

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Nemes Réka

**A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása a
közép-európai régióban és megelőzésére tett lépések egy új
elektromiográfiás-alapú neuromuszkuláris monitor fejlesztésén
keresztül**

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása a
közép-európai régióban és megelőzésére tett lépések egy új
elektromiográfiás-alapú neuromuszkuláris monitor fejlesztésén
keresztül**

Dr. Nemes Réka

Témavezető:

Dr. Fülesdi Béla az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

Tartalom

1. BEVEZETÉS.....	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
2.1 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ ANATÓMIÁJA ÉS A NEUROMUSZKULÁRIS TRANZMISSZIÓ ÉLETTANA.....	7
2.1.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ FELÉPÍTÉSE ÉS MŰKÖDÉSE	7
2.1.2. A KÜLÖNBÖZŐ IZOMCSOPORTOK ELTÉRŐ ÉRZÉKENYSÉGET MUTATNAK AZ IZOMRELAXÁNSOKKAL SZEMBEN.....	12
2.2 A NEUROMUSZKULÁRIS TRANZMISSZIÓ FARMAKOLÓGIÁJA.....	20
2.2.1 AZ IZOMRELAXÁNSOK	20
2.2.2. A NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK FELFÜGGESZTÉSE	30
2.3. A NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK MONITOROZÁSA	40
2.3.1. KLINIKAI TESZTEK	40
2.3.2. MŰSZERES VIZSGÁLÓ ELJÁRÁSOK	42
2.4. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK ELŐFORDULÁSA, KÖVETKEZMÉNYEI ÉS MEGELŐZÉSE	79
2.4.1. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK DEFINÍCIÓJA ÉS ELŐFORDULÁSA	79
2.4.2. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK KEDVEZŐTLEN ÉLETTANI HATÁSAI.....	80
2.4.3. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI	84
2.5. A NEMZETKÖZI GYKORLAT A FELFÜGGESZTŐ SZEREK ÉS NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK HASZNÁLATÁNAK TERÜLETÉN	87
3. CÉLKITŰZÉSEK	94
3.1. FELFÜGGESZTÉSI STRATÉGIÁK HATÁSA A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD ELŐFORDULÁSÁRA ROCURONIUMMAL LÉTREHOZOTT IZOMRELAXÁCIÓT KÖVETŐEN NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS HIÁNYÁBAN.....	94
3.2. NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁSI SZOKÁSOK FELMÉRÉSE A ROMÁN ÉS MAGYAR ANESZTEZIOLOGUSOK KÖRÉBEN	94
3.3. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR FEJLESZTÉSE.....	95
3.3.1. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE MŰTŐI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT	95
3.3.2. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE EGÉSZSÉGES ÖNKÉNTESÉKBEN.....	95
3.3.3. A NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS KELLEMETLENSÉGÉNEK FELMÉRÉSE ÉBER ÖNKÉNTESÉKBEN.....	96
3.3.4. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ PHILIPS INTELLIVUE NMT MODUL ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA	96

3.3.5. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TOF-WATCH SX ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA	97
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	98
4.1. FELFÜGGESZTÉSI STRATÉGIÁK HATÁSA A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD ELŐFORDULÁSÁRA ROCURONIUMMAL LÉTREHOZOTT IZOMRELAXÁCIÓT KÖVETŐEN NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS HIÁNYÁBAN.....	98
4.2. NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁSI SZOKÁSOK FELMÉRÉSE A ROMÁN ÉS MAGYAR ANESZTEZIOLÓGUSOK KÖRÉBEN	102
4.3. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS FEJLESZTÉSE.....	105
4.3.1. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE MŰTŐI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT	105
4.3.2. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE EGÉSZSÉGES ÖNKÉNTESÉKBEN.....	106
4.3.3. A NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS KELLEMETLENSÉGÉNEK FELMÉRÉSE ÉBER ÖNKÉNTESÉKBEN.....	107
4.3.4. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ PHILIPS INTELLIVUE NMT MODUL ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA	110
4.3.5. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TOF-WATCH SX ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA	112
5. EREDMÉNYEK	118
5.1. FELFÜGGESZTÉSI STRATÉGIÁK HATÁSA A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD ELŐFORDULÁSÁRA ROCURONIUMMAL LÉTREHOZOTT IZOMRELAXÁCIÓT KÖVETŐEN NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS HIÁNYÁBAN.....	118
5.1. NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁSI SZOKÁSOK FELMÉRÉSE A ROMÁN ÉS MAGYAR ANESZTEZIOLÓGUSOK KÖRÉBEN	123
5.3. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS FEJLESZTÉSE.....	129
5.3.1. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE MŰTŐI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT	129
5.3.2. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE EGÉSZSÉGES ÖNKÉNTESÉKBEN.....	131
5.3.3. A NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS KELLEMETLENSÉGÉNEK FELMÉRÉSE ÉBER ÖNKÉNTESÉKBEN.....	136
5.3.4. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ PHILIPS INTELLIVUE NMT MODUL ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA	138
5.3.5. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS ELVŰ TOF-WATCH SX ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA	140
6. DISZKUSSZIÓ	152

6.1. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK ELŐFORDULÁSA A RÉGIÓNKBAN.....	152
6.2. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK CSÖKKENTÉSÉNEK EGY LEHETSÉGES MÓDJA: EGY ÚJ OBJEKTÍV NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR FEJLESZTÉSE.....	156
6.2.1. A TETRAGRAPH ELSŐ PROTOTÍPUSÁVAL SZERZETT TAPASZTALATOK	158
6.2.2. A MÁSODIK ÖNKÉNTES VIZSGÁLAT AZ UTOLSÓ PROTOTÍPUSSAL.....	159
6.2.3. A KÉSZÜLÉK FEJLESZTÉSÉNEK TOVÁBBI LÉPÉSEI A KLINIKAI VIZSGÁLATOK ALAPJÁN	162
6.2.4. A TETRAGRAPH JÖVŐBELI FEJLESZTÉSE	169
7. ÖSSZEFOGLALÁS	170
8. SUMMARY	171
9. REFERENCIÁK	173
9.1. A DISSZERTÁCIÓBAN HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA	173
9.2. A PhD DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLÁLÓ KÖZLEMÉNYEK.....	211
10. TÁRGYSZAVAK.....	215
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	216
12. FÜGGELÉK (AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK).....	217

1. BEVEZETÉS

Az 1940-es évek óta szerepelnek az izomrelaxánsok az aneszteziológiai eszköztárban.¹ Az elmúlt közel 80 évben rengeteg tapasztalatot szereztünk velük kapcsolatban, lassan kezdjük kiismerni a használatuk által nyújtott előnyöket, azonban a velük kapcsolatos veszélyek továbbra is alulértékeltnek tűnnek. A műtétek után fennálló maradék izomrelaxáns hatás (PORNB, postoperative residual neuromuscular block) a betegek 10-70%-nál figyelhető meg és egyre több bizonyíték áll rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy kedvezőtlenül befolyásolja a műtéti kimenetelt.² Nem kellő körültekintés mellett a közepes hatástatamú izomrelaxánsok használata emeli légúti szövődmények és végső soron a kórházi mortalitás előfordulását olyan betegekkel összehasonlítva, akiknél a műtét során nem volt szükség izomrelaxációra.³ A jelenség világméretűnek mondható. Többen vizsgálták már a lehetséges okokat^{4,5} és számos szakértő fogalmazott meg ajánlásokat a probléma kezelésével kapcsolatban^{2,6} azonban változás nagyon lassan érkezik.

Doktori értekezésem első részében a PORNB előfordulását vizsgálom meg a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékén, majd megpróbálom feltárni a lehetséges okokat egy két országot felölelő kérdőív segítségével, mely a magyar és román aneszteziológusok gyakorlatát és ismereteit térképezte fel az izomrelaxánsok biztonságos használatával kapcsolatban. A dolgozatom második részében egy potenciális megoldást szeretnék bemutatni, egy új neuromuszkuláris monitort, melynek fejlesztésében az elmúlt években jelentős szerepet vállaltunk.

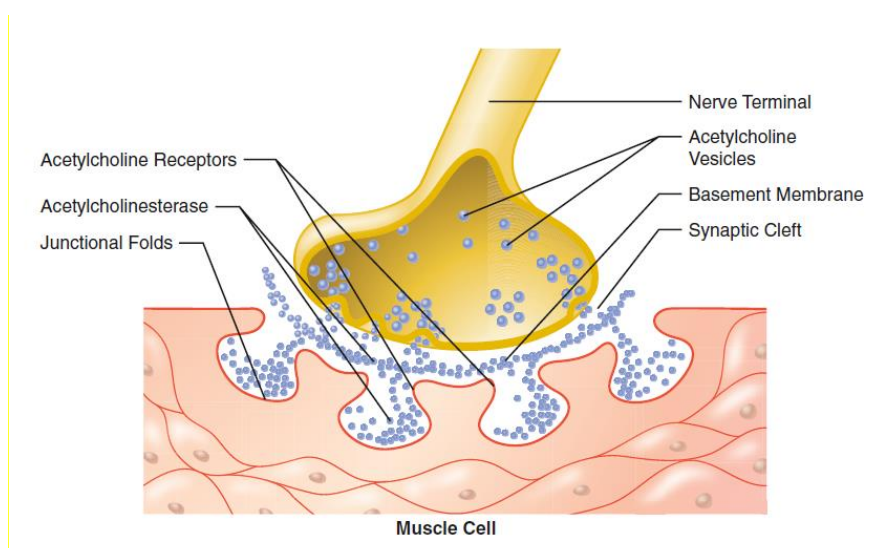
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ ANATÓMIÁJA ÉS A NEUROMUSZKULÁRIS TRANZMISSZIÓ ÉLETTANA

2.1.1. A NEUROMUSZKULÁRIS JUNKCIÓ FELÉPÍTÉSE ÉS MŰKÖDÉSE

A motoneuronok és az izomrostok kapcsolódási pontját neuromuszkuláris junkciónak (NMJ) vagy szinapszisnak hívjuk (1. ábra). Alkotó elemei az idegvégződés (axonterminális), az ezzel szemben elhelyezkedő izommembrán, amit motoros véglemeznek (motor endplate) hívunk és a közöttük található 50-70 nm vastagságú szinaptikus rés.⁷

A NMJ-ban lezajló ingerület-átvitel igen komplex folyamat. Az idegekből érkező elektromos impulzus hatására az axonterminálisból acetilkolin (ACh) szabadul fel (kémiai folyamat), melynek hatására a motoros véglemez depolarizálódik (elektromos folyamat), aminek propagációja végső soron az izomrost összehúzódását eredményezi (mechanikus jelenség).⁸



1. ábra - A neuromuszkuláris junkció sematikus rajza⁷

A vázizmokat beidegző motoneuronok sejtestjei a gerincvelő ventrális szarvában, illetve az agytörzsben helyezkednek el. A motoneuronok axonjai nagy átmérőjűek és mielin hüvely borítja őket ($A\alpha$), ami lehetővé teszi a gyors ingerület vezetést (80-120 m/s). Lefutása során egy axon több oldalágat is lead, ennek következtében egy motoneuron több izomrostot is beidegez. A motoneuront és az általa beidegzett izomrostok összességét motoros egységnek nevezzük. A motoros egység nagysága változó, annak megfelelően, hogy a motoneuron hány izomrostot idegez be. A finom mozgásokat végrehajtó izmok esetén (pl. mimikai és kéz izmok) ez a szám kicsi (1:5), míg a tömegmozgásokat végrehajtó izomcsoportok esetén egy ideg akár 2000 izomrostot is inválhat. Az idegrostok terminális részét már nem borítja mielin hüvely.

A neuromuszkuláris transzmisszió (NMT) mediátora az acetilkolin (ACh). Az axonplazmában található kolin-O-acetiltranszferáz enzim termeli acetil-koenzim-A-ból és kolinból. A termelődött acetilkolin 80%-a speciális hordozó molekulákon keresztül vezikulumokban raktározódik el az axonterminálisban. A maradék hányad az idegterminálisban oldott állapotban marad. Minden idegvégződés, kb. 500 000 vezikulumot (más néven kvantumot) tartalmaz, melyek mindegyikében 6-10 000 molekula ACh található. Azt a területet az idegvégződésben, ahol a vezikulumok csoportosulnak, az idegvégződés aktív zónájának nevezzük.

Az axonon végigfutó ingerület hatására a vezikulumok exocitózis útján a szinaptikus részbe ürítik az ACh tartalmukat. Az ACh molekulák ezek után keresztül diffundálnak a szinaptikus részen és az izomrost membránon található nikotinos ACh receptorokhoz (nAChR) kötődnek.

Az ACh nemcsak tónusos (ideg akciós potenciál hatására) módon szabadul fel, hanem spontán is ürül a szinaptikus részbe. Ennek hatására az izommembrán adott területén 1-3 Hz-es frekvenciával 5 mV-os mikro-depolarizációk keletkeznek, amit miniatűr véglemez potenciálnak nevezünk. Minden egyes miniatűr véglemez potenciálért egy-egy kvantumnyi ACh molekula a felelős. Ezek a spontán ACh kiürülésből származó miniatűr potenciálok nem képesek izomösszehúzás kiváltására. Ahhoz az szükséges, hogy az axonon végigfutó akciós potenciál és Ca^{2+} beáramlás hatására egyszerre 50-400 vezikulum ürítse tartalmát a szinaptikus részbe, ez akár 4 millió ACh molekula felszabadulását is jelentheti. Az idegsejtbe történő Ca^{2+} influx nagysága az, ami meghatározza a kiürülő ACh mennyiségét; ezt az idegi depolarizáció hossza határozza meg. Ha az ideget nagy frekvenciájú tetanizáló inger éri, akkor a neuronban felhalmozódó Ca^{2+} hatására sokkal nagyobb mennyiségű ACh fog a szinaptikus részbe ürülni és tartós izomkontrakció alakul ki, illetve a tetanizáló ingerlést követő 2-3 percben 1 Hz-es ingerlésekre nagyobb izomválaszt tapasztalunk (ezt a jelenséget hívjuk poszt-tetánias potenciációnak, bővebb leírását ld. a neuromuszkuláris monitorozásról szóló fejezetben, 2.2.1.3.2). Minél magasabb a tetanizáló inger frekvenciája, annál gyorsabban ürül ki az ACh rezerv és a tartós izomkontrakció annál rövidebb ideig tartható fenn, fáradás alakul ki. Egészséges emberben 5 másodperces 50 Hz-es tetanizálásra nem tapasztalunk fáradást, azonban 2 másodperces 100 Hz-es ingerlésre már 20%-os izomerő csökkenés alakul ki, 10 másodperces ingerlésnél pedig 35%-os csökkenés.⁹

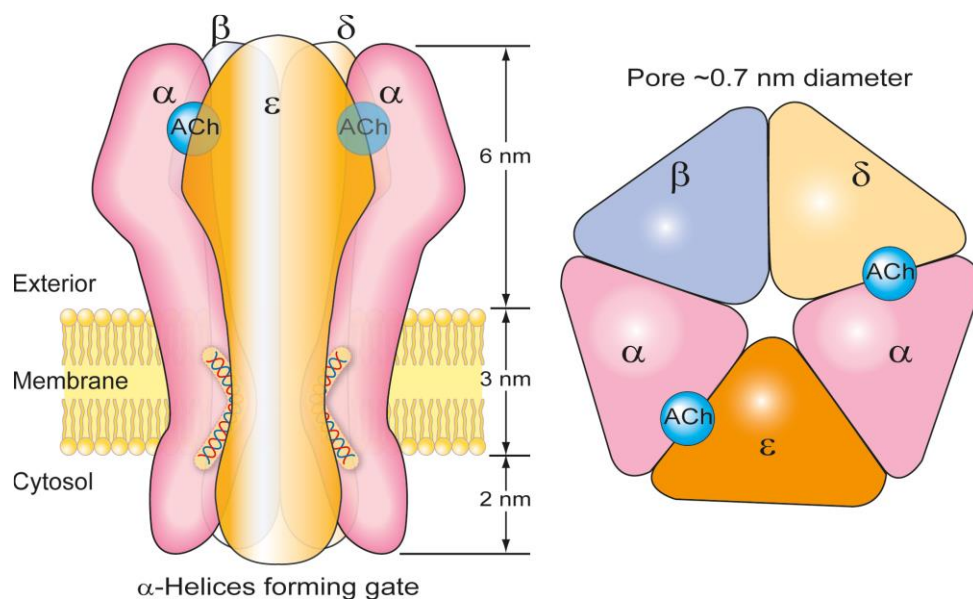
A kibocsátott ACh molekuláknak körülbelül a fele éri el a posztszinaptikus ACh receptorokat, a többi eldiffundál a szinaptikus részből, vagy a részben található acetilkolin-észteráz enzim bontja el. Azonban ez az ACh mennyiség, még mindig tízszerese annak, ami ahhoz kell, hogy a motoros véglemez depolarizálódjon és izomösszehúzás alakuljon ki.

Az axonterminálissal szemben, posztzinaptikus oldalon az izom membrán erősen redőzött, aminek felszín növelő hatása van. Ezen a területen μm^2 -ként 10 000 – 20 000 nAChR molekula tömörül. A neuromuszkuláris szinapszison kívül a receptorok száma 1000-szer kevesebb, mint a szinaptikus részben. A felnőtt nAChR-ok két α , β , δ és ϵ alegységekből felépülő pentamer molekulák ($\alpha_2\beta\gamma\epsilon$), melyek funkciójukat tekintve nem szelektív kation csatornák (2. ábra). Sztereokémiai szempontból az alegységek az óramutató járásával ellentétesen az alábbiak szerint helyezkednek el: α , ϵ , α , δ , β . Az öt alegység egy transzmembrán pórust vesz körül, aminek átmérője 0,7 nm. Az α alegységeken található 1-1 ACh kötőhely, ott, ahol az α alegység találkozik az ϵ és δ alegységekkel. Két ACh molekula bekötődése szükséges ahhoz, hogy a pentamer konformáció változáson menjen keresztül és megnyíljon az ionáramlást létrehozó központi transzmembrán pórus. A koncentráció grádiensnek megfelelően elsősorban Na^+ ion beáramlás jön létre, ami a környező területen a transzmembrán potenciált pozitív irányba tolja, A nAChR azonban nem szelektív ioncsatorna, K^+ ionok számára is átjárható, csak a kisebb koncentráció grádiens miatt a K^+ kiáramlás mértéke jelentősen elmarad a Na^+ beáramlás mértékétől. Az egyes nAChR-on átfolyó Na^+ áramok szummációjaként alakul ki a végleges potenciál (end plate potential, EPP), ami, ha eléri a küszöböt, az izom membrán depolarizációjához vezet.

A magzati életben a nAChR-ok (fötális vagy éretlen nACh receptorok) szerkezete eltér a felnőtt recetor szerkezetéhez képest, mivel az ϵ alegység helyett még δ alegységet tartalmaznak ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) és a sűrűségük is jelentősen kisebb a NMJ-ben ($1000 \text{ nAChR}/\mu\text{m}^2$), egyenletes eloszlást mutatnak az izommembrán felszínén. Születés után jelenik meg a felnőttekre jellemző alegység szerkezet és a receptorok sűrűsége is a 10-20-szorosára nő a NMJ-ban.⁷

Azonban bizonyos patológiás állapotokban, amelyek tartósan megváltoztatják az izomrostok beidegzését (pl. égés, tartós immobilizációból adódó „relatív denerváció”, gerincvelő sérülésből adódó denerváció, szepszis, tartós izomrelaxáció az intenzív osztályos ellátás részeként) a fötális receptorok ismét expresszálódnak és nemcsak a NMJ területén, hanem azon kívül is az izommembránon („receptor upregulation”). A fötális receptorok fokozott érzékenységet mutatnak az agonistákkal szemben (ACh és szukcinilkolin), ellenben csökkent érzékenységet az antagonisták iránt (nem depolarizáló izomrelaxánsok) és az ioncsatorna nyitvatartási ideje 10-szer hosszabb, mint a felnőtt receptoroknál. Tartós aktiválásukkor (szukcinilkolin adása) excesszív, akár halálos mértékű K^+ kiáramlás jöhet létre az izomsejtekből. Tartós agonista hatás esetén (pl. piridosztigmin szedés myasthenia gravisban, organofoszfát mérgezés) a felnőtt receptorok „downregulálódnak”, aminek köszönhetően az

érzékenységük lecsökken a szukcinilkolin iránt, ellenben jelentősen megnő a nem-depolarizáló izomrelaxánsokra.⁷



2. ábra - A posztzinaptikus nikotinos acetilkolin receptor felépítése⁷

A NMJ működése igen nagy mértékben túlbiztosított. Ez több tényezőnek köszönhető. Egyrészt az axonterminálisból egy egyszerű akciós potenciál hatására az ACh készletnek csak egy része szabadul fel. Tartós idegingerlés (tetanizálás) szükséges az ACh vezikulák teljes kiürítéséhez. Másrészt a posztzinaptikus receptorok mindössze 20-25%-nak a működése elégséges ahhoz, hogy az idegről az izomra létrejöhessen az ingerület átvitel. Ezt hívjuk „safety margin” -nak, vagy „margin of safety”-nek.¹⁰⁻¹³ Ahhoz, hogy neuromuszkuláris monitorozással ne kapjunk izomválaszt a receptorok 90-95%-t kell az izomrelaxáns molekuláknak blokkolni.

A rendszer „túlbiztosítottságának” azonban a klinikai gyakorlatban megvan a hátulütője is. A műtétek végén, amikor az általánosan alkalmazott monitorozási eljárásokat használva úgy gondoljuk, hogy a betegek izom funkciója már teljesen normalizálódott, a receptorok 75%-a még mindig blokkolt lehet. A betegek ekkor még egy igen vulnerábilis állapotban vannak, amikor a blokkolt és szabad receptor molekulák aránya könnyen megváltozhat. Hipotermia hatására, vagy magnézium és bizonyos antibiotikumok (pl. aminoglikozidok) adásakor, sérül a NMT folyamata és ismételten manifesztálódhat az izomrelaxánsok hatása (ezt hívjuk rekurarizációnak).

A NMJ-ban nemcsak az izomroston, hanem az axon terminálison is találhatóak nAChR-ok. Ezek az ún. preszinaptikus nAChR-ok az ACh felszabadulás serkentésében játszanak szerepet (a pozitív visszacsatolási út kulcs elemei) az olyan állapotokban, amikor fokozott ACh

mobilizáció, tartós izomösszehúzódás alakul ki, pl. 200 Hz-es tetánias ingerlésnél. Ezek a receptorok is ionszatórnák, melyek szemben a posztzinaptikus receptorokkal relatív Ca^{2+} ion szelektívek. Szerkezetüket tekintve 3 α és 2 β alegységből épülnek fel ($\alpha_3\beta_2$). A preszinaptikus receptorokat ugyanúgy gátolják a nem depolarizáló izomrelaxáns molekulák, mint a posztzinaptikusokat. A receptorok részleges blokkolása felelős a „fáradás” (fade) jelenségéért tetanizáló ingerlés során, tehát a tartós ingerlés alatt az izomrost nem képes ugyanazt a kontrakciós erőt fenntartani, a relatíve elégtelen ACh felszabadulás miatt. A preszinaptikus receptorok nem kötik a szukcinilkolin molekulákat, ezért a depolarizáló izomrelaxánssal kiváltott relaxáció kialakulása során nem tapasztalható a fáradás jelensége.¹⁴

Az axonterminálison a preszinaptikus nAChR-ok mellett muszkarinos ACh receptorok (M_1 és M_2) és purinerg (A_1 és A_2) receptorok is találhatóak, melyek szintén az ACh felszabadulás finom hangolásában játszanak szerepet. Az M_1 típusú muszkarinos ACh receptorok aktiválódása - a preszinaptikus nAChR-hoz hasonlóan – pozitív feedback mechanizmus révén fokozza az ACh felszabadulását az axonterminálisból. Az M_2 típusú receptorok ellenben az ACh felszabadulását gátolják (negatív feedback).¹⁵ Az adenzin által aktivált purinerg A_1 receptor az ACh spontán, kvantális felszabadulását gátolja, ezzel elősegíti az ACh rezerv fenntartását. Az A_2 receptorok ellenben az ACh felszabadulást serkentik.¹⁶

Az acetilkolinészteráz enzim (AChE) felelős az acetilkolin molekulák inaktiválásáért és az izomösszehúzódás terminálásáért. A NMJ-ban az enzim két helyen található meg: az idegvégződés axoplazmájában oldott formában és a szinaptikus résben membránhoz kötött formában. Az enzim egyszerre egy ACh molekulát köt és hasít kolinra és acetátra, de a folyamat igen nagy sebességgel zajlik, így egy AChE molekula másodpercenként akár 300 000 molekula ACh bontására is képes. Az enzim molekula negatív töltésű része köti az ACh pozitív kvaterner ammónium ionját. Az enzim ezen felül rendelkezik egy észter kötő hellyel, ahova az enzim inhibitor (neostigmin, piridosztigmin, fizosztigmin) molekulái tudnak kovalensen bekötődni. Az acetilkolinészteráz inhibitor edrophonium nem rendelkezik észter csoporttal, ezért csak gyenge ionos erők révén kapcsolódik az enzim molekulához. Ez magyarázza a gyógyszer kisebb pontenciálját a többi inhibitorhoz képest.

Az izom membránon tovaterjedő akciós potenciál eléri a membrán speciális betüremkedéseit, a transzverzális (T) tubulusokat. A tubulusok membránjában feszültségfüggő dihidropiridin receptorok (DHPR) helyezkednek el, melyek az akcióspotenciál hatására konformáció változáson mennek keresztül. A tubulusokkal szoros kapcsolatban van a sarcoplasmaticus retikulum (SR), mely az izomkontrakcióhoz szükséges Ca^{2+} raktára. A SR terminális

ciszternáinak membránjában úgynevezett 1-es típusú ryanodin receptorok (RyR1) foglalnak helyet. Minden RyR1 receptor 4 DHPR-receptorral kapcsolódik össze. A DHPR receptorok konformációváltozásának hatására, a RyR receptorokon keresztül Ca^{2+} kiáramlás indul meg a SR-ból a sarcoplazmába, ahol a Ca^{2+} ionok troponin C-hez kötődése lehetővé teszi az aktin és miozin rostok kapcsolódását. Ezt a folyamatot hívjuk excitációs-kontrakciós csatolásnak („excitation-contraction coupling”).

2.1.2. A KÜLÖNBÖZŐ IZOMCSOPORTOK ELTÉRŐ ÉRZÉKENYSÉGET MUTATNAK AZ IZOMRELAXÁNSOKKAL SZEMBEN

Arról, hogy egyes izmok eltérő érzékenységet mutatnak az izomrelaxánsokkal szemben, először egy Brodie nevű sebész számolt be 1811-ben.^{17,18} Megfigyelte, hogy amikor egy malac sebébe kurárét juttatott, 10 perc elteltével a malac nem volt képes járni, ugyanakkor a légzése normális volt. Pár perccel később azonban az állat már mozdulatlanul feküdt, és a légzése is gyengült.^{17,18} Ez a feljegyzés lehet az egyik első azzal kapcsolatban, hogy a perifériás izmok nagyobb érzékenységet mutatnak az izomrelaxánsokkal szemben, mint a légzőizmok.¹⁸ Gal és Smith „respiratory sparing effect”-ként definiálták ezt a jelenséget 1976-ban.¹⁹ Kis dózisu kuráréval részleges paralízist hoztak létre önkénteseken és vizsgálták a kézizmok erejét és a légzésfunkciót. Amikor a kézizmok ereje a kiindulási érték 6%-ra csökkent a percventilláció még mindig megtartott volt és a vitálkapacitás még „csak” a kiindulási érték 52%-ra esett.¹⁹

A különböző izmok izomrelaxánsokkal szemben mutatott eltérő érzékenységének hátterében több tényező valószínűsíthető:

1) A regionális véráramlás különbségei

A nagy perfúzióval rendelkező centrális izomokban az izomrelaxánsok kezdeti csúcskoncentrációja igen magas, amit egy gyors ekvibrációs fázis követ.²⁰ Ennek következtében a rekeszizmon és a gége adduktor izmokon a paralízis gyorsan alakul ki, majd gyorsan is múlik.²¹ A gyors redisztribúciónak köszönhetően az izomrelaxánsok azon koncentrációja, mely a kívánt hatás 50%-nak eléréséhez szükséges (ED_{50}) a gége izmok és a rekeszizom esetében 50-100%-kal magasabb, mint a kézizmok esetében.⁸

2) Különbségek az egyes izmok izomrost összetételben

Egyes vélekedések szerint az I-es típusú „lassú” izomrostok érzékenyebbek az izomrelaxánsokra, ezért azon izmok, melyek kevesebb I-es típusú izomrostot tartalmaznak ellenállóbbak az izomrelaxáns molekulákkal szemben.^{22,23} A musculus adductor pollicis

esetében az I-es típusú izomrostok aránya 80%, a musculus flexor hallucis esetében 55%, a musculus orbicularis oculi-ban pedig 15%.²⁴ Secher véleménye szerint a magyarázat az, hogy a II-es típusú „gyors” izomrostok nagyobb ACh tartalékkal rendelkeznek. A nagyobb mennyiségben felszabaduló ACh könnyebben konkurál az izomrelaxáns molekulákkal a posztzinaptikus kötőhelyekért.²² Más vélekedés szerint nem az ACh készletek nagysága, vagy a nikotinos ACh receptorok sűrűsége a meghatározó az izomrelaxáns érzékenység szempontjából. Ibebunjo kecskéken végzett vizsgálataiban az izomrost összetétel nem volt összefüggésbe hozható a relaxánsok iránti érzékenységgel.²⁵ Ennek a munkacsoportnak a vizsgálataiban az izomrost vastagsága (cross sectional area, CSA), illetve a motoros véglemmez nagyságának a CSA-hoz viszonyított aránya (relatív motoros véglemmez nagyság) bizonyult meghatározónak.^{26,27} A kecskékből a nagyobb CSA és a kisebb relatív motoros véglemmez nagyság mutatott összefüggést a nagyobb relaxáns érzékenységgel. Ugyanez a munkacsoport macskák vizsgálatakor a CSA-hoz viszonyított alacsony nAChR számot találta meghatározónak az érzékenység szempontjából.²⁸

Sundman és munkacsoportja két humán vizsgálatban hasonlította össze a felső oesophagealis sphincter (UOS) izomzatának és pharyngealis constrictorok hisztokémiai jellemzőit és próbáltak magyarázatot találni arra, hogy mi áll a UOS izomrelaxánsok iránti nagyobb érzékenységének hátterében. Vizsgálataikban csak a CSA eltérését tudták különbségként kimutatni. Elméletük szerint a UOS izomrostjainak kisebb keresztmetszete magyarázhatja ezen izmok nagyobb érzékenységét. A rostösszetétel²⁹ és a nAChR sűrűség a nyelőcső és garat izomokban megegyeztek.³⁰

Az 1950-80-as években számos klinikai vizsgálat történt az egyes izomcsoportok izomrelaxánsok iránti érzékenységének meghatározására.^{21,31-37} A mindennapi gyakorlati jelentőségét ennek a kérdésnek az adja, hogy mennyire garantálható a betegek biztonsága (műtét közben a megfelelő relaxáció, műtét végén az izomerő teljes visszatérése), ha adott izomokon vizsgáljuk a neuromuszkuláris funkciót és az alapján hozunk klinikai döntéseket.

Teljesen pontos érzékenységi sorrendet jelenleg is nehéz felállítani (1. táblázat), mert attól függően, hogy az egyes vizsgálatokban milyen izomrelaxánst, milyen dózisban használtak, milyen vizsgálati végpontokat (hatásbeállási idő, visszatérési idő, megfelelő intubálási feltételek kialakulásához szükséges idő, stb.) állítottak fel, illetve, hogy milyen eljárással vizsgálták az egyes izomcsoportok működését, a vizsgálati eredmények néhol ellentmondásosak. Amit teljes bizonyossággal ki lehet jelenteni, hogy az érzékenységi sor két végpontját a rekeszizom (mint legellenállóbb) és a garat izmok (mint legérzékenyebbek)

alkotják (1. táblázat).^{7,18,38} A neuromuszkuláris monitorozásra legelterjedtebben használt izom a n. ulnaris által beidegzett musculus adductor pollicis (mAP) a skála két végpontja között helyezkedik el, érzékenysége közelebb esik a garatizmok érzékenységéhez.

	Brull ⁷	Phillips és mtsai. ³⁸	Fuchs-Buder ¹⁸
Legérzékenyebb ----- Legellenállóbb	Garatizmok		Garatizmok
			Nyelőcső felső része
	M. masseter		M. masseter
			M. geniohyoideus
	M. genioglossus		M. genioglossus
	M. adductor pollicis	M. adductor pollicis	M. adductor pollicis
	M. interosseus dorsalis I		Hasizmok
			Végtag izmok
	M. geniohyoideus	M. abductor digiti minimi	
	M. orbicularis oculi		
	Hasizmok	M. rectus abdominis	
	M. orbicularis oculi		M. orbicularis oculi
	M. corrugator supercilii		
	Hangszalagok	Hangszalagok	Hangszalagok
			M. corrugator supercilii
	Diaphragma	Diaphragma	Diaphragma

1. táblázat – Különböző izmok izomrelaxánsokkal szemben mutatott érzékenységének összehasonlítása a szakirodalomban fellelhető adatok alapján.

A neuromuszkuláris blokk vezetésére vonatkozó jelenlegi ajánlások, olyan vizsgálatokon alapulnak, melyeket a mAP-on végeztek.^{6,8,39} Ezért, ha a műtét során az aneszteziológus arra kényszerül, hogy más izmot használjon monitorozásra (pl. mert a kar nem hozzáférhető a műtéti izolálás miatt), fontos szem előtt tartania a különböző izmok eltérő viselkedését. Mindemellett javasolt a műtét végén, amikor a kar hozzáférhetővé válik, megerősítő mérést végezni a m. adductor pollicis-on, hogy valóban normalizálódott-e az izomerő.⁸

2.1.2.1. Garatizmok

A probléma, hogy amikor a m. adductor pollicis funkciója már visszatért a kiindulási szintre, az izomrelaxánsokra legérzékenyebb garatizmok funkciója még nem normalizálódott.⁴⁰⁻⁴² A klinikai gyakorlatban azonban nem áll rendelkezésünkre olyan non-invazív vizsgáló eljárás, amivel a műtétek végén az extubáció előtt vizsgálható lenne a garatizmok funkciója.

Isono 1991-ben elektromiográfia és garat nyomás mérés segítségével kimutatta, hogy a garatizmok lényegesen érzékenyebbek az izomrelaxánsok hatásával szemben, mint a hypothenar izomzata.⁴³ Egészséges önkéntesekben kis dózisú pancuroniummal hoztak létre kis fokú izomrelaxációt. 0,81-es mAP-n mért TOF arány mellett a m. suprahyoideus EMG jele körülbelül 60%-os csökkenést mutatott, valamint a mesopharynxban mért nyomások is jelentősen csökkentek. Az igen kis fokú relaxáció mellett nyolc önkéntesből 5-nek volt nyelészavara, 7 nehezen tudta nyitva tartani a szemét vagy kettőslátása volt. Ugyanakkor a fejemelési tesztet teljesíteni tudták és nem volt légzési nehezítettségük.⁴³ Erikssonék 1997-ben végeztek egy elegáns vizsgálatot, melyben vecuroniummal részlegesen relaxált önkéntesekben vizsgálták a pharyngealis funkciókat.⁴⁰ A videomanometriás vizsgálatban azt találták, hogy a 0,9-es TOR arány visszatérését követően sem tért még vissza a felső oesophagealis sphincter tónusa a kiindulási értékre. A nyelőcső felső szakaszának izomzata érzékenyebbnek bizonyult a relaxáns hatásra, mint a pharyngealis constrictorok. Mindezen tényezők együtt növelhetik a (mikro)aspiráció előfordulását a közvetlen posztoperatív szakban, mint ahogy az az önkénteseknél elő is fordult a részleges paralízis mellett. Ezeket az eredményeket erősítette meg Sundman vizsgálata 2000-ben, melyben azt találta, hogy garatizmok reziduális paralízisének következtében megnőtt az aspiráció esélye annak köszönhetően, hogy romlott a garatizmok koordinációja, késett a nyelési reflex és csökkent a felső oesophagealis sphincter nyugalmi tónusa.⁴²

Eikermann és kutatócsoportja 2007-ben mágneses rezonancia képalkotással igazolták, hogy a részleges izomrelaxáció hatására a garat és a felső légutak átjárhatósága és légtartalma csökken, részleges légúti obstrukció alakul ki, ami még akkor sem normalizálódik, amikor a TOF arány 1,0-ra visszatér.⁴¹ Ez a felső légúti obstrukció veszélyét rejti magában a közvetlen posztoperatív időszakban, különösen bizonyos betegcsoportokban (idős, túlsúlyos betegek). A kor előrehaladtával, függetlenül a nemtől és BMI-től, polisziomnografiával és felső légúti nyomásméréssel igazolhatóan nő a felső légutak kollapszus hajlama.⁴⁴

2.1.2.2. Diaphragma

Ahogy arra már az első izomrelaxánsokkal kapcsolatos feljegyzések is következtetni engedtek, a mindennapi klinikai tapasztalat mellett, számos vizsgálat is igazolta, hogy a rekeszizom lényegesen ellenállóbb az izomrelaxánsokkal szemben, mint a többi harántcsíkolt izmunk. A mindennapi gyakorlatban ez abban nyilvánul meg, hogy az altatott és (de nem teljes mértékben) relaxált beteg elkezd lélegezni a műtét alatt (akár 2-300 ml-es légzési térfogatokat produkálva), ami a sebészek számára zavaró lehet. Ennek magyarázata, hogy a rekeszizom funkciója már visszatérőben van, amikor a monitorozásra használt kézizmok még blokkoltak és nem ingerelhetők.

