blockade by atracurium or pancuronium. *Br J Anaesth* 1988, Bd. 60, pp. 36-42
- [198] Bar ZG: The armlift test. An alternative to the headlift test for assessing recovery from neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 1985, Bd. 40, pp. 630-633

- [199] Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HH: Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg* 1977, Bd. 56, pp. 55-58
- [200] Kopman AF, Yee PS, Neumann GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997, Bd. 86, pp. 765-771
- [201] Mason LJ, und Betts EK: Leg lift and maximum inspiratory force, clinical signs of neuromuscular blockade reversal in neonates and infants. *Anesthesiology* 1980, Bd. 52, pp. 441-442
- [202] Blobner M: Muskelrelaxanzien - Ist neuromuskuläre Überwachung bei kurzwirksamen Muskelrelaxanzien noch erforderlich?. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009, Bd. 44, pp. 348-354
- [203] Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Viby-Mogensen J, 8th International Neuromuscular Meeting: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, Bd. 51, pp. 789-808
- [204] Fuchs-Buder T, Mencke T: Neuromuskuläres Monitoring. *Anaesthesist* 2001, Bd. 50, pp. 129-138
- [205] Waud BE, Waud DR: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1971, Bd. 35, pp. 456-464
- [206] Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970, Bd. 42, pp. 967-978
- [207] Lee CM: Train-of-4 quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg* 1975, Bd. 54, pp. 649-653
- [208] Samet A, Capron F, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis?. *Anesthesiology* 2005, Bd. 102, pp. 51-56
- [209] Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen J, Chraemmer-Jørgensen B, Ording H, Nielsen A: Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981, Bd. 55, pp. 458-461
- [210] Engbæk J, Østergaard D, Viby-Mogensen J: Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1989, Bd. 62, pp. 274-278
- [211] Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbæk J, Jensen E, Skovgaard LJ, Viby-Mogensen J: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train of four. *Anesthesiology* 1989, Bd. 70, pp. 578-581
- [212] Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbæk J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B: Tactil and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985, Bd. 63, pp. 440-443
- [213] Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK: Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988, Bd. 32, pp. 45-48
- [214] Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelmann C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004, Bd. 100, pp. 1119-1124

- [215] Grayling M, Sweeney BP: Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007, Bd. 62, pp. 806-809
- [216] Beecher HK, Todd DP: A study of death associated with anaesthesia and surgery based on a study of 599,548 anesthetics in 10 institutions, 1948-1953 inclusive. *Ann Surg* 1954, Bd. 140, pp. 2-35
- [217] Cooper AL, Leigh JM, Tring IC: Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years - 1. The first 5 years. *Anaesthesia* 1989, Bd. 44, pp. 953-958
- [218] Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effect of d-tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975, Bd. 47, pp. 570-574
- [219] Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbæk J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, Bd. 41, pp. 1095-1103
- [220] Bissinger U, Schimek F, Lenz G: Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000, Bd. 49, pp. 455-462
- [221] Moller JT, Witttrup M, Johansen SH: Hypoxemia in the postanesthesia care unit: an observer study. *Anesthesiology* 1990, Bd. 73, pp. 890-895
- [222] Eriksson LI: Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants?. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996, Bd. 40, pp. 520-523
- [223] Engbaek J, Østergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT: Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology* 1989, Bd. 71, pp. 391-395
- [224] Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997, Bd. 87, pp. 1035-1043
- [225] Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000, Bd. 92, pp. 977-984
- [226] Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS: Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004, Bd. 98, pp. 193-200
- [227] Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhäuser M, Beiderlinden M, Peters J: Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006, Bd. 102, pp. 937-942
- [228] Cammu G, de Baerdemaker L, den Blauwen N, de Mey JC, Stuys M, Mortier M: Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. *Eur J Anaesthesiol* 2002, Bd. 19, pp. 129-134
- [229] Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M: Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000, Bd. 84, pp. 395-395

