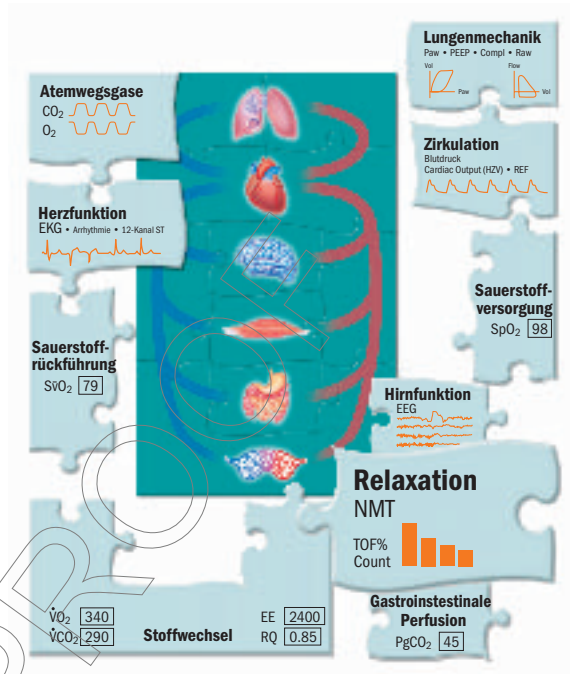


Appliguide



Neuromuskuläres Monitoring

PDF

anandic
MEDICAL SYSTEMS

Datex-Ohmeda

Abkürzungen

AP	Adductor Pollicis (Musculus adductor pollicis; Daumenanzieher)
ACh	Acetylcholin
ACG	Accelerography (Akzelerographie)
cMAP	compound Muscle Action Potential (Compound-Muskelaktionspotenzial)
DBA	Depolarizing Blocking Agent (depolarisierendes Relaxans)
DBS	Double Burst Stimulation
EMG	Elektromyographie
Impedanz	Widerstand gegen das Fließen eines Wechselstroms
KMG	Kinemyographie
M.	Musculus
MAP	Muskelaktionspotenzial
MEP	motorische Endplatte = postsynaptische Membran
MEPP	Miniatur-Endplattenpotenzial
Mm.	Musculi
MMG	Mechanomyographie
N.	Nervus
NDBA	Non-Depolarizing Blocking Agent (nicht-depolarisierendes Relaxans)
NMBA	Neuromuscular Blocking Agent (Muskelrelaxans)
NMJ	Neuromuscular Junction (neuromuskuläre Verbindung)
NMT	Neuromuscular Transmission (neuromuskuläre Übertragung)
PTC	Post-Tetanic Count (Anzahl der posttetanischen Muskelkontraktionen)
PTF	Post-Tetanic Facilitation (posttetanische Bahnung)
PTP	posttetanische Potenzierung
ST	Single-Twitch (Einzelreizung)
TOF	Train-of-Four (Vierer-Reizserie)

Praxisleitfaden zum Monitoring neuromuskulärer Funktionen

Sorin J. Brull, M.D.
Professor and Chairman
Department of Anesthesiology
University of Arkansas for Medical Sciences
College of Medicine
Little Rock, Arkansas, 72205
Email: Sorin.Brull@UAMS.edu

Markku Paloheimo, M.D., Ph.D.
Department of Anesthesia
Eye - ENT Hospital
Helsinki University Hospital
FIN - 00029 HUS, Finland
Email: markku.paloheimo@hus.fi

Inhalt

Einleitung	1
Neuromuskuläre Physiologie	2
Anatomie des Nervs	2
Neuromuskuläre Verbindung	2
Wirkungsmechanismen von Muskelrelaxanzien	4
Prinzipien der Nervenstimulation	7
Reizmuster der Nervenstimulation	10
Single-Twitch (ST; Einzelreizung)	11
Train-of-Four (TOF; Vierer-Reizserie)	13
Double Burst Stimulation (DBS)	16
Tetanische Stimulation	17
Post-Tetanic Count (PTC; posttetanische Anzahl der Muskelkontraktionen)	18
Stimulationspunkte	19
Monitoring der evozierten Reizantwort	21
Subjektive Mittel	21
Visuelle und taktile Beurteilung	21
Objektive Mittel	22
Kinemyographie (KMG)	22
Elektromyographie (EMG)	24
Mechanomyographie (MMG)	26
Akzelerographie (ACG)	27
Klinische Fallbeispiele	28

Vergleich evozierter KMG-, MMG- und EMG-Reizantworten während der Erholung ..	28
MMG/KMG	28
EMG/KMG	29
EMG/MMG	29
Klinische Beurteilung neuromuskulärer Funktionen	30
Pädiatrische Überlegungen	32
Zusammenfassung	34
Bibliographie	36

PDF PROOF

Einleitung

Seit fast 60 Jahren werden im klinischen Bereich Muskelrelaxanzien eingesetzt. Sie werden jedoch nach wie vor mit dem Auftreten von Komplikationen aufgrund postoperativer Restwirkungen im Operationssaal (OP) oder auf der Intensivstation (ITS) assoziiert. Durch gezieltes Monitoring kann die Wirkung der Muskelrelaxanzien bewertet werden, so dass die Relaxanzien und ihre Antagonisten während einer Operation angemessen eingesetzt werden können. Jahrelang wurden jedoch zur Beurteilung des Blockadegrades ausschließlich klinische Kriterien heran gezogen.

Das Abklingen einer neuromuskulären Blockade wird anhand klinischer Tests im Bezug auf die Muskelkraft beurteilt (z. B. durch Anheben des Kopfes oder eines Beins, Erwidern eines Händedrucks oder Herausstrecken der Zunge). Bei Patienten, die aus einer Anästhesie erwachen, sowie bei Patienten auf der Intensivstation kann die Muskelkraft jedoch von vielen Faktoren beeinflusst werden – nicht nur von der Tiefe der neuromuskulären Blockade. Außerdem kann eine Restblockade nicht ausschließlich anhand klinischer Zeichen bestimmt werden, da ihre Sensibilität hierzu nicht ausreichend ist. Daher ist es essenziell, nach der Verabreichung von Muskelrelaxanzien das Abklingen der neuromuskulären Blockade zu überwachen. Das Monitoring der neuromuskulären Blockade ist vor allem bei chirurgischen Eingriffen angezeigt, bei denen eine Bewegung des Patienten unbedingt vermieden werden sollte, z. B. in der Augen- und Neurochirurgie.

Durch die korrekte Beurteilung der Blockadetiefe kann der Anästhesist den richtigen Intubationszeitpunkt wählen, die intraoperative Verabreichung von Muskelrelaxanzien steuern, die gewünschte Tiefe der intraoperativen Blockade aufrechterhalten, ein spontanes Abklingen oder eine Antagonisierung der Muskelrelaxanzien voraussehen und somit letztlich einen Relaxanzüberhang vermeiden. Auf der Intensivstation kann die richtige Beurteilung der Blockadetiefe für eine adäquate Beatmung, die Reduzierung traumatischer Extubationen, eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Kosteneinsparungen bei Medikamenten sorgen.

Neuromuskuläre Physiologie

Anatomie des Nervs

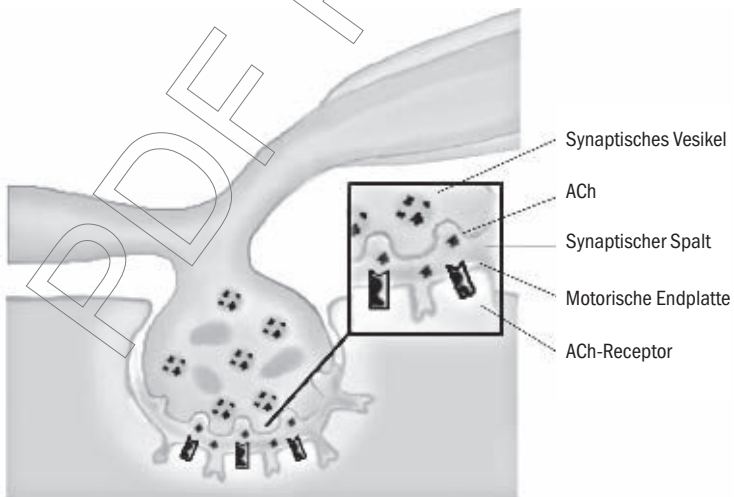
Alle Skelettmuskelfasern, die einen Muskel bilden, werden von motorischen Neuronen stimuliert, deren Zellkörper sich im Vorderhorn des Rückenmarks oder in den entsprechenden motorischen Nuclei der Hirnnerven befinden. Diese somatischen motorischen Neuronen sind in der Regel markscheidenhaltig und daher schnell leitende Fasern. Jede neurale Verzweigung versorgt über die dazwischen liegende neuromuskuläre Verbindung (NMJ) eine einzelne Muskelfaser. Die Innervationsrate bezieht sich auf die Anzahl der Muskelfasern, die von einem einzelnen motorischen Neuron stimuliert werden (motorische Einheit). Ein Beispiel für eine niedrige Innervationsrate sind die extraokulären Muskeln, bei denen ein Neuron nur einige wenige Fasern stimuliert. Dies ermöglicht eine sehr feine Steuerung einer einzelnen Muskelgruppe, deren Funktion von vielen Neuronen bestimmt wird. Bei einer hohen Innervationsrate – wie dies z. B. bei den Haltungsmuskeln des Rückens der Fall ist – werden Hunderte von Muskelfasern von einem einzelnen Neuron stimuliert.

Neuromuskuläre Verbindungen

Neuromuskuläre Verbindungen bestehen aus der präsynaptischen Zellmembran des motorischen Neurons, dem dazwischen liegenden Spalt sowie den Rezeptoren, die sich auf der postsynaptischen Membran befinden – den motorischen Endplatten (MEP). An den motorischen Endplatten ist die Membran der Muskelfaser verdickt. Der enge Zwischenraum zwischen Nervenendigung und Muskelmembran entspricht dem synaptischen Spalt zwischen den Neuronen. Acetylcholin (ACh) wird in der Nervenendigung synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Jedes Vesikel, das in der Nervenendigung gespeichert ist, enthält eine bestimmte Menge ACh. ACh wird in den synaptischen Spalt freigesetzt und diffundiert durch diesen hindurch, um mit den ACh-Rezeptoren der motorischen Endplatte zu reagieren. Jedes Vesikel enthält zwischen 6000 und 10 000 ACh-Moleküle; ein Nervenimpuls setzt in der Regel 50–60 ACh-Vesikel frei (*Abbildung 1*). Die Endplatte enthält ungefähr 5 Millionen Rezeptorkanäle. Jeder dieser Kanäle besteht aus 5 Rezeptor-

einheiten (2 Alphaeinheiten, 1 Beta-, 1 Delta- und 1 Epsiloneinheit), die kreisförmig um einen zentralen Kanal herum angeordnet sind. Beide Alpha-Rezeptoren müssen von ACh-Molekülen (oder einem Agonisten) besetzt sein, damit sich der Kanal öffnet (*Abbildung 2A*). Wenn sich ACh an beide Alpha-Rezeptoren bindet, können durch den offenen Kanal Na^+ - und Ca^{++} -Ionen in die Muskelzelle hinein sowie K^+ -Ionen aus der Muskelzelle heraus gelangen. Dieser Vorgang führt zu einem Miniatur-Endplattenpotenzial (MEPP). Wenn eine ausreichende Anzahl Kanäle geöffnet ist, addieren sich die einzelnen MEPPs und das Endplattenpotenzial erreicht den Schwellenwert. Es folgt ein sich selbst ausbreitendes Muskelaktionspotenzial (MAP), das eine „alles oder nichts“-Kontraktion der Muskelfaser (Muskelzuckung) auslöst, der eine Relaxation folgt.