Ez a kisebb érzékenység, amennyire protektív, ugyanannyira veszélyes is lehet. Előfordulhat, hogy a műtét végén a beteg „normális” légzési paraméterekkel kerül extubálásra, miközben még jelentős fokú izomrelaxáns hatás áll fenn, aminek következtében a légúti védő reflexek még nem működnek megfelelően. Ennek következtében a beteg aspirálhat, vagy légúti obstrukció alakulhat ki. Ali 1975-ös vizsgálatában részlegesen relaxált egészséges önkéntesekben a légzési térfogatok már igen alacsony TOF arányoknál ($\text{TOFR} < 0,5$) is normálisak lehettek.⁴⁵

Waud 1972-ben kimutatta, hogy kutya és macska modellben a rekeszizomnál szélesebb a margin of safety, mint a tibialis anterior izomnál. A diaphragmánál fele annyi posztzinaptikus szabad nAChR elegendő a normális izomkontrakcióhoz, mint a végtagi izomban.¹³ Pansard 1987-es vizsgálatában depolarizáló és nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását vizsgálta a rekeszizmon és a m. adductor pollicis-on. Atracurium relaxáció esetén a hatásbeállítás majdnem egy perccel volt gyorsabb a diaphragmánál (137 ± 31 vs. 181 ± 45 sec), emellett a rekeszizom funkciója több, mint 20 perccel hamarabb normalizálódott, mint a mAP-é (60 ± 12 vs. 87 ± 17 perc).³⁶

Négy korábbi vizsgálat eredményei alapján^{37,46-48} Engbaek arra a megállapításra jutott, hogy a rekeszizom 40-100%-kal több izomrelaxáns molekulát igényel 90-95%-os neuromuszkuláris blokk létrehozásához, mint a mAP⁴⁹ és a gyógyszerek hatástartama akár 30%-kal is rövidebb lehet.⁵⁰

Bár Hemmerling korábban javasolt a rekeszizom EMG vizsgálatát a neuromuszkuláris blokk monitorozására,⁵¹⁻⁵⁴ a rekeszizom EMG monitorozás a mindennapi klinikai gyakorlatban mégsem terjedt el. Ennek oka, hogy a rekeszizom nem mindig hozzáférhető, csak

elektromiográfiával vizsgálható, az ingerlése zavarhatja a sebészi munkát és nem ad információt a beteg biztonságos extubálhatóságának időpontjáról.

2.1.2.3. Egyéb kézizmok

A m. adductor pollicis mellett a kézen lehetőségünk van a n. ulnaris által beidegzett m. abductor digiti minimi (mADM) és az első m. interosseus dorsalis (mFDI) vizsgálatára. Mind a két izom elsősorban elektromiográfiára alkalmas, emellett a mADM esetében a kisujj flexiója akceleromiográfiával is vizsgálható. Ebben az esetben nem áll rendelkezésünkre olyan előterhelő, mint a mAP esetében. Kalli 1990-ben elektromiográfiával vizsgálta a három kéz izom tulajdonságait, és megbízhatóságukat neuromuszkuláris monitorozás során. Vizsgálatában mFDI bizonyult a monitorozáshoz a legjobb választásnak, mivel erről az izomról magas amplitúdójú elektromos jelek voltak nyerhetők, melyek kicsi szórás mutattak, és az izom is könnyen hozzáférhetőnek bizonyult.⁵⁵ Az EMG amplitúdók szempontjából Engbaek vizsgálatában a mFDI bizonyult a legkedvezőbbnek (legnagyobb negatív kitérés: 19,8 mV). A mAP-n 17,7 mV, a hypothenar izmain 9,3 mV-os átlagos EMG amplitúdót rögzítettek.⁵⁶

Katz 1973-as mechanomiográfiás-elektromiográfiás vizsgálatában már megfigyelhető volt, hogy mADM rezisztensebbnek mutatkozott a tubocurarinnal szemben, mint a mAP.⁵⁷ Engbaek vizsgálatában EMG-vel vizsgálva a mAP és mADM hasonló érzékenységet mutatott pancuroniummal szemben, míg a mFDI esetében alacsonyabb ED₉₀ értéket (nagyobb érzékenységet találtak).⁵⁶ Phillips és munkatársai is elektromiográfiás úton hasonlították össze a három izom érzékenységét az izomrelaxánsokra. Vizsgálatukban a mADM bizonyult a legellenállóban a relaxánssal szemben, az esetek 84%-ban ennek funkciója normalizálódott a leghamarabb. Amikor az elektromiográfiás TOF arány a mADM-en már visszatért 0,9-re, a mAP és mFDI esetében még 0,8 volt. Mindemellett a mADM-n végzett EMG mérések voltak a legkonzisztensebbek. A mADM-n rögzített mérések ismételtetőségi koefficiense 4,4%-volt, míg a mAP-on 5,9%, a FDI-n pedig 5,8%.³⁸

Hemmerling fonomiográfiás vizsgálta során hasonló megállapításra jutott, a mADM mutatta a leggyorsabb visszatérést, míg a neuromuszkuláris blokk kinetikája a mAP-n és a mFDI-n hasonló volt.⁵⁸ Engbaek és Harper vizsgálatában a mFDI némileg nagyobb érzékenységet mutatott a relaxánsokra, mint a mAP.^{56,59}

2.1.2.4. Lábizmok

A mediális malleolus mögött futó n. tibialis posterior ingerlésével a musculus flexor hallucis brevis (mFHB) és musculus adductor hallucis (mADH) kontrakciója váltható ki. A nagy lábujj

szerepét a neuromuszkuláris monitorozásban de Jong már 1966-ban leírta,⁶⁰ azonban technikailag nehezkesebb a lábon a neuromuszkuláris monitorozás kivitelezése (polineuropátia vagy alsó végtagi ödéma lehetetlenné teheti a méréseket, nagyobb a direkt izomstimuláció valószínűsége), ezért kevésbé népszerű monitorozási opciók.

A nagy lábujj plantar flexiója vizsgálható akceleromiográfiával,^{61,62} elektromiográfiával^{61,63} és kinemiográfiával.²³ A m. adductor pollicis-szal összehasonlítva általánosságban megállapítható, hogy a nagy lábujjon vizsgálva a neuromuszkuláris blokk lassabban alakul ki,^{23,61,62,64} aminek hátterében feltehetően a hosszabb keringési idő áll; illetve a nagylábujjon hamarabb szűnik meg a relaxáns hatás.^{23,61,62,65,66} Ugyanezen eredményeket találta Suzuki akkor is, amikor a musculus adductor hallucis viselkedését vizsgálta a mAP-vel szemben.⁶⁷

2.1.2.5. Szemkörnyéki izmok

Abban az esetben, ha a végtagok nem elérhetőek a műtét során (pl. sebészeti robot-asszisztált beavatkozások) az arcizmok nyújthatnak lehetőséget a neuromuszkuláris monitorozásra, név szerint a musculus orbicularis oculi (mOO), mely a szemhéjak zárásáért felel; és a musculus corrugator supercilii (mCS), mely a szemöldök mediális oldalának lefele mozdulását okozza. Hogy a direkt izomstimuláció lehetőségét a legkisebbre csökkentsük, érdemes a pozitív ingerlő elektródát a fül mögött, a processus mastoideus elülső-alsó szélé elé helyezni. Itt lép ki a nervus facialis a koponyacsontból. A negatív ingerlő elektróda helye közvetlenül a tragus előtt van.⁸ Mivel az ingerlései pontok még így is meglehetősen közel esnek ezekhez a kis izmokhoz, nagy az direkt izomstimuláció esélye, ezért különös figyelmet kell fordítani a megfelelő áramerősség megválasztásához. Általában 25-30 mA áramerősség elegendő szokott lenni,⁶⁸ szemben a mAP-szal, ahol a szupramaximális áramerősség általában 50-60 mA.⁶⁹

Ha akceleromiográfiával akarjuk monitorozni ezeket az izmokat, a mOO esetében a piezoelektromos transzducert a szemhéj középső-laterális részére kell rögzíteni. A mCS esetében a szemöldök íve fölé, mediálisan.¹⁸

Ha a mimikai izmokat használjuk neuromuszkuláris monitorozásra, tudatában kell lennünk, hogy

1) ezeken az izmokon gyorsabb a hatásbeállás.^{68,70-73} Egyes szerzők kedvezőbbnek tartják ezeket az izmokat az intubálás idejének megválasztásához, mivel a hatásbeállási idő közelebb esik a hangszalagok ellazulásának idejéhez.^{70,74} Le Corre és mtsai. 150 beteg vizsgálata után 84%-ban találtak kitűnő intubálási viszonyokat amikor a mOO vizuális monitorozását használták az intubálás idejének meghatározására.⁷⁵ Plaud gyermekekben hasonlította össze az

intubálási feltételeket mAP és mOO vizuális monitorozása mellett. Ebben a vizsgálatban is a mOO hamarabb jelezte a neuromuszkuláris blokk beállítását.⁷¹ Lee és mtsai. viszont pont abban a csoportban találták a legrosszabb intubálási viszonyokat, ahol a mOO-t használták az intubálás idejének meghatározásához. A mCS csoportban valamivel jobbak voltak az intubálási feltételek, de közelebb estek a mOO, mint a mAP csoporthoz.⁷² Ennek oka feltételezhetően az volt, hogy a sikeres, biztonságos és atraumatikus intubáláshoz nemcsak a hangszalagok lazasága szükséges, hanem a garatizmok elernyedése is segíti a direkt laringoszkópos feltárást. Haller és Koscielniak-Nielsen is hasonló megállapításra jutottak.^{76,77} Hallerék vizsgálatában 95%-ban tapasztaltak kiváló és 5%-ban jó intubálási viszonyokat amikor a mAP-t használták monitorozásra. Ugyanez az arány 65 és 20 %-volt a mOO esetében és ebben a csoportban a betegek 15%-nál fordult elő köhögés az intubálás kapcsán.⁷⁶

2) A mimikai izmok ellenállóbbak az izomrelaxánsokkal szemben, mint a mAP, ezért korábban tér vissza funkciójuk.^{47,52,68,70,72,74,78-81} A mCS funkció visszatérésének kinetikája a rekeszizomhoz és gége izmokhoz közelít, míg a mOO viselkedése valamivel közelebb áll a mAP-hoz (1. táblázat). Ennek a különbségnek a klinikai konzekvenciájára mutat rá Thilen és munkatársainak 2012-es vizsgálata, melyben a maradék izomrelaxáns hatás (PORNb) előfordulásának gyakoriságát vizsgálták mOO és mAP monitorozással végzett műtétek után. A mAP-on monitorozott betegek között PORNb előfordulása a posztoperatív őrzőben 22% volt, míg ezt az arányt a mOO monitorozás után 52%-nak találták.⁸² Yamamoto 2015-ös vizsgálata is tanulságos eredménnyel szolgál: mivel a mCS monitorozással „túlbecsüljük” a neuromuszkuláris funkciót, ezért magasabb felfüggesztő szert dózist érdemes alkalmazni a műtét végén a neuromuszkuláris funkció teljes normalizálásához.⁸³

2.1.2.6. Musculus trapezius

Egy németországi munkacsoport kezdte el a m. trapezius alkalmazhatóságát vizsgálni alternatívaként azon esetekre, amikor a kar nem hozzáférhető a neuromuszkuláris monitorozásra.^{85,86} A nervus accessorius stimulálásához felszíni EKG elektródákat használtak, amit a musculus sternocleidomastoideus alsó szélétől 1 cm-re dorsalisán helyeztek el, egymástól 2 cm távolságra. Akceleromiográfiás méréseikben a musculus trapezius gyorsabb izomrelaxáns hatásbeállást és visszarést mutatott, mint a mAP. A szerzők lehetséges monitorozási alternatívaként jellemezték a m. trapeziust, a következők figyelembevételével: technikailag nehezebb volt a mérések kivitelezése a musculus trapeziuson, és nagyobb volt a baseline mérések szórása. A nervus phrenicus akaratlan stimulációjával kiváltott rekesz kontrakciók zavaróak lehetnek a sebészek számára. A meredek trendelenburg helyzetben

végzett műtéteknél (pl. laparoszkópos alhasi, kismedencei műtétek) nem alkalmazható a technika a betegek rögzítéséhez használt válltámasz miatt.⁸⁴ A munkacsoport egy következő vizsgálatában a m. trapeziust egyformán megbízhatónak találták az ideális intubálási viszonyok előrejelzésében, mint a mAP-t. A mAP alkalmazásakor 93%-ban találtak megfelelő intubálási viszonyokat, míg a trapéz izom vizsgálatokor 97 %-ban.⁸⁵

2.2 A NEUROMUSZKULÁRIS TRANZMISSZIÓ FARMAKOLÓGIÁJA

2.2.1 AZ IZOMRELAXÁNSOK

A harántcsíkolt izmok tónusa csökkenthető centrális támadáspontú gyógyszerek segítségével, melyek a kórosan megnövekedett izomtónust csökkentik a poliszinaptikus reflexek gátlásán keresztül. Ezek a gyógyszerek az akaratlagos izomösszehúzódás erejét nem befolyásolják. Az aneszteziológiában a harántcsíkolt izmok műtéti relaxációjának biztosítására azonban a neuromuszkuláris transzmissziót gátló gyógyszereket használunk. Ezek első képviselője a dél-amerikai indiánok által használt nyílméreg, a kuráre volt. A kuraréről az első írásos emlék 1516-ból származik Peter Martyr d'Anghera tollából,⁸⁶ de a klinikai gyakorlatba 1940-ben E. Bennett vezette be, aki az elektrokonvulzív terápiákhoz alkalmazta, hogy megelőzze a sérüléseket.^{87,88}

Az anesztézia eszköztárába Griffith és Johnson vezette be az intocostrint (kuráre kivonat) 1942-ben, hogy csökkentsék az izmok feszülését hasi műtétek során.^{1,89} Az izomrelaxáció elterjedéséhez jelentősen hozzájárult dr. T. Cecil Gray és az általa kifejlesztett „liverpooli anesztéziai technika”, melyben jelentős szerepe volt a tisztított és standardizált összetételű d-tubocurarin vegyületnek és a felfüggesztéshez használt piridosztigminnek.^{89,90}

Bár a nem megfelelő körütekintéssel kivitelezett izomrelaxáció számos szövődmény forrása lehet (ld. 2.4.2. fejezetben), mégis az izomrelaxánsoknak ma is jelentős szerepe van a biztonságos anesztézia kivitelezésében:

- 1) Izomrelaxációval optimalizálhatók az intubálási feltételek. A 2017-es Cochrane regiszter adatai szerint az izomrelaxánsok alkalmazása kedvező az optimális intubálási feltételek megteremtéséhez és hatékony a felső légúti és hangszalag sérülések megelőzésében.^{91,92}
- 2) Megelőzhetők az akaratlan mozgások, melyek bizonyos típusú műtéteknél (pl. mikrosebészeti műtétek) tragikus kimenetelűek lehetnek.
- 3) Megkönnyítik a sebészi feltárást, mind nyílt, mind minimál invazív műtétek során. Az elmúlt években a figyelem központjába került a laparoszkópos műtétek során a mély neuromuszkuláris blokk fenntartásának jelentősége. A teljes izomrelaxáció biztosításával, az izomfeszülés

kiküszöbölésével kedvezőbb sebészeti környezet, kedvezőbb hemodinamikai paraméterek teremthetők, és csökkenthető a posztoperatív fájdalom.^{93,94}

2.2.1.1. Az izomrelaxánsok hatásának leírására szolgáló terminológiák:^{7,95}

- **Hatásbeállási idő (onset time):** az intubációs dózis beadásától a maximális hatásbeállásig eltelt idő.
- **Effektív dózis₅₀ (ED₅₀):** az a gyógyszerdózis, ami az idegingerléssel kiváltott izomválasz 50%-os redukcióját eredményezi N₂O-barbiturát-ópiát anesztézia mellett.
- **Effektív dózis₉₅ (ED₉₅):** az a gyógyszerdózis, ami az idegingerléssel kiváltott izomválasz 95%-os redukcióját eredményezi N₂O-barbiturát-ópiát anesztézia mellett. A ED₉₅ dózis a hatáserősség leírására szolgál, azzal fordítottan arányos. Az intubációs dózis általában az ED₉₅ dózis 2-3-szorosa.
- **Klinikai hatástartam (DUR 25):** az intubációs dózis beadásától az idegingerléssel kiváltott kiinduló izomválasz 25%-nak visszatéréséhez szükséges idő.
- **Recovery index 25-75 (RI₂₅₋₇₅):** az az idő, ami ahhoz szükséges, hogy spontán visszatérés során az izomösszehúzódnak nagysága 25%-ról 75%-ra nőjön.
- **Teljes hatástartam:** az intubációs dózis beadásától a 90%-os TOF arány visszatéréséhez szükséges idő.

2.2.1.2. A neuromuszkuláris blokk típusai⁹⁵

- **Kompetitív blokk:** a nem depolarizáló izomrelaxánsok által létrehozott neuromuszkuláris blokk. Fáradás („fade”) és poszt-tetánias potenciáció jellemzi (ld. később). A nem depolarizáló izomrelaxáns molekulák versengenek az acetilkolin molekulákkal. Amikor bekötődnek az nAChR-ok α -alegységéhez, az ioncsatorna zárt állapotban marad (az izommembrán nem depolarizálódik), mivel a gyógyszer molekulák nem rendelkeznek agonista hatással.
- **Depolarizációs blokk:** a szukcinilkolin által létrehozott neuromuszkuláris blokk. Jellegzetessége, hogy train-of four ingerlés során nem észlelhető fáradás jelenség (ld. később). A szukcinilkolin a nAChR egyik α -alegységéhez kötődik, amivel a receptort aktiválja. Ennek következtében az izommembrán depolarizálódik, és faszculáció alakul ki. A faszculációt követő elernyedés feltehetően annak köszönhető, hogy a szukcinilkolin deszenzitizálja a receptorokat (ld. lentebb).¹⁴
- **Deszenzitizációs blokk:** túlzott agonista hatás esetén (szukcinilkolin túladozása, acetilkolin-észteráz inhibitor hatás) a nAChR-ban konformáció változás jön létre, mely a

receptor ingerelhetetlenségét eredményezi. Feltételezések szerint a jelenség védő mechanizmusként működik extrém ingerlés esetén.

- **Fázis II blokk:** excesszív depolarizáló izomrelaxáns hatás (egyszeri nagy dózisú szukcinilkolin adás, ismételt szukcinilkolin adás, ritkán pszeudokolinészteráz deficienciában szenvedő betegnek adott normál dózisú szukcinilkolin adás) esetén kialakuló neuromuszkuláris blokk. Jellegzetessége, hogy a kezdeti depolarizációs blokk képe nem depolarizálóba fordul át (train-of-four ingerléskor az izomválaszokban válaszokban fáradás észlelünk). A jelenségre több magyarázat is létezik. Egyes vizsgálatok szerint a fázis II blokk valójában deszenzitizációs blokk. Más feltételezések szerint nagy koncentrációban a szukcinilkolin képes a prejunctionális $\alpha 3\beta 2$ nAChR-ok gátlására, ami szintén fáradást eredményez.¹⁴ Emellett feltételezik, hogy a szukcinilkolin metabolitja, a szukcinil-monokolin is képes nem depolarizáló neuromuszkuláris blokk létrehozására magas koncentrációban.⁹⁶

2.2.1.3 Az izomrelaxánsok osztályozása hatásmechanizmus szerint

Az izomrelaxánsokat hatásmechanizmusuk szerint két csoportba soroljuk: a depolarizáló és nem depolarizáló izomrelaxánsok.

2.2.1.3.1. A depolarizáló izomrelaxáns, a szukcinilkolin

A szukcinilkolin az egyetlen depolarizáló izomrelaxáns. Szerkezetileg diacetilkolin, vagyis két acetilkolin molekula alkotja. A szukcinilkolin molekula a poszt-szinaptikus acetilkolin receptorok α alegységéhez kötődik. Mivel az acetilkolin-észteráz nem képes lebontani, a szukcinilkolin a receptorok tartós konformáció változását eredményezi, melynek hatására az izommembrán először depolarizálódik, ami klinikailag fasciculáció formájában jelentkezik. A fasciculáció először általában az arcizmokon jelentkezik, majd fokozatosan terjed kaudális irányba. A depolarizációt az izommembrán hiperpolarizációja és deszenzitizációja követi, mely flaccid parálizist eredményez. Normál koncentrációban ($ED_{95} \times 3$) alkalmazva, a szukcinilkolin nem kötődik a preszinaptikus nACh receptorokhoz, így a depolarizációs blokk monitorozásakor repetitív ingerlésnél nem tapasztalható fáradás, tetanizáló ingerlés után pedig nem észlelhető poszt-tetániás potenciáció. Azonban nagy dózisú ($ED_{95} \times 10$) vagy tartós alkalmazás esetén, ezen kívül, ha a beteg pszeudokolinészteráz-insufficienciában szenved (normális körülmények között ez a plazma enzim semlegesíti a szukcinilkolint) ún. fázis II-es, nem depolarizáló blokk alakul ki, melyre jellemző mind a fáradás, mind a poszt-tetániás potenciáció jelensége.⁷ A fázis II-es blokk mechanikája a mai napig nem tisztázott. Felvetették, hogy az excesszív mennyiségű szukcinilkolin deszenzitizálja a poszt-szinaptikus receptorokat, emellett gátolja a preszinaptikus

$\alpha_3\beta_2$ receptorokat is,⁹⁷ illetve bomlásterméke a szukcinil-monokolin okoz nem depolarizáló blokkot.⁹⁶

A szukcinilkolint a plazma kolinészteráz (más néven pszeudokolinészteráz vagy butirilkolinészteráz) enzim bontja. Az i.v. adott dózis 90%-a még azelőtt elbomlik, hogy elérné a NMJ-t. Normál pszeudokolinészteráz aktivitás mellett a szukcinilkolin hatástartama 5-10 perc. Azokban az egyéneknél, akik heterozigóták, vagyis az egyik kromoszómájukon abnormalis enzimet kódoló gént hordoznak, a szukcinilkolin hatása megduplázódik.⁹⁸ Azoknál a betegeknél, akik homozigóták az abnormalis enzim tekintetében a gyógyszerhatás több órára elhúzódhat.⁹⁹ A súlyos máj és veseelégtelenség esetén fennálló alacsony enzimaktivitás szintén hozzájárulhat az elhúzódó gyógyszerhatáshoz.

A szukcinilkolin bár számos kedvezőtlen tulajdonsággal rendelkezik, ultragyors hatásbeállásának (1-1,5 perc) és rövid hatástartamának (7-12 perc) köszönhetően továbbra se mellőzhető a mindennapi aneszteziológiai gyakorlatból.

Mellékhatásai között szerepel a bradikardia és akár aszisztólia. Ez különösen gyerekeknél és ismételt adásnál jellemző, ezért egyes szerzők ilyen esetekben először atropin adását javasolják.⁷ A fasciculáció a betegek 80-90 %-ban jelentkezik. Korábban ezt tartották felelősnek a szukcinilkolin alkalmazást követően fellépő 1-2 napig tartó izomfájdalomért, ami a betegek 50-60%-ban jelentkezhet, azonban ez a direkt kapcsolat nem bizonyított.⁷ A fasciculáció megelőzésére korábbiakban javasolták, hogy a szukcinilkolin beadását megelőzően a beteg kapjon tört dózisú nem depolarizáló izomrelaxánst, azonban ez növelheti a regurgitáció és aspiráció esélyét és nem is hatásos minden esetben. Schreiber metaanalízise alapján a szukcinilkolin indukálta mialgia megelőzésének legoptimálisabb eszköze a nem szteroid fájdalomcsillapítók előzetes alkalmazása.¹⁰⁰

A szukcinilkolin emeli az intragasztrikus nyomást ezért, egyes szerzők kedvezőtlennek tartják az alkalmazását a „rapid sequence” intubáció (RSI) kivitelezésekor. Ugyanakkor az alsó oesophagealis sphincter tónusát is növeli, tehát alkalmazásakor nem fokozódik az aspiráció veszélye. A Cochrane adatbázis elemzése szerint RSI-nál a szukcinilkolin még mindig előnyben részesítendő a nem depolarizáló rocuroniummal szemben, mert kevesebb a hatásbeálláshoz szükséges idő és kedvezőbbek az intubálási körülmények.^{101,102}

A szukcinilkolin körülbelül 5 percig 15 Hgmm-rel emeli az intraokuláris nyomást (IOP),¹⁰³ ezért nyílt szemsérülés esetén alkalmazása kerülendő. Az IOP emelkedés valamelyest mérsékelhető lidokain vagy szufentanil előzetes alkalmazásával.¹⁰⁴ Mindazonáltal azt is

érdemes szem előtt tartani, hogy a nem megfelelő relaxáció mellett végzett intubálás kiváltotta öklendezés és köhögés ugyanolyan, vagy még fokozottabb mértékű IOP emelkedéshez vezet. Ugyanez igaz a szukcinilkolin alkalmazásához kapcsolódó intrakraniális-nyomás emelkedésének vonatkozásában is.

Alapesetben a szukcinilkolin 0,5 mM/l-rel emeli a szérum kálium szintet. Azonban olyan állapotokban, melyekben az éretlen főtáls típusú nACh receptorok szaporodnak fel a NMJ-ban (denervációval járó állapotok, tartós immobilizáció, különböző miotóniák és izomdisztrófiák), nagy fokú égés, trauma, szepszis esetén a káliumszint emelkedés magasabb mértékű is lehet, a kialakuló hiperkalémia akár szívmegállást is okozhat. Ezekben az esetekben tehát nem javasolt a szukcinilkolin alkalmazása. Ha mégis elkerülhetetlen, akkor kiemelt figyelmet kell fordítani a kálium szint monitorozására és a hiperkalémia korrigálására.

Mindezek mellett arra érzékeny betegekben a szukcinilkolin (különösen volatilis anesztetikumokkal együtt) masseter spazmust és malignus hipertermiát provokálhat. Ha a (családi) anamnézis alapján malignus hipertermia lehetőségére van gyanúnk, a szukcinilkolin alkalmazása szigorúan kontraindikált.

2.2.1.3.2 A nem depolarizáló izomrelaxánsok

A nem depolarizáló izomrelaxánsok a posztszinaptikus nAChR-ok kompetitív antagonistái. A szukcinilkolinhoz hasonlóan a nAChR α alegységéhez kötődnek, de nem okoznak konformáció változást a receptorban, ami nyitná az ioncsatornát. Emiatt alkalmazásukkor nem depolarizálódik az izommembrán és nem alakul ki faszcikuláció. Egy α alegység gátlása is elég, hogy az ACh molekulák a továbbiakban ne tudják aktiválni a receptort.

A részleges nem depolarizáló blokkra jellemző a fáradás (fade) jelensége, ami azt jelenti, hogy repetitív ingerlésre egyre kisebb izomválaszt észlelünk, mígnem teljesen eltűnik. A klinikai gyakorlatban ezt általában az ún. train-of-four (TOF) ingerléssel vizsgáljuk. (A felfüggesztő szerek alkalmazhatóságának könnyebb megértéséhez itt csak röviden mutatom be a neuromuszkuláris blokk szintjeit. A részletes leírást a következő fejezet tartalmazza.) 4 idegingerlést alkalmazunk 2 Hz frekvenciával és vizsgáljuk az izomválaszok számát (ezeket hívjuk TOF countnak, vagy TOF számnak), illetve, ha mind a négy ingerlésre kapunk választ, akkor az utolsó és az első válasz nagyságának arányát (T_4/T_1 , ezt hívjuk TOF rationak vagy TOF aránynak). A műtét végén legalább a 0,9-es (vagy 90%-os) TOF arányt el kell érni az extubáció előtt. Mérsékelt blokkról beszélünk, ha az ingerlésre 1-2-3 izomválaszt tapasztalunk (TOFC 1-2-3), és felületes blokkról, ha TOF arányt tudunk megállapítani. Ha a TOF arány

meghaladja a 40 %-ot minimális blokkról van szó. Ha a TOF ingerlésre nem kapunk izomválaszt (TOFC 0), akkor mély blokkal állunk szemben, aminek a további vizsgálatához a poszt-tetánias potenciáció jelensége nyújt segítséget. Egy 5 másodperces 50 Hz-es tetanizáló ingert alkalmazunk, aminek segítségével kiürítjük az axonterminális ACh tartalékait. Ez a rendkívül nagy mennyiségű ACh molekula képes konkurálni az nem-depolarizáló izomrelaxáns molekulákkal a már felszabadult receptorokért, ezért a tetanizálást követő 1 Hz-es ingerlésekre már kaphatunk izomválaszt (ezt hívjuk post-tetanic countnak, vagy PTC-nek). Az izomválaszok száma alapján a mély blokkot tovább kategorizálhatjuk teljes blokkra (PTC 0), intenzív blokkra (PTC 1-3) és mély blokkra (PTC 4-15).¹⁰⁵

A nem depolarizáló izomrelaxánsokat szerkezetük és hatástartamuk alapján szokás csoportosítani. Szerkezetileg megkülönböztetjük az aminoszteroid és a benzilizokinolin vázas molekulákat. Előbbihez tartozik a rapacurium, pancuronium, vecuronium, pipecuronium, és a rocuronium. Az utóbbihoz a mivacurium, atracurium, cisatracurium és a doxacurium. Mindegyik izomrelaxáns egy vagy több pozitív töltésű kvaterner ammónium ionnal rendelkezik, ami a vízóldékonyságukat garantálja. A lipid membránokon, mint a vér-agy gát nem jutnak át. Megoszlási térfogatuk az extracelluláris folyadék nagyságának felel meg, dózisukat általában a lean body mass (LBM) alapján kalkuláljuk. Hatástartam alapján rövid (mivacurium, rapcurium), közepes (atracurium, cisatracurium, vecuronium és rocuronium) és hosszú hatástartamú (pancuronium, pipecuronium) vegyületeket különböztetünk meg.

- Atracurium

Az atracurium egy intermedier hatástartamú, benzilizokinolin szerkezetű nem depolarizáló izomrelaxáns, mely 10 sztereoizomer keveréke. Az intubációs dózis 0.5 mg/kg (2xED₉₅), mely után 3-5 perc szükséges az ideális intubációs körülmények kialakulásához. A hatástartama tankönyvi adatok szerint 30-45 perc, ami a gyakorlati tapasztalatok alapján jelentősen megnyúlhat. Magasabb dózisban hisztamin felszabadító hatása van, amit kipirulás, hipotenzió és tachikardia kísér. Asztmás, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegekben ezért használata megfontolandó. Ennek ellenére a mindennapi gyakorlatban kedvelt gyógyszer, mert nincs aktív metabolitja, a metabolizmusa független a máj és vesefunkciótól és rendkívül ritkán provokál anafilaxiás reakciót.¹⁰⁶ Az atracurium két úton eliminálódik: nem specifikus plazma észterázok hidrolizálják, vagy Hofmann eliminációval spontán bomlik. Ez utóbbi egy nonenzimatisz spontán degradáció, melynek sebessége függ a szervezet pH-jától és hőmérsékletétől. A Hofmann elimináció végterméke a laudanozin, ami állatkísérletekben nagy

koncentrációban epileptogénnek bizonyult,¹⁰⁷ a mindennapi klinikai gyakorlatban azonban ennek jelentősége nem bizonyított.

- Cisatracurium

A cisatracurium a tracrium cisz-sztereoizomerje, mely négy-ötször olyan potens, mint a racém vegyület. Az intubációs dózisa 0,15-0,2 mg/kg (3xED₉₅), a hatásbeálláshoz szükséges idő azonban hosszabb (4-7 perc), csakúgy, mint a hatástartama (35-50 perc). Az atracuriummal ellentétben a cisatracurium nem szabadít fel hisztamint, nincs hemodinamikai és pulmonális mellékhatása, kevéssé allergizál.¹⁰⁸ Elsődlegesen Hofmann eliminációval bomlik, nincs aktív metabolitja és kevesebb laudanozin képződik belőle, mint az atracuriumból.¹⁰⁹

- Mivacurium

A mivacurium egy rövid hatástartamú (15-20 perc) benzilizokinolin izomrelaxáns. Már intubációs dózisban (0,2 mg/kg) alkalmazva jelentős hisztamin felszabadító hatással rendelkezik. A következményes bronchokonstrikció és vérnyomásesés jelentősen korlátozza alkalmazhatóságát. A mivacuriumot a plazma pszeudokolinészteráz, vagy más néven butiril-kolinészteráz bontja. Veleszületett vagy szerzett enzimdeficiencia esetén a mivacurium hatástartama jelentősen megnyúlhat. Csökkent enzimaktivitást eredményez a terhesség, súlyos vese és májelégtelenség és bizonyos gyógyszerek szedése (pl. ciklofoszfamid, metoklopramid, ezmolol). Az enzim heterozigóta defektusa esetén a mivacurium hatástartama kétszeresére, homozigóták esetében 3-4 órára nyúlhat.

- Rapacurium

A rapacurium egy gyors hatásbeállású monokvaterner szteroid típusú izomrelaxáns. A szukcinilkolin alternatívájának szánták, azonban gyakran provokált bronchospazmust, emiatt kivonták a forgalomból.

- Rocuronium

Közepes hatástartamú szteroid struktúrájú izomrelaxáns. A többi nem depolarizáló izomrelaxánshoz képest rövid hatásbeállási idő jellemzi. A standard intubációs dózis után (0,6 mg/kg - 2xED₉₅) 1,5-3 perc szükséges a hatásbeálláshoz. 4xED₉₅ (1,2 mg/kg) dózisban a hatásbeállási idő a szukcinilkolinéhoz hasonló (bár lehetnek ettől eltérések), ezért RSI-hez használható.¹¹⁰ Hatástartama gyakran kiszámíthatatlan (35-70 min), ami annak is köszönhető, hogy eliminációja máj- és vesefunkció függő. Metabolitja, a 17-deacetyl-rocuronium 20%-os aktivitással rendelkezik az anyavegyülethez képest. A rocuronium nem provokál hisztamin

felszabadulást, nincs vagolítikus hatása és minimális hemodinamikai hatással bír. Ellenben a nem depolarizáló izomrelaxánsok közül a rocuroniummal észlelték a legtöbb anafilaxiás reakciót, melynek incidenciáját 1:2498-ra becsülik.¹⁰⁶

- Vecuronium

A rocuroniumhoz hasonló közepes hatástartamú, monokvaterner aminoszteroid szerkezetű (25-50 min) izomrelaxáns. Hatásbeállása azonban lassabb, mint a rocuroniumé (3-4 perc), ezért RSI-re nem alkalmas. Az intubációs dózisa 0,1 mg/kg. A májon és a vesén keresztül eliminálódik. A 3-deacetyl-vecuronium metabolit 60%-os reziduális aktivitással rendelkezik. Hemodinamikai mellékhatás nincs.

- Pancuronium

Hosszú hatástartamú (60-120 perc) szteroid szerkezetű izomrelaxáns. Intubációs dózisa 1,0 mg/kg (1,5xED₉₅), hatásbeállási ideje 3-5 perc. Eliminációja veséhez kötött, kb. 20%-a ürül a májon keresztül. Metabolitjai (17-hidroxi-pancuronium, 3-hidroxi-pancuronium) 50%-os aktivitással rendelkeznek. Direkt szimpatomimetikus hatása van és gátolja a kardiális muszkarin receptorokat, jelentős tahikardizáló hatása van. Mellékhatásainak és a reziduális izomrelaxáns hatás magas előfordulásának köszönhetően alkalmazása visszaszorult a mindennapi gyakorlatban.

- Pipecuronium

A pipecuronium a legpotensebb, biszkvaterner aminoszteroid izomrelaxáns. A pancuroniumhoz hasonlóan hosszú a hatástartama (80-140 perc), azonban nincsenek kardiovaszkuláris mellékhatásai, és nincs hisztamin felszabadító hatása. Intubációs dózisa (2xED₉₅) 0,8 mg/kg, a hatásbeálláshoz szükséges idő 2-6 perc. Csak kis része metabolizálódik, a vesén és májon keresztül ürül ki. A hosszú hatástartama és a reziduális hatásnagy esélye miatt a legtöbb országban már kivonták a forgalomból, hazánkban jelenleg is elérhető.