- [230] Beemer GE, Rozental P: Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986, Bd. 14, pp. 41-45
- [231] Bevan DR, Smith CE, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988, Bd. 69, pp. 272-276
- [232] Brull SJ, Silverman DG, Ehrenwerth G: Problems of recovery and residual neuromuscular blockade: pancuronium vs. vecuronium. *Anesthesiology* 1988, Bd. 69, p. A473
- [233] Dilly MP, Plaud B, Thery V, Debaene B: Incidence of residual neuromuscular block in the PACU after a single intubating dose of intermediate duration muscle relaxant. *Br J Anaesth* 1999, Bd. 82 Suppl 1, p. A30
- [234] Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003, Bd. 98, pp. 1042-1048
- [235] Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC: Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001, Bd. 56, pp. 312-318
- [236] Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA: Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002, Bd. 95, pp. 1656-1660
- [237] Kone Fezing A, d'Hollander A, Boogaerts JG: Assessment of the postoperative residual curarisation using the train of four stimulation with acceleromyography. *Acta Anesth Belg* 1999, Bd. 50, pp. 83-86
- [238] Lennmarken C, Löfström JB: Partial curarization in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984, Bd. 28, pp. 360-362
- [239] Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Pühringer F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arndt C, Eikermann M: Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007, Bd. 62, pp. 12-17
- [240] McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ: Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth* 2002, Bd. 89, pp. 766-769
- [241] DGAI und BDA, Hrsg.: Ausstattung des anästhesiologischen Arbeitsplatzes. in *Entschiessungen - Empfehlungen - Vereinbarungen*, 5 Hrsg., Ebelsbach, Aktiv Druck & Verlag GmbH, 2011, pp. 575-581.
- [242] Wilhelm W, Khuenl-Brady K, Beaufort AM, Tassonyi E, Meistelman C: Vorgaben verschiedener nationaler Fachgesellschaften und deren Umsetzung in die Praxis. *Anaesthesist* 2000, Bd. 49 Suppl1, pp. S7-S8
- [243] Fuchs-Buder T, Eikermann M: Neuromuskuläre Restblockaden - Klinische Konsequenzen, Häufigkeit und Vermeidungsstrategien. *Anaesthesist* 2006, Bd. 55, pp. 7-16
- [244] Fuchs-Buder T: Überwachung der neuromuskulären Erholung. *Anaesthesist* 2000, Bd. 49, pp. S20-S22
- [245] Nauheimer D, Geldner G: Monitoring in der Anästhesie - Überwachung der neuromuskulären Blockade. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008, Bd. 5, pp. 374-381
- [246] Viby-Mogensen J: Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000, Bd. 3, pp. 301-303

- [247] Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). *Br J Anaesth* 1971, Bd. 43, pp. 478-485
- [248] Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engbaek J: Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade?. *Anesthesiology* 1990, Bd. 73, pp. 835-839
- [249] Mortensen CR, Berg H, El-Mahdy A, Viby-Mogensen J: Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995, Bd. 39, pp. 797-801
- [250] Dupuis JY, Martin R, Tétrault JP: Clinical, electrical and mechanical correlations during recovery from neuromuscular blockade with vecuronium. *Can J Anaesth* 1990, Bd. 37, pp. 192-196
- [251] El Mikatti N, Wilson A, Pollard BJ, Healy TEJ: Pulmonary function and head lift during spontaneous recovery from pipecuronium neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995, Bd. 74, pp. 16-19
- [252] Fuchs-Buder T: Neuromuskuläres Monitoring - Eine Standortbestimmung. *Anaesthesist* 1998, Bd. 47, pp. 629-637
- [253] Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T: Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. *Anesthesiology* 1991, Bd. 75, pp. 980-984
- [254] Jones RM: The priming principle: How does it work and should we be using it?. *Br J Anaesth* 1989, Bd. 63, pp. 1-3
- [255] Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 1991, Bd. 74, pp. 833-837
- [256] Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003, Bd. 98, pp. 1333-1337
- [257] Cammu G, De Witte J, de Veylder J, Byttebier G, Vandepu D, Foubert L, Vandembroucke G, Deloof T: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006, Bd. 102, pp. 426-429
- [258] Ali HH, Kitz RJ: Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. *Anesth Analg* 1973, Bd. 52, pp. 740-744
- [259] Roewer N: Postoperative Übelkeit und Erbrechen - Ein Problem mit hoher Relevanz. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009, Bd. 44, pp. 278-279
- [260] d'Hollander A, Massaux F, Nevelsteen M, Agoston S: Age-dependent dose-response relationship of ORG NC45 in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1982, Bd. 54, pp. 653-657
- [261] Rupp SM, Castagnoli KP, Fisher DM, und Miller RD: Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly patients. *Anesthesiology* 1987, Bd. 67, pp. 45-49
- [262] Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002, Bd. 96, pp. 45-50
- [263] Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT: Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, Bd. 46, pp. 207-213
- [264] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS: Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005, Bd. 100, pp. 1840-1845