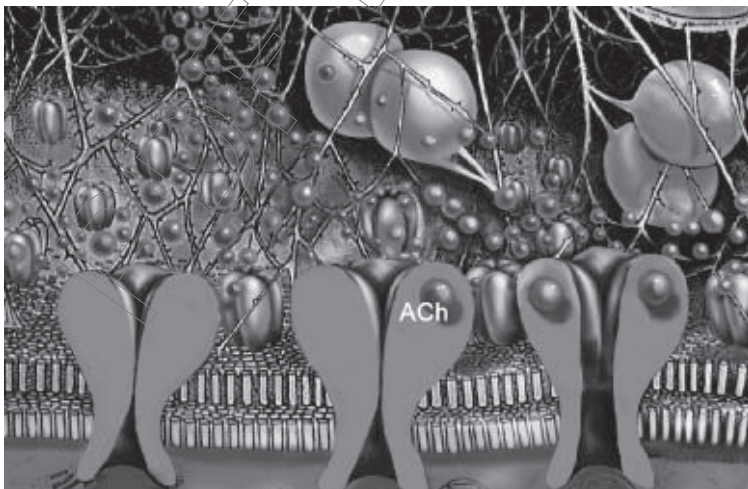
Abbildung 1



Wirkungsmechanismen von Muskelrelaxanzien

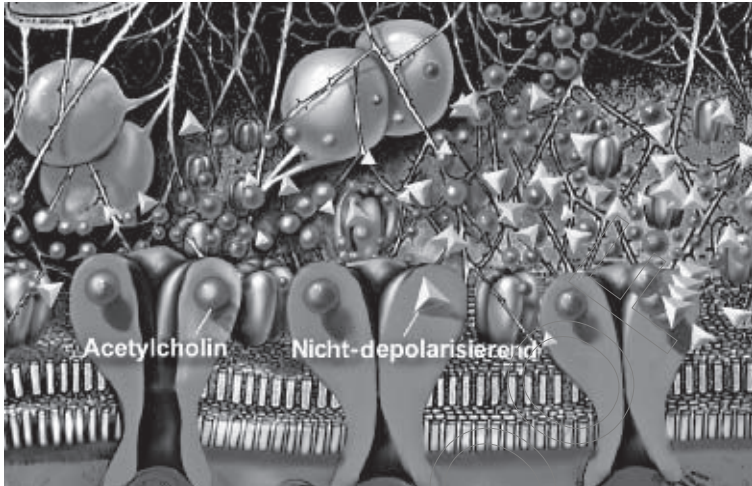
In der klinischen Praxis werden zwei Gruppen von Muskelrelaxanzien (neuromuscular blocking agents, NMBAs) eingesetzt: Depolarisierende und nicht-depolarisierende Relaxanzien. Curare ist der Prototyp der nicht-depolarisierenden Gruppe von Muskelrelaxanzien (non-depolarizing blocking agents, NDBAs, z. B. Atracurium, Doxacurium, Mivacurium, Pancuronium, Rapacuronium, Cisatracurium, Pipecuronium, Rocuronium und Vecuronium). Diese Relaxanzien, die auch als kompetitive Antagonisten oder Blocker bezeichnet werden, konkurrieren mit ACh um die Bindungen an den Alpha-Rezeptoren des postsynaptischen Nicotinrezeptors und blockieren so die Wirkung des ACh. Nicht-depolarisierende Relaxanzien verfügen über keine nennenswerte Agonistenaktivität. Durch das Erhöhen der Konzentration nicht-depolarisierender Moleküle an der neuromuskulären Verbindung verringert sich die Amplitude des Endplattenpotenzials (EPP) progressiv. Um den Rezeptor zu aktivieren, müssen beide Alpha-Rezeptoren von ACh gebunden werden. Ist nur ein Rezeptor mit einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans belegt, führt dies zu einem funktionsunfähigem Rezeptor. NDBAs

Abbildung 2 A



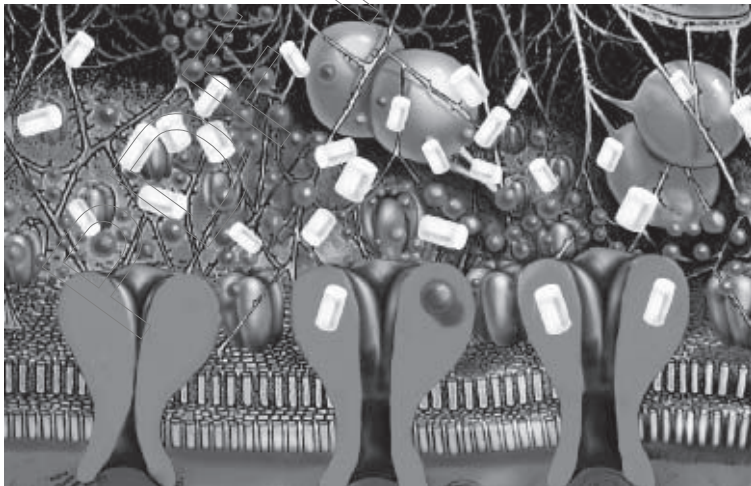
Normale Reizantwort des ACh-Rezeptors. Um den Kanal zu öffnen, sind zwei ACh-Moleküle erforderlich (siehe rechts).

Abbildung 2 B



Kompetitive Blockade durch ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans. Eine Pyramide (nicht-depolarisierendes Muskelrelaxanz) reicht aus, um die Blockade auszulösen. ACh und das blockierende Molekül konkurrieren auf der rechten Seite.

Abbildung 2 C



Depolarisierende Rezeptorreaktion. Die Zylinder repräsentieren den depolarisierenden Agonisten, z. B. Succinylcholin.

können ebenfalls Bindungen mit präsynaptischen Rezeptoren eingehen und so die Mobilisierung und Freisetzung von ACh behindern (*Abbildung 2*).

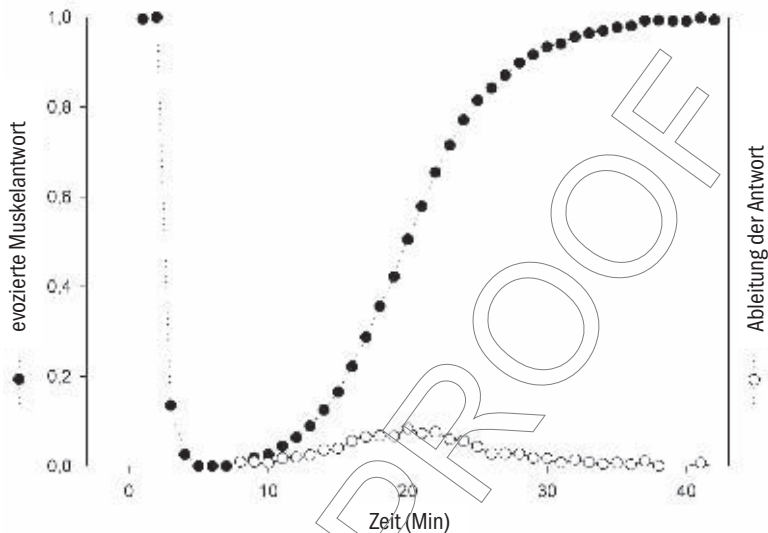
Depolarisierende Relaxanzien (depolarizing blocking agents, DBAs), z. B. Succinylcholin und Decamethonium, depolarisieren zunächst die postsynaptische Membran, indem sie die Rezeptorkanäle – ähnlich wie ACh – öffnen. Da DPAs an der neuromuskulären Verbindung jedoch nicht durch Acetylcholinesterase hydrolysiert werden, bleibt ihre Wirkung bestehen und äußert sich in einer prolongierten Depolarisation der Endplatten. Diese kurze Phase aufeinander folgender Erregungen manifestiert sich klinisch durch vorübergehende Faszikulationen, auf die nach kurzer Zeit eine neuromuskuläre Übertragungsblockade und eine spastische Paralyse folgen. Sowohl während einer depolarisierenden als auch während einer nicht-depolarisierenden Blockade reagiert der Muskel weiterhin auf direkte elektrische Stimulation (z. B. durch Elektrokauterisation), obwohl die Rezeptoren inaktiviert sind.

Wenn die Exposition gegenüber einem depolarisierenden Relaxans verlängert ist (indem wiederholt oder in größeren Dosen Relaxanzien verabreicht werden), kann die typische depolarisierende Blockade (Phase-I-Blockade) die Merkmale einer nicht-depolarisierenden Blockade (Phase-II-Blockade) annehmen. Als primärer Mechanismus, der für die Phase-II-Blockade verantwortlich ist, gilt die Desensibilisierung. Eine Desensibilisierung tritt dann ein, wenn die Rezeptoren nicht mehr auf das Vorhandensein von Agonisten an beiden Alpha-Rezeptoren reagieren und so inaktiviert werden. Bei der Desensibilisierung verändert sich die Struktur des Rezeptors und verhindert so ein normales Öffnen des Kanals. Außerdem fördern viele Medikamente, die die neuromuskuläre Blockade steigern (z. B. Barbiturate, Inhalationsanästhetika und Cholinesteraseinhibitoren), ebenfalls die Desensibilisierung der Nicotinrezeptoren und/oder können zu einer Blockade der Rezeptoren offener Kanäle führen.

Das Verhältnis von blockierten Rezeptoren zu nicht blockierten Rezeptoren, das für die Inaktivierung der Verbindung verantwortlich ist, variiert von Muskelfaser zu Muskelfaser. Dies ist der Grund für

die sigmaförmigen Relaxations- und Erholungskurven. Die Fasern sind hinsichtlich dieses Merkmals normal verteilt, die kumulative Verteilungskurve ist sigmaförmig (Abbildung 3).

Abbildung 3



Prinzipien der Nervenstimulation

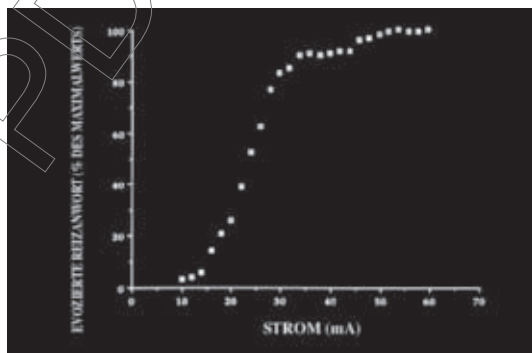
Das Ohm'sche Gesetz ($U = I \cdot R$, mit U = Spannung, I = Strom und R = elektrischer Widerstand) beschreibt die Faktoren, die an der Auslösung eines Aktionspotenzials (AP) beteiligt sind. Der Nervenstimulator muss keine konstante Spannung, sondern vielmehr eine konstante Stromstärke bereitstellen. Die Stärke bzw. Gesamtladung des Stimulus, die in Mikroculomb (μC) angegeben wird, hängt von der Dauer der Stimulation (Impulsdauer in Mikrosekunden, μsec) und der Amplitude des Stroms (Stromstärke in Milliampère, mA) ab, die die Nervenfasern erreicht.

Eine der wichtigsten Determinanten der evozierten Reizantwort der Muskulatur ist die Amplitude des Stimulationstroms, die von der Impedanz zwischen Elektrode und Haut abhängt. Bei Verwendung von Edelstahl-Nadelelektroden liegt die Impedanz des Gewebes in der Regel zwischen 500 und 2000 Ohm. Ein ähnlicher Impedanzwert

wird bei Verwendung von Oberflächenelektroden aus Silber oder Silberchlorid erreicht, wenn die Haut durch Abreiben mit in Alkohol getränkten Tupfern entsprechend vorbereitet (d. h. das isolierende natürliche Hautfett entfernt) wird. In der neuromuskulären Forschung kann es notwendig sein, die Haut mit einer Elektrolytlösung einzureiben, die Haut leicht aufzurauen und/oder eine leitende Paste auf die Haut aufzutragen. Bei der Verwendung von EKG-Einweg-elektroden kann es erforderlich sein, die Elektroden etwas anzufeuchten, wenn sie während der Lagerung ausgetrocknet sind. Im klinischen Bereich wird trotz sorgfältigster Vorbereitung der Haut eher selten ein konstanter Strom erreicht.

Eine weitere wichtige Determinante der evozierten Reizantwort der Muskulatur ist die Stromstärke. Wenn Impulsdauer und Haut-Elektroden-Widerstand konstant sind, wird der Erregungsstrom, der für die Depolarisation aller Fasern eines Nervenbündels erforderlich ist, Maximalstrom genannt. Unterhalb dieses Wertes ist das Verhältnis zwischen Anzahl der rekrutierten Nervenfasern und Intensität des Erregungsstroms sigmaförmig (*Abbildung 4*). Dies spiegelt die Verteilung der Empfindlichkeiten der einzelnen Nervenfasern als Reaktion auf verschiedene Stromstärken wider. Um trotz geringfügiger Veränderungen des Hautwiderstands über längere Zeit eine gleichmäßige und maximale Rekrutierung der Fasern sicherzustellen, wird ein supramaximaler Strom (d. h. ein Strom, der 10–30 % höher als der Maximalstrom ist) appliziert.

Abbildung 4



Evozierte Antwort versus Stromstärke

Zusätzlich zur Hautimpedanz und Stromstärke spielt die Dauer des Stimulus (Impulsdauer) eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Amplitude der evozierten Reizantwort der Muskulatur. Das Verhältnis zwischen Impulsdauer und Amplitude der evozierten Single-Twitch-Reizantwort ist ebenfalls sigmaförmig. Bei konstanter Stromstärke ändert sich die Amplitude der evozierten Reizantwort nur wenig, wenn die Impulsdauer 0,15–0,30 ms überschreitet. In der klinischen Praxis wird eine Impulsdauer zwischen 0,2 und 0,3 ms appliziert. Eine längere Impulsdauer kann ein wiederholtes „Feuern“ auslösen und wird daher nicht empfohlen. Einige Geräte, die mit einer Impulsdauer von nur 0,1 ms arbeiten, erreichen die maximale Faserrekrutierung unter Umständen nicht. Dies kann einen Einfluss auf die Beurteilung haben.

Auch sollte der Einfluss der Muskeltemperatur berücksichtigt werden. Eine periphere Abkühlung führt zu einer Abnahme der evozierten Reizantwort des Muskels und zu einer Zunahme des Bereichs der Elektromyographieantwort, während eine lokale Erwärmung zu einer Zunahme der Muskelkraft und einer Abnahme der Compound-Elektromyographieantwort führt.