2.2.1.3.3. Az izomrelaxánsok új generációja – a fumarátok

- Gantacurium

A gantacurium (GW280430A) egy ígéretes jövőbeli nem depolarizáló izomrelaxáns, mely klinikai hatékonyságában a szukcinilkolinnal versenyez, és nem mutatja a depolarizáló izomrelaxánsra jellemző kedvezőtlen tulajdonságokat. A kedvező preklinikai és humán vizsgálatok ellenére egyelőre kereskedelmi forgalomban nem elérhető.¹¹¹

Az ED₉₅ 0,19 mg/kg.¹¹² Ultrarövid hatásbeállású és hatástartamú szerről van szó.¹¹²⁻¹¹⁴ Belmont önkénteseken végzett vizsgálatában 2,5xED₉₅ dózisban adott gantacurium hatásbeállásához szükséges idő 1-1,5 perc volt.¹¹² Ebben a dózistartományban a hatástartam 15 perc körül mozgott, mely a dózis növelésével minimálisan nőtt (4xED₉₅ esetén átlagosan 17 perc volt).¹¹² Két úton inaktiválódik, egyrészt az (exogénen 10-15 mg/kg dózisban adott) esszenciális aminosav, a cisztein L-enantiomerjének megkötése révén (gyors folyamat)¹¹⁵⁻¹¹⁷ és pH-érzékeny hidrolízissel (lassú folyamat).^{112,113} A cisztein kötése azt eredményezi, hogy a molekula heterociklusos gyűrűvé alakul, mely már nem képes a továbbiakban a posztzinaptikus ACh receptorokhoz kötődni. A konformációváltozásnak köszönhetően a metabolitok sem rendelkeznek izomrelaxáns hatással.^{112,113}

A gantacurium eliminációja nem függ a vese és májfunkciótól.^{112,113,118} Más nem depolarizáló izomrelaxánsokhoz hasonlóan hatása felfüggeszthető kolinészteráz inhibitorok alkalmazásával. Azonban a rapid spontán inaktiválódás miatt a lassú hatás beállású (10-15 perc) neostigmin nem jó függesztőszere. A gantacurium esetében a gyors hatású (2 perc) edrophonium a választandó függesztő szer.^{111,115}

Preklinikai vizsgálatokban a gantacurium nagy dózisban (25-50xED₉₅) sem okozott jelentős hisztamin felszabadulást.^{113,114,119,120} Humán vizsgálatokban a 2,5xED₉₅ dózis biztonságosnak bizonyult, míg 4xED₉₅ dózisban már mérhető hisztamin felszabadulást észleltek^{112,116,117}

- CW002

A CW002-es fumarát vegyület a gantacurium intermedier hatástartamú változata. A gantacuriumhoz képest a különbség, hogy a fumarát kettős gyűrűnél hiányzik egy klór atom, és a molekula szimmetrikus. A molekula fejlesztés célja az volt, hogy lassabban reagáljon a szervezet endogén L-cisztein készletével, ezáltal lassuljon a molekula természetes degradációja és nőjön a hatástartama. Az alkalikus hidrolízis eredményeként létrejövő molekula fragmentek minimális relaxáns hatással bírnak (az anyavegyülethez képest 0,01-0,001-szeres a potenciáljuk).^{121,122}

Különböző állat és humán vizsgálatokban a CW002 minimális kardiovaszkuláris mellékhatásokat mutatott és nem okozott hisztamin felszabadulást.^{111,119,121,122}

A CW002 molekula izomrelaxáns potenciálja kisebb emberben, mint állatokban. A 95%-os hatékony dózist emberben 0,077 mg/kg-nak találták. 1,8xED₉₅ dózisban alkalmazva (0,14

mg/kg) a hatásbeálláshoz szükséges idő 1,5 perc volt, spontán visszatérés során pedig a 0,9-es TOF arány visszatéréséhez 73 perc kellett.¹²²

Más közepes hatástartamú izomrelaxánsokhoz hasonlóan a CW002 hatása is felfüggeszthető neostigmin adásával, ami a többi relaxánshoz hasonlóan lassú folyamat és csak felületesebb blokk esetén javasolható. Ezzel szemben 50 mg/kg L-Cisztein adásával hatása a gantacuriuméhoz hasonlóan gyorsan (2-3 perc) felfüggeszthető volt állat kísérletekben,^{119,121} de humán vizsgálat ezzel kapcsolatban egyelőre nem áll rendelkezésre.¹¹¹

- CW011

A gantacurium másik leszármazottja a CW011 molekula, mely az eredeti gantacurium molekulánál lassabban köti a ciszteint, és hosszabb a hatástartama.¹¹⁵ Humán vizsgálati eredmények egyelőre nem állnak rendelkezésre ezzel a szerrel kapcsolatban.¹¹¹

2.2.1.4. Az izomrelaxánsok hatástartamát módosító tényezők

A fenti összefoglalókból kitűnhet, hogy a klinikai hatástartamok adott gyógyszer esetén is igen nagy variabilitást mutatnak. Emellett számos műtéti körülmény, gyógyszer kölcsönhatás, kórállapot még tovább tudja fokozni ezt a variabilitást. Ez a kiszámíthatatlanság jelenti az izomrelaxánsok alkalmazásakor a legnagyobb kihívást a klinikusok számára. Az elhúzódó / maradék izomrelaxáns hatásból adódó szövődmények előfordulása lényegesen gyakoribb, mint az egyes izomrelaxánsokra jellemző mellékhatások.

- A **hipotermia** a gyógyszermetabolizmus és az ioncsatornák működésének lassítása révén jelentősen megnyújthatja az izomrelaxánsok eliminációját és hatástartamát.⁷

- Az **aminoglikozid antibiotikumok** feltételezhetően a neuronális Ca^{2+} áram csökkentése révén gátolják az ACh vezikulumok exocitosisát, így potenciózzák az izomrelaxánsok hatását.¹²³

- Az **antiepileptikumok** (karbamazepin, phenytoin) akut alkalmazás esetén potenciózhatják az izomrelaxánsok hatását, míg krónikus alkalmazás esetén jelentősen csökkenthetik azok hatástartamát.⁷

- A **helyi érzéstelenítők** megnyújthatják az izomrelaxánsok hatását és a reverzáláshoz szükséges időt,¹²⁴ de a klinikai adatok jelenleg ellentmondásosak.

- A **volatilis anesztetikumok** önmagukban is bírnak minimális izomlaxító hatással és potenciózzák a nem depolarizáló izomrelaxánsok hatását (desflurane > sevoflurane >

isoflurane > halothane > N₂O).⁷ Ennek a molekuláris mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Feltételezhetően elősegíthetik a posztzinaptikus receptorok nyitott állapotban tartását és növelhetik a receptorok affinitását az izomrelaxáns molekulákra.¹²⁵

- A **magnézium** az ACh felszabadulás csökkentése révén gátolja a neuromuszkuláris transzmissziót,¹²⁶ ami annak köszönhető, hogy csökkenti a neuronális felszültség-függő Ca²⁺ csatornákon a kalcium beáramlást.¹²⁷ Ezzel a hatásával a Mg²⁺ előkezelés bizonyítottan rövidíti az izomrelaxánsok hatásbeállásához szükséges időt és akár másfél-kétszeresre is megnyújtja azok hatástartamát.¹²⁸⁻¹³⁰ Az irodalomban számos esettanulmány ismert, ahol spontán visszatérést követően váratlan Mg²⁺ adás hatására a neuromuszkuláris blokk ismét kialakult.¹³¹⁻

133

- A **neuromuszkuláris betegségek**, pl. a myasthenia gravis, Guillain-Barré szindróma, amyotrophiás lateral sclerosis, izomdisztrófiák fokozott érzékenységet jelentenek a nem depolarizáló izomrelaxánsokkal szemben. Megfontolandó a dózis csökkentése és kötelező a gyógyszerhatás monitorozása.

- (Kór)élettani sajátosságok, pl. idősokban, veseelégtelenség, májelégtelenség esetén elhúzódó izomrelaxáns hatása számíthatunk.

2.2.2. A NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK FELFÜGGESZTÉSE

2.2.2.1. Acetilkolinészteráz-inhibitorok

Az acetilkolinészteráz-inhibitorok (AChEI) közé tartozó két klasszikus felfüggesztő szer a neostigmin és az edrophonium. Gyógyszertanilag ebbe a csoportba tartozik a pyridostigmin és a physostigmin is, de előbbi a lassú hatásbeállása (12-16 perc)¹³⁴ miatt nem használjuk a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére; utóbbi pedig tercier amin, aminek köszönhetően átjut a vér-agy-gáton és kedvezőtlen központi idegrendszeri mellékhatásokat válthat ki.

Az acetilkolinészteráz gátlók indirekt módon segítik a neuromuszkuláris blokk megszűnését. Gátolják az acetilkolinészteráz enzim működését, ami normális körülmények között a neuromuszkuláris junctionban lévő ACh-t bontja. Az AChE szervezetünk egyik leghatékonyabb enzime: percenként 300 000 ACh molekula hidrolizálására képes. Az enzim gátlásának köszönhetően az ACh molekulák felhalmozódnak a szinaptikus résben és versengeni tudnak a még jelen lévő izomrelaxáns molekulákkal a gátlás alól már felszabadult nACh receptorokért (1. ábra).

Az AChE molekula központi része negatív töltést hordoz, ami elektrosztatikusan vonzza a

szubsztrát acetilil-kolin kvaterner ammónium ionját. Az enzim inhibitor neostigmin kovalens módon képes kapcsolódni az enzimhez azáltal, hogy karbamil-észter komplexet képez az észter kötő hellyel. Az edrophoniumnak nincs sem karbamát, sem észter csoportja, így elektrosztatikus módon, illetve hidrogén hidak kialakításával kapcsolódik az enzim molekulához. Ez a kapcsolat lényegesen gyengébb, mint a neostigmin által kialakított kovalens kötés, ami magyarázatul szolgál az edrophonium lényegesen kisebb potenciáljára.¹³⁵ Bár az edrophonium hatásbeállításához szükséges idő lényegesen kevesebb, mint a neostigminé (1-2 perc vs. 7-11 perc),¹³⁴ a kisebb potenciálja miatt az edrophonium csak sekély blokk (TOFC 4) felfüggesztésére használható.¹³⁶

Mind a neostigmin, mind az edrophonium kvaterner ammónium ion, gyenge a lipidoldékonyságuk ezért nem jutnak át a lipid membránokon. A megoszlási térfogatuk nagy, mivel a máj és vese akkumulálják a molekulákat.

A vese a neostigmin kb. 50%-át, az edrophonium 67%-át választja ki. A két gyógyszer eliminációs félelet ideje és hatástartama hasonló, a neostigminé hozzávetőlegesen 76 perc, az edrophoniumé 66 perc.¹³⁴ Veseelégtelenségben az eliminációs féleletidejük ugyanúgy nyúlik meg, mint az izomrelaxáns molekuláké.

A kolinészteráz inhibitorok sajnos nem szelektívek a nACh receptorokra, ezért számos muszkarinerg mellékhatással bírnak. A legfontosabbak: bronchokonstriktorok, fokozzák a légúti nyáktermelést, a nyáleválasztást és a verejtékmirigyek szekrécióját. Lassítják az ingerületvezetést az atrioventrikuláris csomóban, bradikardizálnak, QTc nyújtó hatásuknál fogva malignus ritmuszavarok kialakulására hajlamosíthatnak.¹³⁷ A perifériás erek ellenállásának csökkenése miatt hipotenzió alakulhat ki. Fokozzák a gastrointesztinális motilitást, hányingert, hányást, hasi görcsöket okozhatnak. Azonban két metaanalízis eredményei alapján a neostigmin alkalmazás és a posztoperatív hányinger és hányás (postoperative nausea and vomiting = PONV) előfordulása közötti összefüggés nem egyértelmű^{138,139} a felnőtt betegpopulációban, gyermekekkel kapcsolatban pedig nem áll rendelkezésre elegendő adat.¹⁴⁰

A muszkarinerg mellékhatások kiküszöbölésére a kolinészteráz inhibitorokat antikolinerg gyógyszerekkel (atropin vagy glikopirrolát) kombináljuk. A nemzetközi gyakorlatban a gyorsabb hatásbeállása miatt az atropint általában az edrophoniummal kombinálják, a glikopirrolátot pedig a neostigminnel. Magyarországon inkább az atropin használata terjedt el. Azonban az antikolinerg gyógyszereknek is megvan a saját mellékhatás spektruma, különösen az atropinnak, amit figyelembe kell venni. Az atropin egy tercier amin, ennek köszönhetően könnyen átjut a vér-agy gáton, és magas dózisban centrális antikolinerg szindrómát okozhat,

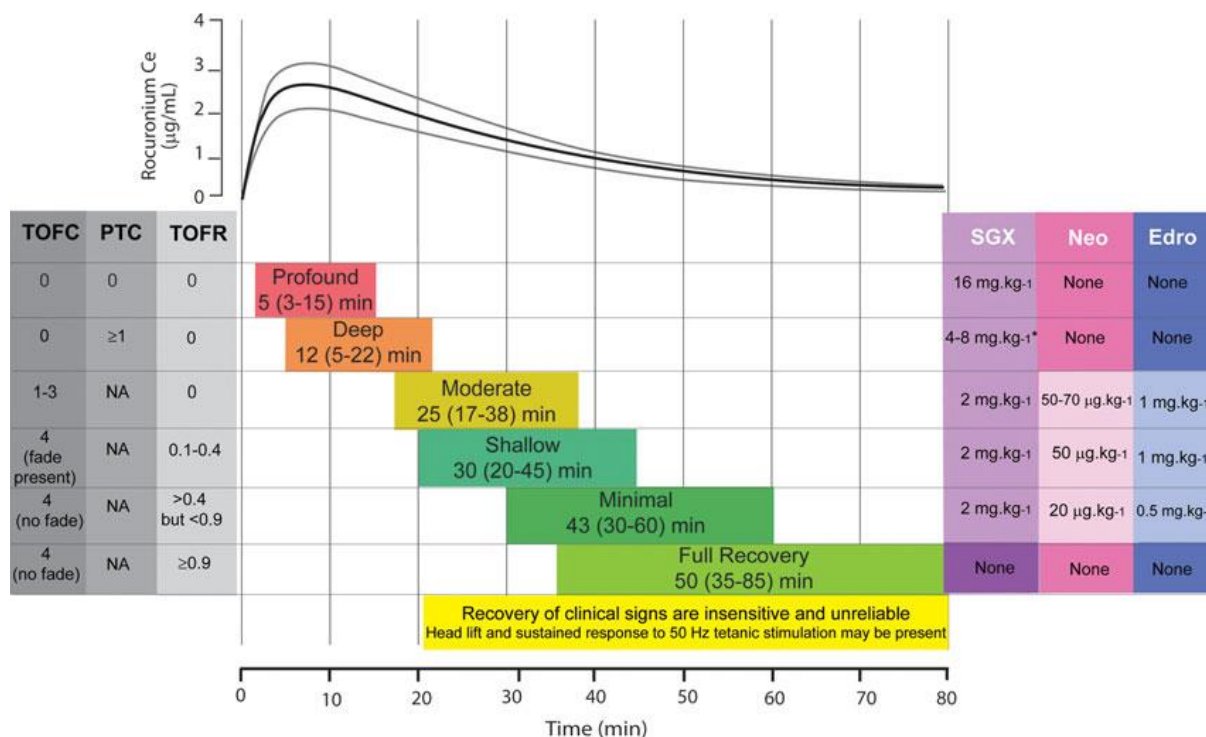
különösen az idős betegekben. Ennek jelei: agitáltság, zavartság, tájékozatlanság, hallucinációk és az atropin túladagolás egyéb tünetei (szájszárazság, meleg-száraz bőr, tachikardia, látászavarok, mydriasis, intraokuláris nyomás emelkedése). Az atropin hatása gyorsabban kialakul, mint a glikopiroláté, nagyobb eséllyel okoz tahiaritmiát. Ez igen kedvezőtlen lehet coronaria sclerosisban.⁷ A lassabb hatásbeállás miatt a külföldi irodalom a glikopirolát alkalmazását kedvezőbbnek tartja, mint az atropinét.⁷

Számos tényező ismert, ami lassíthatja a kolinészteráz inhibitorok hatásának kialakulását: a volatilis anesztetikumok alkalmazása, hipotermia, respirációs acidózis, bizonyos antibiotikumok (pl. aminoglikozidok), reziduális opiát hatás, hipokalémia, hipokalcémia, magnézium szulfát alkalmazása. Az inhalációs anesztetikumok megnyújtják mind a spontán visszatérési időt, mind a neostigmin hatásának kialakulásához szükséges időt (desflurane > sevoflurane > isoflurane > halothane > N₂O).⁷ Kim és mtsai. propofol és sevoflurane anesztézia mellett vizsgálták a 0,9-es TOFR visszatéréshez szükséges időket TOFC 1-2-3 és TOFC 4-es szintű blokk 0,07 mg/kg neostigminnel történő felfüggesztése után. Sevoflurane anesztézia esetén a visszatérési idők [medián (range)] mindegyik csoportban hosszabbnak bizonyultak, mint propofol anesztézia esetén: TOFC1 28,6 (8,8–75,8) perc, TOFC2 22,6 (8,3–57,4) perc, TOFC3 15,6 (7,3–43,9) perc és TOFC4 9,7 (5,1–26,4) perc. Propofol anesztézia esetén az előbbi értékek a következő képen alakultak: 8,6 (4,9–18,9) perc, 7,5 (3,4–9,8) perc, 5,4 (1–8,6) perc és 4,7 (1,3–7,2) perc.¹⁴¹ Fuchs-Buder vizsgálata szerint a magnézium szulfáttal előkezelt betegekben lassabb a neuromuszkuláris blokkból való visszatérés, de ez nem annak köszönhető, hogy a magnézium gátolná a neostigmin hatását, hanem a spontán visszatérést lassítja.¹⁴² Mindazonáltal azoknál a betegeknél, akik a műtét során magnéziumot kaptak, még fontosabb a neuromuszkuláris blokk folyamatos monitorozása, mert a gyógyszer hatástartamok kiszámíthatatlanná válnak.

A mellékhatások minimalizálása céljából az acetilkolinészteráz-inhibitorokat a neuromuszkuláris blokk mélységének függvényében dozírozzuk.

- **Mély neuromuszkuláris blokkban**, amikor az egyszerű idegingerlésre nem kapunk izomválaszt (TOFC = 0), a kolinészteráz inhibitorok maximális dózisa, vagyis a kolinészteráz enzim teljes gátlása sem képes a visszatérést felgyorsítására. Ekkor az ACh receptoroknak még olyan magas hányadát blokkolják a relaxáns molekulák, hogy hiába növeljük maximálisra az ACh mennyiségét a NMJ-ban, azok még nem tudnak konkurálni a relaxáns molekulákkal. Ha be is tudnak kötődni egyes felszabadult receptorokhoz, azok aránya még nem elégséges az izomrost depolarizációjához. Ezt nevezzük „plafon effektusnak”.^{143,144} Egy korábbi klinikai vizsgálatban, amikor mély vecuronium és rocuronium blokk felfüggesztésére alkalmaztak 70

$\mu\text{g/kg}$ neostigmint, a reverzálási idők (átlagosan 50 perc) megfeleltek a spontán visszatérési időknél.¹⁴⁵ Lemmens 2010-es vizsgálatában a PTC 1-2 szintű vecuronium blokk $70 \mu\text{g/kg}$ neostigminnel történő függesztésekor átlagosan 66,2 percre (range: 46-312 perc) volt szüksége a 0,9-es TOF arány eléréséhez.¹⁴⁶ Ez gyakorlatilag megfelelt a vecuronium spontán eliminációs idejének. A kolinészteráz-inhibitorok alkalmazása TOFC1-nél mélyebb neuromuszkuláris blokk függesztésére értelmetlen (3. ábra).⁸



3. ábra – Felfüggesztő szerek dozírozási sémája különböző szintű neuromuszkuláris blokk esetén⁸
TOFC = train-of-four szám; PTC = post tetanic count; TOFR = train-of-four arány; SGX = sugammadex; Neo = neostigmin; Edro = edrophonium

- **A mérsékelt (TOFC1-3) szintű blokk** felfüggesztésére az ajánlott neostigmin dózis $50-70 \mu\text{g/kg}$, az edrophoniumé 1 mg/kg (3. ábra).⁸ Azonban tudatában kell lennünk, hogy a kolinészteráz inhibitorok a mérsékelt neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére sem tekinthetők igazán optimális szernek. Több vizsgálat kimutatta, hogy mérsékelt szintű neuromuszkuláris blokkban még nagy dózisú neostigmin ($0,05-0,07 \text{ mg/kg}$) alkalmazása után is a betegek jelentős százalékánál előfordulhat, hogy akár fél órával a felfüggesztő szer beadása után se tér vissza a TOF arány a jelenleg elvárt 0,9-es szintre.^{147,148} Kirkegaard TOFC1-2-3 és 4 szintű cisatracurium blokádot függesztett $0,07 \text{ mg/kg}$ neostigminnel. A visszatérési idők a következőképpen alakultak: TOFC1 szintű blokk esetén 22,2 (13,9-44) perc, TOFC2 szintű blokknál 20,2 (6,5-70,5) perc, TOFC3 szintű blokknál 17,1 (8,3-46,2) perc, TOFC4 szintű blokknál pedig 16,5 (6,5-143,3) perc kellett a 0,9-es TOF arány eléréséhez.¹⁴⁷

Kim és mtsai. propofol anesztézia esetén legalább a TOFC 2-es, míg sevoflurane anesztézia esetén legalább a TOFC 4-es szintre való spontán visszatérés elérését javasolták a neostigmin beadását megelőzően és legalább 10-15 perc kivárását az biztonságos extubációhoz.¹⁴¹ Tajaate 2018-as neostigminről szóló összefoglaló közleménye is hasonló üzenetet fogalmazott meg: a neostigmin adásával javasolt a legalább 25%-os T1-es érték (TOF ingerlés első izomválaszának nagysága a kiindulási értékhez viszonyítva) visszatéréséig várni, vagy legalább 15 percet kivárni a megfelelő hatás kialakulása érdekében.¹⁴⁹

- Felszínes neuromuszkuláris blokkban (TOFC4 – TOFR 0,4) a neostigmin ajánlott dózisa 50 µg/kg, az edrophoniumé 1 mg/kg. Fuch-Buder¹⁵⁰ és Schaller¹⁵¹ vizsgálatai nyomán minimális neuromuszkuláris blokk (TOFR >0,4) felfüggesztésére alacsonyabb dózisú (0,02-0,03 mg/kg) neostigmin alkalmazása is megengedett, az ajánlott edrophonium dózis 0,5 mg/kg (5. ábra).⁸

A neostigminnek a kiszámíthatatlanságán és a muszkarinerg mellékhatásokon kívül van még egy olyan tulajdonsága, ami miatt félve nyúlnak hozzá az aneszteziológusok, történetesen az, hogy egyes vélemények szerint maga a neostigmin is izomgyengeséget okozhat. Ez a félelem korábbi vizsgálati eredményeken alapul, melyek klinikai jelentősége mind a mai napig nem tisztázott. Payne¹⁵² és Goldhill¹⁵³ vizsgálataiban a neostigmin „túlادagolás” hatására csökkent a tetániás izomösszehúzódás ereje, tetániás fáradás alakult ki, míg a TOF mérésekre csak minimális hatása volt. Caldwell vizsgálatában azon betegeknek, akik 0,9-es TOF arány elérését követően kaptak 0,04 mg/kg neostigmint, a TOF arányok a neostigmin beadását követően csökkenést mutattak.¹⁵⁴ Eikermann és munkacsoportja több vizsgálatot végzett a témában. Eredményeik szerint, ha a neuromuszkuláris blokk teljes megszűnését követően kaptak a betegek neostigmint, a felső légutak dilatációs képessége csökkent a m. genioglossus és a rekeszizom funkciójának csökkenése miatt.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Egy önkéntes vizsgálatukban 2-szer 2,5 mg neostigmin adása után dózis dependens szorító erő csökkenést, forszírozott vitális kapacitás és forszírozott kilégzési volumen csökkenést észlelték megtartott TOF értékek mellett.¹⁵⁸ A jelenség pontos oka azonban továbbra sem ismert (felmerült az preszinaptikus M₂ és A₂ receptorok szerepe),¹⁵⁹ és klinikai relevanciája még nem egyértelmű. Egyéb olyan vizsgálatokba, ahol az ideális neostigmin dózist igyekeztek meghatározni felületes-minimális szintű neuromuszkuláris blokk reverzálására, nem észleltek izomgyengeséget relatíve magasabb neostigmin dózisok mellett se.¹⁶⁰⁻¹⁶² Mindemellett nemrégiben jelent meg egy klinikai vizsgálat, melyben szintén nem tudták kimutatni, hogy TOFR 0,9 elérése után adott 40 µg/kg neostigmin kolinészteráz-indukálta izomgyengeséghez vezetne. A neostigmint és placebót kapott betegek körében nem mutattak eltérést a TOF arányok, egyformák voltak a

betegek által adott izomerő pontszámok. A kontroll csoportban mérsékelten magasabb volt a hipoxiás események és a diplopiás panaszok száma.¹⁶³

Mindezek alapján a nemzetközi ajánlások jelenleg a függesztőszerek neuromuszkuláris blokk szintjéhez illesztett alkalmazását támogatják, kivéve, ha a TOF arány a mAP kvantitatív monitorozásával igazolhatóan visszatért a $\geq 90\%$ -os szintre.³⁹ Egyes szakértők objektív monitorozás hiányában, a kis dózisú neostigmin (30 $\mu\text{g/kg}$) rutinszerű alkalmazását javasolják.¹⁶⁴

A nagy egyéni variabilitás miatt mindenképp javasolt objektív monitorozással követni a neostigmin hatásának kialakulását, csak így garantálható a teljes visszatérés^{6,39} és hogy észrevevesszük a kirívó eseteket. Ha nem így járunk el, neostigminnel nem tudunk hatékonyan megelőzni a PORNB kialakulását. Kvantitatív monitorozás hiányában előfordulhat, hogy a beteg nem a megfelelő dózisú felfüggesztő szert kap, emellett nincs információ arról, hogy a felfüggesztő szer tényleg kifejtette-e a hatását az extubáció idejére. Több multicentrikus prospektív vizsgálat is ismert, melyben a PORNB előfordulása magasabb volt a neostigmint kapott betegek körében, mint azoknál, akik nem kaptak felfüggesztő szert a műtét végén¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Grose-Sundrup tanulmánya alapján a rutinszerű neostigmin alkalmazás a posztoperatív légzési elégtelenség független rizikófaktor,³ ami a nem megfelelő és körültekintő alkalmazás következménye. Sasaki és mtsai. 3000 beteg eredményeit elemezve arra a megállapításra jutottak, hogy a neostigmin alkalmazása esetén magasabb a posztoperatív athelektázia előfordulása. Az indokolatlan neostigmin felfüggesztés (ha $\text{TOFR} > 0,9$ vagy $\text{TOFC} = 0$ esetén kaptak a betegek neostigmint) 1,91-szeresére emelte a posztoperatív tüdőödéma és 3,69-szeresére a reintubáció rizikóját.¹⁶⁸ A mechanizmusra, miszerint a neostigmin muszkarinerg mellékhatásai vagy a nem megfelelő alkalmazásból adódó problémák álltak a jelenség hátterében a kutatók nem adtak magyarázatot.

2.2.2.2. Sugammadex

A sugammadex egy módosított γ -ciklodextrin molekula (Org 25969), amit arra terveztek, hogy megkösse az aminoszteroid szerkezetű izomrelaxáns molekulákat.¹⁶⁹ Azonban a szukcinilkolinnal, vagy benzilizokinolin szerkezetű izomrelaxánsokkal létrehozott neuromuszkuláris blokkok felfüggesztésére nem képes. A gyűrű formájú molekula központi része hidrofób, míg a külső pereme hidrofil, ami annak a nyolc oldalláncnak köszönhető, amit az eredeti ciklodextrin molekulához kapcsoltak. Minden oldallánc végén egy negatív töltésű karboxil csoport található, ami vonzza a relaxáns molekulák pozitív töltésű nitrogénjét. Ezzel párhuzamosan a ciklodextrin hidrofób közepe körbezárja a relaxáns molekulát.

A sugammadex 1:1 arányú komplexet képez az izomrelaxáns molekulákkal a plazmában, vagyis csökkenti a szabad NMBA molekulák koncentrációját a véráramban. A kialakuló koncentráció grádiens hatására az izomrelaxáns molekulák a neuromuszkuláris junctionból a plazmába vándorolnak, ahol a további sugammadex molekulák megkötik és ezzel semlegesítik őket. A sugammadex-izomrelaxáns komplexek a vesén keresztül ürülnek ki változatlan formában.

A sugammadexet eredetileg a rocuronium semlegesítésére tervezték. A molekuláris tömegeket figyelembe véve 1 mg rocuroniumot (610 kDa) 3,57 mg sugammadex (2178 kDa) köt meg.¹⁷⁰ Mint később kiderült a sugammadex még hatékonyabb a pipecuronium antagonizálásában,^{171,172} ugyanakkor némileg gyengébben köti a vecuronium és pancuronium molekulákat (pipecuronium > rocuronium > vecuronium > pancuronium). A sugammadex asszociációs állandója $161 \pm 28,1$; $15,1 \pm 1,9$; $8,8 \pm 0,4$; $6,0 \pm 0,2$ és $2,6 \pm 0,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ a pipecuronium, rocuronium, vecuronium, 3-OH-vecuronium (a vecuronium aktív metabolitja) és pancuronium molekulák iránt.* A vecuronium iránt mutatott kisebb affinitásnak köszönhetően, a vecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztéséhez, több idő kellhet, mintha rocuroniumot használtunk volna. Ezt azonban némileg ellensúlyozza, hogy a vecuronium potensebb izomrelaxáns, mint a rocuronium, vagyis ugyanolyan szintű neuromuszkuláris blokk létrehozásához kevesebb molekula szükséges. Herring metaanalízise alapján azonos szintű vecuronium blokk felfüggesztéséhez átlagosan 1,6 perccel több idő szükséges, mint a rocuroniumhoz.¹⁷³ Mindazonáltal a vecuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésében a sugammadex még mindig sokkal hatékonyabb, mint a neostigmin.^{173,174} Herring összefoglalója alapján mérsékelt szintű vecuronium blokk antagonizálásához sugammadex-szel 2,9 percre van szükség, míg neostigmin esetében ez 17,4 perc. Mély blokk függesztésére a megfelelő értékek 3,8 és 67,6 perc voltak.¹⁷³

A pipecuronium iránti rendkívül nagy affinitásnak köszönhetően (a sugammadex 10-szer nagyobb affinitást mutat a pipecuronium, mint a rocuronium iránt) mérsékelt szintű pipecuronium blokkot már 1 mg/kg sugammadex is hatékonyan felfüggeszt,¹⁷² míg 2 mg/kg sugammadex a mély pipecuronium blokkot ($\text{PTC} \leq 2$) is megbízhatóan, $1,73 \pm 1,03$ perc alatt felfüggeszti.¹⁷¹ A rendkívül stabil kötést az is bizonyítja, hogy a fenti vizsgálatokban a posztoperatív utánpótlás során a vizsgálatok nem észleltek rekurarizációt.

* <http://www.pmda.go.jp/files/000153538.pdf#page=2> (15. oldal, 3.(i).A.(1).1

A sugammadex erősen vízdékony molekula, a megoszlási térfogata az extracelluláris folyadék térfogatához közelít. Ennek kapcsán felvetődik a kérdés, hogy csökkenthető-e a sugammadex dózisa morbid obese betegeknek. A kérdés még egyelőre nyitott, egyes szerzők megfelelőnek tartják az ideális testtömegre kalkulált dózist,¹⁷⁵ mások ezt 40%-kal emelnék,⁷ míg van, ahol az aktuális testtömeggel számolnak.¹⁷⁶

A sugammadex gyengén metabolizálódik, a sugammadex-izomrelaxáns komplex változatlan formában csaknem kizárólag a vesén keresztül eliminálódik.¹⁷⁷ Az eliminációs féleletidő körülbelül 100 perc, vagyis a komplexek nagy része hozzávetőlegesen 8 óra alatt kiürül a szervezetből, normális vesefunkció esetén. Veseelégtelenségben a reverzálási idők csak enyhén megnyúlást mutatnak,¹⁷³ mindazonáltal végstádiumú veseelégtelenségben a sugammadex használata jelenleg nem engedélyezett.¹⁷³ Szükség esetén lehetőség van a sugammadex és a sugammadex-rocuronium komplex high flux membránon dialízissel történő eltávolítására.¹⁷⁸

A sugammadex nem befolyásolja az ACh mennyiségét, ezért nincsenek muszkarinerg mellékhatásai. Ledowski 2014-es vizsgálatában a sugammadexet kapott betegek körében alacsonyabb volt a posztoperatív hányinger és hányás előfordulása, mint a neostigminet kapott betegek között.¹⁷⁹ Az első vizsgálatokban^{180,181} felmerült arritmogén mellékhatást későbbi vizsgálatok nem igazolták, nem nyújtja meg a QT intervallumot, még nagy dózisban sem.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Esettanulmányokban azonban a sugammadex alkalmazását összefüggésbe hozták súlyos bradikardia és aszisztólia kialakulásával.^{185,186} Egy nemrégiben megjelent Cochrane metaanalízis szerint a sugammadex alkalmazása kedvezőbb, mint a neostigminé, mert gyorsabban és megbízhatóbban függeszti fel a neuromuszkuláris blokkot, kevesebb mellékhatással.¹⁸⁷ Schepens vizsgálatában neostigminnel és sugammadex-szel felfüggesztett neuromuszkuláris blokkot követően azonos TOF arányok mellett a sugammadexet kapott betegeknek magasabb rekeszizom EMG aktivitást regisztráltak, valamint magasabb artériás parciális oxigén nyomásokat és légzési térfogatokat mértek, mint neostigmin után. A kutatók feltételezése szerint a sugammadex hatékonyabban szabadítja fel az acetilkolin receptorokat, ez úton jobban elősegíti a rekeszizom funkciójának normalizálódását.¹⁸⁸

Az acetilkolinészteráz-inhibitorokkal ellentétben a sugammadex-szel végzett antagonizálást nem befolyásolja, hogy milyen altatószert kapott a beteg. Ugyanúgy hatékony propofol-ópiát intravénás anesztézia, mint inhalációs anesztézia után.¹⁸¹

A sugammadexnek mostanra jól megalapozott dozírozási sémája alakult ki a rocuronium blokk felfüggesztésére (3. ábra). Míg az acetilkolinészteráz-inhibitorok hatástalanságuk miatt

kontraindikáltak mély neuromuszkuláris blokkban, a sugammadex gyorsan (2-5 percen belül), megbízhatóan és mellékhatások nélkül képes minden szintű rocuroniummal létrehozott neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére a megfelelő dózisban alkalmazva. A sugammadex 16 mg/kg-os dózisban alkalmazható teljes neuromuszkuláris blokkban, a „can't-intubate-can't-ventilate” (CICV) szituációban.¹⁸⁹ Ebben a szcenárióban a teljes (TOFC 0, PTC 0) rocuronium blokk sugammadex-szel történő felfüggesztése 4-5 perccel kevesebb időt vesz igénybe, mint amennyi a szukcinilkolin blokk spontán visszatérési ideje.^{180,189} Azonban fontos szem előtt tartani, hogy a CICV szituációban nemcsak az izomrelaxáns, hanem az anesztetikum és ópiát légzés deprimáló hatásával is számolni kell. A megfelelő oxigenizáció fenntartásához pusztán a neuromuszkuláris blokk felfüggesztése nem elégséges, a hangsúly mindenekelőtt az átjárható légutak biztosításán és a légzéstámogatáson van.¹⁹⁰

Mély (TOFC 0, PTC ≥ 1) rocuronium blokk antagonizálására az ajánlott sugammadex dózis 4-8 mg/kg. A TOF ingerlésre adott első izomválasz (TOFC 1) visszatérését követően az ajánlott dózis 2 mg/kg.⁸ Munkacsoportunk korábbi vizsgálati eredményei alapján a negyedik izomválasz megjelenését követően (felületes rocuronium blokk) a sugammadex dózisa 1 mg/kg-ra csökkenthető.¹⁹¹

Fontos kiemelni, hogy a sugammadex alkalmazása sem jelent teljes megoldást a reziduális kurarizáció problémájára. Egyrészt mindenképpen ismerni kell az antagonizálni kívánt blokk mélységét, hogy a megfelelő sugammadex dózist alkalmazzuk. Kotake vizsgálatában 4,3% volt a PORNB előfordulása azoknál a betegeknél, akiknél sugammadex felfüggesztést alkalmaztak monitorozás nélkül.¹⁹² Emellett azonban ismertek az irodalomban olyan esetek is (bár csak elenyésző számban) ahol a sugammadex teljesen hatástalannak bizonyult,¹⁹³ lassan alakult ki a hatása,^{146,194-196} vagy alkalmazását követően rekurarizációt észleltek.^{174,197,198}

Az aminoszteroid izomrelaxánsok mellett a sugammadex más molekulák megkötésére is képes. A sugammadex affinitása az ösztrogén és progeszteron után a rocuroniumhoz képest 2-22%. Egy bólus sugammadex alkalmazása a fogamzásgátló tabletta egyszeri kihagyásának felel meg. Fontos, hogy a betegek erről tájékoztatva legyenek és a sugammadex alkalmazást követő egy hétig kiegészítő fogamzásgátlási eljárás alkalmazását kell javasolni.¹⁹⁹ Emellett javasolt a flucloxacillin adás elhalasztása 6 órával a sugammadex alkalmazást követően, hogy ne csökkenjen az antibiotikum hatása.²⁰⁰

Rahe-Meyer és munkatársainak vizsgálatában a sugammadex alkalmazása után 10 perccel 5,5%-os megnyúlást tapasztaltak az aktivált parciális tromboplastin időben és 3,0 %-os

megnyúlást a thrombin időben. Mindkét érték egy óra alatt normalizálódott. Azonban a vizsgált sebészeti betegek körében a sugammadex alkalmazásához nem társult megnövekedett vérzési hajlam.²⁰¹ Moon és munkacsoportja 992 élő donoros májtranszplantáció donorjaiban vizsgálta a vérzési hajlamot, közülük 383 kapott 4 mg/kg sugammadexet, 609 pyridostigmint. A sugammadexet kapott donorokban nem észleltek nagyobb vérvesztést, vagy nagyobb megnyúlást az aladási paraméterekben, ellenben rövidebb volt az anesztézia ideje és a kórházi tartózkodás.²⁰² Míg az előbbi study-k a sugammadex standard véraladási tesztekre gyakorolt hatását vizsgálták, Carron és mtsai. 2018-ban a 2 és 4 mg/kg sugammadex viszkoelasztikus tesztekre (rotációs thromboelasztometria, ROTEM) gyakorolt hatását tanulmányozták. A kutatók egyedül az INTEM aladási időben észleltek tranziens (<30 min), minimális (csak a kiindulási értéktől különböző, de még a normál referencia tartományon belül maradó), dózis dependens megnyúlást. A 60 betegnél nem észleltek vérzéses szövődményt.²⁰³

A sugammadex amerikai forgalomba hozatalát sokáig gátolta az anafilaxiás reakciótól való félelem.²⁰⁴ Míg Európában és Japánban már 2008-tól és 2010-től elérhető volt,²⁰⁵ az Egyesült Államokban csak 2017-ben engedélyezték a használatát. A kérdést továbbra is élénk érdeklődés övezi. Egy 2017-ben megjelent japán adatbázis vizsgálat a sugammadex-anafilaxia gyakoriságát 0,039%-ra (95% CI 0,018-0,084%) becsülte, ami nagyjából megfelel a szukcinilkolin (0,048%) és rocuronium (0,04%) anafilaxia előfordulásának.²⁰⁶ Egy 2020-as, szintén japán retrospektív felmérés 0,02%-os (95% CI 0,007-0,044%) anafilaxia előfordulást talált.²⁰⁷ Mindazonáltal Japánban a perioperatív anafilaxiás esetek legnagyobb számban a sugammadexhez köthetők és a gyakori használat miatt az előfordulása várhatóan még tovább fog nőni a következő években.²⁰⁸ Feltételezések szerint a betegek előzetes szenzitizációjának hátterében az élelmiszerekben, kozmetikumokban és egyéb gyógyszerekben megtalálható egyéb ciklodextrin molekulák állnak.²⁰⁹ A legtöbb esetben már az első sugammadex expozíció alkalmával kialakul az allergiás reakció. Az esetek többségében az allergiás reakció a gyógyszer beadását követően 5 percen belül kialakul, jellemzően súlyos hipotenzióval, tachikardiával, bronchospazmussal és urtikáriával jelentkezik.²⁰⁹ Míg az anafilaxiás reakció kialakulása általában nem dózis függő, a sugammadex anafilaxia gyakrabban jelentkezik nagyobb dózis (16 mg/kg) alkalmazásakor. Az allergiás reakció pontos mechanizmusa még ma sem tisztázott.^{183,208,210} Mindezek mellett érdekes adat, hogy a sugammadexet több esetben sikerrel alkalmazták rocuronium kiváltotta anafilaxia és bronchospazmus kezelésére.²¹¹⁻²¹³

2.2.2.3. Potenciális jövőbeli felfüggesztő szerek - Calabadionok

A calabadionok a sugammadexhez hasonlóan az izomrelaxánsok megkötésére tervezett konténer molekulák. Azonban a sugammadex-szel ellentétben nemcsak a szteroid-szerkezetű, hanem a benzilizokinolin-szerkezetű izomrelaxánsokat is megkötik.^{214,215}

Az első képviselő, a calabadion-1 90 mg/kg dózisban 1-2 percen belül képes volt reverzálni a rocuroniummal és cisatracuriummal létrehozott neuromuszkuláris blokkot.²¹⁴⁻²¹⁶ Ennek ellenére a calabadion-1 affinitása kisebb a rocuronium iránt, mint a sugammadexé.⁷

A calabadion-2 ezzel szemben 89-szer nagyobb affinitást mutat a rocuronium iránt, mint a sugammadex²¹⁴⁻²¹⁶ és állatkísérletes modellben a cisatracurium iránt is igen magas volt az affinitása, míg a szukcinil-kolin biztonsággal alkalmazható calabadionnal végzett felfüggesztést követően is.²¹⁵ A calabadion-2 tehát még gyorsabban is kisebb mennyiségben képes a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére, mint a calabadion-1. A calabadion-2 azonban nem mondható specifikusnak az izomrelaxánsokra. Állatkísérletes modellben a calabadion-2 a ketamin és etomidát molekulákat is megkötötte.²¹⁶

A sugammadex-hez hasonlóan az izomrelaxáns-calabadion komplex is a vesén keresztül eliminálódik változatlan formában.