- [265] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008, Bd. 107, pp. 130-137
- [266] Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, Dawson RJ, Heenan PJ, Robertson BA: Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anaesth* 1991, Bd. 66, pp. 469-475
- [267] Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, Takahashi M, Kubo S, Jordan AS, Gautam S, White DP, Chamberlin NL: Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007, Bd. 107, pp. 621-629
- [268] Yost CS, Maestroni E: Clinical concentrations of edrophonium enhance desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 1994, Bd. 78, pp. 520-526
- [269] Caldwell JE, Miller RD: Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009, Bd. 64 Suppl 1, pp. 66-72
- [270] Brull SJ, und Silverman DG: Visual and tactile assessment of neuromuscular fade. *Anesth Analg* 1993, Bd. 77, pp. 352-355
- [271] Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F: Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg* 2006, Bd. 102, pp. 1578-1584
- [272] Shorten GD, Merk H, Sieber T: Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995, Bd. 42, pp. 711-715
- [273] Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy AM: Tactile evaluation of the responses to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995, Bd. 42, pp. 1168-1174
- [274] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M: Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008, Bd. 109, pp. 389-398
- [275] Kopman AF, Klewicka MM, Neumann GG: The relationship between acceleromyographic train-of-four fade and single twitch depression. *Anesthesiology* 2002, Bd. 96, pp. 583-587
- [276] Kopman AF, Chin W, Cyriac J: Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, Bd. 49, pp. 316-322
- [277] Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saeki S, Ogawa S: Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006, Bd. 96, pp. 44-47
- [278] Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization?. *Anesthesiology* 2009, Bd. 110, pp. 1261-1270
- [279] Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Predictive value of mechanomyography and accelerometry for pulmonary function in partially paralyzed volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, Bd. 48, pp. 365-370
- [280] Connelly NR, Silverman DG, O'Connor TZ, Brull SJ: Subjective responses to train-of-four and double burst stimulation in awake patients. *Anesth Analg* 1990, Bd. 70, pp. 650-653

- [281] Helbo-Hansen HS, Bang U, Kirkegaard-Nielsen H, Skovgaard LT: The accuracy of train-of-four monitoring at varying stimulation currents. *Anesthesiology* 1992, Bd. 76, pp. 199-203

9 Thesen

Thema:

Bedeutung klinischer Tests zur Überprüfung einer postoperativen Restcurarisierung im Aufwachraum

1. Muskelrelaxanzien sind ein wichtiger Bestandteil vieler Allgemeinanästhesien und ermöglichen eine schonende Intubation. Eine besondere Bedeutung kommt ihnen dabei bei der Ileuseinleitung aspirationsgefährdeter Patienten zu.
2. Die Verwendung von Muskelrelaxanzien führt nicht selten dazu, dass nach Beendigung des Eingriffs noch ein Relaxansüberhang fortbesteht.
3. Postoperative Restcurarisierung kann durch Beeinträchtigung der Muskulatur des Oropharynx zu einem erhöhten Aspirationsrisiko führen. Außerdem erhöht sich die Gefahr von Hypoxämien durch eine Beeinflussung von Chemorezeptoren im Glomus caroticum, und das Wohlbefinden von Patienten kann durch muskuläre Schwäche beeinträchtigt sein.
4. Zur Vermeidung einer postoperativen Restcurarisierung kommt der Überwachung der neuromuskulären Erholung besondere Bedeutung zu.
5. Die Überwachung der Relaxanswirkung kann anhand klinischer Zeichen und Tests oder durch apparatives neuromuskuläres Monitoring erfolgen. Bei apparativem neuromuskulärem Monitoring unterscheidet man semiquantitatives und quantitatives Monitoring.
6. In der vorliegenden Studie wurden intraoperativ Daten zur Art der Narkose, zur Verwendung von Muskelrelaxanzien, Muskelrelaxanz-Antagonisten und zum apparativen Monitoring erhoben.
7. Im Aufwachraum wurden bei den Patienten vier klinische Tests zur Überprüfung der neuromuskulären Erholung durchgeführt. Getestet wurden die Fähigkeiten, den Kopf angehoben zu halten, einen Wasserbolus zu schlucken, die Augen geöffnet zu halten oder einen Arm angehoben zu halten.
8. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer deutschlandweit durchgeführten Multicenterstudie an drei Krankenhäusern jeweils innerhalb eines bestimmten Zeitraumes.