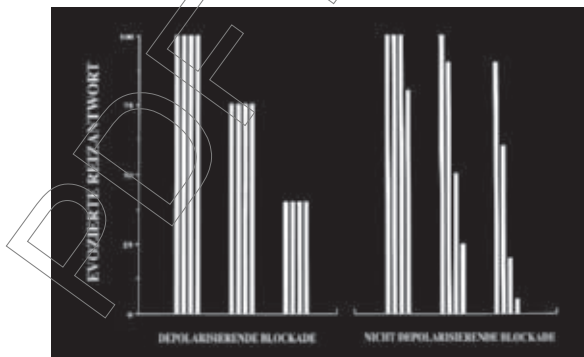
Die Häufigkeit, mit der der Nerv stimuliert wird (Stimulationsfrequenz) führt ebenfalls zu Veränderungen der Reizantwort der Muskulatur. An der normalen, nicht blockierten neuromuskulären Verbindung führen suprphysiologische Stimulationsraten (z. B. über 70–200 Hz) zur Ermüdung des Muskels. Eine Stimulation mit physiologischer Frequenz (kurzer Tetanus bei 50 Hz) an der nicht blockierten neuromuskulären Verbindung führt zu einer Dauerkontraktion der Muskulatur ohne abklingen. Unter einer nicht-depolarisierenden Blockade kann bei niedrigeren Stimulationsraten ein Fading beobachtet werden. Eine Stimulation mit hohen Frequenzen führt nicht nur zur Ermüdung der neuromuskulären Verbindung, sondern erhöht auch die lokale Durchblutung um das Fünf- bis Sechsfache und erleichtert so die Versorgung des stimulierten Muskels mit einem Relaxans. Im klinischen Bereich sind Stimulationsfrequenz und Zeitpunkt des Beginns der Blockade direkt proportional, so dass bei einer erhöhten Stimulationsfrequenz das Einsetzen der Blockade als zu früh interpretiert werden kann.

Die Ermüdung und die erhöhte Durchblutung verringern ebenfalls die scheinbare (jedoch nicht die tatsächliche) erforderliche Dosis aller Muskelrelaxanzien. Unter einer relativ stabilen und langsam abklingenden neuromuskulären Blockade sollte der Abstand zwischen den einzelnen Stimulationsimpulsen nicht unter 20 Sekunden liegen, da die evozierte Reizantwort des Muskels bei einem kürzeren Impulsabstand künstlich erniedrigt wäre. Dieses Phänomen lässt sich analog zum Fading beim TOF-Reizmuster erklären: Die erste Stimulation ruft eine Muskelkontraktion und eine erneute Verteilung der Antagonisten an der Endplatte hervor, so dass die Anzahl der Reizantworten bei aufeinander folgenden Nervenstimulationen immer geringer wird.

Reizmuster der Nervenstimulationen

Die meisten Nervenstimulatoren setzen eine große Bandbreite von Reizmustern ein und ermöglichen auf diese Weise eine Unterscheidung von depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Blockaden (Abbildung 5).

Abbildung 5



Depolarisierende – Nicht-depolarisierende Blockade

Diese Reizmuster sind u. a. Single-Twitch (ST; Einzelreizung), Train-of-Four (TOF; Vierer-Reizserie), Double Burst Stimulation (DBS),

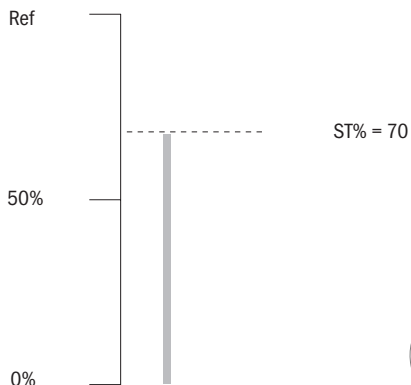
tetanische Stimulation sowie Post-Tetanic Count (PTC; Anzahl der posttetanischen Muskelkontraktionen). Die applizierten Stimuli sollten die Form von Rechtecksignalen haben, supramaximal sein und in der Regel eine Dauer von 0,2 ms aufweisen. Die verschiedenen Modi der Neurostimulation unterscheiden sich hinsichtlich Stimulationsintervall und Reizmuster.

In der Literatur steht T (engl. twitch = Kontraktion) häufig für die Muskelkontraktion, d. h. die Reizantwort des Muskels, E steht für die Elektromyographie-Reizantwort (EMG-Reizantwort), M für die Mechanomyographie-Reizantwort (MMG-Reizantwort). In diesem Appliguide verwenden wir generell R für Reizantwort.

Single-Twitch (ST; Einzelreizung)

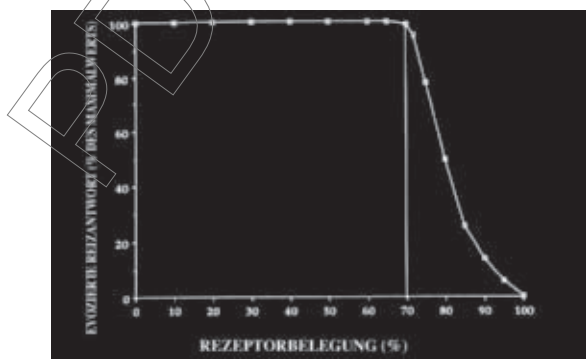
Beim Single-Twitch-Reizmuster (ST-Reizmuster) muss vor Verabreichung eines Muskelrelaxans die Amplitude der Reizantwort der Muskulatur zur Bestimmung eines Ausgangswertes gemessen werden, die sogenannte Baseline (R_{ref}) (Abbildung 6). Der Grad der vom Relaxans ausgelösten Blockade kann durch Vergleich einer nachfolgenden Reizantwort mit der Baseline geschätzt werden ($R_1/R_{ref} \times 100 = ST \%$). Bei Vorhandensein nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien kann die Stimulation bei hohen Frequenzen zu einer Abnahme der neuromuskulären ST-Reizantwort (Fading) führen. Wenn die Stimulationsfrequenz von 0,1 Hz auf 1,0 Hz erhöht wird, wird z. B. die Effektivdosis (ED_{95}) (d. h. die Effektivdosis für eine 95-prozentige Unterdrückung der Daumenadduktion) von D-Tubocurarin um den Faktor drei erniedrigt. Ein supramaximaler Stimulus mit einer Dauer von 0,2 ms und einer Frequenz von 0,1 Hz (Intervall 10 Sekunden bzw. 6/min) ist der gebräuchlichste Einzelstimulationsmodus vieler Nervenstimulator-Handgeräte. Weitere, im klinischen Bereich applizierte Inter-Stimulus-Intervalle sind z. B. 12 Sekunden (0,08 Hz bzw. 5/min), 15 Sekunden (1/15 ~ 0,066 Hz bzw. 4/min), 20 Sekunden (0,05 Hz oder 3/min) oder 60 Sekunden (1/60 ~ 0,0166 Hz).

Abbildung 6



Die motorische ST-Reizantwort nimmt erst ab, wenn 70–75 % der Rezeptoren belegt sind. Sobald 90–95 % der Rezeptoren belegt sind, kann keine motorische ST-Reizantwort mehr festgestellt werden (Abbildung 7). Der Bereich, der mit Hilfe der ST-Stimulation festgestellten Rezeptorblockade (d. h. der Bereich, der zwischen 75 % und 95 % Rezeptorbelegung liegt) ist sehr schmal und begrenzt daher den

Abbildung 7



Rezeptorbelegung

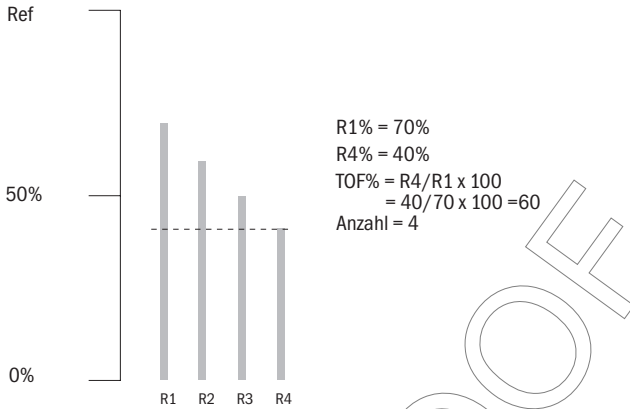
klinischen Nutzen der ST-Stimulation.

Weitere Faktoren, die den klinischen Nutzen der ST-Stimulation einschränken, sind z. B. die große Variabilität der evozierten Reizantwort hinsichtlich der Veränderungen des Stroms, der Haut- und Muskeltemperatur sowie der Muskelspannung im Ruhezustand (Vorspannung). Daher ist die sorgfältige Dokumentation der Baseline-Reizantwort unerlässlich für einen Vergleich mit nachfolgenden Stimulationsantworten. Bei der visuellen oder taktilen Beurteilung der Kontrollgröße – dem üblichen klinischen Vorgehen – ist die Beurteilung und Quantifizierung von Veränderungen nachfolgender Reizantworten sehr schwierig. Die Quantifizierung der evozierten Reizantwort durch Messen der Muskelkraft, der Bewegung, der Elektromyographie oder der Akzelerometrie erhöht die Sensibilität des neuromuskulären Monitorings erheblich.

Train-of-Four (TOF; Vierer-Reizserie)

Beim Train-of-Four-Reizmuster (TOF-Reizmuster) beträgt der zeitliche Abstand zwischen vier einzelnen Stimuli 0,5 Sekunden (2 Hz). Das TOF-Reizmuster kann in verschiedenen Intervallen wiederholt werden, das optimale Intervall liegt jedoch bei 15 oder 20 Sekunden. Bei diesem Intervall ruft das TOF-Reizmuster kein künstliches Fading hervor. Wenn keine Blockade vorliegt, löst dieses Reizmuster vier klar voneinander abgegrenzte Reizantworten der Muskulatur (R) aus. Unter einer nicht-depolarisierenden Blockade kann als Reaktion auf das TOF-Reizmuster ein Fading beobachtet werden (*Abbildung 8*). Der Grad des Fadings ist proportional zum Ausmaß der neuromuskulären Blockade: Das Verhältnis zwischen der Amplitude der vierten Reizantwort (R_4) und der Amplitude der ersten Reizantwort (R_1) vermittelt einen Eindruck vom Ausmaß der nicht-depolarisierenden Blockade (d. h. vom Grad der Rezeptorbelegung). Dieses Verhält-

Abbildung 8



Vier Reizantworten auf den TOF-Stimulus

nis wird R_4/R_1 bzw. TOF-Verhältnis genannt.

An einer nicht blockierten neuromuskulären Verbindung ist R_4/R_1 ungefähr 1,0. Während einer partiellen depolarisierenden Blockade sind alle vier Reizantworten gleich vermindert (kein Fading), und R_4/R_1 ist 1,0. Das Verhältnis von R_1 zur Kontroll- oder Baseline-Muskelkontraktion (R_1/R_{ref}) liegt in diesem Fall unter 1,0. Wenn sich nach der Verabreichung von Succinylcholin eine Phase-II-Blockade entwickelt, zeigen die TOF-Reizantworten ein „Fading“. Unter einer nicht-depolarisierenden Blockade beginnt R_4 zu sinken, sobald 70–75 % der Rezeptoren belegt sind (wie beim Beginn des Fadings im Single-Twitch-Modus); R_1 beginnt zu sinken, sobald R_4/R_1 unter 0,7 fällt. Sobald ungefähr 80 % der Rezeptoren belegt sind, kann keine Reizantwort R_4 mehr festgestellt werden. Sobald ungefähr 80 % bzw. 85–90 % der Rezeptoren belegt sind, kann keine Reizantwort R_3 bzw. R_2 mehr festgestellt werden. Sobald 90–95 % der Rezeptoren blockiert sind, kann R_1 nicht mehr festgestellt werden. Während der Erholung von der neuromuskulären Blockade kehrt sich die Reihenfolge der Reizantworten um, d. h. es tritt zuerst R_1 und zuletzt R_4 auf (Abbildung 9). Ebenfalls dargestellt ist die Erholung des TOF-Verhältnisses.