Humán vizsgálati eredmények a calabadionok biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban egyelőre nem állnak rendelkezésre.

2.3. A NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK MONITOROZÁSA

2.3.1. KLINIKAI TESZTEK

Egy ideális világban rendelkezésünkre állnának, olyan egyszerű klinikai vizsgáló módszerek, melyekkel már az extubáció előtt, a még altatott betegeknél teljes biztonsággal meg tudjuk mondani, hogy fennáll-e maradék izomrelaxáns hatás vagy nem. Ilyen fizikális vizsgáló eljárás azonban nem létezik. A közvélemény sajnos mind a mai napig ilyen ideális vizsgáló módszernek tekinti az 5 másodperces fejemelési, kéz szorítási, nyelv nyújtási és spatula harapási teszteket. Naguib 2010-es felmérésében az amerikai aneszteziológusok 68,2 %-a tartotta a klinikai teszteket megbízhatónak.⁴ Mindezt annak ellenére, hogy mára számos vizsgálat igazolta, hogy ezek a fizikális tesztek megbízhatatlanok a reziduális relaxáns hatás megítélésére szempontjából. A több évtizedes rossz berögződéseket azonban igen nehéznek tűnik felülrni.

1961-ben Dam a műtétet követő légzési elégtelenség leggyakoribb okaként az izomrelaxánsokat említette és az izomerő visszatérésének vizsgálatára a fej megemelése

képességének vizsgálatát javasolta a műtétek végén. Tapasztalatai alapján azoknál a betegeknél, akik meg tudták emelni és tartani a fejüket a műtét végén, nem alakult ki rekurarizáció.²¹⁷ Ali vizsgálatai alapján azon betegeknél, akik a műtét végén legalább 3 másodpercre meg tudták emelni a fejüket, a TOF arány már visszatért a 0,6-os értékre.²¹⁸

Azonban Viby-Mogensen 1979-ben megmutatta, hogy a fejemelési teszt nem alkalmas a maradék izomrelaxáns hatás kizárására. A posztoperatív örzőben végzett vizsgálatában alacsony TOF értékkel (0,4) rendelkező betegek is képesek voltak a fejük megemelésére, ugyanakkor voltak betegek, akik teljes visszatérést (TOF = 1,0) követően sem hajtották végre a feladatot.²¹⁹ Pedersen műtéten átesett betegeken végzett vizsgálatában 19-ből 16 beteg volt képes 5 másodpercre megtartani a fejét 0,5-ös TOF arány mellett.²²⁰ Kopman későbbi, önkénteseken végzett vizsgálata alapján az 5 másodperces fejemelési képességhez még mindig csak 0,6-os átlagos TOF arány volt szükséges, de egyes önkéntesek már 0,48-as TOF arány elérésénél is képesek voltak a feladatot végrehajtani.²²¹ Eikermannék önkéntes vizsgálatában $0,5 \pm 0,16$ -os TOFR-nál 12-ből 11-önkéntes volt képes 5 másodpercre megtartani a fejét, ugyanakkor a légzésfunkciójuk és nyelési képességük elmaradt a kiinduló értéktől és 12-ből 8 esetben felső légúti obstrukció jelei mutatkoztak.²²²

A spatula harapási tesztet (a nemzetközi irodalomban „tongue depressor test”) tartják az egyik legprediktívebbnek a klinikai tesztek közül, mivel az izomrelaxánsokra legérzékenyebb száj és garatizmok funkcióját vizsgálja. A betegnek egy spatulát kell a metsző fogai között megtartani, miközben a vizsgáló megpróbálja azt kihúzni a fogai közül. Kopman önkéntes vizsgálatában legalább 0,68-as TOF arány elérése után voltak képesek az önkéntesek a feladat végrehajtására, azonban átlagosan 0,86-os TOF arány volt ehhez szükséges.²²¹ Azonban ennek a tesztnek nagy problémája, hogy csak extubálás után lehet elvégezni, és a betegnek kellően ébernek kell lennie, hogy végre tudja hajtani a feladatot. A biztonságos extubáció időpontjának megítélésében nem nyújt segítséget.

Cammu és mtsai 2006-ban 640 műtét után lévő beteg körében vizsgálták a reziduális kurarizáció előfordulását, ugyanakkor vizsgálták a különböző klinikai tesztek megbízhatóságát is. Az alábbi táblázatból kitűnik, hogy az összes klinikai vizsgáló eljárás igen alacsony szenzitivitást mutatott és a fizikális vizsgálat megbízhatóságát a tesztek kombinálása sem javította jelentősen.²²³

Összességében elmondható, hogy a klinikai tesztek kevésbé érzékenyek, ugyanakkor a specificitásukat jelentősen befolyásolja a betegek tudatállapota (pl. maradék benzodiazepin,

ópiát és anesztetikum hatás) és kooperációs képessége (pl. posztoperatív fájdalom). Mindezeknek köszönhetően a fizikális vizsgáló eljárások alkalmatlanok az izomrelaxáció mértékének megítélésére és a maradék izomrelaxáns hatás kizárására.

	Szenzitivitás	Specificitás	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
Mosolygás	0,29	0,8	0,47	0,64
Nyelés	0,21	0,85	0,47	0,63
Beszéd	0,29	0,8	0,47	0,64
Általános gyengeség érzés	0,35	0,78	0,51	0,66
5 mp-es fejemelé	0,19	0,88	0,51	0,64
5 mp-es lábemelé	0,25	0,84	0,5	0,64
5 mp-es kézszorítás	0,18	0,89	0,51	0,63
Spatula harapási teszt	0,22	0,88	0,52	0,64

2. táblázat - Klinikai tesztek összehasonlítása²²³

2.3.2. MŰSZERES VIZSGÁLÓ ELJÁRÁSOK

A neuromuszkuláris funkció vizsgáló eszközeinek közös jellemzője, hogy egy perifériás ideget elektromosan ingerlünk, majd a beidegzett izom összehúzódását vizsgáljuk. A kiváltott izomösszehúzódás erejének vizsgálata történhet vizuális vagy taktilis úton, a klinikus szubjektív megítélése szerint. Azonban lényegesen pontosabb és megbízhatóbb, ha az izomválasz kiértékelése műszeresen, objektív módon történik.

2.3.2.1. Általános kautélák

Bár a klinikusok számára sokszor kellemetlen és fölöslegesnek tűnik, de számos kautéla van, amit minden műszeres neuromuszkuláris monitorozás során be kell tartani a megbízható eredmények érdekében.

1) Bőr előkészítése és az elektródák helyes felhelyezése

Az alkoholos abrázió célja a bőrfelszíni zsírréteg és az elhalt hámréteg eltávolítása. Ez megkönnyíti az elektróda zselé penetrációját is a bőr rétegei közé, ami elengedhetetlen a bőr és a szövetek elektromos impedanciájának csökkentéséhez és az elektromos jelek nagyságának növeléséhez.^{49,224,225}

A neuromuszkuláris monitorozás korai érájában beszámoltak arról, hogy a tartós ideingerlés égési sérüléseket okozott az ingerlés helyén.²²⁶ Ekkoriban a vizsgálatok még olyan idegstimulátorokkal történtek, melyek fém gömbelelektrodákat használtak, sokszor elektróda zselé nélkül. Kopman, majd Pue publikálta először, hogy egyszer használatos elektrokardiográfiás (EKG) elektródák használatával biztonságosan végezhető a neuromuszkuláris monitorozás.^{227,228} Gyakorlatilag minden, jelenleg forgalomban lévő neuromuszkuláris monitor Ag/AgCl₂ alapú EKG elektródákat alkalmaz az ideg stimulációjához. Elektromiográfia során (ld. a későbbiekben), amikor az izom elektromos tevékenységét vizsgáljuk még nagyobb figyelmet kell fordítani a bőr megfelelő előkészítésére, mert a millivolt (mV) nagyságrendű izom akciós potenciálokat is ugyanilyen elektródákon keresztül gyűjtjük. Jung és munkatársai 2016-ban megjelent tanulmányukban két neuromuszkuláris monitor alkalmazhatóságát vizsgálták gyerekekben.²²⁹ Az elektromiográfiás készülékkel 48-ból 17 esetben nem sikerült elsőre kalibrálni a készüléket. Ennek okaként 12 esetben a magas bőr impedanciát jelölték meg.

Fontos az elektródák kontakt felületének ismerete. Túl nagy ingerlő felület esetén, az ingeráram diszperziója miatt előfordulhat, hogy az nem penetrál kellő mélységbe és nem éri el az ideget.²³⁰ A kis felület az érzékelő elektródák esetén jelenthet problémát, mert megnöveli az impedanciát, ami rontja az elektromos jelek minőségét.²³¹ A neuromuszkuláris monitorozáshoz használt EKG elektródák ideális átmérője 7-11 mm.²³⁰ Amennyiben a kontakt felszín területe megegyezik, az elektródák kontakt felületének formája (négyzet vagy kör) nem befolyásolja a méréseket.^{231,232}

Fontos az ingerlő elektródák egymástól való távolsága is, az ajánlások 3-6 cm,^{49,230} illetve 4-5 cm⁸ távolságot írnak elő az optimális ingerlési mélység eléréséhez.

Minden neuromuszkuláris monitornál a pozitív (anód) stimuláló elektróda kerül proximális pozícióba, a negatív (katód) pedig disztálisan. Brull és Silverman vizsgálatai alapján ezzel az elrendezéssel érhetőek el és a legmagasabb CMAP amplitúdók.²³³ A magyarázat feltételezhetően az, hogy így a negatív elektróda, ami alatt koncentráltabban halad át a depolarizáló áram, közelebb esik az effektor szervhez, így hatékonyabb ideg ingerlés érhető el. A hatékonyabb

ingerlés egyik kedvező velejárója lehet, hogy kisebb áramerősség szükséges a szupramaximális stimuláláshoz, ami éber betegek vizsgálatánál kisebb diszkomfortot jelent.²³³

A neuromuszkuláris blokk monitorozására használt EMG készülékek monopoláris elektróda elrendezést használnak. Ez azt jelenti, hogy az aktív érzékelő elektróda (G1) az izomhas fölött helyezkedik el; a referencia elektróda (G2) egy elektromosan semleges helyre kerül, pl. az ín-csont találkozásához. A föld elektróda általában a stimuláló elektródák és az aktív elektróda közé kerül.²³¹

Abban az esetben, ha az idegingerlési pont túl közel esik az izomhoz és nagy áramerősséggel történik az ingerlés, előfordulhat, hogy közvetlenül (a NMJ kihagyásával) az izmot stimuláljuk. Ezt hívjuk direkt izom stimulációnak (DMS), ami klinikailag apró izomrángások formájában jelentkezik még akkor is, amikor mély neuromuszkuláris blokk áll fenn. Alacsonyabb áramerősség (≤ 40 mA) és impulzus szélesség ($\leq 0,2$ msec) alkalmazásakor kisebb a DMS előfordulásának valószínűsége,²³⁰ azonban ez nem biztos, hogy elég a szupramaximális ingerléshez, ami szintén követelmény. Ezért is javasolt olyan monitorozási helyszínt választani, ahol megfelelően nagy távolság tartható az ingerlési és érzékelési helyek között (pl. a musculus adductor pollicis vizsgálhatjuk a nervus ulnaris ingerlésével a csuklótól proximálisan). A mimikai izmok esetében, a kicsi távolság miatt nagyobb a DMS előfordulásának valószínűsége.⁸

2) A szupramaximális áramerősség meghatározása és a készülékek kalibrálása

Ahhoz, hogy a készülékek megbízhatóan tudjanak üzemelni, és ne ingadozzanak a mérési eredmények, a neuromuszkuláris monitorokat kalibrálni szükséges az altatás megkezdésekor (amikor a beteg már alszik, de még nem kapott izomrelaxáns). A cél ilyenkor, hogy meghatározzuk azt a kiindulási állapotot, amihez a készülék beállítja a műtét során alkalmazott jelerősítés mértékét, és az ideális (szupramaximális) áramerősséget, illetve ez lesz az az állapot, amit a narkózis végén az extubáció előtt ismét el kell érünk.

Alacsony intenzitású stimulálás során az idegszálaknak és ezeken keresztül az izomrostoknak csak egy részét hozzuk ingerületbe. Az ingeráram erősségének növelésével az idegszálak egyre nagyobb részét tudjuk stimulálni, mígnem minden idegszál és beidegzett izomrost depolarizálódik. Maximális áramerősségnek (I_{max}) azt nevezzük, amikor az ingerlő áram erősségét tovább emelve már nem vagyunk képesek több idegszál és ezen keresztül több izomrost aktiválására. A neuromuszkuláris monitorozásról szóló ajánlások az intraoperatív monitorozáshoz a szupramaximális áramerősség alkalmazását írják elő,^{8,230} ami a maximális

áramerősséget 10-30%-kal meghaladó érték.^{8,69,230} A neuromuszkuláris funkció intraoperatív monitorozása során azért fontos a méréseket szupramaximális áramerősséggel végezni, hogy biztosak lehessünk benne, hogy a műtét során mért változások biztosan az izomrelaxáns hatásának tulajdoníthatók, és nem az ingerlési feltételek megváltozásának (pl. bőr vezető képességének megváltozása) köszönhetők.^{8,230} Paulus és Kopman vizsgálatai alapján felnőttekben az az áramerősség, ami már képes izomkontráció kiváltására 5-25 mA.⁶⁹ Szupramaximális ingerléshez viszont 30-60 mA szükséges.^{69,234}

Ugyanakkor egy amerikai munkacsoport több vizsgálaton keresztül tanulmányozta a szubmaximális áramerősséggel végzett monitorozás megbízhatóságát és szükségességét, főként annak tisztázására, hogy a posztoperatív őrzőben, a már éber betegeknek is indokolt-e a magas áramerősségek alkalmazása. Két vizsgálatban igazolták, hogy az ingeráram erősségének növelésével párhuzamosan nő az önkéntesek és betegek diszkomfort érzése (vizuális analóg skálán a pontszámok nagysága).^{234,235} Az 50 mA-es ingerlést az önkéntesek általában már igen kellemetlennek értékelték (11 pontos VAS skálán 5-7 közötti pontot adtak rá). Nagyobb fájdalom mellett, a betegek nagyobb eséllyel tesznek elhárító mozdulatot, ennek köszönhetően nőhet a mozgási artefaktumok előfordulása, ami megghiúsíthatja a méréseket. A szerzők ezért is, és a betegkomfort növelése érdekében, az éber betegek vizsgálatára kisebb áramerősségek használatát (20-30 mA) javasolják.^{234,235}

A mérések megbízhatóságát tekintve, éber betegek monitorozásakor a 20 és 30 mA-rel végzett ingerlések nagyon jó korrelációt mutattak az 50 mA-rel végzett mérésekkel ($r^2=0,897$ és $r^2=0,952$).²³⁴ Altatott betegeknek azonban, feltehetően az inhalációs anesztetikum izomlazító hatása miatt, a 20 mA-es áramerősség nem minden esetben volt elégséges a megfelelő izomválasz kiváltására. A szerzők ezért éber betegek vizsgálatához alacsony áramerősség használatát, altatott betegek vizsgálatához a szupramaximális áramerősség használatát javasolták.²³⁴

Ugyanakkor, ugyanez a munkacsoport egy 1992-es vizsgálatában altatott betegek akceleromiográfiás vizsgálatához is alacsony áramerősség alkalmazását javasolta. Ebben a vizsgálatban úgy találták, hogy a küszöb áramot 10 mA-rel meghaladó áramerősség alkalmazásakor a mérések már megfelelő reprodukálhatóságot mutatnak.²³⁶ Ez annak köszönhető, hogy a TOF ingerlésben elméletileg nincs jelentősége, hogy mekkora volt a kiindulási izomválasz, mivel nem ehhez viszonyítjuk a visszatérés során mért válaszokat.

Helbo-Hansen és munkacsoportja ugyanebben az évben a küszöb áramot 25 mA-rel meghaladó ingeráram erősséget találta megbízhatónak és javasolta éber betegek vizsgálatára.²³⁷

Mindettől függetlenül, a jelenlegi konszenzus ajánlások, altatott betegeken továbbra is a szupramaximális ingerlést írják elő^{8,230} A posztoperatív időszakban, éber betegeken végzett mérésekkel kapcsolatban azonban jelenleg nem áll rendelkezésünkre ajánlás, hogy milyen áramerősséggel történjen a mérés.

3) Normotermia biztosítása

A hipotermiának számos élettani hatása van, mely az elektrofiziológiai méréseket is befolyásolja. Ezek közül legfontosabb, hogy a csökken az idegek és izomrostok ingerület vezetési sebessége. Ezért (is) fontos a műtétek során a mag és köpeny hőmérséklet monitorozása és lehetőség szerint a normotermia biztosítása. A pontos elektrofiziológiai mérésekhez a centrális hőmérsékletnek 35 °C, a perifériás (bőr) hőmérsékletnek 32 °C felett kell lennie.²³⁰ A hipotermia hatásait a különböző mérési modalitásokra a vonatkozó fejezetekben részletezem.

2.3.2.2 Ingerlési mintázatok

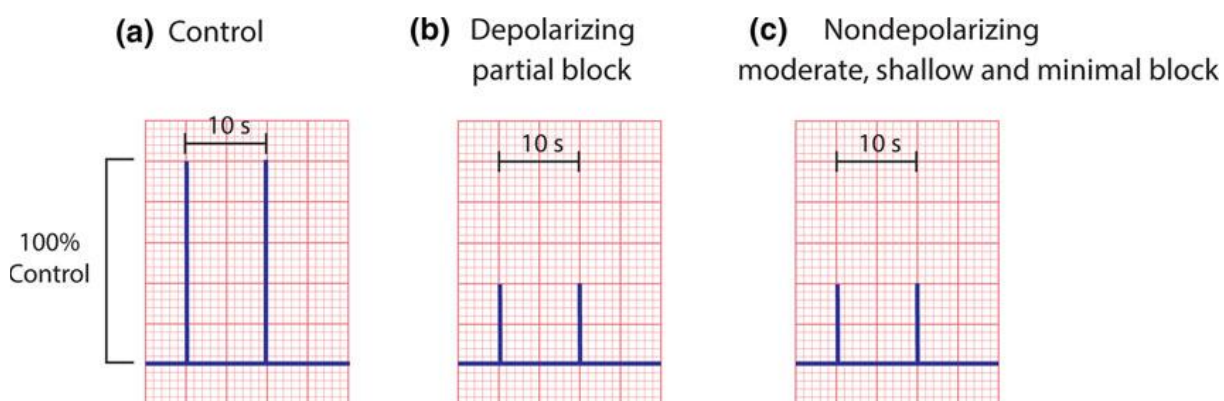
A különböző (szubjektív és objektív) monitorozási eljárások megegyeznek abban, hogy ugyanolyan idegingerlési mintázatokat alkalmaznak. A különbséget az izomválasz kiértékelésnek módja jelenti. A következőkben ezeket az ingerlési mintázatokat kívánom bemutatni.

- Single Twitch – Egyes ingerlés

Single twitch ingerlés során 0,2-0,3 msec széles impulzusokkal stimuláljuk az ideget 0,1-10 Hz frekvenciával (4. ábra). Minden impulzusra az izom egy-egy összerándulással reagál, ezt nevezzük twitch-nek. Ahogy azt a korábbiakban leírtam, alacsonyabb áramerősségű stimulálással kisebb, magasabb áramerősséggel nagyobb izomválasz váltható ki. Napjainkban a single twitch ingerlést már csak a készülékek kalibrálása során alkalmazzuk a szupramaximális áramerősség kititrálásához, illetve farmakológiai vizsgálatokban a relaxánsok potenciáljának (dózis-hatás görbéjének) meghatározásához.⁸ A ST ingerlés nem képes a depolarizáló és nem depolarizáló neuromuszkuláris blokk elkülönítésére.

Az 1970-es évek óta ismert, hogy a ST ingerlés frekvenciája befolyásolja a neuromuszkuláris blokk mélységének megítélését.^{238,239} Ali és munkatársai kimutatták, hogy 0,1 Hz helyett 1 Hz frekvenciájú stimulálást alkalmazva szignifikánsan csökken a kuráre effektív dózisa, kevesebb

gyógyszer szükséges a hatásbeálláshoz; valamint gyorsabbnak mutatkozik a blokk megszűnése.²⁴⁰ Másként megfogalmazva, magasabb frekvenciájú ST ingerlés önmagában is fáradást okoz, ezért alkalmazásakor túlbecsülhetjük a neuromuszkuláris blokk mértékét. A későbbiekben Eikermann és munkatársai is hasonló megfigyeléseket tettek. Két alacsony frekvenciájú (0,1 és 0,15 Hz) ST ingerlést hasonlítottak össze két nem depolarizáló izomrelaxáns hatásbeállási profiljának mérésekor. Mindkét gyógyszer esetében, ha a magasabb frekvenciával történt a monitorozás, a neuromuszkuláris blokk hamarabb kialakult. Ez a munkacsoport is a 0,1 Hz-es ST ingerlés alkalmazását javasolta, ha gyógyszer hatásbeállási vizsgálatot végzünk.²⁴¹

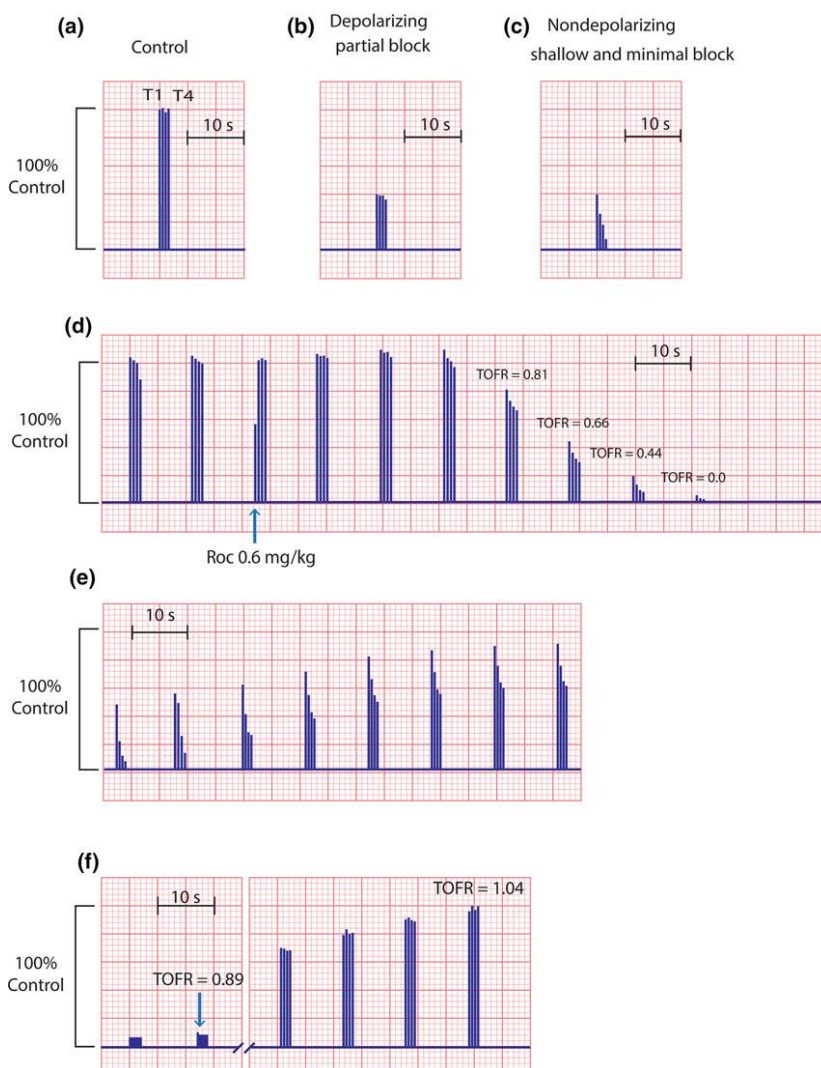


4. ábra - 0,1 Hz-es Single Twitch ingerlés⁸

- Train-of-Four

A napjainkban leggyakrabban alkalmazott train-of-four (TOF) ingerlést Ali és Gray vezette be 1970-ben.²³⁸ Négy darab szupramaximális inger követi egymást 2 Hz frekvenciával. Az egyes ingerek impulzus szélessége 0,2-0,3 msec. Két négyes ingercsomag között 15-20 másodperc kivárás van (5. ábra), hogy a következő ingerlések ne válthassanak ki facilitációt.^{7,8} A fázis II-es típusú, vagyis „fade” jelenséget mutató neuromuszkuláris blokk mértékét a TOF számok (TOF count = TOFC) és TOF arányok (TOF ratio = TOFR) segítségével határozzuk meg. A TOF számot az adja meg, hogy a négy ingerlésre hány izomválaszt kapunk: 1-2-3-4. Amennyiben a négyes ingerlésre négy izomválaszt kapunk, akkor meghatározható az első és utolsó izomválasz nagyságának arány (TOFR = T4/T1). Amennyiben nincs izomrelaxáns hatás, a T4/T1 arány 100%-hoz, vagyis 1,0-hoz közelít. Amennyiben nem depolarizáló izomrelaxánst kap a beteg, először a TOF arány kezd el csökkenni (<100%), majd sorban eltűnik a negyedik (TOFC 3), harmadik (TOFC 2), második (TOFC 1) és az első izomválasz is (TOFC 0). Az izomrelaxáns hatás múlásával a jelenség fordított sorrendben zajlik le, először 1, majd 2-3-4 izomválasz tér vissza. Majd, ha visszatért a 4 izomválasz, az utolsó nagysága fokozatosan

közelíteni fogja az első izomválasz nagyságát. A TOF monitorozás segítségével tehát megállapítható, hogy mély (TOFC 0), mérsékelt (TOFC 1-3), sekély (TOFC 4, TOFR $\leq 40\%$), minimális (TOFR 40-90%) blokk áll fenn a betegnél, vagy megtörtént a visszatérés (TOFR $>90\%$) (3. ábra). Fontos megemlíteni, hogy a TOF monitorozás nem alkalmas a mély neuromuszkuláris blokk további kategorizálására (erre a post tetanic count elemzése nyújt lehetőséget, ld. később). Emellett, mivel a depolarizáló izomrelaxáns nem okoz fade jelenséget, ezért a fázis I blokk kialakulása során a TOF arány mindaddig 100% marad, amíg ki nem alakul a blokk, ekkor a TOFC 0 lesz.²⁴²



5. ábra - Train-of-Four ingerlés⁸

A TOF arány és a posztzinaptikus nAChR-ok blokkoltsági szintjének kapcsolata jól ismert (3. táblázat). Ahogy azt az első fejezetben leírtam, a posztzinaptikus receptorok $\approx 70\%$ -a már / még blokkolt lehet, amikor a TOF arányok még mindig 100%-ot mutatnak. Ezt hívjuk a „safety

marginnak”.^{12,13} A receptorok 70-75%-os blokkolását követően kezd el csökkenni a TOF arány. A receptorok 75-80%-nak blokkolása után eltűnik a negyedik izomválasz (TOFC 3). TOFC 2-es blokkhoz a receptorok 80-85%-nak, TOFC 1 blokkhoz a receptorok 85-90%-nal blokkolása szükséges. A receptorok több, mint 95%-nak gátlásakor a TOF ingerlésre nem kapunk izomválaszt (TOFC 0).⁷

Posztszinaptikus nAChR-ok blokkolt hányada (%)	T1 nagysága a kontrollhoz képest (%)	TOFR / TOFC
100	0	TOFC 0
90 – 95	0	TOFC 0
85 – 90	10	TOFC 1
	20	TOFC 2
80 – 85	25	TOFC 3
	80 – 90	TOFR 0,6 - 0,7
	95	TOFR 0,7 - 0,75
70 – 75	100	TOFR 0,75 – 1,0
	100	TOFR 0,9 - 1,0
50	100	1,0
25	100	1,0

3. táblázat - A posztszinaptikus nAChR-ok blokkoltságának, a T1 és TOF értékekkel mutatott összefüggése⁷

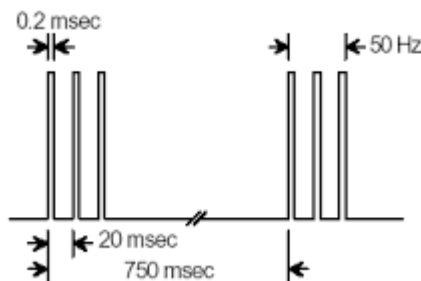
nAChR = nikotinos acetilkolin receptor, T1 = első ingerlésre adott izomválasz; TOFR = train-of-four arány; TOFC = train-of-four szám

A TOF monitorozás bevezetése számos előnyös tulajdonságot kínált a korábban alkalmazott ST monitorozással szemben. Mint ahogy az a fenti 3. táblázatból is látszik, pontosabb becslését teszi lehetővé a receptorok blokkoltságának, különösen a felszínes blokkoknál. Emellett a TOF mérések mindig önmaguk kontrolljaként is szolgálnak. Míg a ST monitorozás csak szupramaximális áramerősséggel végezhető, a TOF monitorozás kisebb áramerősségekkel is megengedett bizonyos esetekben (pl. éber betegeknél), mivel a mérések reprodukálhatósága még ekkor is kielégítő.^{234-237,243} Ez különösen alkalmassá teszi a műtéten átesett, már éber betegek vizsgálatára a posztoperatív őrzőben.

- Double Burst ingerlés

A double burst stimulálást (DBS) 1989-ben írta le először Engbaek és munkatársai.²⁴⁴ A céljuk egy olyan ingerlési eljárás kidolgozása volt, mely megkönnyíti az idegstimulátorokkal kiváltott izomösszehúzódások taktilis kiértékelését. A DBS két rövid 50 Hz-es tetanizáló ingerből áll. A két ingercsomag egymástól 750 msec távolságra van. Kétféle DBS ingerlés létezik. A DBS_{3,3}-

ban mindkét tetanizáló ingercsomag 3-3 ingerlésből áll. A DBS_{3,2}-ben az első ingercsomag 3, a második 2 ingerlést tartalmaz (6. ábra). Mivel mini tetanizáló ingerlésről van szó, az egymást követő DBS ingerlések között 20 másodperc a kivárási idő szükséges.



6. ábra - Double Burst_{3,3} ingerlés

Drenck vizsgálatában a DBS_{3,3} ingerlés hatékonyabbnak mutatkozott a fáradás kimutatásában, mint amikor a vizsgálók a TOF ingerlés taktilis értékelésével próbálták megítélni a blokk mélységét. DBS_{3,3} ingerléssel 0,6-os elektromiográfiás TOF arányig lehetett megállapítani, hogy van-e fáradás, TOF ingerléssel csak 0,4-es arányig.²⁴⁵

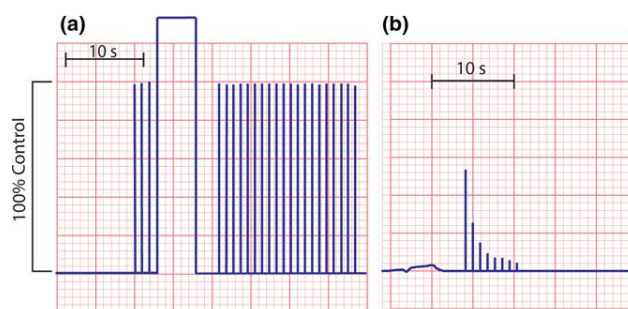
Saitoh vizsgálatában a DBS_{3,2} ingerlés hatékonyabb volt a fáradás kimutatására a felületesebb blokkok esetén (TOFR >0,7), azonban több volt az álpozitív eset is.²⁴⁶ Ueda is hatékonyabbnak találta a DBS_{3,2} ingerlést a DBS_{3,3}-mal szemben.²⁴⁷ Samet eredményei szerint a DBS mérések szenzitivitása, hogy kimutassa a fáradást 29%, specificitása 100%, negatív prediktív értéke 29% és pozitív prediktív értéke 100%.²⁴⁸ Vagyis, ha DBS ingerlés során fáradást észlelünk, akkor biztos, hogy még fennáll a reziduális neuromuszkuláris blokk, de ha nem érzünk fáradást, akkor nem lehet semmit se kijelenteni.^{248,249}

Conelly és mtsai. önkénteseken vizsgálták a DBS_{3,2}, DBS_{3,3} és TOF ingerléssel végzett stimulálások kellemetlenségének mértékét, hogy megtudják, éber betegek vizsgálatára melyik a legoptimálisabb eljárás. Mindkét DBS ingerlési forma, minden áramerősségen (20-30 és 50 mA) kellemetlenebbnek bizonyult, mint az ugyanolyan intenzitással végzett TOF stimuláció. A szerzők tehát elsősorban a TOF ingerlés alkalmazását javasolták éber betegek posztoperatív vizsgálatára.²³⁵

A DBS ingerlés a jelenlegi klinikai gyakorlatban kevésbé terjedt el és szakértők nem is promóválják. Ennek legfőbb oka, hogy kvantitatív monitorozási formában a DBS ingerlés nem elérhető. Azok a készülékek, amelyek képesek DBS ingerlésre, csak az ingerlést adják le, a fáradás kvantitatív mérésére nem képesek.