9. Es wurden insgesamt die Daten von 1.727 Patienten erhoben. Weiter untersucht wurden 1.532 Patienten, die volljährig waren und postoperativ in einen Aufwachraum verlegt wurden.
10. Von den 1.532 Patienten hatten 1.270 eine Vollnarkose, und 262 waren ohne Vollnarkose operiert worden. Bei 1.008 der Patienten, die eine Vollnarkose hatten, wurde intraoperativ ein Muskelrelaxans gegeben.
11. Apparatives neuromuskuläres Monitoring erfolgte bei 577 der Patienten, die ein Relaxans erhalten hatte. In 98,8% der Fälle wurde semiquantitatives Monitoring eingesetzt.
12. In der Anwendungshäufigkeit von apparativem neuromuskulärem Monitoring gab es zwischen den drei teilnehmenden Krankenhäusern zum Teil signifikante Unterschiede.
13. Bei einem Teil der Patienten ließen sich die klinischen Tests im Aufwachraum nicht durchführen. Besonders häufig war davon der Schlucktest betroffen.
14. Der Schlucktest war signifikant häufiger nicht durchführbar, wenn die Patienten zuvor eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten.
15. Patienten ohne vorherige Vollnarkose schnitten postoperativ in allen vier klinischen Tests signifikant besser ab als Patienten, die eine Vollnarkose erhalten hatten.
16. Wurde zuvor eine Vollnarkose durchgeführt, so erreichten die Patienten, die zuvor kein Muskelrelaxans erhalten hatten, nur im Schlucktest ein signifikant besseres Ergebnis als die Patienten, die ein Relaxans erhalten hatten.
17. Patienten, die zwischen 18 und 70 Jahre alt waren, hatten in allen klinischen Tests - außer bei dem Augenöffnen-Test - ein signifikant besseres Ergebnis als die Patienten, die über 70 Jahre alt waren.
18. Bei den über 70 jährigen Patienten erreichten diejenigen, die eine Allgemeinanästhesie mit Relaxans hatten in allen klinischen Tests - außer bei dem Augenöffnen-Test - ein signifikant schlechteres Ergebnis als jene, die eine Allgemeinanästhesie ohne Relaxans erhalten hatten, und sollten daher in jedem Fall mit quantitativem neuromuskulärem Monitoring überwacht werden.

19. Bei den Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit Relaxans hatten, gab es unabhängig davon, ob apparatives neuromuskuläres Monitoring oder eine Relaxans-antagonisierung vorgenommen wurde, keine signifikanten Unterschiede bei den Ergebnissen der klinischen Tests.
20. Von den vier untersuchten klinischen Tests war der Schlucktest am besten geeignet, einen postoperativen Relaxansüberhang zu erkennen, der Augenöffnen-Test am wenigsten.
21. Um die Wertigkeit und Sicherheit des Schlucktests zu verifizieren, sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Universität Rostock zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Bedeutung klinischer Tests zur Überprüfung einer postoperativen
Restcurarisierung im Aufwachraum**

selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt zu haben, die ich in dieser Schrift angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, wurden als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere weiterhin, dass diese Arbeit zuvor weder an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock noch an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht wurde.

11 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: André Hammermüller
 Geburtsdatum: 08. Juni 1974
 Geburtsort: Kiel
 Familienstand: ledig, 1 Kind
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Eltern: Dr. phil. Gunther Hammermüller
 Sybille Ohde

Schulbildung:

1981-1983 Grundschule Schacht-Audorf
 1983-1985 Grundschule der Deutschen Schule Brüssel
 1985-1988 Gymnasium der Deutschen Schule Brüssel
 1988-1994 Gymnasium Herderschule Rendsburg
 1994 Abitur an der Herderschule Rendsburg

Wehrdienst:

1994-1995 Marinesanitätsdienst in List/Sylt und Rostock

Hochschulbildung:

1995-2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
 1997 Ärztliche Vorprüfung
 1998 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2000 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2001 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang:

2002-2003 Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock
 seit 2003 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock
 2006 Fachkunde Rettungsdienst
 2009 Facharztprüfung Anästhesiologie

Publikationen:

Tu-Rapp H, **Hammermüller A**, Mix E, Kreutzer HJ, Goerlich R, Köhler H, Nizze H, Thiesen HJ, Ibrahim SM: A proinflammatory role for Fas in joints of mice with collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004, Bd. 6, pp. R404-414

12 Danksagung

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rainer Hofmockel für die Vergabe des Dissertationsthemas und die intensive Betreuung während der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Herrn Dr. Matthias Janda danke ich für die Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studie und für seine Hilfe als wissenschaftlicher Betreuer.

Ein besonderer Dank gilt nicht zuletzt den Mitarbeitern der Universitätsklinik Rostock, des Klinikums Südstadt Rostock und des KMG Klinikums Güstrow. Nur durch ihr Mitwirken bei der Rekrutierung der Patienten, der Datenerhebung und der Durchführung der Tests war es möglich, eine so umfangreiche Studie durchzuführen.

Für die oft auch kurzfristige Beantwortung meiner Fragen zur statistischen Auswertung danke ich Frau Dipl. math. Helga Krentz vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock.

Ausdrücklich danken möchte ich auch meiner Chefin, Frau Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg, die mir die Zeit ließ diese Arbeit fertigzustellen.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung durch meine Familie wäre diese Promotion sicher nicht möglich gewesen. Sie hat mich immer wieder aufs Neue motiviert. Dafür möchte ich mich an dieser Stelle besonders herzlich bedanken.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Partnerin Frau Ulrike Päsler bedanken, die immer für mich da war und mich mit ganzer Kraft unterstützt hat ohne sich zu beschweren, dass sie oft auf mich verzichten musste.