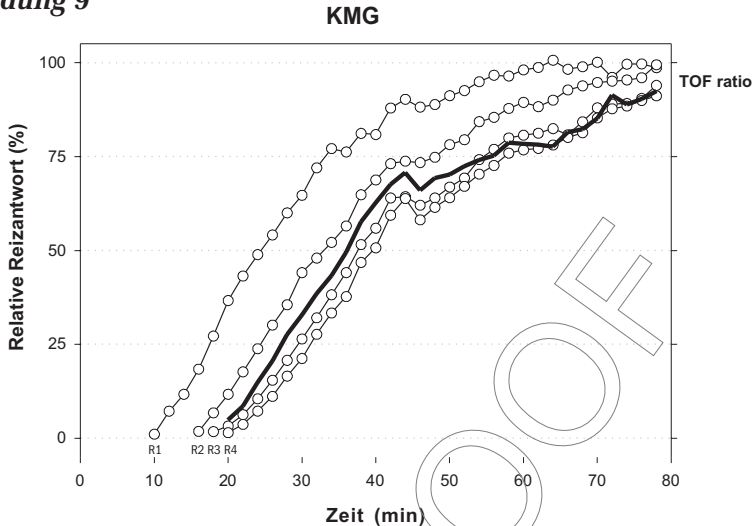
Die TOF-Stimulation ist gegenwärtig die am häufigsten eingesetzte

Methode zur Beurteilung von neuromuskulären Blockaden in der klinischen Praxis. So lange alle vier Reizantworten gemessen werden können, ist das TOF-Verhältnis – unabhängig von der Stromstärke – beständig. Diese Beständigkeit ist bei Stromstärken, die mindestens 10 mA über dem Schwellenwert liegen, evident. TOF ist weniger schmerzhaft als die tetanische Stimulation und daher angenehmer für wache Patienten, bei denen das Risiko einer Restlähmung besteht, da der Schmerz direkt proportional zur Stärke des Stimulationsstroms ist. Bei Intensivpatienten, die im Rahmen der Therapie Muskelrelaxanzien erhalten, ermöglichen submaximale Stimulationsströme ein relativ schmerzfreies Monitoring.

Unter einer partiellen nicht-depolarisierenden Blockade zeigt die TOF-Stimulation zwar ein Fading, anders als bei einem Tetanus führt das TOF-Reizmuster jedoch nicht zu Veränderungen des sichtbaren Einsetzens bzw. der sichtbaren Erholung. Im Gegensatz zur Single-Twitch-Stimulation erfordert die TOF-Stimulation auch keine Messung der Kontroll-Reizantwort vor dem Einsetzen der Blockade, da der Grad der Blockade proportional zu R_4/R_1 ist. Ein TOF-Verhältnis von 0,75 korreliert in der Regel mit einer Dauerkontraktion der Muskulatur bei 50 Hz für fünf Sekunden; die Reizantwort auf die erste Stimulation ist dabei bereits wieder auf die Baseline abgesunken (siehe Abbildung 9). Dieser Grad der Blockade korreliert ebenfalls mit klinisch adäquaten neuromuskulären Funktionen, obwohl für alle cholinergen Synapsen ein höherer Grad der Erholung erforderlich sein kann.

Wichtig ist dabei, dass das TOF-Verhältnis nicht berechnet werden kann, bevor nicht alle vier Stimulationen eine Reizantwort ausgelöst haben – und zwar unabhängig vom Messverfahren (wenn die Reizantwort R_4 nicht gemessen werden kann, ist das TOF-Verhältnis gleich Null). Dies bedeutet, dass der Mindestprozensatz von R_1 an dem Punkt, an dem das TOF-Verhältnis berechnet werden kann, ungefähr 25–30 % beträgt (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9



Legende der TOF-Erholung:

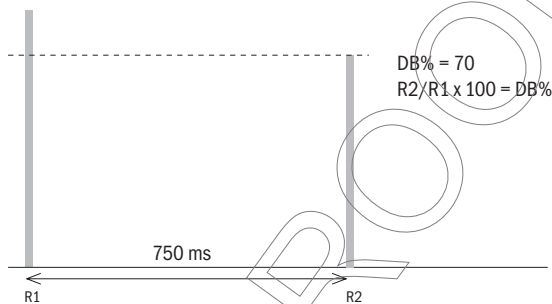
Abgebildet ist die Erholung von vier Reizantworten nach einer TOF-Stimulation im Anschluss an eine neuromuskuläre Blockade durch Vecuronium. Das TOF-Verhältnis (TOF %) ist als durchgezogene Linie dargestellt. Wichtig ist dabei, dass die Berechnung TOF % erst dann erfolgen kann, wenn alle Reizantworten gemessen werden können, und dass TOF % R4 % entspricht, wenn sich R1 % 100 % nähert.

Double Burst Stimulation (DBS)

Die Double Burst Stimulation (DBS) wurde Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts als alternatives Verfahren zum Monitoring neuromuskulärer Blockaden eingeführt. Beim DBS-Reizmuster handelt es sich um zwei Reizserien mit jeweils 50 Hz und einem zeitlichen Abstand von 750 ms (*Abbildung 10*). Die Dauer der einzelnen Stimulationen beträgt dabei immer 0,2 ms, während die Anzahl der Impulse der beiden Reizserien variieren kann. In der klinischen Praxis werden häufig Reizmuster aus drei Impulsen pro Reizserie ($DBS_{3/3}$) bzw. drei Impulse in der ersten Reizserie und zwei Impulse in der zweiten Reizserie ($DBS_{3/2}$) eingesetzt. Wenn dieses Reizmuster

angewendet wird, löst es zwei kurze Muskelkontraktionen gleicher Stärke aus. Bei einem Patienten mit einer partiellen nicht-depolarisierenden Blockade lösen die Reizmuster $DBS_{3/3}$ und $DBS_{3/2}$ eine schwächere zweite Reizantwort (Fading) aus, die analog zum Fading ist, das vom TOF-Reizmuster hervorgerufen wird (siehe Abbildung 8). Über einen weiten Bereich von Stimulationsströmen und Graden der neuromuskulären Blockade (Abbildung 10) korrelieren DBS- und TOF-Verhältnis eng miteinander.

Abbildung 10



Bei der visuellen und taktilen Beurteilung der TOF-Reizantwort können Grade der neuromuskulären Blockade mit einem so niedrigen R_4/R_1 -Verhältnis wie 0,4 nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Hauptvorteil der DBS in der klinischen Praxis ist, dass ein Fading zwischen zwei aufeinander folgenden Reizantworten durch subjektive Mittel unter Umständen leichter festzustellen ist als ein Fading der vierten Reizantwort im Vergleich zur ersten Reizantwort bei der TOF-Stimulation. Es gibt Nachweise dafür, dass die erste Reizantwort der DBS früher auftreten kann als R1.

Tetanische Stimulation

An einer nicht blockierten neuromuskulären Verbindung löst eine Stimulation mit hohen Frequenzen (30–100 Hz) wiederholte Muskelaktionspotenziale sowie eine Dauerkontraktion der Muskulatur aus. Aus den präsynaptischen Speichern werden anfänglich große Mengen ACh freigesetzt. Je länger der Stimulus anhält, desto weniger ACh wird freigesetzt. In der Regel werden aus den präsynaptischen Speichern größere Mengen ACh freigesetzt, als

erforderlich sind, um eine Reizantwort auszulösen. Aus diesem Grund bleibt die Muskelkontraktion als Reaktion auf die tetanische Stimulation bestehen, obwohl weniger ACh freigesetzt wurde. In der klinischen Praxis wird in der Regel ein Stimulus von 50 Hz für fünf Sekunden appliziert, die einer Muskelkontraktion entspricht, die bei einer maximalen freiwilligen Anstrengung zu beobachten ist. Supraphysiologische Stimulationsraten (70–200 Hz) werden in der klinischen Praxis nur selten eingesetzt, da sie selbst bei einer normalen neuromuskulären Übertragung zur Ermüdung und damit zum Fading führen können.

Unter einer partiellen depolarisierenden Blockade ist die Spitzen-Muskelspannung vermindert, die Muskelkontraktion hält jedoch trotz der Abnahme des Verhältnisses R_1/R_{rel} während eines tetanischen Erregungszeitraums von fünf Sekunden an. Unter einer nicht-depolarisierenden Blockade (und unter einer Phase-II-depolarisierenden Blockade) ist die Spitzen-Muskelspannung vermindert; dauert die Stimulation an, nimmt die Spannung langsam ab (Fading). Der Grad des Fadings hängt in erster Linie vom Ausmaß der neuromuskulären Blockade ab und kann zur Quantifizierung der Blockadetiefe dienen. Der Grad des Fadings variiert ebenfalls proportional zur Frequenz der Stimulation. Höhere Stimulationsfrequenzen führen zu einem höheren Grad des Fadings. Die tetanische Stimulation führt zu einer erhöhten Freisetzung von ACh bei nachfolgenden Stimuli, ein Phänomen, das als posttetanische Potenzierung (engl. post-tetanic potentiation; PTP) oder posttetanische Bahnung (engl. post-tetanic facilitation; PTF) bekannt ist und 2–5 Minuten lang anhält.

Dauer und Ausmaß der PTP sind eine Funktion des Grads der neuromuskulären Blockade und können zu einer Unterschätzung der Blockade führen, wenn die ausgelösten Reizantworten während des Zeitraums der Potenzierung beurteilt werden. Eine durch Succinylcholin hervorgerufene Phase-I-Muskelblockade zeigt dagegen keine PTP. Ein Nachteil der tetanischen Stimulation ist ihre Schmerzhaftigkeit, daher sollte sie nur bei anästhesierten Patienten angewendet werden. Dieser Nachteil schränkt den Nutzen der PTP für Bereiche ein, in denen die Patienten wach sind, d. h. in der Intensivpflege oder im Aufwachraum.

Post-Tetanic Count

(PTC; posttetanische Anzahl der Muskelkontraktionen)

Wenn die nicht-depolarisierende Blockade sehr ausgeprägt ist, löst das TOF- oder das ST-Reizmuster keine Reizantwort aus, d. h. das Ausmaß der Blockade kann nicht beurteilt werden. Durch eine posttetanische Potenzierung (PTP) kann jedoch ein anschließender Stimulus eine Reizantwort der Muskulatur auslösen. PTC nutzt diese Phase der posttetanischen Potenzierung (PTP) aus, um den Grad des neuromuskulären Blocks zu beurteilen, und zwar auch dann, wenn ST-, TOF- und DBS-Reizmuster keine Reizantwort evozieren. PTC wird im Allgemeinen verwendet, um einen ausgeprägten Block während der Mikro- und Augen Chirurgie sicher zu stellen, denn der Hustenreflex eines intubierten Patienten könnte unerwünschte Folgen haben. Das PTC-Reizmuster besteht aus einer Folge von Ereignissen: Im Abstand von drei Sekunden folgen auf einen tetanischen Reiz (50 Hz für 5 Sekunden) 20 einzelne supramaximale Reize mit einer Frequenz von 1 Hz (*Abbildung 11*). Die Anzahl der gemessenen evozierten Reizantworten ist umgekehrt proportional zum Ausmaß der Blockade. Während einer tiefen Blockade erlaubt PTC den Ärzten, die Zeit bis zur Erscheinung der ersten Stimulationsantwort abzuschätzen und sich dementsprechend auf eine eventuelle Nachrelaxierung einzustellen.

Abbildung 11



Stimulationspunkte

Die Körperstelle der neuromuskulären Stimulation hängt von mehreren Faktoren ab. Im klinischen Alltag ist es wichtig, auf oberflächliche Nerven zugreifen zu können. Aus diesem Grund wird meist der

N. ulnaris (Ellenbogennerv) gewählt. Der N. ulnaris stimuliert in erster Linie den M. adductor pollicis, den M. abductor digiti minimi (Hypothenar) sowie die Mm. interossei dorsales. In der Regel stört dieser Stimulationsort die Operation nicht und eignet sich gut für visuelle, taktile und objektive Beurteilungen. Der M. adductor pollicis befindet sich an der lateralen Seite des Arms, während die Nervenstimulation auf der medialen Seite erfolgt. Folglich besteht nur eine geringe Gefahr der direkten Muskelstimulation, die die Beurteilung negativ beeinflussen könnte. Um den N. ulnaris zu stimulieren, wird eine Elektrode auf der volaren Regio antebrachii radialis – ungefähr 1 cm von der Handwurzel entfernt – platziert. Die zweite Elektrode kann entweder im Abstand von 3–4 cm von der ersten Elektrode (*Abbildung 12*) oder oberhalb der Sulcus ulnaris am Ellenbogen platziert werden. Bei dieser Anordnung kann es jedoch zu einer Stimulation des M. flexor carpi ulnaris und damit zu einer vermehrten Daumenadduktion kommen. Andere klinische Punkte für die Nervenstimulation sind z. B. der N. tibialis posterior, der N. peroneus und der N. facialis.

Die verschiedenen Muskelgruppen unterscheiden sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien. Die Ergebnisse, die für eine Muskelgruppe erzielt werden, gelten daher nicht zwangsläufig auch für den Relaxationsstatus einer anderen Muskelgruppe. Mögliche Differenzen ergeben sich u. a. durch Unterschiede in der Durchblutung, der Temperatur, der Muskeldichte, des Rezeptortyps und der Zusammensetzung der Fasern der einzelnen Muskelgruppen. Nach einer Bolusdosis Relaxans setzt eine Blockade der Atemmuskulatur und des Zwerchfells rascher ein und klingt auch schneller wieder ab, als dies bei den peripheren Muskeln der Fall ist. Der Grund dafür ist wahrscheinlich die bessere Durchblutung und die höhere Rezeptordichte am Zwerchfell und der Atemmuskulatur. Im Vergleich zum M. adductor pollicis wird für die Paralyse des Zwerchfells 1,5-2 mal so viel Relaxans benötigt. Beim Monitoring peripherer Stellen haben Unterschiede der Empfindlichkeit gegenüber Relaxanzien und Unterschiede in den Anschlagszeiten klinische Bedeutung. Wenn hohe Dosen Relaxanzien eingesetzt werden (mehr als die doppelte ED_{95}), überwiegt die kürzere Anschlagszeit am Zwerchfell; die Blockade setzt hier ein, bevor sie am M. adductor

pollicis bemerkt werden kann. Wenn niedrigere Dosen Relaxanzien eingesetzt werden, kann der Reiz am M. adductor pollicis abgeleitet werden, bevor die maximale Relaxation des Zwerchfells erreicht ist.