- Tetanizáló ingerlés

A tetanizáló ingerlést Tassonyi Professzor Úr alkalmazta először a neuromuszkuláris blokk monitorozására és a safety margin mérésére 1975-ben.²⁵⁰ A neuromuszkuláris blokk monitorozására a 30 Hz frekvenciájú ingerlést, a safety margin mérésére a 200 Hz frekvenciájú ingerlést javasolta. Míg a TOF ingerléssel a safety margin csak 75%-os blokkoltságig vizsgálható, tetanizáló ingerlés segítségével, excesszív mennyiségű ACh felszabadításán keresztül, a safety margin mélyebb régiói is megítélhetővé válnak. Waude 1971-es állatmodelljei¹¹ nyomán végzett humán vizsgálatai alapján Tassonyi Professzor Úr úgy találta, hogy ha nem észlelhető fáradás 30 Hz-es tetanizáló ingerléskor, a receptorok 25-30%-a már felszabadult a gátlás alól. Ha 200 Hz-es tetanizálásra sem tapasztalunk fáradást, akkor a receptorok 60-70%-a szabadult már fel.²⁵⁰ Az eljárás bevezetésének célja a neuromuszkuláris blokk pontosabb szubjektív megítélésének elősegítése volt. Ugyanis egy hosszú izomkontrakcióban kialakuló fáradást a vizsgálok könnyebben érzékelik, mint az alacsony frekvenciával jelentkező izomválaszok különbségét (7. ábra). Minél nagyobb az ingerlés frekvenciája, annál nagyobb a fáradás jelenség.²⁵¹ A 30 Hz-nél alacsonyabb frekvenciájú repetitív ingerlésre az izmok gyors, egyes összehúzódásokkal válaszolnak. 30 Hz felett, az összehúzódások összeolvadnak, kitartott kontrakcióként jelennek meg, melyek ereje állandó, fiziológias körülmények között (ha nem áll fenn részleges neuromuszkuláris blokk), nem tapasztalható fáradás. A maximális akaratlagos izomkontrakció frekvenciája körülbelül 60 Hz. Az ennél magasabb frekvenciával (100-200 Hz) végzett ingerlés szuprafiziológiásnak tekinthető és akkor is képes fáradás kiváltására, ha nem áll fenn neuromuszkuláris blokk.^{9,252,253}



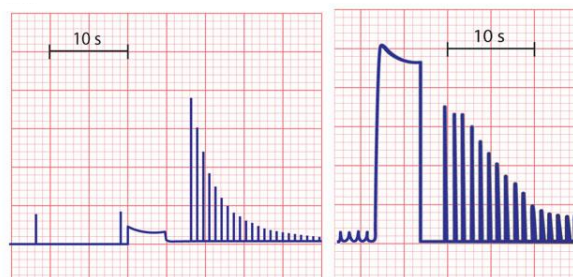
7. ábra - Tetániás ingerlés⁸

Bár a tetániás ingerléssel végzett mechanomiográfiás monitorozás érzékeny vizsgáló eljárás volt a korábbiakban,^{254,255} a modern kvantitatív monitorokban ez az ingerlési mód önmagában nem elérhető, csak a „post tetanic count” vizsgálat részeként (ld. a következő szakaszban). A szubjektív vizsgálathoz a jelenlegi klinikai gyakorlatban elérhető monitorok az 5 másodperces 50 vagy 100 Hz-es ingerlést használják. Mivel a tetanizáló ingerlés fájdalmas, ezért csak altatott betegek vizsgálatára használható.^{8,235,256} Mindemellett fontos tudni, hogy a szubjektív

vizsgáló módszerek között az 50 Hz-es ingerlésnek az egyik legalacsonyabb az érzékenysége a fáradás kimutatás szempontjából. Capron vizsgálatában a mechanomiográfiás $0,31 \pm 0,15$ -ös TOF határtól a vizsgálók nem tudták a fáradást megítélni 50 Hz-es tetanizáló ingerléssel. 100 Hz-es tetanizálással ez a határ $0,88 \pm 0,18$ -ra volt kitolható.²⁴⁹

- Post Tetanic Count

A post tetániás ingerlést (Post Tetanic Count = PTC) Viby Mogensen írta le először 1981-ben.²⁵⁷ A post tetániás potenciáció jelenségét használja ki, és lehetőséget ad a mély neuromuszkuláris blokk (TOF ingerlésre nincs izomválasz, TOFC=0) további osztályozására. Az 5 másodperces tetanizáló ingerlés következtében ugyanis annyi ACh szabadul fel, hogy ha már megindult az izomrelaxáns molekulák leválása a receptorokról, akkor az excesszív mennyiségű ACh képes versenyezni a receptorokért és kialakulhat izomválasz. Minél több receptor szabadult már fel a gátlás alól, annál több ACh tud bekötődni és annál több ST ingerlésre kapunk választ a tetanizálás után. A PTC ingerlés során tehát egy 5 másodperces 50 Hz-es tetanizáló ingerlést (250 stimulus) három másodperc múlva (készüléktől függően) 15 vagy 20 db 1Hz-es ST ingerlés követ (8. ábra). A mély blokk mélységét pedig az alapján határozzuk meg, hogy a ST ingerlésekből hányra kapunk választ. Ha PTC ingerlésre nem kapunk izomválaszt akkor teljes (complete) neuromuszkuláris blokkról beszélünk (TOFC 0, PTC 0); ha a PTC ingerlésre már van 1-3 izomválasz, akkor teljes (profound) blokk áll fenn (TOFC 0, PTC 1-3). A legújabb klasszifikáció szerint mély (deep) blokkról $PTC \geq 4$, TOFC 0 esetén beszélünk.¹⁰⁵ A PTC-re adott válaszok száma tehát fordítottan arányos a neuromuszkuláris blokk mélységével. Ha a PTC-re adott válaszok száma eléri a 10-12-t, akkor várhatóan a TOF ingerlésre is hamarosan megjelenik az első izomválasz (TOFC=1).²⁵⁸ Muchhal vizsgálatában vecuronium alkalmazása esetén az első PTC válasz megjelenése 8,5 perccel előzte meg az első TOF ingerlésre adott választ. PTC 8-9 elérésekor hamarosan várható volt a TOF válasz megjelenése is.²⁵⁹



8. ábra - Post Tetanic Count mérése⁸

A tetanizálás hatása a NMJ működésére nem pillanatnyi. Brull és Silvermann korábbi vizsgálataiban az 5 másodperces 50 Hz-es tetanizálás után 1-2 percig, 5 másodperces 100 Hz-es tetanizálás után 3 percig kellett a potenciáció hatásával számolni.^{260,261} Hakim vizsgálatai alapján a T1 érték 10%-kal magasabb lehet PTC mérést követően.²⁶² Ez azzal járhat, hogy felületesebbnek becsülhetjük a neuromuszkuláris blokk mélységét és szükségtelenül ismételtük az izomrelaxáns.²⁶³ Ennek a veszélye azonban inkább a korábbi évtizedekben állhatott fenn, amikor elsősorban a T1 visszatérését vették alapul a neuromuszkuláris blokk mélységének megítélésében. A TOF arányt ugyanis az előzetes PTC mérés csak minimálisan (hozzávetőlegesen 4%-os különbség) és csak egy két perc erejéig befolyásolja,²⁶² aminek a valódi kilinai jelentősége megkérdőjelezhető. Ettől függetlenül PTC mérést követően 2-3 percet ajánlott kivárni a következő ingerléssel. Ennek megfelelően a legtöbb objektív neuromuszkuláris monitorba 2,5-3 perces kötelező kivárási idő van beépítve PTC ingerlés után.

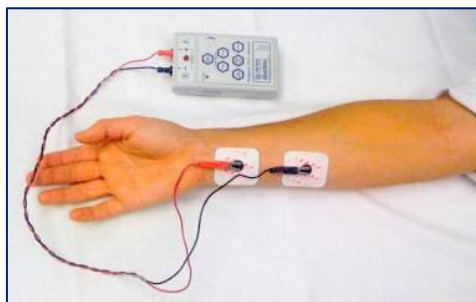
Az utóbbi években a PTC ingerlés és a mély blokk fenntartása igen kiemelt figyelmet kapott az aneszteziológiai irodalomban.⁵⁰ Az új típusú függesztő szer, a sugammadex megjelenése lehetőséget teremtett arra, hogy a betegek rövid időn belül, megbízhatóan ébreszthetők legyenek olyan műtétek után is, melyek mély relaxációt igényelnek, de a sebzés rövid így a felfüggesztő szernek is gyorsan kell a mély blokkot reverzálni. A neostigmin ezekben az esetekben nem jó alternatíva, mert a mély blokk felfüggesztésére nem alkalmazható, csak felületes blokk esetén várható, hogy 10-15 percen belül visszatér a TOF arány 90%-ra. Tipikusan ilyen beavatkozások a laparoszkópos hasi, urológiai, nőgyógyászati, bariátriai és robot asszisztált műtétek.

2014-ben Martini vizsgálta először a neuromuszkuláris blokk mélységének hatását a műtéti feltételekre laparoszkópos beavatkozások során.²⁶⁴ Szubjektív sebési pontozás alapján jobbak voltak a sebési feltételek azokban a betegekben, akiknél mély blokkot ($PTC < 3$) tartottak fenn a műtét során, mint azoknál, akiknél mérsékelt (TOFC 1-2) szintű neuromuszkuláris blokkban végezték a műtétet. A következő években több tanulmányban próbálták igazolni a mély blokk kedvező tulajdonságait.²⁶⁵⁻²⁷⁰ Bruintjes 2017-es metaanalízise alapján azonban egyelőre annyi jelentető ki, hogy mély blokk alkalmazásakor jobbak a sebési körülmények, csökken a posztoperatív fájdalom, de a kemény végpontok tekintetében (úgy mint perioperatív komplikációk csökkenése) nem elég meggyőzők még az adatok.⁹³ Három évvel később Raval és mtsai. is hasonló következtetésekre jutottak.⁹⁴ Ahogy Kopman is megfogalmazta, ez a technika csak akkor végezhető biztonsággal, ha rendelkezésre áll a nagy dózisú sugammadex és megfelelően monitorozzuk a neuromuszkuláris blokkot.²⁷¹

2.3.2.3. Kvalitatív monitorok - idegstimulátorok

Az idegstimulátorok (peripheral nerve stimulator = PNS) általában egyszerű, elemmel működő kézi készülékek, melyeket különböző mintázatú és erősségű elektromos stimulus leadására terveztek a perifériás idegek ingerlésére. A leggyakrabban vizsgált idegek a n. ulnaris (hüvelykujj addukció vizsgálata), a n. facialis (mimikai izmok kontrakciója) és a n. tibialis posterior (nagy lábujj plantar felxiója). Az idegstimulátorok ugyanazon ingerlési mintázatokat alkalmazzák, mint a kvantitatív monitorok (ST, TOF, DBS, TET).

Az idegstimulátorok használatát először Christie javasolta 1958-ban az izomrelaxánsok használatát követően fellépő elhúzódó apnoe okának megállapítására.²⁷² 1965-ben Churchill-Davidson már azt írta, hogy a neuromuszkuláris blokk fokának megállapítására az egyetlen kielégítő módszer az, ha egy ideget elektromosan ingerlünk és az általa beidegzett izom összehúzódását vizsgáljuk.^{273,274}



9. ábra - Perifériás idegstimulátor készülék

A készülékek felépítése igen egyszerű (9. ábra): a készülék testből két ingerlő elektróda ered, melyek direktén vagy EKG elektródákon keresztül képesek a beállított paraméterekkel a stimulálásra. Azonban a problémájuk is az egyszerűségükben rejlik, két szempontból is:

1) Technikai problémák.

Igen sok forgalomban lévő idegstimulátor állandó feszültségen működik, állandó áramerősség helyett. Ebből kifolyólag, ha a magasabb ellenállásba ütközik a rendszer (pl. vastag szubkután zsírréteg, száraz pikkelyes bőr, levált elektróda), a készülék nem biztos, hogy leadja a klinikus által kívánt erősségű stimulálást. Mivel a készülékek egy része nem jelzi a problémát a klinikus nincs tudatában, hogy akarata ellenére szubmaximális / ineffektív áramerősséggel stimulál, ami a neuromuszkuláris blokk túlértékeléséhez vezethet.^{275,276}

Javasolt olyan idegstimulátorok alkalmazása, melyek állandó áramerősségű (és nem állandó feszültségű) stimulálásra képesek és érdemes tisztában lenni vele (gyártói információ), hogy ezt milyen ellenállásig képesek leadni.³⁹

Az is előfordulhat, hogy tetanizáló ingerlés során a telepfeszültség rapid csökkenése miatt az ingeráram erőssége esést mutat az ingerlés végére. Ez hamisan fade jelenséget fog eredményezni még a neuromuszkuláris blokk teljes megszűnését követően is.²⁷⁵

2) Szubjektivitás.

Az izomválaszok kiértékelését a klinikus végzi a saját szubjektív megítélése szerint, vizuális vagy taktilis módon. A készülék maga nem méri és elemzi az izomválaszokat. Ha a klinikus vizuálisan vizsgálja az izomválaszok nagyságát, ideálisan merőlegesen kell elhelyezkednie a hüvelykujj elmozdulásának irányára.²⁵¹ A hüvelykujj addukció taktilis vizsgálatához a hüvelyujjat először teljesen abdukálni kell (előterhelés biztosítása), és a vizsgáló kezének a hüvelykujj disztális ujjpercét kell tartania.²⁵¹

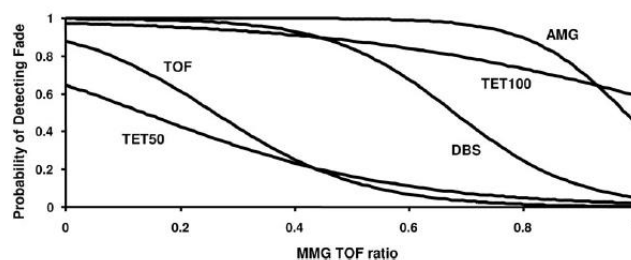
Ami meglepő, hogy Viby-Mogensen már 1985-ben kimutatta, hogy a perifériás idegstimulátorokkal még tapasztalt aneszteziológusok se tudják pontosan megítélni a neuromuszkuláris blokk mélységét, csak TOFR 0,4-es szintig.²⁷⁷ Bár a taktilis megítélés némileg pontosabb volt, de nem szignifikánsan.

Drenck vizsgálatai alapján, ha nem TOF ingerlést, hanem „mini tetanizáló” DBS_{3,3} stimulációt alkalmazunk, a megbízhatósági határ 0,6-os értékig kitolható.²⁴⁵

Sauer 2011-es klinikai vizsgálatában, amikor sem szubjektív TOF, sem szubjektív DBS monitorozással már nem tapasztaltak fáradást a betegeknél a műtét végén, az akceleromiográfiával mért valós TOF arány még csak 0,7 (range: 0,46-09) volt.²⁷⁸

Mindezekkel összecseng Brull és Silverman 1993-as vizsgálata, melyben az idegstimulátorral végzett TOF, DBS_{3,3} és DBS_{3,2} ingerlések hatékonyságát vizsgálták a fáradás kimutatása szempontjából vizuális és taktilis értékelés mellett.²⁷⁹ Összességében a szubjektív monitorozás egyik típusa se bizonyult alkalmasnak arra, hogy biztonsággal megítélje van-e fáradás. A TOF ingerléssel végzett vizsgálatok hozták a legrosszabb eredményt: a vizsgáló vizuális TOF értékelés esetén 46%-ban tévedett, míg taktilis értékelés esetén 55%-ban ítélte meg rosszul, hogy fennáll-e fáradás. DBS_{3,2} ingerléssel végzett vizsgálatok esetén ez az arány 14-14% volt. Alacsonyabb, szubmaximális áramerősséggel végzett ingerléseknél az eredmények jobbak voltak.²⁷⁹

Capron 2006-ban az öt másodperces, 100 Hz-es tetanizáló ingerlést találta a legmegbízhatóbbnak, a TOF, DBS és 50 Hz-es tetanizálással szemben. Ezen a módon, a fáradás $0,88 \pm 0,18$ -as mechanomiográfiás TOF értékig megítélhető volt (10. ábra).²⁴⁹



10. ábra – A fáradás kimutatásának képessége különböző ingerlési típusoknál logaritmus regresszióval²⁴⁹

Ugyanakkor érdekes adatokat mutatott Bhananker 2015-ös vizsgálata.²⁸⁰ E szerint sokszor még annak megállapítása sem egyszerű fizikális vizsgálattal, hogy az ingerlésre kapunk-e egyáltalán izomválaszt, és ha igen, hányat. Bhanankerék kimutatták, hogy a TOF count 1-2-3 szintű neuromuszkuláris blokkot szubjektív vizsgálattal az altatóorvosok 61%-ban túlbecsülik a kvantitatív monitorhoz képest, vagyis olyan izomösszehúzódást is figyelembe vesznek, amit még nem kellene.²⁸⁰ Hasonló eredményeket közöltek Greer és mtsai., akik azt vizsgálták, hogy az intenzív osztályon dolgozó nővérek milyen pontossággal tudják tapintás útján megítélni a neuromuszkuláris blokk mélységét. A vizsgálatot szedálást és folyamatos atracurium infúziót kapó betegeken végezték. A nővérek 55%-os pontossággal tudták megítélni a TOF számot a kvantitatív akceleromiográfiás monitorral szemben.²⁸¹ Tehát az izomválaszok szubjektív megítélése semmiképp sem tekinthető megbízható eljárásnak.

Shorten vizsgálatában az idegstimulátorral monitorozott (TOF mintázat) csoportban alacsonyabb volt a reziduális kurarizáció (TOFR<0,7) előfordulása, mint abban a csoportban, ahol az aneszteziológusok kizárólag a klinikai jelekre támaszkodtak (15% vs. 47%). A TOF arányok is ennek megfelelően magasabbak voltak az idegstimulátorral monitorozott csoportban ($88,6 \pm 17,9$ vs. $71,5 \pm 28$).²⁸² Freurgaard DBS ingerléssel hasonló eredményekről számolt be: az őrzőbe érkezéskor kevesebb volt a PORNB (TOFR<0,7) előfordulása (24% vs. 57%) és magasabb TOF értékeket mértek [TOFR: 78 (50-98) vs. 68 (24-98)], mint a nem monitorozott csoportban.²⁸³ Más vizsgálatban a PNS alkalmazása nem befolyásolta a reziduális kurarizáció előfordulását.²²⁰ Mindezek mellett sajnálatos módon több nagy esetszámú klinikai vizsgálat is igazolta, hogy kvalitatív monitorozással vezetett neostigmin felfüggesztés mellett a PORNB előfordulása igen magas (30-60%) lehet.^{166,167,284-286}

Murphy 2008-ban 189 betegen hasonlította össze a szubjektív és objektív monitorozás hatékonyságát.²⁸⁷ Azoknál a betegeknél, ahol az aneszteziológus idegstimulátort használt a műtét során alacsonyabb volt az őrzőbe érkezéskor mért TOF arány [100 (37-119) vs. 100 (84-

127), $p=0,002$]. De, ami még jelentősebb, hogy ezeknél a betegeknél szignifikánsan magasabb arányban fordult elő a transzport során vagy az őrzőbe érkezést követő első 30 percben deszaturáció (0% vs. 21,1%), vagy beavatkozást kívánó légúti obstrukció (0% vs 11%).²⁸⁷ Ugyanez a munkacsoport 2011-ben egy hasonló klinikai vizsgálatban az előzőekkel összhangban ismét azt találta, hogy az idegstimulátorral monitorozott betegek között szignifikánsan magasabb arányban fordult elő az őrzőben PORN (50% vs. 14,5%) és alacsonyabb medián TOF értékeket is rögzítettek (88 vs. 98).²⁸⁸

Összességében azt mondhatjuk, hogy a perifériás idegstimulátorok hasznossága kérdéses. Segítségünkre lehetnek a műtét közben a neuromuszkuláris blokk hozzátétőleges (!) megítélésében, ezzel segítenek az izomrelaxáns ismétlés és felfüggesztő szer szükségességének megítélésében, azonban nem alkalmasak a műtétek végén a neuromuszkuláris blokk fokának megítélésére.

2.3.2.4. Kvantitatív monitorok

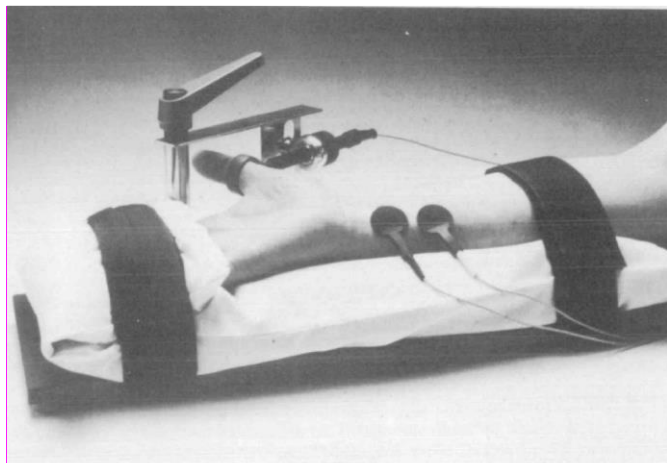
A kvantitatív, vagy más néven objektív neuromuszkuláris monitorok közös jellemzője, hogy az idegingerlésre kialakuló izomválaszokat a készülék értékeli ki. Az izomválasz kiértékelése több úton történhet.

2.3.2.4.1. Mechanomiográfia (MMG)

A mechanomiográfia az egyetlen eljárás, ami közvetlenül az izometrikus izomkontrakció erejét méri, a mechanikus jelet egy transzducer segítségével elektromos jellé konvertálja. Mind a mai napig a MMG-t tartják a neuromuszkuláris vizsgálatok gold standardjának, amihez minden más mérési eljárás pontosságát viszonyítani kellene.²³⁰ Azonban a mérési eljárás meglehetősen bonyolult, beállítása időigényes, a mindennapi klinikai környezetbe nehezen adaptálható, ezért a rutin aneszteziológiai gyakorlatban nem terjedt el. Mindemellett amióta a Myograph 2000 készülék gyártását beszüntették, nem jelent meg új készülék a piacon, ezért a technika egyre kevésbé elérhető,¹⁸ és egyre kevesebb az alkalmazásában jártas szakember is.

Mechanomiográfiával két izmon lehetséges a neuromuszkuláris funkció vizsgálata: a musculus adductor pollicis és a musculus flexor hallucis brevis. A legtöbb vizsgálati eredmény az előbbiről áll rendelkezésre. Az izometrikus izomösszehúzás biztosítása egy 2-300 g-os előterhelés segítségével történik (11. ábra). Az előterhelő erejének és a trakció irányának pontos beállítása kritikus a mérés precizitásának szempontjából, kis elmozdulás is komoly mérési pontatlanságot okozhat. Ennek az érzékenységnak köszönhető, hogy az eljárás nem terjedhetett

el a mindennapi aneszteziológiai gyakorlatban, mivel a méréshez használt kéz gyakorlatilag nem mozgatható, másra nem használható (pl. vénás, artériás kanül behelyezés) a műtétek során.



11. ábra -*Mechanomyográfia*²⁵⁶

A technika másik hátránya, hogy a mérések megkezdésekor hosszú idő (15 perc) szükséges a jelek stabilizációjához az ún. „staircase” jelenség miatt (ld. az akceleromiográfiáról szóló fejezetben). Ez a hosszú stabilizációs idő tetanizáló ingerlés alkalmazásával, majd a készülék újra kalibrálásával jelentősen lerövidíthető, de a klinikai körülmények között még így is hosszúnak mondható.

Mindezek mellett a MMG igen érzékeny a hőmérséklet-változásra. Heier és mtsai. több vizsgálatban tanulmányozták a perifériás és maghőmérséklet csökkenésének hatását az MMG jelek nagyságára inhalációs anesztéziában.²⁸⁹⁻²⁹¹ Vizsgálataik alapján az izomhőmérséklet fokenkénti csökkenésével párhuzamosan az MMG jelek nagysága és a TOF értékek is 19-18%-kal csökkennek.²⁹¹ Az intraoperatív maghőmérsékletet legalább 36°C-on kell tartani, hogy ne rontsa a neuromuszkuláris transzmissziót és ezáltal ne csökkentse az MMG jelek nagyságát.²⁸⁹

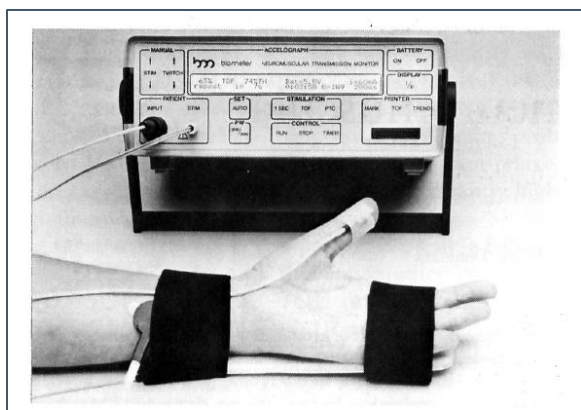
2.3.2.4.2. Akceleromiográfia (AMG)

Az akceleromiográfia a hüvelykujj (pontosabban egy szabadon mozgó izom) elmozdulásának sebességét méri. Newton II. törvénye alapján, ha egy test tömege állandó, az elmozdulás sebesség egyenesen arányos az erővel (erő = tömeg x gyorsulás, $F = m \times a$). Tehát a vizsgált izom ereje egyenesen arányos az elmozdulási sebességével.

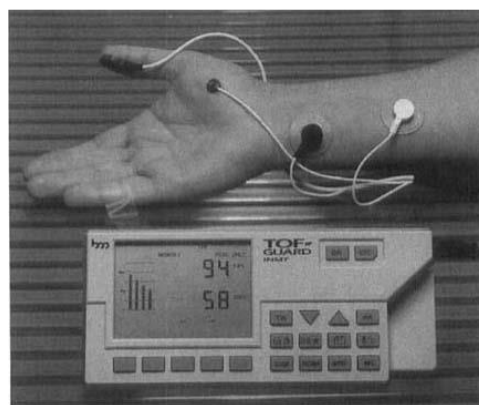
Az akceleromiográfias készülékek érzékelő egysége szendvics szerkezetű: egy piezoelektromos kerámia szenzorból és egy fix tömegű testből állnak.^{292,293} A hüvelykujj elmozdulásának hatására a test tehetetlenségénél fogva elmozdul, ezzel nyomást gyakorol a piezoelektromos elemre, mely ezáltal deformálódik. A deformálódás nagyságához mérten a

piezoelektomos érzékelőben elektromos feszültség keletkezik. Ennek az elektromos jelnek a nagysága tehát egyenesen arányos a hüvelykujj elmozdulásának sebességével, vagyis az izomösszehúzódás által kiváltott elmozdulás erejével.

Az akceleromiográfiát Viby-Mogensen és munkacsoportja vezette be a neuromuszkuláris monitorozás eszköztárába 1988-ban.²⁹⁴⁻²⁹⁷ Az Accelograph® volt az első akceleromiográfiás elvű neuromuszkuláris monitor (12. ábra), amit hamarosan követett a már kimondottan klinikai alkalmazásra tervezett TOF-Guard™ monitor (13. ábra, Organon Teknika Biometer, Belgium)²⁹⁸⁻³⁰¹



12. ábra - Accelograph neuromuszkuláris monitor²⁹⁷



13. ábra - TOF-Guard neuromuszkuláris monitor²⁹⁸

A mechanomiográfiával és elektromiográfiával szemben végzett validációs vizsgálatok általában megbízhatónak találta az új készüléket. Igen magas volt a korrelációs koefficiens, de a konfidencia intervallumok meglehetősen szélesek voltak és eltérések mutatkoztak relaxáns hatás beállási és visszatérési időkből. A mechanomiográfiával mért 0,7-es TOF arány akceleromiográfiával 0.44 és 1.0 között változott.²⁹⁸ Elektromiográfiával (Relaxograph®, Datex, Finnország) összehasonlítva is hasonló megállapításokat tettek a szerzők. Az AMG a 0,45-ös TOF értékig „túlbecsülni” látszott a TOF arányt az EMG-hez képest, afölött a TOF mérésekben észlelt különbség megszűnt.³⁰⁰ Mindkét vizsgálatban jellemző volt a „prerelaxációs reverse fade” jelenség, vagyis a kiindulási TOF értékek jelentősen meghaladták a „normális” 100%-os értéket. Ennek csökkentésére vezették be a későbbiekben az előterhelést biztosító kéz adapter használatát (ld. alább).

Bár a TOF-Guard már sokkal felhasználó barátabb volt, mint az Accelograph, a kezelhetősége mégis elég bonyolultnak bizonyult, mivel egyszerre akart betölteni három funkciót. A neuromuszkuláris blokk klinikai és tudományos értékelése mellett idegstimulátorként is funkcionált a perifériás idegblokkokhoz. Az AMG készülékek következő generációja, a TOF-

Watch® sorozat (Organon Teknika, Boxtel, Hollandia), már sokkal letisztultabb kezelőfelülettel rendelkezett, de ugyanúgy alkalmas volt mind kutatásra, mind klinikai használatra. Amíg 2016-ban meg nem szüntették a gyártását, a TOF-Watch® SX volt az egyik legmeghatározóbb készülék a piacon, gyakorlatilag referencia eszközként szolgált a neuromuszkuláris kutatásokban (14. ábra).



14. ábra - TOF-Watch SX monitor³⁰²

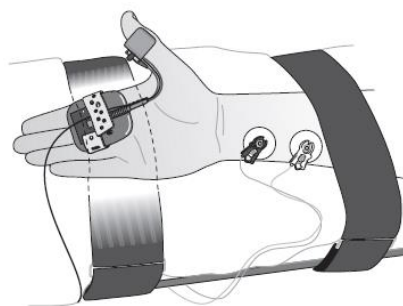
A TOF-Watch családnak 3 tagja van: a TOF-Watch®, a TOF-Watch® S és a TOF-Watch® SX. A három készülék a kalibrálási algoritmusban és a TOF arány értékelési algoritmusában tér el egymástól.¹⁸ Az első két készüléket alapvetően egyszerű klinikai felhasználásra tervezték, az SX modellt pedig kutatásra. Mielőtt részletesebben elemezném az egyes készülékek különbségeit, a könnyebb megértéshez be kell mutatnom két akceleromiográfiára jellemző jelenségeket. Ezek a prepelaxációs reverse fade és a staircase jelenség.

1) „Prerelaxációs reverse fade” jelenség

Akceleromiográfia során gyakori jelenség, hogy az izomrelaxáns beadását megelőző kiinduló TOF mérések során a TOF arány meghaladja a 100%-ot ($T1 >> T4$). Suzuki 2006-os, 120 betegen végzett vizsgálatában az átlagos AMG-vel mért kiinduló TOF arány 111 volt, de a kilengés mértéke akár a 147-es értéket is elérhette.³⁰³ A jelenség oka, hogy a hüvelykujj a stimulálásokat követően nem mindig ugyanabba a kiindulási pozícióba tér vissza, így azonos stimulálási paraméterek mellett is, egy négyes ingerlésen belül, eltérő hüvelykujj elmozdulásokat elemez a készülék. Mechanomiográfia során a hüvelykujjra erősített előterhelés kiküszöböli ezt a jelenséget, elektromiográfiánál pedig a viszonylag fix elektróda pozíciók miatt jelentősen kisebb a TOF arányok ingadozása (ld. később).

Reverse fade jelentőségét az adja, hogy megnehezíti a kiindulási, baseline TOF érték megállapítását. A visszatérés során ugyanis a cél a kiindulási TOF érték 90%-nak (a normalizált 0,9-es TOFR) az elérése.³⁰⁴ Nem mindegy, hogy a kiindulási TOF arány 100 vagy 120% volt, vagyis a műtét végén azt várjuk, hogy a TOF arány 90%-ra vagy 108%-ra térjen vissza.

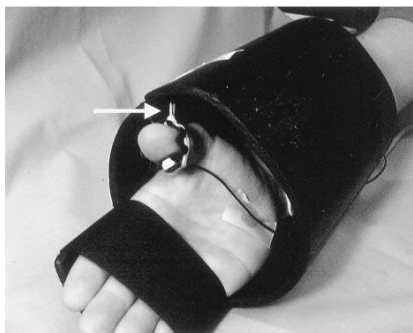
Az akceleromiográfia során tapasztalt reverse fade jelenség mérséklésére a klinikai gyakorlatban javasolt az előterhelést biztosító ún. Hand Adapter (Organon, Oss, Hollandia)



15. ábra - Az előterhelést biztosító Hand Adapter³⁰⁵

alkalmazása,^{7,8,305} ami a mechanomiográfiánál is alkalmazott előterhelést biztosítja a m. adductor pollicisnak. Az adapter célja a hüvelykujj uniformis mozgásának biztosítása (15. ábra), oly módon, hogy a hüvelykujjat csak egy síkban engedi mozogni. Rugalmas ellenállást biztosít, ennek köszönhetően előterhelőként is szolgál és a hüvelykujjat minden stimuláció után a kiindulási pozícióba téríti vissza. Alkalmazásával jelentősen növelhető az AMG mérések reprodukálhatósága.³⁰⁴

Az előterhelő alkalmazása mellett azonban elengedhetetlen, hogy a kart szupinált helyzetben rögzítésük a kartartóhoz (14-15. ábra). Csak ez úton biztosítható, hogy az idegingerlés hatására csak a hüvelykujj mozduljon el.¹⁸



16. ábra - TOF-Tube³⁰⁶

A kar teljes immobilizációjának elősegítésére egy belga munkacsoport a TOF-Tube (16. ábra) nevű eszköz használatát javasolja.³⁰⁶⁻³⁰⁸ A vizsgálatok alapján alkalmazás még tovább tudta növelni az AMG TOF mérések megbízhatóságát, de nehézkes alkalmazhatósága miatt és mert korlátozza a karhoz való hozzáférést, nem terjedt el.

2) „Staircase” vagy „T1 drift” jelenség

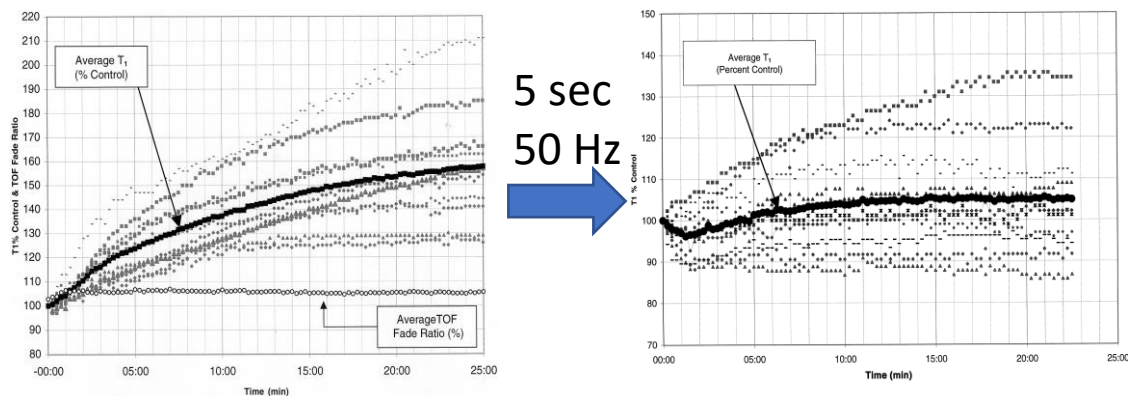
A poszt-tetániás potenciáció jelenségét már a 1930-as években leírták,³⁰⁹ majd az 50-es évek óta az is tudott, hogy az izomösszehúzódások ereje alacsony frekvenciájú repetitív ingerlés hatására is fokozatosan nő.³¹⁰ 1981-ben Krarup és mtsai. patkány vizsgálatban mutatták ki, hogy az indirekt stimulusok számának emelkedésével párhuzamosan nő a MMG-val mért izomválaszok amplitúdója, ugyanakkor EMG-val rögzített izom akciós potenciál amplitúdók állandók maradnak.³¹¹ Az MMG-val mérhető erő emelkedés 2 Hz frekvenciájú ingerlés esetén

75%, 3 Hz-es ingerlés esetén 85%, 5 Hz-es ingerlés esetén 95% volt 250 stimulus leadása után.³¹¹

A repetitív ingerlés hatására kialakuló MMG jelerősödés jelensége a mechanomiográfiát alkalmazó aneszteziológusok előtt is ismeretes volt.⁴⁹ A staircase jelenség miatt ugyanis akár fél óra folyamatos stimulálásra is szükség lehetett, hogy a kiinduló T1 érték elérje a lehetséges legmagasabb szintet és meg lehessen határozni a kiinduló 100%-os T1 értéket. Mivel sok vizsgálatban eltérő stabilizációs kivárási időket alkalmaztak, a neuromuszkuláris blokk görbék is sokszor eltéréseket mutattak.³¹² 1995-ben McCoy vizsgálta a relaxáns beadást megelőző stimulálás hosszának hatását a relaxáns hatásbeállítás és hatástartam idejére. Azt találta, hogy hosszabb stimuláció mellett gyorsabban áll be az atracurium, mivacurium és vecuronium hatása és az atracurium és vecuronium hatása tovább is tart.³¹³ Végül 1997-ben mechanomiográfiás vizsgálatai alapján Lee javasolta először egy 2-5 másodperces tetanizáló inger alkalmazását a T1 stabilizációhoz szükséges idő lerövidítésére.³¹²

Suzuki 2006-os vizsgálata gyönyörűen mutatta, hogy nemcsak a mechanomiográfia, de a klinikai gyakorlatban alkalmazott akceleromiográfia alkalmazásakor is milyen jelentős a staircase jelenség (mindamellet, hogy reverse fade jelenséggel is számolni kell).³⁰³ A betegeket altatásban, relaxálás nélkül folyamatosan 30 percen keresztül TOF módban ingerelte. A 30 perc alatt a TOF értékek változatlanok maradtak, leszámítva a reverse fade-ből adódó ingadozást, viszont a T1 válaszok nagysága fokozatosan nőtt, akár a kiinduláskor mért érték 192%-ra. A TOF arányok állandósága arra utal, hogy nem csak az első izomválasz ereje nőtt, hanem konzisztensen mind a négyé.³⁰³

Kopman volt az első, aki saját, AMG TOF-Guard készülékkel szerzett tapasztalatai alapján elkezdte vizsgálni, hogy az AMG vizsgálatokban hogyan jelenik meg a staircase jelenség, és hogyan lehetne lerövidíteni ezt a kezdeti T1 stabilizációs időszakot.³¹⁴ A 17. ábra bal oldala a staircase jelenséget mutatja be. A TOF-Guard AMG monitorral 15 másodperces intervallum idővel, kalibrálás nélkül végzett ingerléskor látható a T1 értékek folyamatos emelkedése és a TOF arányok állandósága. A 17. ábra jobb oldala egy 5 másodperces 50 Hz-es tetanizáló inger hatását mutatja a T1 értékekre. Megfigyelhető, hogy a tetanizáló inger után a T1 sokkal kisebb deviációt mutat. Lee után Kopman is javasolta az 5 másodperces 50 Hz-es tetanizáló ingerlés bevezetését, akceleromiográfiás vizsgálatokban a T1 stabilizációs idő lerövidítésére.³¹⁴



17. ábra - Folyamatos ingerlés mellett észlelhető a T1 értékek folyamatos emelkedése (fekete pöttyök), míg a train-of-four arányok stabilak maradnak. 5 másodperces 50 HZ-es tetanizáló inger hatására a T1 értékek stabilak maradnak repetitív ingerlés mellett is³¹⁴

Eltérések a TOF-Watch®, TOF-Watch® S és TOF-Watch® SX készülékek között

1) A kalibrálási protokoll eltérései

A TOF-Watch készülékek kalibrálásnak két módja van.¹⁸

- A „CAL 1” célja a 100%-os T1 beállítása. Erre mindegyik TOF Watch készülékben lehetőség van. A készülék az előre beállított áramerősséggel (ált. 50 mA) single twitch módban 10 db ingerlést ad le. Az első hét ingerlés szolgál a jelerősítés mértékének (gain) beállítására, hogy a T1 100% legyen. Az utolsó 3 ingerlés a jel stabilitását biztosítja. Ez a kalibrálás kb. 10 másodpercet vesz igénybe.
- A „CAL 2” kalibrációval lehetőségünk van a 100%-os T1 és a szupramaximális áramerősség (I_{max}) együttes meghatározása. Erre a kalibrációra csak a TOF-Watch® S és SX készülékekben van lehetőség, elvégzése körülbelül 30 másodpercet vesz igénybe. A készülék először single twitch módban 60 mA áramerősséggel ad le pár stimulust, hogy meghatározza a gaint és a 100%-os T1 értéket. Ezután 5 mA-es lépésekben csökkenti fokozatosan az áramerősséget mindaddig, amíg a T1 a kiinduló érték 90%-a alá esik. Az ezt megelőző áramerősséget tekintjük maximális áramerősségnek, a szupramaximális áramerősség pedig annak 110%-a. A stimulálások a továbbiakban a szupramaximális áramerősségen történnek. A cél, hogy az ingerlés során a maximális számú idegrostot ingereljünk, vagyis az ingerlés mindig egységes legyen, még akkor is, ha az idő előrehaladtával megváltoznak a szövetek vezetési tulajdonságai.