Die Reizantwort des M. orbicularis oculi auf die Stimulation des N. facialis ist unter Umständen genauer als die Reizantwort peripherer Muskeln, da sie einen besseren Aufschluss über die Empfindlichkeit und den zeitlichen Verlauf der Relaxation der Atemmuskulatur ermöglicht. Eine direkte Muskelstimulation sollte jedoch vermieden werden, da die erhöhte Reizantwort zu einer Unterschätzung der Ausdehnung der Gesamtblockade führen kann.

Monitoring der evozierten Reizantwort

Im klinischen Alltag werden die evozierten Reizantworten objektiv und/oder subjektiv überwacht. Eine Reihe von Anästhesisten verlassen sich auf visuelle oder taktile (d. h. subjektive) Beurteilungskriterien. Diese subjektiven Mittel können durch objektive Mittel (z. B. mechanische oder elektro-myographische Verfahren) und durch eine klinische Beurteilung (z. B. Anheben des Kopfs, Atmungsparameter, Stärke des Händedrucks) unterstützt werden, besonders bei Patienten mit einem Risiko für postoperative Restblockaden.

Subjektive Mittel

Visuelle und taktile Beurteilung

Die am häufigsten eingesetzte Methode für das Monitoring des neuromuskulären Fadings als Reizantwort auf die TOF-Stimulation ist die visuelle und/oder taktile Beurteilung.

Für die visuelle Beurteilung sollte der Anwender die Muskelbewegungen senkrecht von oben betrachten. Für die taktile Beurteilung sollte der Daumen des Patienten vollständig abgespreizt werden, und die evozierte Antwort sollte am distalen Daumenglied in Richtung der Kontraktion des M. adductor pollicis beurteilt werden. Wichtig ist dabei, dass die Reizantworten der Hand auf das TOF-Reizmuster oder die Einzelreizung nicht herangezogen werden dürfen, um zu

beurteilen, ob mit einer Laryngoskopie oder einer Trachealintubation fortgefahren werden kann, da die Relaxation der Handmuskeln später eintritt als die Relaxation des Kopfes und des Halses. Durch eine supramaximale ST-Stimulation mit einer Frequenz von 1,0 Hz kann es zu einer falsch erhöhten Einschätzung des Grads der Blockade kommen. Daher sollte eine Frequenz unter 1,0 Hz verwendet werden. Durch ein kontinuierliches Monitoring kann die Erhaltung einer Blockade optimal gesteuert werden. Nach der Verabreichung von Succinylcholin sollten so lange keine nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien verabreicht werden, bis eine Erholung der neuromuskulären Übertragung festgestellt werden kann, um einen Pseudocholinesterasemangel sicher auszuschließen. In Fällen, in denen ein tieferer Relaxationsgrad erforderlich ist (z. B. in der Neuro- oder Augenchirurgie), kann das PTC-Reizmuster eingesetzt werden, um eine tiefe Blockade sicherzustellen.

Es wurde darauf hingewiesen, dass subjektive Beurteilungen zur Feststellung eines neuromuskulären Fadings nicht zuverlässig sein können – auch dann nicht, wenn sie von erfahrenen Beobachtern stammen. Dies ist unabhängig vom beurteilten Reizmuster. In einigen Fällen hat der Einsatz des DBS-Reizmusters zu einer exakteren Feststellung des neuromuskulären Fadings geführt. Dennoch ist der Nutzen des DBS-Reizmusters als einziges Mittel der Beurteilung begrenzt. Mit Hilfe der submaximalen TOF-Stimulation können ohne Verlust an Genauigkeit und auf für den Patienten angenehmere Weise neuromuskuläre Tests durchgeführt werden. In den meisten klinischen Bereichen gibt es – unabhängig vom Muster der Neurostimulation oder der eingesetzten Stromstärke – keinen signifikanten Unterschied zwischen der Feststellung des Fadings durch visuelle oder taktile Mittel.

Objektive Mittel

Da taktile und visuelle Mittel definitionsgemäß subjektiv sind, sind präzisere Methoden zur Beurteilung von Blockaden von großem Nutzen. Diese Methoden basieren auf zwei grundlegende Prinzipien: der Messung der Muskelkontraktion oder der EMG-Messung nach

der Stimulation eines peripheren Nervs.

Datex-Ohmeda bietet modernste Lösungen für beide Arten der Messung. Für die Messung von Muskelkontraktionen wird die Kinemyographie (KMG) verwendet. Diese Methode wird in den beiden folgenden Abschnitten ausführlich erläutert.

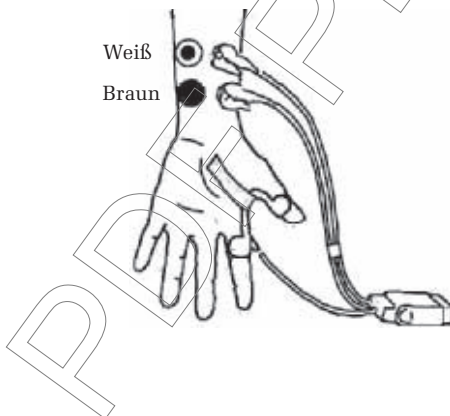
Um das Bild der verschiedenen Methoden zur Messung von neuromuskulären Blockaden abzurunden, werden an dieser Stelle ebenfalls die herkömmlichen Methoden wie Mechanomyographie und Akzelerographie beschrieben.

Kinemyographie (KMG)

Der MechanoSensor von Datex-Ohmeda besteht aus zwei Stimulationselektroden und einem biegsamen Sensor, der zwischen Daumen und Zeigefinger platziert wird. Er misst die Muskelantwort auf die verschiedenen Stimulationsmodi.

(Abbildung 12).

Abbildung 12



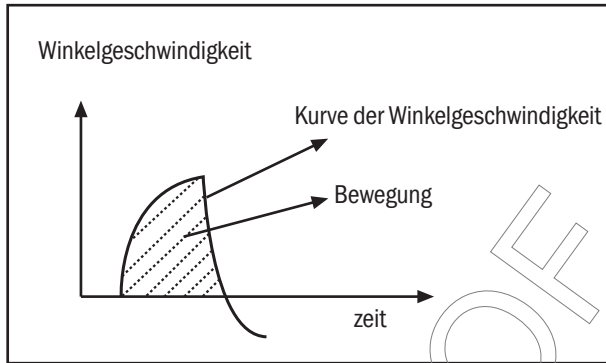
In dem MechanoSensor befindet sich ein piezoelektrischer Polymerstreifen. Piezoelektrisches Material wird ebenfalls bei Akzelerationsensoren eingesetzt, wobei hier die Eigenschaften des Materials zur Messung von Bewegungen verwendet wird – Formänderung (Verbiegen) des Polymers bei Kontraktionen des M. adductor pollicis (Prinzip der Akzelerographie).

Wenn dieses piezoelektrische Material seine Form ändert, wird die elektrische Ladung im Material umverteilt und führt zu einem Elektronenstromfluss, um diese Ladungsunterschiede wieder auszugleichen. Dieser Elektronenstrom kann als Potenzialänderung gemessen werden. Die Potenzialänderung ist dabei proportional zur Biegung des Materials.

Wenn der N. ulnaris elektrisch stimuliert wird, bewegt sich der Daumen und verbiegt dabei den Sensor und damit auch die piezoelektrische Folie, die sich im Sensor befindet. Das erzeugte Signal ist proportional zur Winkelgeschwindigkeit der Daumenbewegung. Der Bereich unterhalb der Kurve der Winkelgeschwindigkeit (*Abbildung 13*) gibt die quantitative Daumenbewegung (Beugen) innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls an. Die Winkelgeschwindigkeit des Daumens hängt von der Stärke der Muskelkontraktionen ab, wobei diese in Abhängigkeit vom Grad der neuromuskulären Blockade, von der Position des Sensors auf der Hand und der Temperatur der Hand (und des Sensors) variiert. Da sich die Baseline während der Messung ändern kann, werden das Verhältnis von letzter zu erster Reizantwort sowie (bei tieferen Blockaden) die absolute Anzahl der gemessenen Reizantworten verwendet. Der Sensor sollte mit einem schmalen Klebestreifen befestigt werden, der weder die Bewegung des Daumens noch die Formänderung des Sensors behindert. Eine Ruhigstellung der Hand ist nicht erforderlich, da Position und Bewegungsrichtung des Daumens keinen Einfluss auf die Messung haben, vorausgesetzt, der Daumen kann sich frei bewegen.

Für den Einsatz im klinischen Bereich wurde ebenfalls eine Neonatal-/Pädiatrieversion des MechanoSensor (PediSensor) entwickelt.

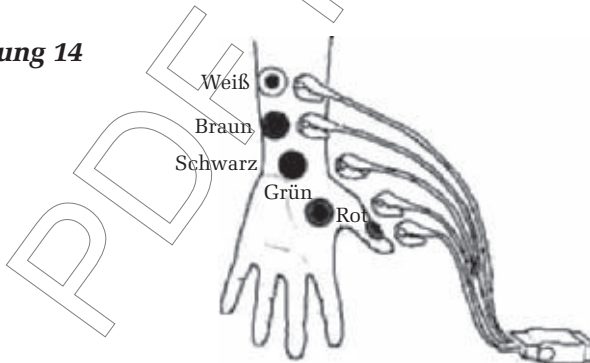
Abbildung 13



Elektromyographie (EMG)

Elektromyographie ist die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität eines Muskels als Reaktion auf eine Nervenstimulation (*Abbildung 14*). Das gemessene Signal ist abhängig von den Punkten, an denen die Messelektroden in Bezug auf den Muskel angebracht werden. In den meisten Fällen werden drei Messelektroden verwendet, da die Messung des EMG-Signals auf diese Weise am beständigsten ist: eine Elektrode (grün) wird über dem mittleren Bereich des Muskels in der

Abbildung 14



Nähe der neuromuskulären Verbindung platziert, die andere Elektrode (rot) wird über der Sehne des Muskels oder dem Finger platziert. Die Position der dritten Elektrode (neutral, schwarz) ist variabel. Der diesen Muskel innervierende Nerv wird stimuliert und die dabei gemessene elektrische Aktivität des Muskels ist umgekehrt propor-

tional zum Grad der Blockade an der neuromuskulären Verbindung. Die Amplitude des evozierten Compound-Muskelaktionspotenzials (cMAP) bzw. der Bereich unterhalb der Kurve repräsentiert die Summe der vom Stimulus ausgelösten Potenziale der einzelnen Muskelfasern. Die Zeit zwischen dem Auslösen des Stimulus und dem Erstausschlag der evozierten Reizantwort – die Anschlagslatenz – repräsentiert die Reizleitungszeit sowie die Zeit, die für die neuromuskuläre Übertragung erforderlich ist. Dauer und Form des cMAP hängen von der Position der Messelektrode auf dem Muskel ab. Die meisten EMG-Geräte berechnen den Bereich unterhalb der EMG-Kurve, da dieser die Gesamt-Muskelaktivität besser repräsentiert als die wellenförmige Amplitude. Dieser Bereich wird dann numerisch dargestellt.

Wenn das EMG-Signal am Daumenballen gemessen wird, besteht eine gute Korrelation zwischen EMG und dem Kraft-Transducer für die Kraft des M. adductor pollicis am Daumenballen. An diesem Messpunkt können Artefakte durch Bewegung entstehen, die das Monitoring erschweren. Es besteht die Möglichkeit, auch an den Hypothenarmuskeln ein EMG durchzuführen. Diese Muskeln sind jedoch weniger sensitiv gegenüber nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien als der M. adductor pollicis. Die Messelektrode kann über dem ersten dorsalen M. interosseus platziert werden. An diesem Punkt korreliert die EMG-Reizantwort gut mit der Umwandlung der Kraft des M. adductor pollicis.

Die Unterschiede zwischen EMG und Mechanomyographie (MMG) können sich aufgrund der Empfindlichkeit der MMG gegenüber Faktoren ergeben, die die Muskelkontraktion beeinflussen (z. B. mechanische Faktoren). Andererseits wird die EMG von Faktoren beeinflusst, die mit der Nervenleitung, der neuromuskulären Übertragung und der Ausbildung der EMG-Summenwelle zusammenhängen, ist jedoch relativ unempfindlich gegenüber mechanischen Ereignissen. Daher führen Medikamente, die die Erregungs-Kontraktions-Kopplung beeinflussen (z. B. Dantrolen) zwar nicht zu Veränderungen der EMG, jedoch ändern sie die MMG-Reizantwort.

EMG hat einige Vorteile gegenüber MMG: sie ist exakter und zuverlässiger, weniger umfangreich und weniger zeitintensiv und darum

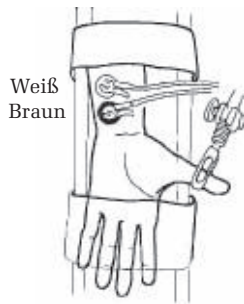
für das Monitoring mehrerer Muskelpunkte besser geeignet. In der Anwendung ist die EMG jedoch kostenintensiver (Elektroden); außerdem erzeugt die elektrische Diathermie Messartefakte. Gegenwärtig können die meisten EMG-Monitore die Reizantworten auf Einzel- und TOF-Stimulationen aufzeichnen. Mit dem NMT-Modul von Datex-Ohmeda können darüber hinaus bei der Double Burst Stimulation (DBS) die ersten EMG-Reizantworten aufgezeichnet werden. Dieses Modul zählt außerdem die Anzahl der post-tetanischen EMG-Reizantworten (PTC).

Mechanomyographie (MMG)

Die isometrische Kontraktion eines Muskels (in der Regel des M. adductor pollicis) als Reaktion auf die Stimulation eines Nervs (in der Regel des N. ulnaris) wird mit Hilfe eines Kraft-Transducer in ein elektrisches Signal übersetzt (*Abbildung 15*) und wird als Druckkurve angezeigt. Die Amplitude des elektrischen Signals ist proportional zur Stärke der Muskelkontraktion. Für klinische Zwecke kann die Tiefe der Blockade durch Messen des TOF-Verhältnisses exakt genug bestimmt werden.

Damit die evozierte Antwort exakt gemessen werden kann, muss die Hand vollständig ruhig gestellt sein, um Messartefakte aufgrund der Bewegung zu vermindern, während die Bewegung des Daumens innerhalb des Kraft-Transducer nicht behindert werden darf. Der Daumen muss stets vollständig entlang der Achse des Transducers anliegen. Vor der Stimulation des N. ulnaris sollte auf den ab-gespreizten Daumen eine Vorspannung von 200–300 g appliziert werden, um eine isometrische Kontraktion sicherzustellen. Auf dem Aufzeichnungsmonitor muss die gesamte Bandbreite der Reizantworten angezeigt werden können, da die Spannung, die während der tetanischen Stimulation erzeugt wird, vier Mal so hoch sein kann wie die Spannung, die bei einer Einzelreizung erreicht wird. Für das Monitoring einer nicht-depolarisierenden Blockade reicht ein Druckaufnehmer mit einem Spannungsbereich von 0–5 kg aus. Ein Tetanus an der nicht blockierten neuromuskulären Verbindung kann jedoch sehr viel höhere Kräfte erzeugen.

Abbildung 15



Akzelerographie (ACG)

Das Prinzip der Akzelerographie basiert auf dem Newton'schen Gesetz, das besagt, dass Kraft gleich Masse mal Beschleunigung ist ($F = m \cdot a$). Wenn die Masse konstant gehalten wird, ist die Kraft der Daumenadduktion als Reaktion auf die Stimulation des N. ulnaris direkt proportional zur Beschleunigung. Ein dünner Transducer – ein piezoelektrisches Halbleiterplättchen (Wafer) – wird nahe der Daumenspitze befestigt. Wenn sich der Daumen bewegt, wird eine Spannung erzeugt, die proportional zum Grad der Winkelbeschleunigung ist. Das Signal wird verstärkt und auf einem Bildschirm (Monitor) angezeigt. Auf dem Monitor kann auch die prozentuale Veränderung der evozierten Antwort im Vergleich mit der Baseline, das berechnete TOF-Verhältnis und die Anzahl der post-tetanischen Kontraktionen (PTC) angezeigt werden.

Die Ergebnisse der Akzelerographie können mit dem mechanomyographischen TOF-Monitoring bei verschiedenen Stromstärken (Amplituden) verglichen werden. Akzelerometer sind handlicher und leichter zu verwenden als Kraft-Transducer. Da sie die isotonische Kontraktion messen, erfordern sie keine Muskelvorspannung. Einschränkungen der Bewegungsfreiheit des Daumens führen jedoch zu Verfälschungen der Messwerte. Die Genauigkeit kann jedoch auch durch die Bewegung des Daumens oder dadurch, dass der Daumen nach einer Kontraktion nicht in seine Grundposition zurückkehrt, beeinträchtigt werden. Dies führt zu einem TOF-Verhältnis größer 1,0 im nicht blockierten Zustand.

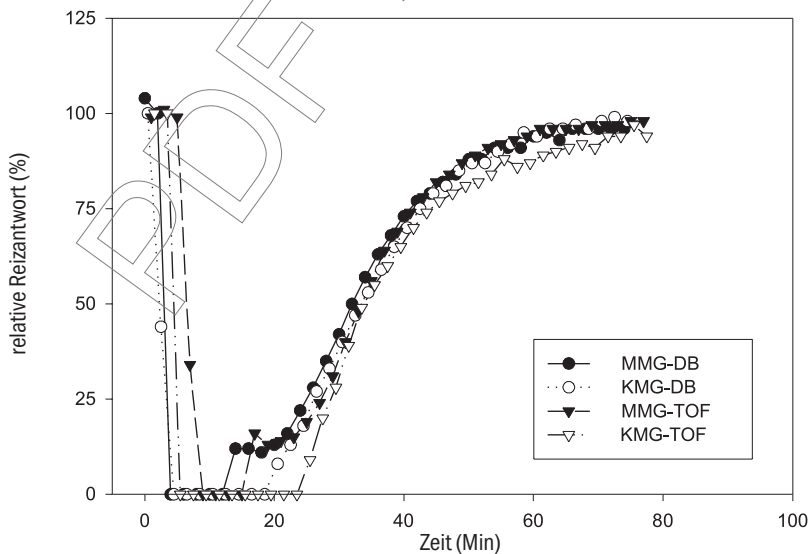
Klinische Fallbeispiele

Vergleich evozierter KMG-, MMG- und EMG-Reizantworten während der Erholung

MMG/KMG

Der Patient wurde mit Hilfe von Fentanyl, Isofluran und einem Lachgas-Sauerstoffgemisch anästhesiert. *Abbildung 16* zeigt die Erholungsphase unter einer durch Rocuronium hervorgerufenen neuromuskulären Blockade. Der kinemyographische (KMG) MechanoSensor von Datex-Ohmeda wurde zwischen dem dritten und dem vierten Finger einer Hand befestigt, die sich in einer mechano-myometrischen Vorrichtung (Stanec-Board) befand, so dass die im Daumenmuskel evozierte isometrische Kraft gemessen werden konnte. Die elektrisch evozierten Reizantworten auf supramaximale ulnare TOF- und DB-Reize (DBS3/3) wurden während der Relaxation und der Erholung von der neuromuskulären Blockade überwacht. Dabei wurden die entsprechenden Sensor-kabel alle 30 Sekunden abwechselnd in das NMT-Modul des Datex-Ohmeda S/5 Anästhesiemonitors (AM) gesteckt.

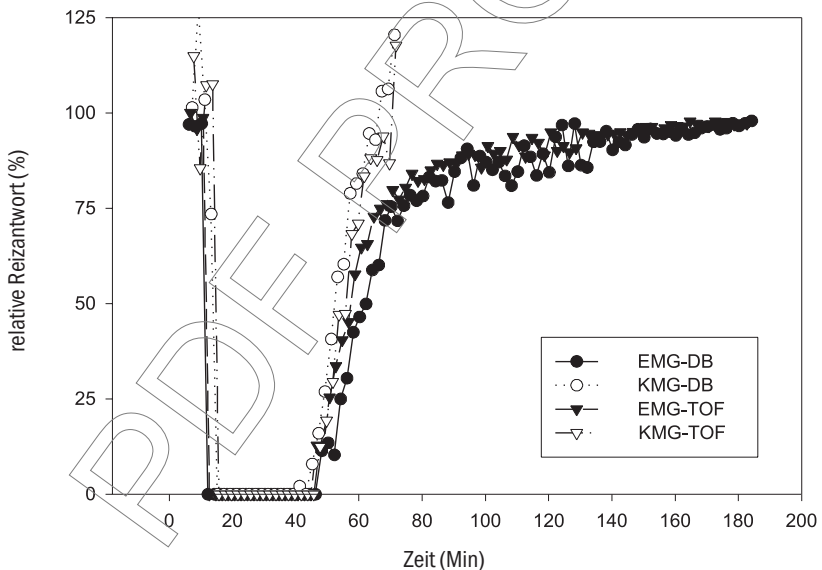
Abbildung 16



EMG/KMG

Der Patient wurde mit Hilfe von Fentanyl, Isofluran und einem Lachgas-Sauerstoffgemisch anästhesiert. *Abbildung 17* zeigt die überwachte Erholungsphase unter einer durch Rocuronium hervorgerufenen neuromuskulären Blockade. Der kinemyographische (KMG) MechanoSensor von Datex-Ohmeda wurde zwischen Daumen und Zeigefinger, der Elektrosensor am ersten dorsalen M. interosseus und am Zeigefinger befestigt. Die elektrisch evozierten Reizantworten auf supramaximale ulnare TOF- und DB-Reize (DBS3/3) wurden gemessen, in dem die Sensorkabel alle 30 Sekunden abwechselnd in das NMT-Modul gesteckt wurde. Anhand der ersten EMG-Reizantworten auf jeden Reiz (erster und vierter Reiz der gesamten Sequenz) wurden die Double Burst-Verhältnisse berechnet.

Abbildung 17

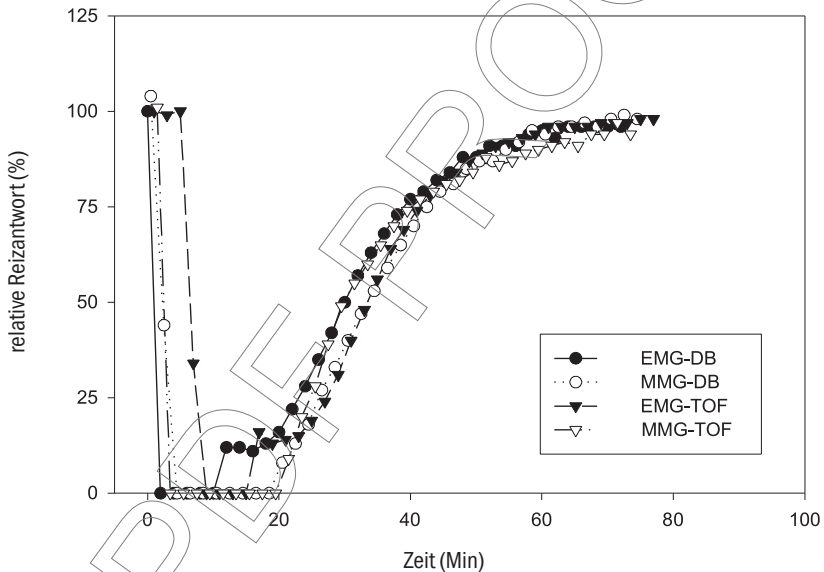


EMG/MMG

Der Patient wurde mit Hilfe von Fentanyl, Isofluran und einem Lachgas-Sauerstoffgemisch anästhesiert. *Abbildung 18* zeigt die überwachte Erholungsphase unter einer durch Rocuronium hervor-

gerufenen neuromuskulären Blockade. Der Elektrosensor von Datex-Ohmeda wurde am ersten dorsalen M. interosseus und am Zeigefinger einer Hand befestigt, die sich in einer mechano-myometrischen Vorrichtung (Stanec-Board) befand, das die im Daumenmuskel evozierte isometrische Kraft gemessen hat. Durch das Abwechseln der NMT-Sensorkabel im Monitor alle 30 Sekunden wurden die elektrisch evozierten Reizantworten auf supramaximale ulnare TOF- und DB-Reize ($\text{DBS}_{3/3}$) gemessen. Anhand der ersten EMG-Reizantworten auf jeden Reiz (erster und vierter Reiz der gesamten Sequenz) wurde das Double-Burst-Verhältnis berechnet.

Abbildung 18



Klinische Beurteilung neuromuskulärer Funktionen

Zur Einschätzung der Muskelkraft und der adäquaten Rückbildung werden eine ganze Reihe klinischer Zeichen herangezogen: die Fähigkeit des Patienten, die Augen zu öffnen, die Zunge herauszustrecken, zu schlucken, den Kopf oder ein Bein zu heben, einen Händedruck zu erwidern oder mit den Zähnen zu knirschen. Im

klinischen Bereich ist diese Art der Beurteilung zwar sehr nützlich, Studien haben jedoch gezeigt, dass sie nicht ausreicht, wenn Restblockaden festgestellt werden sollen. Zwischen 2 % und 41 % aller postoperativen Patienten wiesen ein TOF-Verhältnis unter 0,70 auf, obwohl sie alle klinischen Kriterien der Erholung zeigten. Eine anfangs starke Muskelkontraktion, die mit der Zeit schwächer wird, ist das Merkmal einer Restlähmung. Da der Patient nicht in der Lage ist, seine Muskelaktivität aufrecht zu erhalten, wirken seine Bewegungen ruckartig. Klinische Tests zur neuromuskulären Integrität sind zwar nützlich für die Beurteilung des Grads einer Blockade, sie erfordern jedoch die Mitwirkung des Patienten und können mit bewusstlosen Patienten nicht durchgeführt werden. Als Kennzeichen der neuromuskulären Integrität gelten Atemmuster, ausreichendes Atemvolumen, Vitalkapazität und negativer Inspirationsdruck. Unter einer partiellen Blockade ist es jedoch möglich, dass der Patient zwar eine suffiziente Ventilation aufweist, die Atemwegs- und Hustenreflexe jedoch beeinträchtigt sind. Außerdem können Restwirkungen von Anästhetika ein Grund für postoperative Atemstörungen sein. Hohe end-tidale CO_2 -Werte können ein Zeichen für eine insuffiziente Respiration sein. Eine Restblockade sollte als Ursache für die Atemdepression durch Verwendung der quantitativen NMT-Überwachung ausgeschlossen werden und in Kombination mit der klinischen Beurteilung eingesetzt werden.