A jelenlegi ajánlás²³⁰ szerint az akceleromiográfiával végzett farmakológiai vizsgálatokban kiemelt figyelmet kell szentelni a készülék kalibrálásának és a stabil kiinduló T1 és TOF értékek biztosításának. Ennek érdekében 2-3 perc TOF ingerlést követően 5 másodperces 50 Hz-es tetanizálást kell végezni. 2-3 perc után CAL 2 kalibrálás következik. Ezt követően, ha a TOF

és T1 mérések kisebb, mint 5% ingadozást mutatnak a kalibrálás elfogadható. Amennyiben az ingadozás meghaladja az 5%-ot újabb CAL 2 kalibrálást kell végezni.

2) A TOF arány számításának eltérő protokolljai

Mivel a TOF-Watch és TOF-Watch® S készülékeket alapvetően klinikai használatra szánták, ezért, hogy kiküszöböljék a reverse fade jelenségből adódó bizonytalanságot, megváltoztatták a TOF arány definícióját. A készülékek először elemzik a T1 és T2 jelek egymáshoz viszonyított nagyságát. Amennyiben $T2 > T1$, a készülék a T2 jelet használja a TOF arány kiszámításához, vagyis $TOFR = T4/T2$ és nem $T4/T1$. Megfigyelték ugyanis, hogy a reverse fade jelenség során általában a T1 kisebb, mint a másik három jel, vagyis a T2 nem különbözik jelentősen a T4-től. Ennek az algoritmus módosításnak köszönhetően a $TOFR > 100\%$ előfordulása jelentősen lecsökkent. Mindemellett a TOF-Watch® készülék a 100%-ot meghaladó TOF arány esetén is 100%-os értéket jelenít meg legmagasabb értéként.¹⁸

Felmerül a kérdés, hogy ez a gyártó által mesterségesen torzított TOF arány nem rontja-e a visszatérés során mért TOF értékek megbízhatóságát, de Kopman 2006-os szerkesztőhöz írt levelében cáfolta azt.³¹⁵ Vizsgálatai szerint a korrigált algoritmussal ($T4/T2$) nyert nem normalizált TOF arányok jobban közelítették a normalizált TOF arányokat, mint az eredeti algoritmussal ($T4/T1$) számított TOF arányok.

AMG készülékek nem előírás szerinti használata

Mi történik akkor, ha a klinikai gyakorlatban (mint ahogy az gyakran meg is történik) nem vesszük figyelembe az akceleromiográfia fent részletezett sajátosságait?

2011-ben Schreiber és mtsai. vizsgálták, hogy a kalibrálás hogyan befolyásolja a műtét végén az AMG mérések pontosságát és hogy a nem kalibrált készülékkel mért TOF értékek mennyire alkalmasak a PORNB kizárására.³¹⁶ A műtétek során CAL 2 kalibrálást követően folyamatos TOF monitorozást végeztek, amit a műtét végén leállítottak, és a TOF-Watch SX készüléket kikapcsolták. Ezt követően újra bekapcsolták a készüléket és kalibrálás nélkül 50 mA-rel újabb stimulálásokat végeztek, majd megvizsgálták a kalibrált és nem kalibrált műtét végi TOF értékek összhangját. A műtét végén mért TOF arányok átlaga a kalibrált csoportban $103 \pm 12\%$, a nem kalibrált csoportban pedig $101 \pm 19\%$ volt. A Bland-Altman analízis alapján a bias 1 ± 7 volt, azonban a limits of agreement meglehetősen szélesnek bizonyult (-15-től +15-ig). A szerzők véleménye szerint, ha 90%-nál húzzák meg a PORNB határát, az adatok mérsékelt egyezést mutatnak, ha 100%-nál, akkor jó volt a kalibrált és nem kalibrált adatok

megfeleltheetősége. Klinikai szempontból tehát előzetes kalibráció nélkül is kizárható a PORNB, viszont tudományos szempontból a nem kalibrált adatok továbbra sem tekinthetően megbízhatónak az értékek nagy szórása miatt.³¹⁶

Egy másik klasszikus vizsgálat a témában Baillard nevéhez fűződik 2004-ből.³¹⁷ A műtétet követően a posztoperatív őrzőben végeztek 2 AMG TOF mérést 253 betegen és vizsgálták a 2 mérés szinkronitását. A készüléket nem kalibrálták, az éber betegekre tekintettel 30 mA áramerősséget használtak, és „az egyszerűség kedvéért” nem használtak előterhelőt. Az eredmény az volt, hogy az esetek 24%-ban két mérésből nem lehetett megmondani, hogy a fennáll-e reziduális kurarizáció a műtét után. A bias és a pontosság $-0,6 \pm 22,0\%$ és $15,0 \pm 17,0\%$ volt, míg a limits of agreement rendkívül szélesnek bizonyult (+43.3-tól -44.5-ig).³¹⁷

Moduláris AMG monitorok

A hordozható TOF-Watch család mellett léteznek moduláris AMG monitorok is. Három orvostechikai cég is integrálta az AMG monitorozási technikát az aneszteziológiai monitoraiba. Ezek az Infinity Trident NMT SmartPod (Dräger, Lübeck, Németország, 18. ábra), az IntelliVue NMT (Philips, Amsteram, Hollandia, 19. ábra) és a Mindray 3-dimenziós NMT modulja (Mindray, Shenzen, Kína).



18. ábra – Draeger Infinity Trident SmartPod
(forrás: www.draeger.com)



19. ábra - Philips IntelliVue NMT
(forrás: www.usa.philips.com)

Az integrált modulokról általánosságban elmondható, hogy klinikai használatuk némileg körülményesebb, mint a független készülékeké. A kezelőfelület az aneszteziológiai monitor képernyőjén jeleníthető meg, felépítése egyik készüléknél sem igazán felhasználóbarát.

A könnyebb értelmezhetőség kedvéért az Infinity modul a baseline TOF arányt 100%-on maximálja.³¹⁸ Ennek köszönhetően nincs szükség a normalizációra, ugyanakkor nem tudhatjuk, hogy a műtét végén mi az elérni kívánt TOF arány. A rendszer számos elektromos csatlakozási ponttal rendelkezik, melyek hajlamosak a meghibásodásra, ezzel megnehezítik a készülék használatát.

Az IntelliVue moduldal kapcsolatos személyes tapasztalat, hogy rendkívül érzékeny a mély és felszínes neuromuszkuláris blokkok diagnosztizálásában. Azonban a kalibrálási algoritmus megkezdésénél szerencsétlen abból a szempontból, hogy magas áramerősségről indul az ingerlés, majd fokozatosan csökken. A főlegesen magas áramerősség mellett gyakori a mozgási műtermék, ami sokszor megghiúsítja a kalibrálást, még rögzített kar és ujjak mellett is. Egy neuromuszkuláris monitorok alkalmazhatóságát vizsgáló, nemrégiben megjelent klinikai vizsgálatban a felhasználók a Philips modul kalibrálását 5-ös nehézségűnek véleményezték a 10-es skálán, míg az új típusú EMG készüléknél ezt egyáltalán nem találták bonyolultnak.³¹⁹ Ez a készülék megjeleníti a 100% feletti TOF arányokat is. Egy 2018-as klinikai vizsgálatban a Philips készülékkel nyert mérések igen jelentős szórást mutattak. A gyártó cég ezt követően új páciens kábelt és előterhelőt hozott forgalomba, melyek alkalmazásával a mérések reprodukálhatósága jelentősen nőtt és megközelítették a TOF-Watch SX-szel mért értékeket.³²⁰

Az AMG monitorok új generációja

A korábbi AMG készülékek piezoelektromos érzékelője a hüvelykujj mozgását csak adott síkban tudja megfelelően érzékelni. A hüvelykujj elmozdulásának síkja merőleges kell, hogy legyen a piezoelektromos elem lapjára, hogy a legnagyobb jelet tudja kiváltani. Ez azonban előterhelő alkalmazásával sem mindig garantálható, bár az előterhelő jelentősen hozzájárul az elmozdulás uniformizálásához, és a mérés pontosságának növeléséhez. Ennek a problémának a kiküszöbölésére több gyártó is a 3 dimenziós elmozdulás érzékelés kifejlesztésében látta a megoldást (20. ábra ToFscan, IDMed Marseille, Franciaország; 21. ábra Stimpod, Xavant Technology, Pretoria, Dél-afrikai Köztársaság).



20. ábra – ToFscan (forrás: www.draeger.com)



21. ábra - Stimpod (forrás: www.xavant.com)

A ToFscan készülék egy gyermek és egy felnőtt páciens kábellel kerül forgalomba, melyek meghatározzák a készülék által leadott ingeráram nagyságát. Felnőtt kábel esetén a gyártó által előre beállított áramerősség 50 mA, a gyermek kábel esetén 30 mA. A gyártó célja az volt, hogy

a kalibrálás kiküszöbölésével megkönnyítse a készülék alkalmazását az egyszerű felhasználó számára, ezzel növelve a népszerűségét. Mindazonáltal a készülék tartalmazza a kalibrálási opciót. A ToFscan egy speciális adaptert használ a hüvelykujj elmozdulásának vizsgálatára, ami pozícionálást és rögzítést igényel csakúgy, mint a TOF-Watch hand adaptere. Ez az adapter tartalmazza a piezoelektromos érzékelőt és előterhelőként is funkcionál. Mindemellett a TOF-Scan adapterének tömege kisebb, mint a javasolt 75-120 g.^{230,321} Ennek mérésekre gyakorolt hatása további vizsgálatot igényel a későbbiekben. Colegrave-ék vizsgálatában a kalibrált TOF-Watch SX-szel és a fix áramerősségű ToFscan-nal végzett összehasonlítás kielégítő eredményt hozott. Mély szintű neuromuszkuláris blokkok esetében az eltérés nagy volt, a két készülék nagyobb egyezést mutatott a visszatérés későbbi fázisaiban.³²¹ Nemrégiben Murphy publikálta egy 25 betegen végzett összehasonlító vizsgálat eredményeit, melyben spontán visszatérés alatt TOF-Watch SX és ToFscan készülékekkel rögzített TOF arányokat hasonlították össze. A vizsgálat két karos elrendezésben történt, 20-100% TOFR tartományban. A beszámoló szerint a két akceleromiográfiás készülékkel rögzített TOF arányok nagyon jó egyezést mutattak. Nem normalizált TOF arányok esetében a bias és 95%-os konfidencia intervallum 2,1 (-10 - +14,1) volt, normalizált TOF arányok esetében 1,5 (-9,7 - +12,6).³⁰² A baseline TOF arányok tekintetében a TOF-Scan kedvezőbb eredményeket mutatott, mint a TOF-Watch. Míg a TOF-Watch esetén az átlagos kiinduló TOF arány 110 ± 5 volt, a ToFscan-nal ez 100 ± 1 -nek bizonyult. Azt viszont szem előtt kell tartanunk, hogy a ToFscan is a T4/T2 algoritmust használja a TOF arány kalkulálására, amennyiben $T2 > T1$. Emellett a megjelenített TOF arányt ez a készülék is 100%-ban maximalizálja. Ezek a tényezők jelentősen hozzájárulhattak a kedvező eredményhez.³⁰²

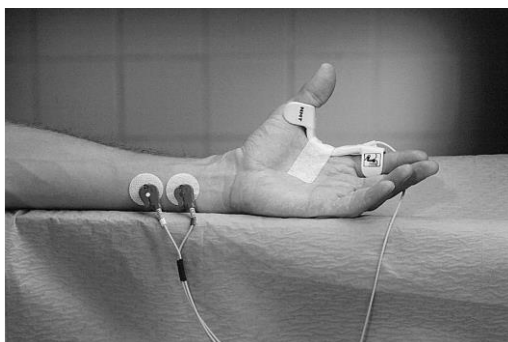
Az egyszerű alkalmazhatóság és népszerűség növelése érdekében a STIMPOD készülék gyártói is a kalibrálás kihagyása mellett döntöttek. A gyártó állítása szerint a 3D-s technika annyival javítja az érzékelést, hogy nincs szükség a készülék kalibrálására a használat előtt. Mindeztidáig kimondottan a Stimpod megbízhatóságával kapcsolatban még nem történtek validációs vizsgálatok. Két vizsgálatban, mint referencia eszköz szerepelt a MMG mellett egy új elektromiográfiás készülékkel szemben. Az első vizsgálatban a STIMPOD-dal és a MMG-val mért TOF arányok közötti bias 9,8 volt.³²² A második vizsgálatban, mely a különböző készülékek érzékenységet vizsgálta a TOF számok kijelzésében a szubjektív taktilis érzékeléshez képest, a STIMPOD mutatta a leggyengébb egyezést a szubjektív vizsgálattal.³²³ A STIMPOD készülék érdekes sajátossága, hogy míg a korábbi verziója „csak” 3D

acceleromyographiára volt képes, a készülék legújabb verziója már EMG opcióval is rendelkezik, ezzel kapcsolatban még nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálat.

A Mindray cég 3D-s akceleromiográfiával kapcsolatban mindeddig egy közlemény jelent meg, melyben mechanomiográfiával és a TOF-Watch SX készülékkel hasonlították össze.³²⁴ Az új készülék lényegesen lassabbnak mutatta mind a hatásbeállási, mind a visszatérési időket, mint a MMG, de hasonlóan, mint a TOF-Watch SX készülék. A technikák közötti limits of agreement mindkét esetben meglehetősen széles volt. A szerzők véleménye szerint az új 3D-s technika nem nyújt előnyöket a klasszikus 1D-s AMG érzékeléshez képest.³²⁴

2.3.2.4.3. Kinemiográfia (KMG)

A kinemiográfia elvét először Kern és mtsai. írták le 1994-ben.^{292,325} Az általuk ismertetett eljárás az akceleromiográfiában használatos piezoelektromos kristály továbbfejlesztéseként fogható fel. A KMG egy piezoelektromos csík elektródán (polivinilidén-fluorid polimer film) alapul, melyben a deformálódás hatására elektromos feszültség keletkezik. Ez a mérhető feszültség egyenesen arányos a hüvelykujj elmozdulás által keltett deformáló erő nagyságával. Az AMG-val szemben a KMG-s szenzorban nincs nyomást gyakorló test. A piezoelektromos csíkelektrodát a hüvelykujj és a mutatóujj közötti ívbe kell behelyezni, ott rögzíteni, és a hüvelykujj elmozdulása által keltett torziós erő kerül kiértékelésre. Az első KMG-s készülékek (ParaGraph, Vital Signs, NJ, USA) egyszer használatos felragasztható lap elektródákat használtak.^{23,326} A Datex cég vezette be a többször használatos M-NMT piezoelektromos szenzort (22. ábra), amit ragasztószalaggal kell rögzíteni a kézen.³²⁷ Ez a monitor viszont a Paragraph-fal ellentétben már moduláris jellegű volt, az AS/3TM (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnország) aneszteziológiai monitor része. Az M-NMT modul piezoelektromos szenzorának két végén fűlek találhatóak, melyek a szenzor pontosabb és stabilabb illeszkedését hivatottak biztosítani a hüvelyk és mutató ujjakhoz. Egyúttal azt is biztosítják, hogy a hüvelykujj csak adott síkban tudjon mozogni. Ennek köszönhetően csökkent a „reverse fade” jelenség előfordulása, amivel a kinemiográfia alkalmazásakor is számolnunk kell.^{327,328}



22. ábra – Kinemiográfia³²⁷

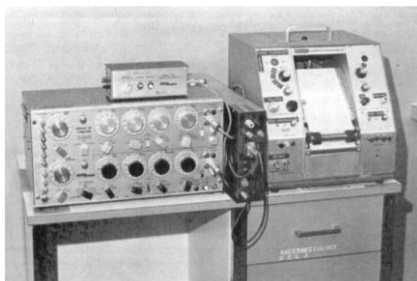
A KMG-ről elmondható, hogy egyes vizsgálatokban alá-,^{326,327} másokban felé becsülte^{292,328} a gold standard MMG-val párhuzamosan rögzített TOFR értékeket. A két technika tehát nem feleltethető meg egymásnak. Ugyanez elmondható elektromiográfiával (EMG) összehasonlítva. 2014-ben Stewart és mtsai. ugyanazon a karon mérve hasonlították össze a Datex-Ohmeda NeuroMuscular Transmission monitor (GE Healthcare, Helsinki, Finnország) két neuromuszkuláris monitorozási egységét.³²⁹ Az egy-karos mérési elrendezésnek köszönhetően a két kar izomstruktúrájából, az eltérő ideg ingerlésből, eltérő ingeráram erősségből adódó mérési hibák kiküszöbölhetők voltak. Megállapították, hogy a két mérési eljárás reprodukálhatósági koefficiense hasonló volt (KMG: 0,035; EMG 0,043), tehát a két mérési módszer egyformán pontos. Ugyanakkor a KMG 11%-kal túlbecsülte az EMG TOF arányokat (95% limits of agreement -0,08-tól +0,25-ig). Hasonló tapasztalatokról számoltak be Salminen és kollégái,³³⁰ ellenben egy másik munkacsoport jó egyezést talált az EMG és KMG mérések között gyermek betegpopulációban.³³¹

2.3.2.4.4. Elektromiográfia

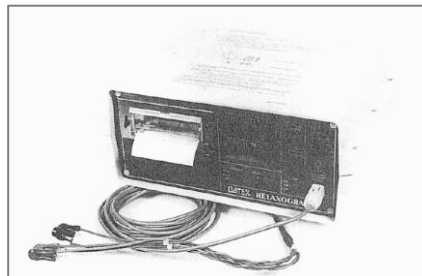
Az aneszteziológiában az elektromiográfia az ideg ingerléssel kiváltott izom akciós potenciálok (compound muscle action potential = CMAP) nagyságának vizsgálatát jelenti. A neurológiai - elektrofiziológiai irodalomban ez a vizsgáló eljárás elektroneurográfia (ENG), vagy nerve conduction study (NCS) néven szerepel és számos egyéb ideg-izom ingerület vezetési paraméter vizsgálatára is kiterjed (pl. ingerület vezetési sebesség stb.).

Az aneszteziológiában az 1970-es³³² és 1980-as évektől^{333,334} kezdtek el megjelenni a kimondottan izomrelaxáns hatás monitorozására fejlesztett EMG készülékek (23. ábra), majd a DATEX cégnek köszönhető az első valóban kompakt, rutin műtői használatra is alkalmas EMG készülék a DATEX Relaxograph (24. ábra).³³⁵ A későbbiekben a cég jelentős figyelmet fordított a készülék fejlesztésére, és moduláris formában beépítette az aneszteziológiai monitorokba is (E-NMT, GE Healthcare DATEX-Ohmeda NMT, Waukesha, WI, USA, 25. ábra).

Egyes szerzők az elektromiográfiát tekintik a „legfiziológiásabb” monitorozási eljárásnak,³⁹ mivel komplexen értékeli a neuromuszkuláris transzmisszió egész „kémiai-elektro-mechanikai” folyamatát.³⁹ Az elektromiográfiát kevésbé befolyásolják a különböző pre- és posztzinaptikus folyamatok, ezért jobb indikátora a neuromuszkuláris funkciónak.³⁹



23. ábra - Korai EMG készülék (GE HealthCare Datex Ohmeda)³³³



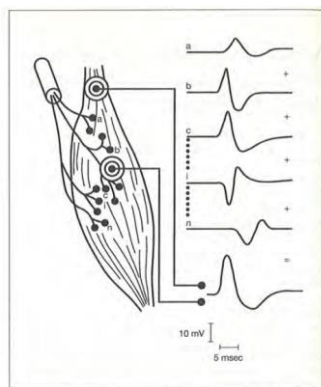
24. ábra - Datex Relaxograph³³⁵



25. ábra - E-NMT modul (GE Healthcare, forrás: www.medwrench.com)

Compound Muscle Action Potential

A neuromuszkuláris blokk vizsgálatára alkalmazott készülékek bőrfelszíni elektródákat használnak, melyek nem egy-egy izomrost vagy motoros egység tevékenységét, hanem az az elektróda alatt elhelyezkedő izomrostok szummációjából származó elektromos tevékenységet mérik. Az angolszász irodalom ezt nevezi compound muscle action potential-nak (CMAP). A CMAP-ok nagysága egyenesen arányos az ideg ingerléssel aktivált és neuromuszkuláris blokk esetén aktiválható izomrostok számával. Így intakt elektromechanikus csatolás esetén a CMAP nagysága egyenesen arányos az izomösszehúzóerő erejével.²³¹ Bár az idegingerléssel kiváltott izomösszehúzóerő esetén az izomrostok szinkronizált aktivitását feltételezzük, ez még sincs teljesen így. Az ingerület a különböző idegszálakon az egyes izomrostokhoz minimálisan eltérő sebességgel („temporal dispersion”) és az eltérő távolságok („spatial dispersion”) miatt eltérő időben érkezik meg (26. ábra).^{49,231} A CMAP tehát ezeknek a minimálisan ugyan, de aszinkron akciós potenciáloknak az összessége.



26. ábra - Compound Muscle Action Potential kialakulása⁴⁹

Mindemellett a CMAP hullámforma, amit a klinikus a készülék kijelzőjén lát nemcsak az izomrostok depolarizációjának és repolarizációjának a leképeződéséből alakul ki. Számos egyéb instrumentális és fiziológiai tényező befolyásolja a hullámformák méretét és megjelenését. Az CMAP görbe frekvenciaspektrummal bír, vagyis különböző frekvenciájú elektromos jelek összességéből áll.⁴⁹ A legtöbb jel 10-100 Hz közötti frekvenciatartományból érkezik, az 500 Hz-et meghaladó jelek aránya elhanyagolható.⁴⁹ Ez annak köszönhető, hogy a különböző hosszúságú és az elektródákhoz képest különböző mélységben elhelyezkedő izomrostokból érkező elektromos hullámok frekvenciája eltér. Emellett a biológiai szövetek alacsony sáv szélességű szűrőként működnek, vagyis a nagy hullámhosszú elektromos jeleket jobban átengedik, míg a magasabb frekvenciájú jeleket nagyobb arányban nyelik el. Ez a hatás a távolság az izomrost-elektroda távolság növekedésével még kifejezettebbé válik, vagyis az elektródák nagyobb arányban érzékelik a felszínes izomrostokból érkező elektromos jeleket.²³¹ A felszínes réteget az izmon belül általában a nagyobb átmérőjű, gyors izomrostok alkotják.^{231,336}

Az izom akciós potenciálok nagyságának kiértékelése három féle módon történhet. Használhatjuk az amplitúdót, illetve a görbe alatti területet (area under the curve = AUC). Az amplitúdó meghatározásakor vizsgálhatjuk a görbe legnagyobb negatív kitérésének nagyságát (peak-to-baseline amplitude) illetve a legnagyobb negatív és pozitív kitérés különbségét (peak-to-peak amplitude) (27. ábra).

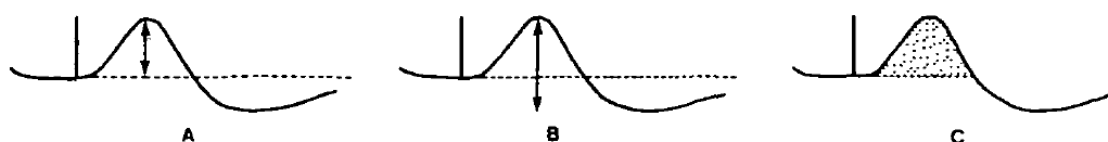


FIG. 4. Three methods of evaluation of the evoked compound action potential: A Amplitude of the negative deflection; B total amplitudes of the negative and positive deflections; C area contained within the rectified waveform (integration).

27. ábra - A Compound Muscle Action Potential nagyságának számítási módjai³³⁷

Az elektrofiziológiai vizsgálatok korai időszakában a könnyebben meghatározható amplitúdót használták,³³⁸ majd a számítástechnika és elektronika fejlődésével a görbe alatti terület is könnyen vizsgálhatóvá és kiszámíthatóvá vált.^{49,335,339,340} Több vizsgálat eredményei alapján mindhárom paraméter egyformán használható a TOF arányok meghatározására.^{337,341-345} Pugh és munkatársai két eltérő mérési elvet használó EMG készülék eredményeinek összehasonlításakor kiváló, csaknem lineáris egyezést találtak.³⁴² Az általuk vizsgált Datex Anaesthesia and Brain Monitor az AUC-t használta az EMG jel leírására, míg a Medelec MS6

készülék a peak-to-peak amplitúdót. A két készülékkel mért T1 értékek korrelációs koefficiense 0,976 volt ($p < 0,0001$), míg a TOF arányok esetében $R = 0,984$ ($p < 0,0001$). Shanks hasonló vizsgálatában az EMG jelek amplitúdójának és görbe alatti területének korrelációs koefficiense 0,98-nak bizonyult.³⁴¹ Engbaek több vizsgálatban is megerősítette, hogy az EMG amplitúdó és az integrált terület egyformán alkalmazhatóak, azonos korrelációt mutatnak az MMG mérési eredményekkel.^{343,344}

Az elektromiográfia előnyei

1) Számos vizsgálatban az EMG-vel nyert T1 értékek^{337,345} és TOF arányok^{337,346} nagyon jó korrelációt mutattak az MMG-vel nyert értékekkel.

2) Az elektromiográfiával a 2.1.2-es fejezetben bemutatott összes ideg-izom egység vizsgálható, ez a technika kínálja a legszélesebb monitorozási palettát.

3) Elektromiográfiánál is előfordul a reverse fade jelenség, de ennek mértéke sokkal kisebb, mint akceleromiográfiánál és az EMG-vel mért kiindulási TOF értékek sokkal kevésbé deviálnak az ideális 100%-os értéktől. Elektromiográfia esetében a kiindulási TOF arányok ingadozásának hátterében feltételezhetően az áll, hogy a tenyér bőrének elmozdulása miatt megváltozik az érzékelő elektródák helyzete, emiatt az elektromos jel vektora és annak nagysága is változhat.³⁴⁷ Korábban ezért egyes szerzők EMG-vel végzett kutatáshoz is javasolták az előterhelő alkalmazását,^{49,344} ill. a kéz fixálását.³⁴⁷ Előterhelő alkalmazásakor az izometrikus összehúzódnási viszonyok között kevésbé változik az érzékelő elektródák relatív pozíciója a motor ponthoz képest.³⁴⁸ Különösen jelentős lehet ez farmakológiai vizsgálatokban. Kopman 1988-as vizsgálataiban előterhelő alkalmazásával 12-18%-kal kisebbnek mutatkozott a mAP és mFDI érzékenysége az izomrelaxánsokra a neuromuszkuláris blokkból való visszatérés során.^{345,349}

Azonban az újabb vizsgálatok^{300,355} és saját tapasztalataink alapján is az elektromiográfiánál észlelt reverse fade jelentősen kisebb, mint akceleromiográfiánál, és a kiinduló TOF arányok jól közelítik az ideális 100%-os értéket. Dahaba-ék 1997-es vizsgálatában a AMG-vel mért baseline értékek átlaga 108 volt (range: 96 - 132), míg EMG-vel mérve 101 (100-103).³⁰⁰ Kopman 2005-ös vizsgálatában az előterhelő nélkül mért EMG TOF arányok átlaga $101 \pm 2,1$ volt (range: 97 - 105), ami gyakorlatilag megegyezett az előterhelő nélkül mért értékekkel (101 ± 2). AMG-vel mérve az ennek megfelelő értékek 107 ± 408 és $110 \pm 9,7$ voltak.³⁵⁰ A jelenlegi ajánlás nem írja elő az előterhelő alkalmazását EMG vizsgálatokhoz.²³⁰

4) Mivel EMG alkalmazásakor a musculus adductor pollicis vizsgálatoknál nincs szükség a kar és az ujjak rögzítésére és előterhelő alkalmazására, mint MMG és AMG esetén, a kézízmők akkor is vizsgálhatók, ha azok egyébként AMG vizsgálathoz nem lennének hozzáférhetők (pl. sebészi izolálás alatt vannak, robot-asszisztált műtéteknél a karok a test mellett vannak rögzítve). Hanzi 2007-es vizsgálatában az EMG-vel mért TOF arányok kevésbé bizonyultak érzékenyek a külső behatásokra, úgymint kéz mozdítás, mint az AMG.³⁵¹

5) A kalibrálás sokkal egyszerűbb és gyorsabb, mert az EMG-re nem jellemző az AMG-re jellemző „prerelaxációs reverse fade” és „staircase”^{49,311} jelenség. Engbaek vizsgálatai alapján az EMG jel amplitúdója stabil, egy óráig tartó folyamatos stimulálás esetén is mindössze 2%-os csökkenést mutat.⁴⁹ Ennek köszönhetően az EMG készülékek kalibrálása során csak a szupramaximális áramerősséget kell meghatározni, nincs szükség tetanizálásra és nem kell azt követően várni a jelek stabilizálódására.³⁵² Jung gyerekekben vizsgálta az akceleromiográfia és elektromiográfia alkalmazhatóságát.²²⁹ Eredményei szerint az EMG készülék kalibrálása jelentősen kevesebb időt igényelt, mint az AMG-eltű TOF-Watch SX készüléké ($16,7 \pm 11$ vs. $28,1 \pm 13,4$ sec), még úgy is, hogy csak a szupramaximális áramerősség meghatározása volt a cél, nem a stabil T1 és TOF arány elérése. Emellett EMG esetén magasabb volt a sikeres első (64,5% vs 46,9%) vagy második (79,1% vs 61,2%) kalibrálás előfordulása, mint AMG-vel.²²⁹ Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a szerzők nem használtak előterhelést, feltételezhetően, mert a Hand Adapter méretében nem kompatibilis az óvodás korú gyermekek kézméretével. Ez befolyásolhatta az AMG mérések pontosságát, különösképp mivel a sikertelen kalibráció hátterében legtöbbször a transzducer instabilitását találták. EMG esetében a magas bőrellenállás volt a leggyakoribb hibatényező.

6) Régóta ismert, hogy a hőmérséklet csökkenés hatására csökken az ingerület vezetési sebesség. Az EMG vizsgálatok során azonban nemcsak a megnyúlt latencia idők tűnnek fel, hanem ami relaxáns hatás vizsgálata szempontjából számottevőbb, hogy hőmérséklet csökkenés hatására megemelkednek a CMAP amplitúdók és megnőnek a görbe alatti területek.^{339,340,353} Ennek mérés technikai oka van, nem az, hogy hipotermiás állapotban több izomrostot tudnánk depolarizálni. A lassabb ingerület vezetési feltételek mellett megnő az EMG hullámok temporális diszperziója (időbeli kiterjedése) ami az azonos frekvenciájú EMG jelek kisebb arányú kioltásának kedvez,⁴⁹ ezért a nagyobb frekvencia spektrumban, több hullámhosszúságú jelet vagyunk képesek elemezni.

A hőmérséklet csökkenés hatására bekövetkező EMG jelnövekedés mértéke vizsgálatonként eltérést mutatott, attól is függően, hogy humán vagy állat vizsgálatot végeztek, illetve, hogy hol

mérték a hőmérsékletet. Hűtés során a bőr hőmérséklet akár 3°C-kal is alacsonyabb, melegítés során 3-4 °C-kal magasabb lehet, mint az izom hőmérséklet.³⁵³ Engbaek macskákon végzett EMG vizsgálatában az CMAP amplitúdó 2-3%-kal nőtt a bőr hőmérsékletének 1°C -kal történő csökkenésekor.⁴⁹ Santanen humán vizsgálatában ez az emelkedés 4,1% volt.³³⁹ Ha az izom hőmérséklet változását vette alapul, akkor 8%.³³⁹ Hopf vizsgálatában a peak-to-peak amplitúdó 2,27%-kal nőtt az izom hőmérséklet 1°C-kal történő csökkenésekor.³⁵³ Kopman eredményei szerint a kéz melegedéssel párhuzamosan az EMG CMAP amplitúdók magassága átlagosan 5,6%-kal csökkent.³⁵⁴

Mivel a hőmérséklet változása azonban egyformán érinti a T1-T4 amplitúdókat, az EMG-vel mért TOF arányt a hőmérséklet-változás kevésbé befolyásolja.⁴⁹ Ettől függetlenül, neuromuszkuláris kutatások során kiemelt figyelmet kell fordítani a normotermia biztosítására, a centralis hőmérsékletnek 35°C, a bőr hőmérsékletnek 32°C fölött kell lenni.²³⁰

Mérési hibalehetőségek elektromiográfia során

Mindezek alapján az elektromiográfia kedvezőbbnek és megbízhatóbbnak tűnik a mindennapi klinikai használatra, mint az akceleromiográfia, mely mindezidáig a legnagyobb teret hódította. Ennek feltehetően az az oka, hogy a közelmúltig mindössze egy EMG elvű készülék volt forgalomban. A GE Healthcare (GE Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnország) E-NMT modulja a GE aneszteziológiai monitoraival kompatibilis neuromuszkuláris monitor. A moduláris jellege sajnálatos módon jelentősen korlátozza a készülék hozzáférhetőségét.

Mindazonáltal az elektromiográfiának is van egy technikai problémája, aminek sajnálatos módon a fenti készülék is áldozatául esett. Az elektromiográfia ugyanis nagyon érzékeny a különböző betegből, vagy környező elektromos és rádiófrekvenciás készülékekből származó elektromos zajokra.³⁵⁵

2014-ben a GE Healthcare kezdeményezésére³⁵⁶ az amerikai Food and Drug Administration megbiztonsági okokra hivatkozva visszahívta a piacról az E-NMT modult, mert a monitor a műtétek során a környezeti elektromos zajt, illetve a betegből származó egyéb elektromos artefaktumokat tévesen EMG jelként érzékelte, ami azt a látszatot keltette, mintha a betegnél nem állt volna be az izomrelaxáns hatás. A készülék akkor is magas TOF arányt mutatott, amikor a betegnél a valóságban mély blokk állt fenn. Ez a jelenség különösen olyan esetekben lépett fel, amikor nem kalibrálták a készüléket. Az elektromos artefaktumok elektromos jelként való értelmezésének veszélye az, hogy az izomrelaxáns túladagolásához vezet(het)ett. Ennek kiküszöbölésére a gyártó egy 2 mV-os érzékelési küszöböt épített be az algoritmusba, az

elektromos háttérzaj kiszűrésére. Vagyis csak a 2 mV-ot meghaladó nagyságú CMAP-okat tekinti a készülék EMG jelnek. A készülék 2015 szeptembere óta ismét forgalomban van.³⁵⁶

Új EMG készülékek a forgalomban

A TwitchView (Blink Medical Device Company, Seattle, WA, USA, 28. ábra) készülék egy új elektromiográfiás alapú neuromuszkuláris monitor, mely nemrégiben nyert FDA és CE engedélyt. A készülék két érzékelő elektródát használ, melyből egy a m. adductor pollicisra, a másik pedig az első dorsalis interosseus izomra kerül, a referencia elektródájuk pedig közös. A készülék a két izomról párhuzamosan rögzíti az elektromos jeleket, és az erősebbet használja a TOF arány megítélésére. Higiéniai okokból az elektróda egyszer használatos.