Wenn das TOF-Verhältnis größer als 0,6 ist, können die meisten Patienten den Kopf für drei Sekunden oder länger anheben. Dies ist jedoch kein sicheres Zeichen der normalen Muskelkraft. Wenn das TOF-Verhältnis 0,75 überschreitet, können Öffnen der Augen, Husten und Herausstrecken der Zunge klinisch normal erscheinen. Es konnte anhand von Untersuchungen gezeigt werden, dass bei einem TOF-Verhältnis unter 90 % der hypoxische Atemanreiz beeinträchtigt ist. Darüber hinaus und trotz des Einsatzes extrem kurz wirkender Muskelrelaxanzien (Mivacurium) sowie der vollständigen Hemmung mittels Anticholinesterasen (Cholinesterase-Hemmern) fühlten sich einige Probanden nicht „verkehrssicher“ und klagten noch bis zu 90 Minuten nach der Rückkehr des TOF-Verhältnisses auf 1,0 über Restsehstörungen. Da das neuromuskuläre Monitoring einen objektiven Nachweis des Grads der Blockade liefert, kann es bei

bewusstlosen Patienten und bei Patienten, die sich von einer Vollnarkose erholen – die also nicht in der Lage sind, bei einer klinischen Untersuchung aktiv mitzuwirken – eingesetzt werden. Das Monitoring sollte die klinischen Untersuchungen zur Beurteilung des Status der neuromuskulären Übertragung und der angemessenen Rückbildung ergänzen.

Pädiatrische Überlegungen

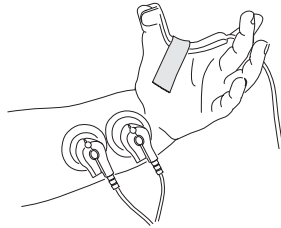
In der Praxis sind die Indikationen für den Einsatz von Muskelrelaxanzien (neuromuscular blocking agents; NMBA) bei Kindern und Erwachsenen identisch. Kinder unterscheiden sich von Erwachsenen jedoch hinsichtlich bestimmter pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Merkmale. Hinsichtlich der erforderlichen Dosis gibt es jedoch keine signifikanten altersbedingten Unterschiede, da sich einige entwicklungsbedingte Differenzen gegenseitig ausgleichen. Daher können die meisten klinisch verfügbaren Muskelrelaxanzien pädiatrischen Patienten entsprechend ihrem Körpergewicht verabreicht werden.

Die erforderliche Dosis der verschiedenen Muskelrelaxanzien für einen bestimmten Patienten kann jedoch sehr stark variieren. Dies spricht für den Einsatz des neuromuskulären Monitorings.

Im OP liegt der Nutzen des neuromuskulären Monitorings von Kindern in der Optimierung der Dosis des Muskelrelaxans während der Erhaltungsnarkose sowie im Ausschluss von postoperativen neuromuskulären Restblockaden. Bei neuromuskulären Restblockaden besteht ein erhöhtes Risiko postoperativer respiratorischer Komplikationen, die auch zu verlängerten Erholungszeiten und erhöhten Kosten aufgrund von Wartezeiten führen können. Aus diesem Grund sollte die Wirkung von Muskelrelaxanzien immer überwacht werden, vorzugsweise durch eine objektive (quantitative) Methode.

Auf der Intensivstation sind die häufigsten Indikationen für eine neuromuskuläre Blockade bei Kindern die Erleichterung der endotrachealen Intubation und die Vereinfachung der positiven

Druckbeatmung. Weitere Indikationen (weniger häufig) sind z. B. Kontrolle des Muskelzitterns, intrakranielle Druckerhöhung (als Teil einer komplexeren Behandlung).



Pädiatrischer MechanoSensor

Zusammenfassung

Für das Monitoring neuromuskulärer Funktionen gibt es eine Reihe wichtiger Gründe:

- Je nach Verabreichungsregime der unterschiedlichen Relaxanzien variieren Anschlags- und Erholungszeiten erheblich.
- Beim Einsatz klinischer Beurteilungsverfahren ist die Häufigkeit von Relaxansüberhängen weiterhin inakzeptabel hoch.
- Im klinischen Bereich ist die exakte Titrierung von depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien schwierig.
- Das Auftreten einer Phase-II-Blockade nach der Verabreichung von Succinylcholin erfordert zur Diagnose den Einsatz eines Nervenstimulators.
- Neuere nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien mit kurzen Halbwertzeiten (dies gilt besonders für Mivacurium) klingen unter Umständen so rasch wieder ab, dass für die Sicherung der intraoperativen Relaxation ein Monitoring erforderlich ist.

- In einigen Erkrankungsstadien (z. B. bei Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom, Hypothermie und Hypokaliämie) ist eine exakte Vorhersage der Reaktion und der angemessenen Erholung eines Patienten schwierig.
- Die pharmakokinetischen Parameter von Relaxanzien können bei älteren Menschen, Menschen mit Nieren- oder Leberstörungen sowie Patienten mit atypischem oder zu niedrigem Pseudocholinesterasespiegel verändert sein.
- Medikamentöse Wechselwirkungen zwischen Muskelrelaxanzien und Inhalationsanästhetika, Lachgas, Lokalanästhetika, Antiarrhythmika, Aminoglykosiden und Calcium-Kanalblockern können die Reaktion auf Relaxanzien und hemmende Substanzen (Blocker) verändern.

Die Reaktion von Patienten kann auf „Standarddosierungen“ von Muskelrelaxanzien erheblich variieren. Daher scheint es angemessen, beim Einsatz von Muskelrelaxanzien die neuromuskulären Funktionen zu überwachen. Die objektive Beurteilung der neuromuskulären Funktionen mit Hilfe von quantitativen Nervenstimulatoren ergänzt die klinische Beurteilung und erleichtert das Erkennen von Restlähmungen. Aktuelle Untersuchungen über eine signifikante Morbidität (Myopathie) im Zusammenhang mit verlängerten Phasen der Muskelrelaxation im Bereich der Intensivpflege unterstreichen die Notwendigkeit eines besseren Monitorings evozierter Reizantworten. Ein besseres Verständnis und eine breitere perioperative Anwendung neuromuskulärer Monitoringtechniken kann helfen, die Patientenmorbidity zu verringern und den Einsatz entsprechender Anästhetika zu optimieren.

Bibliographie

- Santanen & Paloheimo:** Sensitivity of Action Potential Triggering is Normally distributed as a Function of Mean Fractional Receptor Activation. *Anaesth Intensive Care*. 2001, 29: 371-376.
- Viby-Mogensen J, Østergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampmann JP, Kopman A, Proost JH, Rasmussen SN, Skovgaard LT, Varin F, Wright PMC,** Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: Good Clinical Research Practice (GCRP), *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: 1169-1190.
- Daniel C. Sigg, Ian K Hasinoff, Paul A. Iaizzo:** Prolonged Paralysis and Muscular Weakness in Critically Ill Patients. Part I. Pathophysiology and Differential Diagnosis. *The American Journal of Anesthesiology* 2000; 27(5):265-272.
- Willets LS:** Rocuronium for tracheal intubation. *Pediatric Pharmacotherapy* 2000; 6(10).
- Martin LD, Bratton SL, O'Rourke P.:** Clinical uses and controversies of neuromuscular blocking agents in infants and children. *Critical Care Medicine*. 1999; 27:1358-1368.
- Fisher DM:** Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1999; 83:58-64.
- Prosniewski L. Vecuronium:** It's role in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Pharmacotherapy*. 1999;5(8).
- Stoddart PA and Mather SJ:** Onset of neuromuscular blockade and intubating conditions one minute after the administration of rocuronium in children. *Paediatric Anaesthesiology*. 1998;8(1):37-40.
- Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Mortensen C.R, Engbaek J, Skovgaard L.T, Krintel J.J:** Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications, *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:1095-1103.
- Kirkegaard-Nielsen,H.; Helbo-Hansen,H.S.; Severinsen,I.K.; Lindholm,P.; Bulow,K.** Response to double-burst appears before response to train-of-four stimulation during recovery from non-depolarizing neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol.Scand*. 1996; 40: 719-723.
- Theroux MC, Brandom BW, Zagnoev MM and Drago I.:** Combinations of high-dose vecuronium and mivacurium provide similar paralysis and intubating conditions to succinylcholine in paediatric patients. *Paediatric Anaesthesiology*. 1996;6(6): 453-458.
- Evanglina V Ford:** Monitoring Neuromuscular Blockade in the Adult ICU *American Journal of Critical Care*, Volume 4, No. 2, March 1995.
- Mary Zellinger:** Paralytics and Sedatives in the ICU. *Current Issues in Critical Care Nursing*; 1995, Medical Information Services, Inc.

Silverman DG, Brull SJ: The effect of a tetanic stimulus on the response to subsequent tetanic stimulation. *Anesth Analg.* 1993; 76:1284–1287.

Brull SJ, Silverman DS: Intraoperative use of muscle relaxants. *Anesth Clinics North Amer.* 1993; 11(2):325–344.

J. Viby-Mogensen: Monitoring Neuromuscular Function in the Intensive Care Unit, *Intensive Care Medicine.* 1993; 19:74-79.

Gild WM, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Eye injuries associated with anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology.* 1992; 76:204-208.

Silverman DG, Garcia RM, O'Connor TZ, Brull SJ: Effect of pulse width and current intensity on EMG twitch height and subjective discomfort. *Anesthesiology.* 1992; 77:A957.

Brull SJ, Silverman DG: Neuromuscular block monitoring. In: Ehrenwerth J, Eisenkraft JB (eds). *Anesthesia Equipment - Principles and Applications.* St. Louis: Mosby Year-Book. 1992; pp 297–318.

Silverman DG, Connelly NR, O'Connor TZ, Garcia RM, Brull SJ: Accelerographic train-of-four fade at near-threshold currents. *Anesthesiology.* 1992; 76:34–38.

Connelly NR, Silverman DG, Brull SJ: Temporal correlation of succinylcholine-induced fasciculations to loss of twitch response at different stimulating frequencies. *J Clin Anesth.* 1992; 4:190–193.

Brull SJ, Silverman DG: Tetanus-induced changes in apparent recovery after bolus doses of atracurium or vecuronium. *Anesthesiology.* 1992; 77:642–645.

Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DG: Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Can J Anaesth.* 1991; 38:164–168.

Torres FP, Lee BH, Steen SN: Evaluation of a new hand-held neuromuscular transmission monitor. *J Clin Monit.* 1991; 7:209–211.

Brull SJ, Connelly NR, O'Connor TZ, Silverman DG: Effect of tetanus on subsequent neuromuscular monitoring in patients receiving vecuronium. *Anesthesiology.* 1991; 74:64–70.

Silverman DG, Swift CA, Dubow HD, O'Connor TZ, Brull SJ: Variability of onset times within and among relaxant regimens. *J Clin Anesth.* 1992; 4:28–33.

Meistelman C, Plaud B, Donati F: Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and adductor pollicis muscles. *Anesth Analg.* 1991; 73:278–282.

Brull SJ, Silverman DG: Visual assessment of train-of-four and double burst induced fade at submaximal currents. *Anesth Analg.* 1991; 73:627–632.

Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology.* 1991; 74:833–837.

Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD: Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium

blockade during nitrous oxide– isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1991; 74:815–819.

Standaert FG: Neuromuscular physiology. In: Miller RD (ed): *Anesthesia*, New York: Churchill–Livingstone. 1990; pp: 659–684.

Taylor P: Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Gilman, AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York: Pergamon Press. 1990; pp 166–188.

Mortimer JT. Electrical excitation of nerve. In: Agnew WF, McCreery DB, (eds). *Neural Prostheses*. Englewood Cliffs: Prentice Hall. 1990; pp 67–83.

Beemer GH, Reeves JH, Bjorksten AR: Accurate monitoring of neuromuscular blockade using a peripheral nerve stimulator – a review. *Anaesth Intens Care*. 1990; 18:490–496.

Werner MU: Is the Relaxograph (NMT–100) a reliable pediatric monitor of neuromuscular transmission? *Anesthesiology*. 1990; 73:A913.

Brull SJ, Ehrenwerth J, Silverman DG: Stimulation with submaximal current for train-of-four monitoring. *Anesthesiology*. 1990; 72:629–632.

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; 70:650–653.

Brull SJ, Connelly NR, Silverman DG: Correlation of train-of-four and double burst stimulation ratios at varying amperages. *Anesth Analg*. 1990; 71:489–492.

Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology*. 1990; 73:870–875.

Gill SS, Donati F, Bevan DR: Clinical evaluation of double–burst stimulation. *Anaesthesia*. 1990; 45:543–548.

Dupuis JY, Martin R, Tetrault JP: Clinical, electrical and mechanical correlations during recovery from neuromuscular blockade with vecuronium. *Can J Anaesth*. 1990; 37:192–196.

Kalli I: Effect of surface electrode position on the compound action potential evoked by ulnar nerve stimulation during isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1990; 65:494–499.

Werner MU: A methods–comparison study of acceleration, EMG and force responses during recovery from a non-depolarizing block in children. *Anesthesiology*. 1990; 73:A911.

Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby–Mogensen J: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train–of–four. *Anesthesiology*. 1989; 70:578–581.

Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J: Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular transmission. *Br J Anaesth.* 1989; 62:274– 278.

Ueda N, Viby-Mogensen J, V-Olsen N, E-Drenck N, Tsuda H, Muteki T: The best choice of double burst stimulation pattern for manual evaluation of neuromuscular transmission. *J Anesth.* 1989; 3:94–99.

Andersen BN, Madsen JV, Schurizek BA, Juhl B: Residual curarisation: a comparative study of atracurium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988; 32:79–81.

Smith CE, Donati F, Bevan DR: Potency of succinylcholine at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg.* 1988; 67:625–630.

Bevan DR, Smith CE, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology.* 1988; 69:272–276.

Bikhazi GB, Leung I, Flores C, Mikati HMJ, Foldes FF: Potentiation of neuromuscular blocking agents by calcium channel blockers in rats. *Anesth Analg.* 1988; 67:1–8.

Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK: Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988; 32:45–48.

Ganong WF: Synaptic and junctional transmission. In: *Review of Medical Physiology*, 13th Ed., Norwalk: Appleton & Lange. 1987; pp 65-89.

Ganong WF: Excitable tissue: muscle. In: *Review of Medical Physiology*, 13th Ed., Norwalk: Appleton & Lange. 1987; pp 48-64.

Bonsu AK, Viby-Mogensen J, Fernando PUE, Muchhal A, Tamilarasan A, Lambourne A: Relationship of post-tetanic count and train-of-four response during intense neuromuscular blockade caused by atracurium. *Br J Anaesth.* 1987; 59:1089–1092.

Fernando PUE, Viby-Mogensen J, Bonsu AK, Tamilarasan A, Muchhal KK, Lambourne A: Relationship between posttetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987; 31:593–596.

Chauvin M, Lebrault C, Duvaldestin P: The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm. *Anesth Analg* 66:117–122, 1987.

Gramstad L: Atracurium, vecuronium, and pancuronium in end-stage renal failure. *Br J Anaesth.* 1987; 59:995–1003.

Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Silverberg PA, Young WL, Diaz J: The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology.* 1987; 67:191–196.

Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium- induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth.* 1987; 59:989–994.

Spence AA, Payne JP, Proceedings of a symposium on Atracurium, *BJA.* 1986; Vol 58, Supplement 1.

Donati F, Antzaka C, Bevan DR: Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology.* 1986; 65:1–5.

Caffrey RR, Warren ML, Becker KE Jr: Neuromuscular blockade monitoring comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology.* 1986; 65:95–97.

Lenmarken C, Lofstrom JB: Partial curarization in the post-operative period. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1984; 28:260–262.

Beemer GH, Rozentel P: Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intens Care.* 1986; 14:41–45.

Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B: Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology.* 1985; 63:440–443.

Kopman AF: The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. *Anesthesiology.* 1985; 63:208–211.

Betz WJ, Caldwell JH, Kinnamon SC: Increased sodium conductance in the synaptic region of rat skeletal muscle fibres. *J Physiol (London).* 1984; 352:189–202.

Bowman WC, Marshall IG, Gigg AJ: Is there feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction? *Semin Anesth.* 1984; 3:275–283.

Standaert FG: Donuts and holes: molecules and muscle relaxants. *Semin Anesth.* 1984; 3:251–261.

Albuquerque EX, Akaike A, Shaw K-P, Rickett DL: The interaction of anticholinesterase agents with the acetylcholine receptor - ionic channel complex. *Fund Appl Toxicol.* 1984; 4:27-33.

Kopman AF, Lawson D: Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology.* 1984; 61:83–85.

Pascuzzo GJ, Akaike A, Maleque MA, Shaw KP, Aronstam RS, Rickett DL, Albuquerque EX: The nature of the interactions of pyridostigmine with the nicotinic acetylcholine receptor- ionic channel complex. I. Agonist, desensitizing, and binding properties. *Mol Pharmacol.* 1984; 25:92–101.

Taylor P, Brown RD, Johnson DA: The linkage between ligand occupation and response of the nicotinic acetylcholine receptor. In: Kleinzeller A, Martin BR, (eds). *Current Topics in Membranes and Transport, Volume 18.* New York: Academic Press, Inc. 1983; pp 407–444.

Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O: A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology*. 1983; 59:102–108.

Lambert JJ, Durant NN, Henderson EG: Drug-induced modifications of ionic conductance at the neuromuscular junction. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1983; 23:505–539.

Peper K, Bradley RJ, Dreyer F: The acetylcholine receptor at the neuromuscular junction. *Physiol Rev*. 1982; 62:1271–1340.

Katz AM, Messineo FC, Herbette L: Ion channels in membranes. *Circulation*. 1982; 65:I2–I10.

Neubig RR, Boyd ND, Cohen JB: Conformations of Torpedo acetylcholine receptor associated with ion transport and desensitization. *Biochemistry*. 1982; 21:3460–3467.

Berger JJ, Gravenstein JS, Munson ES: Electrode polarity and peripheral nerve stimulation. *Anesthesiology*. 1982; 56:402–404.

Spivak CE, Albuquerque EX: Dynamic properties of the nicotinic acetylcholine receptors ion channel complex: activation and blockade. In: Hannin I, Goldberg AM (eds). *Progress in Cholinergic Biology: Model Cholinergic Synapses*. New York: Raven Press. 1982; p/323.

Martin BA, Kramer PM: Clinical significance of the interaction between lithium and a neuromuscular blocker. *Am J Psychiatry*. 1982; 139:1326–1328.

Dreyer F: Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth*. 1982; 54:115–130.

Sine S, Taylor P: Relationship between reversible antagonist occupancy and the functional capacity of the acetylcholine receptor. *J Biol Chem*. 1981; 256:6692–6698.

Sokoll MD, Gergis SD: Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology*. 1981; 55:148–159.

Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A: Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1981; 55:458–461.

Ali HH, Savarese JJ, Lebowitz PW, Ramsey FM: Twitch, tetanus and train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1981; 54:294–297.

Gage PW, Hammill OP: Effects of anesthetics on ion channels in synapses. *Int Rev Physiol (Neurophysiol)* 1981; 25:1–35.

Raftery MA, Hunkapiller MW, Strader CD, Hood LE: Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. *Science*. 1980; 208:1454–1456.

Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg*. 1980; 59:935–943.

Sakmann B, Patlak J, Neher E: Single acetylcholine-activated channels show burst-kinetics in presence of desensitizing concentrations of agonist. *Nature*. 1980; 286:71-73.

Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*. 1980; 52:36-39.

Stiffel P, Hameroff SR, Blitt CD, Cork RC: Variability in assessment of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1980; 52:436-437.

Martyn JA, Szyfelbein SK, Ali HH, Matteo RS, Savarese JJ: Increased d-tubocurarine requirement following major thermal injury. *Anesthesiology*. 1980; 52:352-355.

Glisson SN, El-Etr AA, Lim R: Prolongation of pancuronium induced neuromuscular blockade by intravenous infusion of nitroglycerine. *Anesthesiology*. 1979; 51:47-49.

Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency is essential information. *Anesthesiology*. 1979; 50:76-77.

Argov Z, Mastaglia FL: Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. *N Engl J Med*. 1979; 301:409-413.

Lee C, de Silva AJC: Acute and subchronic neuromuscular blocking characteristics of streptomycin: A comparison with neomycin. *Br J Anaesth*. 1979; 51:431-434.

Singh YN, Marshall IG, Harvey AL: Depression of transmitter release and postjunctional sensitivity during neuromuscular block produced by antibiotics. *Br J Anaesth*. 1979; 51:1027-1033.

Stanec A, Heyduk J, Stanec G, Orkin LR: Tetanic fade and post-tetanic tension in the absence of neuromuscular blocking agents in anesthetized man. *Anesth Analg*. 1978; 57:102-107.

Rosenberg H, Greenhow DE: Peripheral nerve stimulator performance: The influence of output polarity and electrode placement. *Can Anaesth Soc J*. 1978; 25:424-426.

Donlon JV, Newfield P, Sreter F, Ryan JF: Implications of masseter spasm after succinylcholine. *Anesthesiology*. 1978; 49:298-301.

Singh YN, Harvey AL, Marshall IG: Antibiotic-induced paralysis of the mouse phrenic nerve-hemidiaphragm preparation, and reversibility by calcium and by neostigmine. *Anesthesiology*. 1978; 48:418-474.

Mitchell MM, Ali HH, Savarese JJ: Myotonia and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. 1978; 49:44-48.

Yamamoto T, Yamamoto Y: Analysis for the change of skin impedance. *Med Biol Eng Comput*. 1977; 15:219-227.

Zipp P: Temperature dependent alterations of the surface-EMG and ECG: an investigation of the electrical transfer characteristics of the human skin. *Eur J Appl Physiol*. 1977; 37:275-288.

Lee C, Katz RL: Fade of neurally evoked compound electromyogram during neuromuscular block by d-tubocurarine. *Anesth Analg.* 1977; 56:271–275.

Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HH: Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg.* 1977; 56:55–58.

Miller RD, Sohn YJ, Matteo RS: Enhancement of d-tubocurarine neuromuscular blockade by diuretics in man. *Anesthesiology.* 1976; 45: 442–445.

Grob D, Namba T: Characteristics and mechanisms of neuromuscular block in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci.* 1976; 274:143.

Lee C, Barnes A, Katz RL: Neuromuscular sensitivity to tubocurarine: a comparison of 10 parameters. *Br J Anaesth.* 1976; 48:1045–1051.

Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA: The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br J Anaesth.* 1976; 48:69–73.

Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology.* 1976; 45:216-249.

Lee C: Train-of-four quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg.* 1975; 54:649–653.

Epstein RA, Epstein RM: The electromyographic and the mechanical response of indirectly stimulated muscle in anesthetized man following curarization. *Anesthesiology.* 1973; 38:212–223.

Ali HH, Kitz RJ: Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. *Anesth Analg.* 1973; 52:740–745.

Freund FG, Merati JK: A source of errors in assessing neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 1973; 39:540–542.

Fuhrer MJ, Yegge B: Effects of skin impedance changes accompanying functional electrical stimulation of the peroneal nerve. *Arch Phys Med Rehab.* 1972; 53:276–281.

Waud BE, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology.* 1972; 37:417–422.

Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. *Br J Anaesth.* 1971; 43:473–477.

Ali HH, Utting JE, Gray TC: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth.* 1970; 42:967–978.

Ghoneim MM, Long JP: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 1970; 32:23–29.

Harrah MD, Way WL, Katzung BG: The interaction of d-tubocurarine with antiarrhythmic drugs. *Anesthesiology.* 1970; 33:406–410.

Hubbard JJ: Mechanism of transmitter release. *Prog Biophys Mol Biol.* 1970; 21:33-124.

Katz B, Miledi R: Further study of the role of calcium in synaptic transmission. *J Physiol (Lond).* 1970; 207:789-801.

Usabiaga JE, Standaert F: The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968; 159:353-361.

Paton WDM, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol (Lond).* 1967; 191:59-90.

Katz RL: Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology.* 1967; 28:327-336.

Johansen SH, Jorgensen M, Molbeck S: Effect of tubocurarine on respiratory and nonrespiratory muscle power in man. *J Appl Physiol.* 1964; 19:990-994.

Blackman JG: Stimulus frequency and neuromuscular block. *Br J Pharmacol* 1963; 20:5-16.

Feldman SA: Effect of changes in electrolytes, hydration and pH upon the reactions to muscle relaxants. *Br J Anaesth.* 1963; 35:546-551.

Deacock AR, Hargrove RL: The influence of certain ganglionic blocking agents on neuromuscular transmission. *Br J Anaesth.* 1962; 34:357-362.

Carlsöö S: Motor units and action potentials in masticatory muscles. *Acta Morphol Neerl Scand.* 1958; 2:13-19.

Foldes FF, Rendell-Baker L, Birch JH: Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine. *Anesth Analg.* 1956; 35:609.

Merton PA: Voluntary strength and fatigue. *J Physiol (Lond).* 1954; 123: 553-564.

Gelser RM, Matsuba M: Neuromuscular blocking actions of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1951; 103:314.