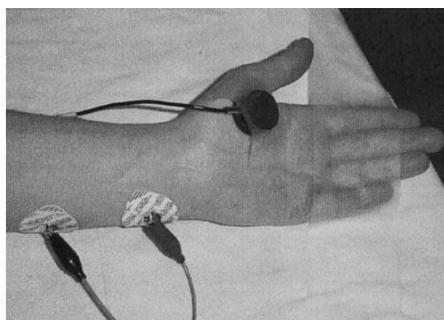
Hulvershorn és munkacsoportja eddig két közleményt publikált a készülékkel kapcsolatban. Az elsőben a TwitchView-val mért TOF arányokat hasonlították ugyanazon a karon, a Stimpod AMG készülékkel mért TOF arányokhoz, illetve a másik karon mért MMG TOF értékekhez. A legjobb egyezést az elektromiográfiával és mechanomiográfiával mért TOF értékek között találták, a bias ezek között 4,7 volt.³²² Második vizsgálatukban a három monitor és a taktilis érzékelés összhangját vizsgálták a TOF számok kijelzésének tekintetében. Az EMG és MMG TOF számok szorosabb egyezést mutattak a szubjektív vizsgálatnál, mint az AMG mérések.³²³



28. ábra - TwitchView (forrás: www.medgaget.com)

2.3.2.4.5. Fonomiográfia

A fonomiográfia (PMG), vagy más néven akusztikus miográfia, az izmok által kibocsátott alacsony frekvenciájú (20 Hz) hangok vizsgálatát jelenti, amelyek az izomrostok egymáson való elmozdulásakor keletkeznek. Az ötlet, hogy az izmok által keltett hanghullámok mérése a neuromuszkuláris monitorozására is használható az 1990-es évekből származik.³⁵⁷ A hanghullámok által keltett nyomásváltozás áttevődik a bőrre, ami alacsony frekvencia tartományú kondenzátor mikrofonokkal (29. ábra) rögzíthető.^{358,359} A hanghullámok amplitúdója egyenesen arányos az izomösszehúzóds erejével.³⁶⁰



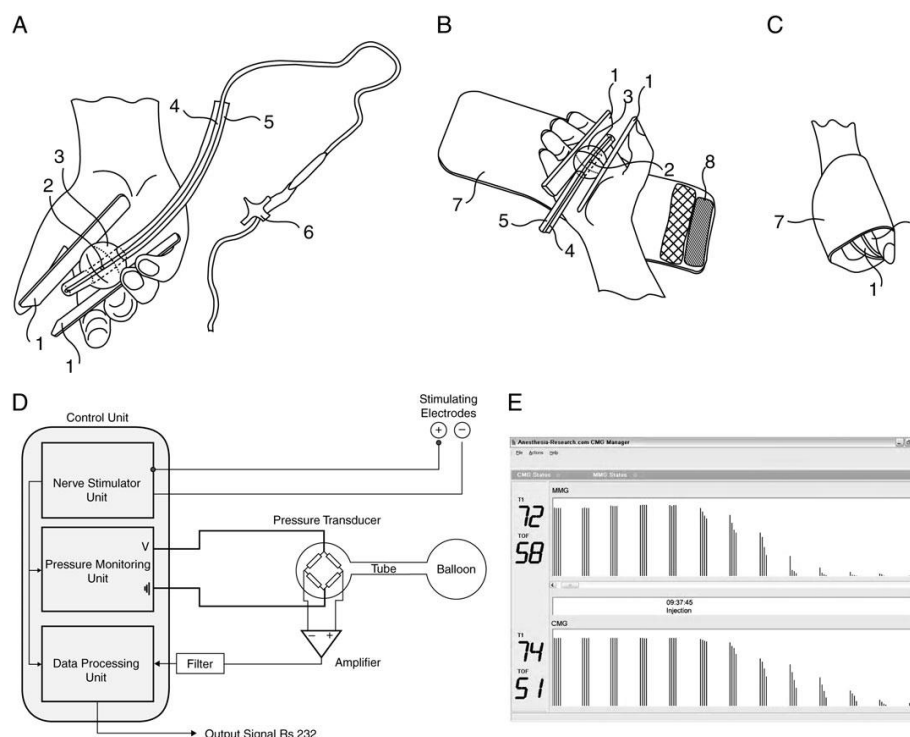
29. ábra – Fonomiográfia³⁶¹

Dascalu 1999-es vizsgálatában a PMG-val rögzített jelek jól korreláltak a MMG-val, EMG-val és AMG-val mért eredményekkel.³⁶² Ezt a későbbiekben Hemmerling és munkatársainak számos vizsgálata is megerősítette.³⁶¹ A munkacsoport jelentősen hozzájárult a technika fejlődéséhez. Nemcsak felszínes, hanem nehezebben megközelíthető izmokon is vizsgálták és igazolták a PMG alkalmazhatóságát, többek között a három kézizmon,^{361,58} a külső és belső gége izmokon,³⁶³⁻³⁶⁵ valamint a m. corrugator superciliin.^{73,366} A biztató eredmények ellenére, a fonomiográfia nem került forgalomba önálló monitorozási egységként. Legutóbb egy zárt-visszacsatolási rendszeren alapuló anesztéziai robot (McSleepy) részeként jelent meg,^{367,368} mely további vizsgálatokat igényel megbízhatóságát és biztonságosságát illetően.

2.3.2.4.6. Kompresszomiográfia

Ezzel a mérési eljárással kapcsolatban jelenleg egyetlen irodalmi hivatkozás hozzáférhető.³⁶⁹ Ebben a cikkben ígéretes eljárásként mutatták be a kompresszomiográfiát (CMG). Csakúgy, mint az AMG, a kompresszomiográfia is közvetett módon értékeli a NMJ funkcióját. Az eljárás lényege, hogy a páciens kezébe egy levegővel felfújt ballont helyeznek. A páciens a tenyerébe zárja a ballont, majd az ujjait egy elasztikus szalaggal ököl tartásban rögzítik. Az ulnaris ideget a többi eljáráshoz hasonlóan bőrfelszíni elektródán keresztül elektromosan ingerlik, aminek hatására az ujjak összerándulnak, ezzel nyomást gyakorolnak a ballonra. Az ujjak által kifejtett nyomás nem közvetlenül tevődik át a ballonra, hanem két műanyag lapon keresztül. Ezek

biztosítják, hogy a nyomás egyenletesen és mindig ugyanolyan módon érje a ballont minden izomösszehúzódás után. Az izomösszehúzódás hatására a ballonban fellépő nyomás emelkedést egy transzducer közvetíti magához a monitorhoz (30. ábra).



30. ábra – A kompresszomiográfia működési elve³⁶⁹

Dahaba és munkatársai tanulmányukban mechanomiográfiával hasonlították össze a kompresszomiográfias eljárást. Ennek során több kedvező megfigyelést tettek:

1) a CMG alkalmazása esetén nem lépett fel az akceleromiográfiára és kinemiográfiára jellemző „reverse fade” jelenség. Ezzel együtt a baseline T1 értékek sem haladták meg a 100%-ot. Mindezt azzal magyarázták, hogy a kezet burkoló rugalmas szalag biztosítja, hogy az izomösszehúzódások mindig ugyanabból a pozícióból történjenek, miközben nem gátolja a kézizmok összehúzódását.

2) A kinemiográfias és akceleromiográfias eljárásokhoz képest a CMG nem mutatott „drift” jelenséget.

3) Korábbi AMG és KMG monitorokhoz képest, a kompresszomiográfiával kapott TOF arányok közelebb estek a mechanomiográfias mérésekhez.

4) A CMG 80%-os szenzitivitással és 86%-os specificitással jelezte a 90%-os MMG TOFR visszatérését.

A kedvező tapasztalatok ellenére a CMG nem jutott el a klinikai alkalmazásig. Ennek oka az is lehet, hogy alkalmazásával a páciens egyik keze más monitorozási eljárásokhoz és beavatkozásokhoz hozzáférhetetlenné válik.

2.3.2.4.7. A „mandzsetta-technika”

Nemrégiben egy új neuromuszkuláris monitor jelent meg a piacon, a TOF-Cuff (RGB Medical Devices S.A., Madrid, Spanyolország). Az eljárás alapját egy speciálisan átalakított vérnyomás mérő mandzsetta képezi, melynek belső felszínére idegingerléshez szükséges elektródákat helyeztek. A két elektródán keresztül a készülék a plexus brachialist ingerli a felkarcsont szárának magasságában, elsődlegesen a n. medianust, a n. ulnarist és a n. musculocutanust.³⁷⁰ A felkar izmok összehúzódása az enyhén felfújott mandzsettában (felnőtteknél 60 Hgmm, gyerkeknél 30 Hgmm³⁷¹) nyomásváltozást generál, amit a monitor érzékel és analizál (31. ábra). A mandzsettában mért nyomás változás egyenesen arányos a felkarizmok összehúzódásának erejével. Az első klinikai beszámolóban a TOF-Cuff-fal mért TOF arányok jó korrelációt mutattak a mechanomiográfiával mért értékekkel: 10%-os TOF arány felett a bias -3, míg a limits of agreement -32 – +38 (95% CI: -4 - +2) volt.³⁷¹ A második klinikai vizsgálatban a TOF-Cuffal nyert TOF értékek 20%-kal túlbecsülték a mechanomiográfiával mért TOF arányokat a neuromuszkuláris blokk késői szakaszában. A TOF-Cuff-fal mért 90%-os TOF arány 91%-os specificitással és 84%-os szenzitivitással jelezte a 70%-os mechanomiográfiával mért TOF arányt.³⁷⁰ Egy svájci munkacsoport klinikai vizsgálatban hasonlította össze a TOF-Cuffal és TOF-Watch SX-szel mért TOF arányokat 0,6 mg/kg egyszeri intubációs dózisú rocuronium adását követően.³⁷² A TOF-Cuffal a 0,9-es normalizált TOF arány átlagosan 16,4 perccel hamarabb tért vissza. A TOF-Watch-csal mért TOF arány még $0,59 \pm 0,23$ volt, amikor a TOF-Cuff már a neuromuszkuláris blokk megszűnését mutatta.³⁷² Két holland munkacsoport is hasonló eredményekről számolt be közös publikációjában. Tapasztalataik szerint is a TOF-Cuff magasabb TOF arányokat mért és hamarabb jelezte a neuromuszkuláris funkció normalizálódását, mint a párhuzamosan használt AMG (TOF-Watch SX) és EMG (EMG-NMT, GE) készülékek.³⁷³



31. ábra - TOF-Cuff mandzsettája és kijelzője³⁷⁰

Feltételezhető, hogy a TOF-Cuffal vizsgált felkar izmok kisebb érzékenységet mutatnak az izomrelaxánsok iránt, ezért mutatnak gyorsabb visszatérést. Klinikai szempontból ennek nem elhanyagolható problémája, hogy a garatizmok funkciója még jelentősen gátolt lehet, amikor a készülék már extubálhatónak mutatja a betegeket. Ugyanakkor kedvező monitorozási opciót kínálhat ez a készülék a nagy laparoszkópos műtétek (pl. bariátriai műtétek) monitorozásához, ahol kiemelten fontos a mély blokk precíz fenntartása, a rekeszizom megfelelő relaxációja.

2.4. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK ELŐFORDULÁSA, KÖVETKEZMÉNYEI ÉS MEGELŐZÉSE

2.4.1. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK DEFINÍCIÓJA ÉS ELŐFORDULÁSA

A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, vagy más néven reziduális kurarizáció (maradék izomrelaxáns hatás) sajnálatos módon napjainkban még mindig igen nagy arányban megjelenő probléma. Előfordulása igen változó, egy korábbi irodalmi összefoglalóban 5 és 85% közöttire becsülték a gyakoriságát.^{2,144,374} Ennek a nagy szórásnak a hátterében több tényező áll:

- a PORNB definíciója változott az elmúlt évtizedekben
- a vizsgálatokban használt izomrelaxánsok hatástartama és alkalmazási módja eltérő volt az egyes vizsgálatokban (közepes, vs. hosszú hatástartamú izomrelaxánsok, bólus adagolás vs. folyamatos infúzió)
- a vizsgálatok eltérő monitorozási gyakorlattal történtek (szubjektív monitorozás vs. objektív monitorozási eljárások)
- a felfüggesztő szerek alkalmazásában nagy különbségek voltak (acetilkolinészteráz-inhibitorok, vs. sugammadex)
- inhalációs vagy intravénás anesztetikumot alkalmaztak a műtét során
- az extubáció pillanatában mért TOF arányt vagy az örzőbe érkezéskor mért TOF arányt vette a vizsgálat alapul.

A PORNB kritériuma az 1970-es évektől az 1990-es évekig a $TOFR < 0,7$ volt Ali vizsgálatai alapján.^{45,375,376} Egészséges önkénteseken és betegeken végzett vizsgálataiban a 0,7-s TOF arányra történt visszatéréskor Ali és munkatársai már megfelelőnek találták a légzésfunkciós paramétereket (vitálkapacitás, belégzési és kilégzési erő), a szemnyitási képességet, köhögési erőt és a betegek képesek voltak öt másodpercig megtartani a fejüket.^{45,375} Azonban az 1990-es

évektől Eriksson és Eikermann munkacsoportjai számos vizsgálatban megkérdőjelezték, hogy a 0,7-es TOF értékre való visszatérés megfelelően garantálja-e a betegek biztonságát, mivel vizsgálataik alapján a hipoxiás légzési válasz és a garatizmok funkciója még a 0,9-es, de akár még az 1,0-s TOF érték elérésekor is elégtelen lehet. Mindezek légúti obstrukcióhoz és aspirációhoz vezethetnek különösen az idős és polimorbid betegek körében.^{40-42,377} Ezeknek a vizsgálatoknak köszönhetően a PORNB határa a későbbiekben a 0,9-es TOF érték lett.³⁷⁴ Azonban egyes szerzők még ez a határt sem tartják megfelelőnek a safety margin bizonytalansága és a monitorozási eljárások esetleges pontatlansága miatt. Capron et al. az 1,0-s vagy a legalább a normalizált 0,9-es TOF arányt tartják elfogadhatónak a műtét végén.³⁷⁸

Naguib 2007-ben közölt metaanalízise megmutatta, hogy a definíció szigorítása mennyire megemeli a PORNB előfordulását.³⁷⁹ Míg 0,7-es TOF arány alkalmazásakor a PORNB előfordulását 11,5 és 35,1%-nak találták intermedier és hosszú hatástartamú izomrelaxánsok alkalmazása után, 0,9-es küszöb alkalmazásakor a prevalenciák 41,3% és 72,1%-osak voltak.

Az igazi problémát az jelenti, hogy az elmúlt 40 évben a PORNB incidenciája lényegesen nem csökkent. 1979-ben Viby-Mogensen 0,7-es TOFR küszöbvel 42%-ban észlelt PORNB-t az őrzőbe érkezett betegek között.²¹⁹ Napjainkban végzett nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatokban 0,9-es cut-off érték mellett sajnos még mindig hasonló értékeket észlelnek. A kanadai RECITE vizsgálatban a PORNB előfordulása 63,5% volt.¹⁶⁶ A 2019-ben Amerikában megismételt RECITE-US vizsgálatban az arány 64,7%-nak bizonyult.¹⁶⁷ Egy 2016-os nagy esetszámú kínai vizsgálatban is az extubációkor vizsgált reziduális kurarizáció előfordulása 57,8% volt.²⁸⁵

Brull és Kopman számításai szerint, ha nagy jó indulattal csak 30%-nak tekintik a PORNB gyakoriságát, akkor is az egyesült államokban évente 10,1 millió embert érint.³⁹ Murphy vizsgálata alapján ezeknél a betegeknél 0,8%-ban alakul ki sürgős beavatkozást igénylő kritikus légúti esemény (CRE), úgymint légúti obstrukció, jelentős deszaturáció, sürgős intubációs igény.³⁸⁰ Tehát a PORNB következményeként évente 81 000 betegnél alakul ki a műtétet követően súlyos légúti szövődmény.³⁹ Világviszonylatban, 23,4 millió beavatkozást tekintve, ez a szám 0,5 millió CRE évente.³⁹

2.4.2. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK KEDVEZŐTLEN ÉLETTANI HATÁSAI

A reziduális izomrelaxáns hatásnak igen sokféle kedvezőtlen élettani hatása van és a következményes tünetek és szövődmények palettája is igen széles: az általános gyengeség

érzéstől, kettőslátástól, nyelési- és beszédzavartól kezdve^{221,380,381} a kritikus légzési elégtelenség miatt bekövetkező halálig.

1) Pharyngealis diszfunkció

Isono, Sundman és Eriksson önkénteseken végzett vizsgálataikban a részleges kurarizáció (TOFR 0,6-0,8) kiváltását követően csökkent garat izom elektromos aktivitást, csökkent mesopharynx nyomást,⁴³ csökkent nyugalmi garat izomtónust^{40,42} és gyakori félrenyelést észleltek nyeletéses vizsgálatok során.^{40,42,43} Eikermann 2003-as vizsgálatában 12-ből 10 önkéntes tapasztalt csökkent nyelési képességet 0,5 körüli TOF arányok mellett.²²² Mindezek a tényezők a posztoperatív aspiráció előfordulását növelhetik.⁴⁰

2) Felső légúti izmok diszfunkciója

Eikermann és munkacsoportja elegáns vizsgálatokban igazolta, hogy már igen kis mértékű izomrelaxáció hatására csökken az 1 másodperc alatt mért forszírozott belégzési volumen és részleges felső légúti obstrukció alakul ki a légúti dilatátor izmok diszfunkciójának köszönhetően.^{41,222} Sajnálatos módon a genioglossus izom, mely a felső légutak átjárhatóságának biztosításában igen jelentős szerepet játszik, lényegesen nagyobb érzékenységet mutat az izomrelaxánsok iránt, mint a műtéti monitorozáshoz használt kéz izmok. Emiatt a felső légutak átmérője, még akkor se tér vissza a műtét előtti szintre, amikor a m. adductor pollicison mért TOF arány már 1,0.⁴¹ A munkacsoport egy másik vizsgálata szerint ráadásként még a neuromuszkuláris blokk megszűnését követően alkalmazott neostigmin is paradox módon csökkentheti a genioglossus izom funkcióját és ezzel növelheti a felső légutak összeesési hajlamát.¹⁵⁵

3) A hipoxiára adott légzésválasz csökken

Eriksson három vizsgálatban igazolta, hogy a részleges izomrelaxáns hatás következményeként csökken a hipoxiára adott légzésválasz,^{377,382,383} vagyis elmarad a normális légzési frekvencia, légzési térfogat, és percventilláció emelkedés. 1996-os vizsgálatában a szerző három izomrelaxánssal (atracurium, pancuronium, vecuronium) hozott létre MMG-vel mért 0,7-es TOF arányt, melynek hatására a hipoxiás légzésválasz mindhárom gyógyszer kapcsán kb. 30%-kal csökkent.³⁸³ Állatkísérletes vizsgálatok alapján a jelenség hátterében feltételezhetően az áll, hogy az izomrelaxánsok gátolják a glomus caroticumban található kemoreceptorok nikotinos ACh receptorait.^{384,385}

Erikssonéhoz hasonló eredményt kapott Christensson és munkacsoportja, amikor obstruktív sleep apnoe-ben szenvedő önkénteseknél vizsgálta rocuroniummal létrehozott parciális izomrelaxáció hatását.³⁸⁶ A hipoxiás válasz ebben az esetben is 32%-kal csökkent mérsékelt hipoxia (80%-os oxigén szaturáció) esetén. A hiperkapniás légzésválaszt azonban megtartott volt ezeknél az önkénteseknél. A kutatók ebből azt a következtetést vonták le, hogy valóban nem a légzési izmok funkciója csökkent az izomrelaxáns hatására, hanem a perieriai kemoreceptorok érzékenysége.³⁸⁶

Broens a különböző felfüggesztési stratégiák hatását vizsgálta a kemoreceptorok funkciójának normalizálódására részleges izomrelaxációt követően.³⁸⁷ Sajnálatos módon azt tapasztalta, hogy sem neostigmin, sem sugammadex, sem spontán visszatérést követően, amikor a kézen mért TOF arány már normalizálódott, a hipoxiás légzésválasz még mindig nem normalizálódik.³⁸⁷

A felső légúti izmok diszfunkciója és az elégtelen hipoxiás légzésválasz klinikai következménye, hogy a maradék izomrelaxáns hatás alatt álló betegekben a közvetlen posztoperatív időszakban (különösen a beteg transzport során) magasabb a légúti elzáródás, a deszturáció és a CRE előfordulása.^{278,287,380,381}

4) Posztoperatív légzésfunkciós eredmények romlanak

Kumar és munkatársai 150 elektív műtéten átesett beteg körében vizsgálták a posztoperatív légzésfunkciós paraméterek alakulását.³⁸⁸ A betegek 26%-nál állt fenn a mérések idején PORNB (TOFR<0,9). Megállapítható volt, hogy a műtét utáni első órában a légzésfunkciós paraméterek (forszírozott vitális kapacitás, kilégzési csúcsáramlás) az összes betegnél csökkenést mutattak a preoperatív értékekhez képest. Azonban azoknál a betegeknél, akiknél maradék izomrelaxáns hatás állt fenn, a csökkenés nagyobb mértékű volt.³⁸⁸ Egy kínai munkacsoport hasonló eredményekről számolt be 2018-ban.³⁸⁹ Lineáris összefüggést találtak a légzésfunkciós paraméterek (forszírozott vitálkapacitás, kilégzési csúcsáramlás) csökkenése és a betegeiknél észlelt reziduális izomrelaxáns hatás mértéke között.³⁸⁹ Eikermann 12 önkéntes vizsgálatakor rocuroniummal létrehozott parciális izomrelaxáció mellett (TOFR $0,5 \pm 0,16$) a forszírozott be- és kilégzési volumenek csökkenését ($75 \pm 20\%$ és $53 \pm 19\%$) rögzítette.²²² Egy 2005-ös vizsgálatában a szerző arra is rávilágított, hogy ha rövid időn belül ismételték a légzésfunkciós vizsgálatot, a második mérések eredményei szignifikánsan tovább romlottak az első méréshez képest.³⁹⁰

5) Romlik a műtéti kimenetel

Az izomrelaxánsok klinikai gyakorlatba történő bevezetése óta számos vizsgálat történt az azok használatához köthető szövődmények jellegének és gyakoriságának felmérésére. A korai beszámolók és vizsgálatok alapvetően az ún. „kemény végpontokra” (tartós neurológiai deficit, mortalitás) fókuszáltak.³⁹¹⁻³⁹⁴ A témában talán leggyakrabban idézett közlemény, még abból az érából származik, amikor az orvostársadalom még épp csak elkezdett ismerkedni az izomrelaxánsokkal, és még nem álltak rendelkezésre a biztonságos használattal kapcsolatos széles körű tapasztalatok és a megfelelő monitorozás sem. 1954-ben Beecher és Todd még az izomrelaxánsok csak nagyon indokolt esetben történő és nagyon körültekintő alkalmazására hívta fel a figyelmet, miután közel 600 000 sebészeti eset retrospektív áttekintése kapcsán azt találták, hogy az izomrelaxánsok alkalmazása hatszorosára emeli a perioperatív mortalitást.³⁹¹ Harison 1978-ban publikálta egy fokvárosi kórház 10 éves anesztéziához köthető halálozási adatait. Ezek között a hipovolémia miatti keringés összeomlás után a második leggyakoribb halál oka az izomrelaxáns alkalmazást követő légzési elégtelenség volt (19%).³⁹¹ Arbous és mtsai. 2005-ös eset kontroll vizsgálatukban az izomrelaxánsok hatásának felfüggesztését protektívnek találták a posztoperatív halálozás és kóma megelőzésében, az OR: 0,236 (95% CI 0,102-0,547) volt.³⁹⁵ Szerencsére a nagyobb odafigyelésnek köszönhetően napjainkban ezek a szövődmények mára már igen ritkán fordulnak elő, de az esélyük továbbra sem nulla. Arbous vizsgálatában a posztoperatív első 24 órában bekövetkezett halál gyakorisága 8,8 (95% CI 8,2-9,5) / 10 000 anesztézia volt (0,088%), a kóma gyakorisága 0,5 % (95% CI 0,6-0,6) volt.³⁹⁵

A frissebb vizsgálatokban már a „lágyabb végpontokra” koncentrálnak, úgymint deszaturáció, beavatkozást igénylő légúti obstrukció, mikroaspiráció, athelektázia vagy a pneumónia kialakulása a közvetlen posztoperatív időszakban.^{3,380,396} Berg és mtsai. 1997-ben publikálták egy prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit, melyben pancuroniummal relaxált betegek körében vizsgálták a posztoperatív második napon mellkasröntgennel igazolható pneumónia és athelektázia előfordulását.³⁹⁷ A pozitív mellkas röntgenű betegeknél a műtétet követően szignifikánsan alacsonyabb TOF arány mérték ($0,65 \pm 0,16$ vs. $0,81 \pm 0,14$). A PORN mellett a posztoperatív pneumónia további rizikófaktorai a nagy hasi műtét, hosszú műtét, hipotermia és az idős kor voltak.³⁹⁷ Ezek az eredmények összevágják Pedersen korábbi vizsgálatával, melyben a hosszú hatástartamú pancuronium a posztoperatív légzőszervi komplikációk független rizikófaktorának bizonyult.³⁹⁸

Grosse-Sundrup 2012-es 37158 betegen végzett propensity score analízisében a közepes hatástartamú izomrelaxánsok használata 1,36-os odds ratioval emelte a műtét után a

deszaturáció, 1,4-es odds ratio-val a reintubáció és 1,15 odds ratio-val a kórházi mortalitás előfordulását olyan betegekkel összehasonlítva, akiknél a műtét során nem volt szükség izomrelaxációra.³

2019-ben publikálták a nem kis visszhangot kiváltott POPULAR study eredményeit.³⁹⁹ A vizsgálatban 22803 beteg adatait elemezték 28 európai országból. A vizsgálat célja az izomrelaxánsok betegbiztonságra kifejtett hatásának vizsgálata volt, különös tekintettel a posztoperatív légzési szövődményekre (postoperative pulmonary complication = POPC). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az izomrelaxánsok alkalmazása növeli a POPC rizikóját. A további következtetések viszont szakmai körökben nem kis meglepődésre adtak okot, miszerint a felfüggesztő szerek és a neuromuszkuláris monitorok alkalmazása nem csökkent a POPC rizikóját. A cikk megjelenését követően több szakértő is óvatosságra intett az eredmények értékelésekor és számos ponton kritizáltak a vizsgálatot. A legfőbb probléma a vizsgálattal az volt, hogy úgy nyilvánította „hasztalannak” a felfüggesztő szerek és neuromuszkuláris monitorok alkalmazását, hogy a közölt adatok alapján a monitorozást és a felfüggesztő szerek adását nem a szakértői ajánlások alapján végezték.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² A POPC előfordulását túlságosan nagy, 1 hónapos időintervallumban vizsgálták, melyben az ok-okozati viszony megállapíthatósága már meglehetősen kétséges.⁴⁰⁰ Ráadásul az eredeti study protokoll kérdésfelvetése szerint a kutatók „a szakszerűen kivitelezett felfüggesztés és monitorozás hatását” kívánták vizsgálni⁴⁰³ ezzel szemben a vizsgálat konklúziója nem ez alapján született.

2.4.3. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK MEGELŐZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

1) Közepes hatástartamú izomrelaxánsok alkalmazása

A közepes hatástartamú izomrelaxánsok megjelenésekor (atracurium, csatracurium, vecuronium, rocuronium) sokan reménykedtek abban, hogy használatukkal a neuromuszkuláris blokk jobban kormányozható lesz és kevesebb elhúzódó relaxáns hatás fordul majd elő,^{381,404,405} de sajnálatos módon több vizsgálat is igazolta, hogy a rövidebb hatástartam nem jelent nagyobb biztonságot megfelelő odafigyelés nélkül^{3,165-167,285,379,406} köszönhetően az egyénenként széles határok között változó hatás időnek. Ebből a szempontból sajnos a rövid hatástartamú mivacurium sem jelent megoldást.⁴⁰⁷ Ahogy fentebb már bemutattam, napjainkban, amikor már szinte kizárólag közepes hatástartamú izomrelaxánsokat alkalmazunk a PORNB prevalenciája még mindig meghaladhatja a 60%-ot.^{166,17,285}

2) Felfüggesztő szerek alkalmazása

A felfüggesztő szerek alkalmazása önmagában nem elégséges a reziduális neuromuszkuláris blokk megelőzésére.^{192,408} A neostigmin hatásának bizonytalansága régóta ismert.¹⁴¹ Emellett, a muszkarinerg mellékhatásoktól való félelem miatt hajlamosak vagyunk az ajánlottnál kisebb dózisban alkalmazni, és még azt is túl korán (TOFC 4-es szintű blokk alatt) beadni, figyelmen kívül hagyva az indirekt hatásmechanizmusból eredő plafon-hatást. Mindezeknek köszönhetően nagy esetszámú vizsgálatok tanúsága szerint a monitorozás nélkül alkalmazott neostigmin reverzálás esetén a fals biztonságérzés miatt még magasabb is lehet a PORNB gyakorisága, mintha nem alkalmaztunk volna felfüggesztő szert.^{3,165-167}

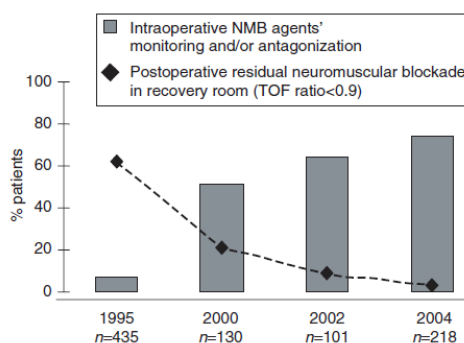
A 2000-es évektől a sugammadex-től várta az aneszteziológus társadalom, hogy áttörést hoz ezen a téren és egyszer-s-mindenkorra felszámolja a reziduális kurarizációt. Azonban, bár alkalmazásával jelentősen csökkenthető volt a PORNB előfordulása a neostigminhez képest^{179,192,396,408} lenullázni nem tudta.¹⁹² Több eset tanulmány látott már napvilágot, melyekben a sugammadex hatástalannak bizonyult,¹⁹³ lassan alakult ki a hatása,¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ vagy alkalmazását követően visszatért a relaxáns hatás.^{174,197,198} Ezeket az adverz jelenségeket csak akkor vagyunk képesek időben észrevenni, ha monitorozzuk a neuromuszkuláris junkció működését.

3) Neuromuszkuláris monitorozás

Ahogy azt fentebb is írtam, mindezidáig sajnos nem történt még olyan vizsgálat, mely korrekten kivitelezett objektív monitorozással vezetett felfüggesztési stratégia alkalmazása mellett vizsgálta volna a PORNB előfordulását és hatását a műtéti kimenetelre.

Ettől függetlenül egybehangzó szakértői állásfoglalások szerint az izomrelaxánsok biztonságos alkalmazásának sarokköve az objektív monitorozás.^{6,374,409} Az irodalomban több sikertörténet is ismert, ahol a neuromuszkuláris monitorozás kötelezővé tételével, a személyzet rigorózus oktatásával és a felfüggesztő szerek megfelelő használatával minimalizálni tudták a PORNB előfordulását, és ennek megfelelően a klinikai mutatók is jelentősen javultak.

Baillardék 1995-ben egy három hónapos felmérést végeztek, melyben a PORNB (TOFR <0,7) incidenciáját mérték fel az őrzőbe érkezett 568 konszekutív betegben.⁴¹⁰ Ebben az időszakban az intézetükben nem használtak felfüggesztő szert és idegstimulátort is csak elhanyagolható (<2%) százalékban. A vizsgálat eredménye szerint az őrzőbe érkezett betegek között a PORNB (TOFR <0,7) előfordulása 42% volt.⁴¹⁰ Az aggasztó eredmények hatására az intézet minden műtőbe akceleromiográfiás neuromuszkuláris monitort telepített és oktató programot kezdett a monitorok és felfüggesztő szerek alkalmazásáról. Az elkövetkező 9 évben 3 alkalommal ismételték meg a három hónapos keresztmetszeti vizsgálatot. A 2004-es beszámoló tanúsága szerint a kilenc éves időszakban a monitorozás gyakorisága 2-ről 60%-ra, a neostigmines felfüggesztés gyakorisága 6-ről 42%-ra emelkedett és ezekkel párhuzamosan a PORNB (TOFR <0,9) előfordulása 62-ről kevesebb, mint 4%-ra csökkent (32. ábra).⁴¹¹



32. ábra - Neuromuszkuláris monitorozás és felfüggesztő szerek (oszlop diagramok) nagyobb arányú alkalmazásának hatása a PORNB (fekete jelölők) előfordulására⁴¹¹

Az iowai egyetemi kórházban azután határoztak egy extenzív neuromuszkuláris fejlesztési program mellett, hogy a belső auditokból világossá vált, hogy évente 2-4 reintubáció történik a posztoperatív őrzőben reziduális relaxáns hatás miatt.⁴¹² 2011-ben EMG-alapú kvantitatív monitort telepítettek minden műtőbe és az aneszteziológiai gárdát sorozatos képzésnek vetették alá. Az első felmérést 2011 augusztusában végezték, ahol a vizsgált betegek 31%-nál észleltek az őrzőbe érkezéskor $\leq 0,9$ -es TOF arányt, a $\leq 0,5$ -ös TOF arány előfordulása 4% volt. Az intézkedések hatására ezek a számok 2013. júliusára 17%-ra és 1%-ra csökkentek.⁴¹³

Milne és Ledowski egy szerkesztőhöz írt levélben számoltak be egy négyéves kórházi audit eredményeiről.⁴¹⁴ 2011-ben a PORNB gyakoriságát a Royal Perth Hospitalban 53, 59 és 8%-nak találták spontán visszatérést, neostigmines felfüggesztést és sugammadex felfüggesztést követően. A kórház vezetősége ezután úgy döntött, hogy minden műtőt felszerelnek objektív monitorral és szabadon hozzáférhetővé teszik a sugammadex-et. A négy évvel később

megismételt audit tanúsága szerint a PORNB gyakorisága jelentősen csökkent (15%-ra). A monitorozás gyakorisága 62%-ról 78%-ra nőtt, a sugammadex használata 39-ről 81%-ra. A szerzők azonban felhívták a figyelmet, hogy a monitorozás nélkül végzett sugammadex felfüggesztés 33%-ban vezetett elégtelen felfüggesztéshez.⁴¹⁴

McGill 2017-ben számolt be hasonló tapasztalatairól egy szerkesztőhöz írt levélben.⁴¹⁵ 2015-ben kötelező, monitorozás alapján vezérelt felfüggesztési technikát vezettek be az intézményükben. Ennek hatására a PORNB előfordulása 30,7%-ról 14,7%-ra ($p=0,001$), a kritikus légúti események száma pedig 25,3 %-ról 14%-ra csökkent.⁴¹⁵

2.5. A NEMZETKÖZI GYKORLAT A FELFÜGGESZTŐ SZEREK ÉS NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK HASZNÁLATÁNAK TERÜLETÉN

Bár az elmúlt években egyre több közlemény hívta fel a figyelmet a PORNB veszélyeire és következményeire, az aneszteziológus társadalom még mindig vonakodni látszik a probléma jelentőségének elismerésében és a változások eszközölésében.

A 2000-es évek eleje óta történtek vizsgálatok annak felmérésére, hogy az aneszteziológusok milyen monitorozási és felfüggesztési gyakorlatot folytatnak a mindennapokban és milyen ismeretekkel rendelkeznek a neuromuszkuláris farmakológia és monitorozás területén. A legtöbb vizsgálat sajnos igen lehangoló állapotokat mutatott.

2003-ban Fuchs-Buder és mtsai. 2996 kérdőívet küldtek ki az összes Németországban regisztrált aneszteziológiai egységnek.⁴¹⁶ A válaszarányuk egészen magas, 68,8% volt. A válaszadók mindössze 28%-nál használtak rutinszerűen neuromuszkuláris monitorozást és a válaszadók mindössze 25%-a alkalmazott rutinszerűen neostigmin felfüggesztést. 2003-ban a német aneszteziológusok leggyakrabban a klinikai vizsgálatokat használták az izomrelaxáció monitorozására.

2005-ben Sorgenfrei publikálta egy dán felmérés eredményeit, ami azt vizsgálta, hogy a dán aneszteziológusok és aneszteziológiai asszisztensek mennyire vannak tisztában az izomrelaxáció biztonságos technikájával.⁴¹⁷ 8 kórházból 251 aneszteziológust és asszisztenst kérdeztek meg a tudásukkal és napi rutinjukkal kapcsolatban. A válaszadók 91%-a alábecsülte a PORNB gyakoriságát és 27%-uk vallotta azt a tévképzetet, hogy klinikai vizsgálatokkal a PORNB megelőzhető. Bár a válaszadók egészen magas, 91%-nak volt hozzáférése idegstimulátorhoz és 85%-nak objektív monitorhoz, a megfelelő alkalmazáshoz szükséges tudás némileg hiányosnak

bizonyult. A válaszadóknak csak 45%-a tudta, hogy a PORNB kritériuma a 0,9 feletti TOF arány, és csupán 25%-uk tudta, hogy az idegstimulátorral kiváltott izomkontrakciók vizuális vagy taktilis vizsgálatával nem zárható ki a jelentős maradék izomrelaxáns hatás.⁴¹⁷ 12 évvel később Söderström vizsgálta ismételten a dán monitorozási gyakorlatot.⁴¹⁸ Felmérésükben ismételten azt találták, hogy a dán aneszteziológusok a nemzetközi átlagnál nagyobb arányban használnak objektív monitort: a válaszadók 58%-a mindig, 86%-a a betegek legalább háromnegyedénél. Ebben a felmérésben, melyben már 653 aneszteziológus volt hajlandó részt venni, a válaszadóknak már 71%-a tudta, hogy a PORNB kritériuma TOFR 0,9. Azonban a válaszadók 88%-a még mindig alábecsülte a PORNB előfordulását és még mindig csak 48%-uk tudta, hogy az idegstimulátorokkal nem lehet a beteg biztonságát garantálni.⁴¹⁸

Nagy-Britanniában Grayling és Sweeney végzett a korábbiakhoz hasonló felmérést, a korábbiakhoz nagyon hasonló eredménnyel.⁴¹⁹ 2007-ben a brit a válaszadók mindössze 9,4 %-a használt objektív monitort rutinszerűen, 2,4%-uk mindig, 62%-uk pedig soha. Az extubációhoz szükséges TOF arány meghatározása 71,2%-ban itt is problémát okozott.⁴¹⁹ Egy 2010-es olasz felmérésben ez az arány 76% volt,⁴²⁰ majd két évvel később az olaszok 67%-ban adtak helytelen választ ugyanerre a kérdésre.⁴²¹

2016-ban Chacko végzett Nagy Britanniában egy ismételt felmérést, amiben javuló monitorozási hajlandóságról számolt be: a válaszadók 31,7%-a monitorozott rutinszerűen és „csak” 8,9%-uk soha.⁴²²

Solis, francia aneszteziológus rezidensek körében végzett felméréséből az derült ki, hogy a rezidensek 70%-a használ monitort az extubáláskor.⁴²³ Az ideálisnál alacsonyabb (bár a nemzetközi arányt meghaladó) ráta hátterében a szerző a műtők nem megfelelő felszereltségét feltételezte, mivel a válaszadóknak csak (?) 56%-a számolt be arról, hogy minden műtőben elérhető neuromuszkuláris monitor.⁴²³

Meglepő módon az ausztráliai és új-zélandi kórházakban sem volt jobb a helyzet, mint az európaiakban. Phillips 2013-as felmérése szerint a válaszadók mindössze 17%-a használt rutinszerűen objektív monitort, 10%-uk sohasem.⁴²⁴ Ennek feltehetően az egyik oka az volt, hogy a kórházak 42%-ban nem állt rendelkezésre objektív monitor. A válaszadók 52%-a pusztán a klinikai jelek alapján döntött az extubációról. A >0,9-es TOF arány, mint a biztonságos extubáció kritériumának meghatározása, az esetek 74%-ban itt is problémát okozott.⁴²⁴

Az eddig felsorolt felmérések mindegyike egy-egy ország, aneszteziológiai közösség gyakorlatának problémáira hívta fel a figyelmet, általában elmondható, hogy kicsi volt a válaszadói hajlandóság (15-20%), kicsi volt a résztvevők száma. Az eredmények is ennek megfelelően relatíve kis visszhangot keltettek. A probléma igazi súlyosságára Naguib 2010-es nemzetközi vizsgálata hívta fel a figyelmet, melyben 2636 európai és amerikai aneszteziológus válaszolt egy elektronikus kérdőívre.⁴ Bár több vizsgálat szerint is a PORNB átlagos gyakorisága napjainkban még mindig 40-60% körül mozoghat,^{2,166,167,285,379} az amerikai és európai aneszteziológusok 64,1% és 52,2 %-a Naguib-ék felmérése alapján úgy gondolta, hogy a PORNB incidenciája <1%.⁴ 88,1% illetve 78%-uk úgy vélte, hogy soha nem találkozott még vele a klinikai gyakorlatban. Az európai aneszteziológusok 19,3%-a az amerikaiak 9,4%-a saját bevallása szerint soha nem használ neuromuszkuláris monitort. Azonban míg az európaiak 53,2%-a objektív monitort használ rutinszerűen, az amerikaiak 63,2% idegstimulátort. Érdekes különbség, az is, hogy az amerikaiak csaknem kétszer olyan gyakran használnak felfüggesztő szert a műtét végén (18 vs. 34,2%), bár még ez az arány is igen alacsonynak mondható.⁴

A fenti vizsgálatokról általában elmondható volt, hogy alacsony volt a válaszadók száma, kevés embert mozgattak meg a kérdőívek. Emellett az is teljesen nyilvánvaló volt, hogy az aneszteziológusok mennyire alábecsülik a probléma gyakoriságát és milyen magas arányban rendelkeztek téves ismeretekkel (pl. a klinikai tesztek és a neostigmin kiszámíthatatlanságát illetően, vagy, hogy mi a kívánatos TOF arány extubálás előtt).

A nem megfelelő felfüggesztési gyakorlat hátterében több tényező feltételezhető:

- 1) a felfüggesztőszerek farmakológiájának nem tökéletes ismerete⁴
- 2) a mellékhatásoktól való félelem (különösen a kolinészeteráz inhibitorok esetében)⁴
- 3) a gyógyszer ára (a sugammadex, illetve a neostigmin esetében az USA-ban is)

Hazánkban a sugammadex a kimondottan drága aneszteziológiai gyógyszerek közé tartozik (kb. 20 000 HUF a 200 mg-os ampulla), a neostigmin ára ennek töredéke. Az USA-ban a sugammadex törzskönyvezésekor egy speciális helyzet állt elő. Az addig szabadon gyártott neostigmint szabadalmi oldatalom alá vették, és jelenleg kizárólag egy cég jogosult gyártani. A monopol helyzetnek köszönhetően a neostigmin ára több, mint tízszeresére emelkedett.⁴²⁵ 2017-ben a felszínes blokk felfüggesztéséhez szükséges neostigmin-glikopirrolát dózis ára nagyjából megegyezett egy ampulla sugammadex árával (\$90).¹⁹⁹

Az elégtelen monitorozási gyakorlat hátterében is számos tényező valószínűsíthető:

- 1) Korlátozott hozzáférhetőség, a készülékek (relatív) magas beszerzési ára

Az egyszerű idegstimulátorokkal szemben az objektív monitorok lényegesen nagyobb kezdő befektetést igényelnek a kórházaktól, emellett az egyszer használatos saját elektródát alkalmazó EMG készülékek használata további folyamatos költséget jelent. Mindazonáltal pusztán finansziális nézőpontból közelítve a dolgot, egy súlyos szövődmény kezelési költsége már önmagában is meghaladhatja a készülék beszerzési árát. Amerikai adatok szerint a posztoperatív légúti komplikációk akár 25 000 dollárral is megnövelhetik egy beteg kórházi ápolásának díját köszönhetően az elhúzódó kórházi ápolásnak, valamint az extra antibiotikum és gyógyszer költségeknek.⁶

2) Bonyolult használat és időigényesség

Söderström 2017-es felmérése szerint a leggyakoribb monitorozási hajlandóságot nehezítő tényezők a készülékek gyakori hibaüzenetei, az ingadozó mérési eredmények, a kar hozzáférhetetlensége a műtét során és a készülék kalibrációs problémák.⁴¹⁸ Szakértők véleménye szerint az objektív monitorozás általánossá válását hátráltató legfőbb probléma, hogy még kevés automatikus kalibrációt végző, kéz pozíciótól függetlenül használható, könnyen és gyorsan felhelyezhető és megbízható monitor van forgalomban.⁶ Az utóbbi években több orvosi műszer gyártó cég is fejlesztett új neuromuszkuláris monitorokat. Ezeknek a fejlesztéseknek a fókuszában a felhasználó barát kivitelezés és az egyszerű használat volt. Az új készülékek validációja jelenleg is zajlik,^{61,302,319-323,370-372,426} de a közeljövőben remélhetőleg már minden aneszteziológus megtalálhatja majd a saját és a betegek igényeinek legjobban megfelelő monitort.

3) Elégtelen ismeretek a monitorozás helyes kivitelezését illetően és a következményes fals eredmények miatt bizalmatlanság a monitorokkal szemben.

Ahogy Baillardék korábban említett vizsgálatából is kiderült, ha nem az előírásoknak megfelelően használják a készülékeket, az akceleromiográfias mérések megbízhatatlanná válhatnak.³¹⁷ Kopman 2006-ban hívta fel a figyelmet a GE Datex kinemiográfias M-NMT moduljával kapcsolatban arra jelenségre, hogy a készülék által kijelzett TOF arányok és az elvileg ugyanazt az értéket reprezentáló oszlop diagramok nincsenek mindig összhangban, ami félrevezető lehet és hibás klinikai döntéshez vezet.³¹⁵ A cég válasza a bírálónak az volt, hogy előírásnak megfelelően kell kalibrálni és használni a készüléket, akkor nincs probléma.

Érdekes adat, hogy Dániában, ahol egyébként igen nagy hagyománya van az objektív (akceleromiográfias) monitorozásnak egy 2017-es felmérés tanúsága szerint a klinikusoknak csak 18%-a volt tisztában azzal, hogy a készülékek kalibrálása elengedhetetlen a pontos mérési

ablak behatárolásához. Megfelelő használat esetén pontosabbak lennének a mérések és kevesebb a zavaró hibaüzenet.⁴¹⁸

4) Túlzott önbizalom

2017-ben Naguib és más szakértők egy igen érdekes nézőpontból vizsgálták az aneszteziológus társadalom hozzáállását a neuromuszkuláris monitorozás kérdéséhez.⁵ Egy 9 kérdéses igaz / hamis kérdőív segítségével vizsgálták az aneszteziológusok tudását a monitorozással kapcsolatban, ahol a válaszadóknak azt is meg kellett jelölniük, hogy mennyire biztosak a válaszukban (50% - egyáltalán nem, 100% - abszolút biztos). A nemzetközi kérdőívre 80 országból 1629 válasz érkezett. Meglepő módon a válaszadók mindössze 57%-ban válaszoltak helyesen a feltett kérdésekre, ezzel szemben 84%-ban voltak meggyőződve a válaszuk helyességéről. A válaszadók 92% mutatott túlzott önbizalmat.⁵ A szerzők arra sajnálatos megállapításra jutottak, hogy ilyen szerencsétlen konstellációban, amikor az orvosok meggyőződéssel állnak ki rossz berögződések mellett, csak nagyon nehezen lesz meghonosítható a helyes gyakorlat. Ezért a szakértők szerint nagyon fontos lenne, hogy a nemzeti társaságok mihamarabb megfogalmazzák saját kötelező érvényű irányelveiket.⁶

5) Jelenleg még nincsenek kényszerítő irányelvek

A téma szakértői már két évtizede hangoztatják, hogy az objektív neuromuszkuláris monitorozást kötelezővé kellene tenni, amikor a beteg nem depolarizáló izomrelaxánst kap.^{136, 427-429} A közelmúltig az aneszteziológus társadalom és annak vezetői még mindig vonakodni látszottak a reziduális kurarizáció okozta probléma fontosságának elismerésében, és abban, hogy a gyakorlat megváltoztatásával mennyit tehetnek a probléma megelőzésére. A betegbiztonság egyre hangsúlyosabbá válásával azonban nem lehet többé szemet hunyni a kérdés felett. A szakmai szervezetek egyre jobban rákényszerülnek, hogy állást foglaljanak a kérdésben és lefektessék a témával kapcsolatos irányelveket. Azonban a hatalmas hiátus, ami a jelenlegi és a kívánatos felfüggesztési / monitorozási gyakorlat között fennáll, lehetetlenné teszi a gyors előrelépést.

A szakértői erőfeszítések ellenére a nagy nemzetközi szervezetek idáig nem igazán mutattak hajlandóságot, hogy guideline-okat fogalmazzanak meg a neuromuszkuláris blokk vezetésének vonatkozásában. A 2015-ös amerikai műtéti monitorozási standard például nem is említi a neuromuszkuláris monitorozás kérdéskörét.[†] Az Európai Aneszteziológiai Társaságnak sincs

[†] <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-forbasic-anesthetic-monitoring>.

jelenleg a kérdésre vonatkozó útmutatója, remélhetőleg a közeljövőben sikerül napirendre tűzniük a problémát.

A nagy aneszteziológiai szervezetekkel szemben számos nemzeti társaság már publikált irányelveket a neuromuszkuláris blokk monitorozásával és a felfüggesztő szerek használatával kapcsolatban. Ezek az útmutatók és standardok meglehetősen eltérő kidolgozottságúak. Egyes országokban a minimum aneszteziológiai standardok részeként foglalkoznak a neuromuszkuláris monitorozás kérdéskörével, máshol külön dedikált irányelveket fogalmaztak meg a neuromuszkuláris blokk helyes vezetéséről. Bár általában a jobb gazdasági helyzetben lévő országok tettek idáig lépéseket, de direkt összefüggés nem mutatható ki az országok szocio-ökonómiai helyzete és az irányelvek megléte/hiánya között.

Egyes országokban (pl. Magyarország,⁴³⁰ Németország,[‡] Marokkó,[§] Görögország^{**}) csak intézményi szinten van előírva, hogy a kórháznak biztosítani kell neuromuszkuláris monitort, de annak a típusa nincs meghatározva, illetve az orvosok nincsenek a használatára kötelezve.⁴¹⁶

A 2000-es francia,⁴³¹ 2010-es cseh^{††} ajánlások közös jellemzője volt, hogy elismerték a klinikai vizsgálatok és szubjektív monitorozás megbízhatatlanságát és bátorítottak az objektív monitorozás alkalmazására, azonban kötelező érvényű ajánlást egyik sem fogalmaz meg a monitorozás tekintetében. A 2016-os brit guideline annyiban szigorított az előíráson, hogy kötelezővé tette az idegstimulátor használatát minden relaxált betegnél, de bátorította az intézményeket, hogy mihamarabb cseréljék le az idegstimulátorokat objektív monitorokra.⁴³² Hasonló üzenettel bír az Ausztrál és Új-Zélandi Aneszteziológiai Társasága által 2017-ben kiadott guideline^{‡‡} valamint a 2020-as kanadai anesztéziai gyakorlati útmutató.⁴³³

2018-ban született meg egy konszenzus ajánlás a neuromuszkuláris monitorozás szakértőinek tollából, aminek a célja az volt, hogy fogózkodót és alapot nyújtson a későbbiekben megszülető nemzeti guideline-okhoz.⁶ A szerzők pontosan definiálták a neuromuszkuláris blokk fokozatait és a lehetséges monitorozási technikákat. A megfogalmazott ajánlás teljesen egyértelmű: objektív monitorozást kell alkalmazni minden esetben, ha a beteg nem depolarizáló izomrelaxánst kap. A szubjektív monitorozás és a klinikai tesztek nem megbízhatóak,

[‡] <https://www.bda.de/docman/alle-dokumente-fuer-suchindex/oeffentlich/empfehlungen/569-mindestanforderungen-an-denanaesthesiologischen-arbeitsplatz/file.html>.

[§] http://smar.ma/uploads/documents/referentiels_SMAR2016.pdf.

^{**} <https://anaesthesiology.gr/media/File/pdf/GL10.pdf>.

^{††} <https://www.csarim.cz/content/uploads/2018/11/practiceparameters-for-the-safe-and-effective-use-of-neuromuscularblocking-drugs-in-anaesthesia-2010.pdf>.

^{‡‡} <http://www.anzca.edu.au/documents/ps18bp-2017.pdf>.

hanyagolni kell őket, amennyiben lehetséges. A szerzők ugyanakkor leírták, hogy tudatában vannak, hogy ezek az elvek pillanatnyilag nem megvalósíthatók, a jelenlegi klinikai gyakorlat megváltoztatásához idő, anyagi befektetés és oktatás kell. Mindaddig tehát amíg a feltételek nem adóttak, az idegstimulátorok alkalmazása kell, hogy kötelező legyen.⁶

Jelenleg a legmodernebb guideline-okkal a francia^{§§} és a portugál^{***} aneszteziológiai társaságok rendelkeznek 2018 óta. Mindkét guideline evidencia szinten veszi górcső alá a neuromuszkuláris blokk vezetésének minden aspektusát. Mindkét irányelv erős evidenciával (G2+ / 1A) ajánlja az objektív neuromuszkuláris monitorozást, mert ezzel tartják megelőzhetőnek a PORNB-t.

^{§§} https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/10/2_RFE-CURARE-3.pdf.

^{***} <http://www.spanestesiologia.pt/ficheiros/Bloqueio%20NeuroMuscular.pdf>.

3. CÉLKITŰZÉSEK

3.1. FELFÜGGESZTÉSI STRATÉGIÁK HATÁSA A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD ELŐFORDULÁSÁRA ROCURONIUMMAL LÉTREHOZOTT IZOMRELAXÁCIÓT KÖVETŐEN NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS HIÁNYÁBAN

A nemzetközi eredmények tükrében vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumának Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékén az akkori aneszteziológiai gyakorlat (neuromuszkuláris monitorozás hiánya és felfüggesztő szerek lehetőség szerinti mellőzése) mellett a PORNB gyakoriságát. Retrospektív adatgyűjtés helyett azonban ezt egy prospektív, részben randomizált, kettős vak, placebo kontrollált elrendezésben tettük.

A vizsgálat célja annak megállapítása volt, hogy neuromuszkuláris monitorozás nélkül, különböző felfüggesztési stratégiák alkalmazásával (sugammadex felfüggesztés, neostigmin felfüggesztés, a spontán visszatérés biztosítása) milyen hatékonysággal előzhető meg a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 0,9-es normalizált TOF arány előfordulás volt a négy vizsgálati csoportban (sugammadex felfüggesztés, neostigmin felfüggesztés, spontán visszatérés, placebo kontroll) az örzőbe érkezéskor. A másodlagos végpont a mentőgyógyszerelésre szoruló betegek arányának megállapítása volt. Mindezek mellett vizsgáltuk a nTOFR értékek alakulását a vizsgálat egész ideje alatt.

3.2. NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁSI SZOKÁSOK FELMÉRÉSE A ROMÁN ÉS MAGYAR ANESZTEZIOLÓGUSOK KÖRÉBEN

A felmérésünk célja az volt, hogy feltérképezzük a magyar és román aneszteziológusok neuromuszkuláris monitorozási és reverzálási szokásait egy elektronikus kérdőív segítségével. Célunk volt azoknak a tudásbeli és infrastrukturális hiányosságoknak a feltérképezése is, melyek magyarázhatták korábbi eredményeinket és melyek fejlesztésével a későbbiekben javíthatók lesznek az aneszteziológiai mutatók. Annak érdekében, hogy eredményeinket összevethessük korábbi felmérések tapasztalataival, a korábbiakhoz hasonló kérdéssort állítottunk össze.

3.3. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR FEJLESZTÉSE

Bár a szakértői vélemények erősen javasolják a neuromuszkuláris monitorok használatát, a könnyen használható, megbízható monitorok hiánya azonban ennek jelentős gátat szab. A helyzet javítása érdekében Sorin J. Brull professzor és munkatársai egy új elektromiográfiás-
elvű neuromuszkuláris monitor fejlesztésébe fogtak pár évvel ezelőtt, melyhez 2013-tól a DEOEC Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszéke is csatlakozott. 2014 óta több vizsgálatot végeztünk a készülék fejlesztése és a mérési eredmények validálása érdekében és jelenleg is folytatjuk a fejlesztési munkát. A fejlesztési folyamat könnyebb érthetősége érdekében a következőkben a főbb vizsgálatokat szeretném röviden bemutatni.

3.3.1. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE MŰTŐI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

A legelső vizsgálat célja az első software prototípus tesztelése volt valós műtői körülmények között. Főbb kérdéseink az alábbiak voltak:

- megfelelőek-e a beállított ingerlési és érzékelési paraméterek?
- milyen a stimuláló áram és az izomról elvezetett elektromos jelek minősége?
- kialakul-e bőr reakció az elektródák felhelyezésének megfelelően?
- hogyan befolyásolják a műtőben használt egyéb elektromos készülékek a monitor működését?
- az elektromos háttér zaj hatásának vizsgálata a készülék működésére
- a készülék általános használhatóságának megítélése.

3.3.2. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE EGÉSZSÉGES ÖNKÉNTESÉKBEN

Az első prototípussal a klinikai vizsgálat mellett egy kis esetszámú (n=20) önkéntes vizsgálatot is végeztünk 2015-ben, a mérési eredmények reprodukálhatóságának és a készülék kiváltotta ingerlések kellemetlenségének megítélésére.

A vizsgálati kérdéseink a következők voltak:

- 1) a különböző áramerősségeken végzett ingerlések tolerálhatóságának felmérése 0-tól 10 pontig terjedő vizuális analóg skála segítségével
- 2) annak a küszöb áramerősségnek a meghatározása, mely klinikailag észlelhető izomösszehúzódás ($I_{Th-clinical}$) és műszeresen mérhető izom akciós potenciál (I_{Th-EMG}) kiváltásához szükséges

- 3) a különböző áramerősségeken kiváltott izom akciós potenciálok nagyságának összefüggése az ingeráram nagyságával és a maximális CMAP amplitúdó kiváltásához szükséges áramerősség ($I_{\max}$) meghatározása
- 4) a különböző áramerősségeken végzett ST ingerlések reprodukálhatósága
- 5) a különböző áramerősségeken végzett TOF ingerlések reprodukálhatósága
- 6) az ingerlések esetleges mellékhatásának felderítése

3.3.3. A NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS KELLEMETLENSÉGÉNEK FELMÉRÉSE ÉBER ÖNKÉNTESekben

A második, nagy esetszámú önkéntes vizsgálatunkban a TetraGraph utolsó prototípusát hasonlítottuk az akceleromiográfiás-elvű TOF-Watch monitorhoz. A vizsgálat elsődleges célja a saját elektródasort (TetraSens) használó új prototípussal és a TOF-Watch neuromuszkuláris monitorral kiváltott neurostimuláció kellemetlenségének összehasonlítása volt éber önkéntesekben. A hipotézis alapját az adta, hogy a TetraSens ingerlő elektródáinak felülete kb. kétszerese a standard EKG elektródáénak. Emellett az ingerlő elektródák elnyújtott formájúak. Feltételezésünk az volt, hogy a nagyobb felszínnek és módosított alaknak köszönhetően a TetraSens elektródán keresztül kiváltott idegingerlés jobban eloszlik a bőrben és a szubkután szövetekben, ezáltal kisebb kellemetlenséget vált ki, mint a hagyományos EKG elektródákkal végzett ingerlés. Az ingerlések kellemetlenségének felmérése egy 0-10 pontig terjedő skála segítségével (Verbal Numerical Rating Scale, VNRS) történt éber önkéntesekben. A skálán a „0” pont azt jelentette, hogy az önkéntes nem érez semmit, a „10” pont azt jelentette, hogy az elképzelhető legnagyobb fájdalmat / kellemetlenséget tapasztalja.

A vizsgálat másodlagos célja a két készülékkel az éber önkénteseken végzett mérések reprodukálhatóságának az összehasonlítása volt. A hipotézisünk az volt, hogy a TetraGraph-fal rögzített TOF arányok kisebb ingadozást fognak mutatni, mint a TOF-Watch készülékkel mért értékek, mivel az elektromiográfiás alapú TetraGraph eredményeit várakozásaink szerint nem befolyásolja az akceleromiográfiára jellemző reverse fade jelenség.

3.3.4. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ PHILIPS INTELLIVUE NMT MODUL ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

A vizsgálatot 2018-ban végeztük a Mayo Klinikán. A tájékoztató vizsgálat célja a TetraGraph utolsó prototípusának összehasonlítása volt az akceleromiográfiás elvű Philips IntelliVue NMT modullal klinikai körülmények között. Ez a prototípus a korábbiakhoz képest csökkentett, 1 mV-os érzékelési küszöbvel (zajszűrővel) rendelkezett. A célunk az új zajszűrő és az utolsó

software verzió tesztelése volt. A két készülék a beteg két kezére volt felhelyezve. A műtétek során a monitorok párhuzamosan működtek. Mindkét műszer a n. ulnaris-t ingerelte és a m. adductor pollicis aktivitását elemezte akceleromiográfiás és elektromiográfiás elven. A vizsgálat célja az AMG-vel és EMG-vel nyert TOF arányok összhangjának vizsgálata volt Bland-Altman analízis segítségével.

3.3.5. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TOF-WATCH SX ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHAJONLÍTÓ VIZSGÁLATA

Az utolsó klinikai vizsgálatunk célja a kereskedelmi forgalomba került TetraGraph neuromuszkuláris monitor vizsgálata volt műtői körülmények között. A vizsgálatban a TOF-Watch SX akceleromiográfiás elvű neuromuszkuláris monitorhoz hasonlítottuk a TetraGraph működését. A mérések egy speciális elrendezésben történtek. Mindkét készülék ugyanazon kézen, ugyanazon izmon vizsgálta a neuromuszkuláris funkciót. A TOF-Watch készülék ingerelte a n. ulnarist. A TOF-Watch SX-hez száloptikás rendszeren keresztül hozzákapsoltuk a TetraGraph monitort. A TOF-Watch SX által leadott ideg ingerlés a száloptikás kapcsolaton keresztül triggerelte a TetraGraph érzékelő funkcióját. A két készülék a m. adductor pollicis funkcióját szimultán elemezte akceleromiográfiás és elektromiográfiás elven. Az elrendezés célja az volt, hogy ki tudjuk küszöbölni a két karos elrendezésből adódó mérési hibalehetőségeket.

A vizsgálat célja az ugyanazon izomról AMG-vel és EMG-vel nyert PTC számok, TOF számok és TOF arányok összhangjának vizsgálata volt Bland-Altman analízis segítségével a neuromuszkuláris blokk különböző fázisaiban. Az elsődleges végpont az AMG-vel és EMG-vel nyert TOF arányok összhangjának vizsgálata volt a TOFR $\geq 80\%$ régióban. A másodlagos végpontok az AMG-vel és EMG-vel nyert TOF arányok összhangja volt a 80% alatti TOFR régióban, valamint a kiinduló TOF arányok összhangja. Mivel az 80%-os határérték mind AMG-vel, mind EMG-vel meghatározható, ezért az elsődleges és másodlagos végpontok statisztikai elemzését mindkét készüléket alapul véve elvégeztük. További végpontok voltak a két készülékkel nyert PTC számok és TOF számok összhangjának vizsgálata, valamint a TOF arány (4. izomválasz) visszatérésének meghatározása.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. FELFÜGGESZTÉSI STRATÉGIÁK HATÁSA A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD ELŐFORDULÁSÁRA ROCURONIUMMAL LÉTREHOZOTT IZOMRELAXÁCIÓT KÖVETŐEN NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS HIÁNYÁBAN

Az egy centrumos, prospektív, részben randomizált, placebo kontrollált, kettős vak elrendezésű, négy párhuzamos ágon futó vizsgálatot a Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyét (RKEB/IKEB 3923-2013) és az EUDRACT regisztrációt követően (2013-001965-17) 2013. októberében indítottuk és 2016. decemberéig folytattuk. Az adatgyűjtést a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékén folytattuk. Írásos és szóbeli tájékoztatást és írásos beleegyezést követően a vizsgálatba összesen 128 beteget vontunk be, az alábbi beválogatási és kizárási kritériumok alapján.

Beválogatási kritériumok:

- életkor: 18-65 év
- American Society of Anesthesiologists (ASA) fizikai állapotbesorolás: I-III
- BMI: 18,5 – 27 kg/m²
- elektív műtét hossza várhatóan több, mint 90 perc
- tracheális intubáció szükséges az anesztézia biztosításához
- a beteg a műtét során hanyatt fekszik és az egyik karja hozzáférhető a neuromuszkuláris monitorozáshoz.

Kizárási kritériumok:

- anamnézisben miopáthia, polineuropáthia, súlyos veseelégtelenség, súlyos májelégtelenség, myasthenia gravis, stroke
- a beteg olyan gyógyszeres terápiában részesül, ami befolyásolja a neuromuszkuláris transzmissziót (pl. aminoglikozid antibiotikum, magnézium)
- várható nehéz intubáció
- terhesség, szoptatás
- sürgős műtét
- anamnézisben krónikus obstruktív tüdőbetegség
- glaukóma
- a beteg a megelőző egy hónapban részt vett valamilyen klinikai vizsgálatban

Minden beteg premedikáció céljából 1 órával a műtét előtt 7,5 mg midazolamot kapott p.os. A műtőbe érkezést követően egy alkari vénát kanuláltunk. A műtét során rutinszerűen EKG monitorozást, 5 percenként vérnyomás mérést és pulzoximetriát végeztünk. Az anesztézia indukciójához 1,5-2,5 mg/kg propofolt és 2 µg/kg fentanylt adtunk, az anesztézia fenntartása sevoflurane-nel történt (kilégzési koncentráció 1-1,3 vol%) levegő-oxigén keverékben, valamint a fentanyl szükség szerinti ismétlésével. Az indukció során az endotrachealis tubus behelyezése előtt a beteget arcomszkon keresztül 100% O₂-vel lélegeztettük. A műtét során az oxigén szaturációt 96% felett tartottuk és normokapniát biztosítottunk. A maghőmérsékletet a műtét során 36°C felett tartottuk, amihez Bair Hugger (Arizant Healthcare Inc., Eden Prairie, Minnesota, USA) betegmelegítő rendszert használtunk. A neuromuszkuláris monitorozás akceleromiográfás-eltű TOF-Watch SX (Organon, Dublin, Írország) objektív neuromuszkuláris monitorral történt. A monitorozást egy független aneszteziológus végezte, aki nem vett részt a betegellátásban. A készülék a csuklóban futó nervus ulnaris ideget ingerli egyszer használatos EKG elektródákon keresztül, és a musculus adductor pollicis összehúzódására bekövetkező hüvelykujj elmozdulást érzékeli. A pontos monitorozáshoz kart és a II-V-ös kézujjakat a kartartóhoz rögzítettük. A hüvelykujj szabad mozgását meghagytuk és az ún. hand adapter előterhelőt alkalmaztuk annak, biztosítására, hogy a hüvelykujj csak egy síkban mozogjon és mindig a kiindulási pozícióba térjen vissza. A készülék piezoelektromos érzékelőjét a hand adapteren keresztül rögzítettük a hüvelykujjhoz. Az anesztézia indukcióját követően TOF monitorozást indítottunk 15 másodpercenként 0,2 msec impulzus szélességgel 2 Hz frekvenciával. 3 perc TOF ingerlést követően egy 5 másodperces 50 Hz-es tetanizáló ingerlést alkalmaztunk, majd CAL2 kalibrálást végeztünk a szupramaximális áramerősség meghatározására. Ezután ismét elindítottuk a TOF ingerlést. Ahogy a TOF jel stabilizálódott (ezt tekintettük kiindulási TOF aránynak) 0,6 mg/kg rocuroniumot adtunk a betegnek intravénásan. Az endotracheális intubáció akkor történt meg, amikor az a betegért felelős aneszteziológus szerint biztonságosan kivitelezhető volt. Az intubáció után a neuromuszkuláris monitorozást felfüggesztettük, a készüléket stand-by módba helyeztük. A műtét során a betegért felelős aneszteziológus döntött az izomrelaxáns esetleges ismétléséről a klinikai igénynek megfelelően. A műtét során folyamatosan monitoroztuk a bőr hőmérsékletét és 32°C felett tartottuk. A műtét során a neuromuszkuláris monitorozás adatait laptop computeren tároltuk az offline analízishez, amihez a TOF-Watch SX software 2.2 INT verzióját használtuk (Organon Ireland Ltd. Dublin, Írország). A műtét végén a betegért felelős aneszteziológus döntött, arról, hogy kíván-e felfüggesztő szert adni a betegnek. Ehhez a döntéshez a klinikai adatokat és jeleket használta, úgymint a rocuronium kumulatív dózisa, az utolsó rocuronium dózistól eltelt

időt, a visszatérő spontán légzési volumen, légzésfrekvencia, kilégzési széndioxid, a széndioxid görbe alakja és az esetleges fejemelési képesség és kéz szorító erő. Azokban az esetekben, amikor a klinikai jelek alapján az aneszteziológus úgy döntött, hogy felfüggesztő szerre van szükség, a felfüggesztő szert tartalmazó fecskendőt a kutató aneszteziológus készítette el előzetes randomizáció alapján. A betegért felelős aneszteziológus nem ismerte a fecskendő tartalmát. A randomizáció alapján a felfüggesztő szeres fecskendő az alábbiakat tartalmazhatta:

- 2 mg/kg sugammadex 15 ml 0,9%-os NaCl oldatban,
- 0,05 mg/kg neostigmin + 0,015 mg/kg atropin 15 ml 0,9%-os NaCl oldatban,
- 15 ml 0,9%-os NaCl oldat (placebó).

Azok a betegek, akiknél a felelős aneszteziológus úgy döntött, hogy nem szükséges felfüggesztő szer adása, a továbbiakban a „spontán visszatérési (spontaneous recovery, SR) csoportot” alkották. Bár a műtét idejére a neuromuszkuláris monitorozást felfüggesztettük, azt az endotracheális extubációt megelőzően újraindítottuk. A kutató aneszteziológus TOF ingerlést végzett akkor, amikor az aneszteziológus a klinikai jelek alapján meghozta a döntést a felfüggesztés szükségességéről, majd közvetlenül az extubációt követően. A betegért felelős aneszteziológus és aneszteziológus asszisztens nem ismerhette a mérési eredményeket.

Az extubációt követően a beteget posztoperatív őrzőbe szállítottuk. A szállítás idejére a neuromuszkuláris monitort ismét stand-by üzemmódba helyeztük, a hand adapter pozícióját rögzítettük. A posztoperatív őrzőben egy második kutató aneszteziológus, aki nem tudta, hogy a betegnél milyen felfüggesztési stratégiát követtek, folytatta a beteg megfigyelését. Az őrzőbe érkezést követően oxigén saturatio monitorozást, non-invazív vérnyomás monitorozást és EKG monitorozást folytattunk, valamint orrszondán keresztül 4l/min O₂ terápiát biztosítottunk. A neuromuszkuláris monitorozást a készülék újra kalibrációja nélkül folytattuk az érkezést követően azonnal (0. perc), majd 20, 40 és 60 perc múlva. Minden időpontban 3 TOF ingerlést végeztünk 15 másodperc különbséggel. A kapott TOF arányok átlagát vettük és a kiindulási értékre normalizáltuk. A TOF monitorozás mellett minden időpontban klinikai izomerő vizsgálatot is végeztünk. Vizsgáltuk és 5 pontos skálán értékeltük a fejemelést, a kar és láb emelést, a kéz szorító erejét és a spatula tesztet. Vizsgáltuk továbbá a szemnyitási képességet, kettős látás jelenlétét, mosolygási és nyelési képességet és a nyelv kiöltésének képességét. Az adatelemzés során a klinikai izomerő pontokat átlagoltuk. Mindezek mellett a betegeket is megkértük, hogy minden időpontban maguk is értékeljék az izomerejüket egy 0-tól (egyáltalán nincs ereje) 5-ig (normál izomerő) terjedő skálán. Abban az esetben, ha az extubációt követően (akár már a műtőben) bármikor légzés depresszió jeleit érzékeltük maszkos-ballonos

légzéstámogatást alkalmaztunk oxigén terápiával. Ha ez eredménytelennek bizonyult, vagy az oxigén saturatio 95% alatt maradt, 2 mg/kg sugammadex mentő gyógyszerelést alkalmaztunk.

Esetszám kalkuláció:

Feltételeztük, hogy a PORNB előfordulása a spontán visszatérést mutató csoportban 40% lesz, míg a felfüggesztőszert kapott csoportban 10%.^{411,144,374} Szintén feltételeztük, hogy az altatóorvosok az esetek felében fognak úgy dönteni, hogy nem adnak felfüggesztő szert a műtét végén. Egyenlő esetszámot terveztünk a felfüggesztő szert kapó (placebo csoportot szintén ide soroltuk) és nem kapó betegek csoportjaiba. 0,05-ös α hibahatár, 90%-os power esetén így 49 betegre volt szükség mindkét főcsoportba. Kieső esetekkel is számolva így 50 beteget kívántunk mindkét csoportba bevonni, illetve a vizsgálatot addig terveztük folytatni, amíg a spontán visszatérési stratégia csoportjában elértük az 50 beteget.

Randomizáció:

Azokat a betegeket, akiknél az altatóorvos úgy döntött, hogy felfüggesztő szert kíván adni a műtét végén boríték randomizáció segítségével osztottuk a terápiás csoportokba (sugammadex, neostigmin, placebo).⁴³⁴ Az egyenletes eloszlás érdekében csoportonként 35 kártyát készítettünk (összesen 105-öt), mindegyiken feltüntetve a felfüggesztő szer nevét. A kártyákat ezután megkevertük és zárható borítékba tettük. Amikor a betegért felelős aneszteziológus úgy döntött, hogy a felfüggesztő szert kíván adni a betegnek, a vizsgálatot végző független aneszteziológus véletlenszerűen húzott ki egy kártyát a borítékból és az alapján előkészítette a felfüggesztő szert tartalmazó fecskendőt. Sem a betegért felelős aneszteziológus, sem a beteg ellátásában résztvevő más egészségügyi dolgozók nem ismerték a randomizáció eredményét. Mivel a spontán visszatérést mutató betegek nem véletlenszerűen lettek kiválasztva, ezért kapta a vizsgálatunk a „részben randomizált” jelzőt.

Statisztikai elemzés:

Amennyiben a nTOFR adatok normális eloszlást és egyenlő varianciát mutattak egy-utas ANOVA tesztet és post hoc Dunn-tesztet alkalmaztunk a csoport átlagok összehasonlítására. Ellenkező esetben Kruskal-Wallis H-tesztet használtunk. Az esély hányadost (OR) és a 95%-os konfidencia intervallumot használtuk a PORNB incidenciájának vizsgálatára az egyes csoportokban, ehhez z-statisztikát alkalmaztunk. A vizsgálati csoportokban észlelt arányok összehasonlításához χ^2 -tesztet illetve Cramer's V asszociációs együttható vizsgálatot végeztünk. Sigma-Plot for Windows (11.0-s verzió, Systat Software Inc., San Jose, California,

USA) és a PAST (3.11-es verzió, Hammer and Harper, Oslo, Norway)⁴³⁵ statisztikai programcsomagokat használtuk az adatelemzéshez.

4.2. NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁSI SZOKÁSOK FELMÉRÉSE A ROMÁN ÉS MAGYAR ANESZTEZIOLÓGUSOK KÖRÉBEN

A felméréshez első lépésben egy 10 pontos kérdőívet szerkesztettünk. Az összehasonlíthatóság kedvéért korábbi nemzetközi felmérések^{4,424} kérdéseire hasonló kérdéseket tettünk fel, melyeket a helyi körülményekre rávilágító kérdésekkel egészítettünk ki.

A kérdőív mellett rákérdeztünk a válaszadók képzettségére (szakmában eltöltött évek száma), a munkahelyük jellegére és hogy a munkahelyükön mennyire elérhetőek neuromuszkuláris monitorok.

A kérdéssort a SurveyMonkey internetes software segítségével tettük elérhetővé (<https://www.surveymonkey.com>). Magyarországon a kérdéssor 2016. június 26. és 2017. január 4-e között volt elérhető, míg Romániában 2017. szeptember 1. és 2018. február 20-a között. A meghívó levelet a kérdéssor (4. táblázat) linkjével e-mailben juttattuk el a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság és a Román Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság tagjainak. A felkérő levélben a kollégákat tájékoztattuk, hogy a kérdőív kitöltése csak egy pár percet vesz igénybe, teljesen anonim módon történik és az ismételt kitöltés nem lehetséges. A kitöltéshez az aneszteziológusoknak nem kellett külön regisztrálni magukat, csak a linkre kellett rákattintaniuk. Tájékoztatuk a kollégákat, hogy a kérdőív önkéntes kitöltésével hozzájárulnak az adatok anonim publikálásához.

Az adatok elemzéséhez leíró statisztikai módszereket használtunk. A válaszadókat a szakmai tapasztalatuk (szakmában eltöltött évek száma) alapján két csoportba osztottuk. Ez alapján megkülönböztettünk a szakvizsga előtt álló és kevesebb, mint öt éve szakorvos kollégákat, valamint a több, mint öt éve szakvizsgával rendelkező tapasztalt kollégákat. χ^2 -tesztet használtunk a felfüggesztési és monitorozási szokások összehasonlítására a kevesebb és nagyobb tapasztalattal rendelkező kollégák között.

1. Becslése szerint az Ön intézményében milyen gyakorisággal fordul elő posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk?
--

- | |
|----------|
| A) <1% |
| B) 1-5% |
| C) 6-20% |
| D) >20% |

2. Ön milyen gyakran monitorozza a neuromuszkuláris funkciót azon betegeknél, akik a műtét során izomrelaxánst kapnak?	
A) Soha B) Ritkán (1-10%) C) Néha (11-30%) D) Gyakran (31-60%) E) Rendszeresen (61-90%) F) Szinte mindig (91-100%)	
3. Elérhető-e az Ön munkahelyén, és ha igen milyen formában az izomműködés monitorozására szolgáló eszköz?	
Kvantitatív TOF monitor	A) Igen, elérhető minden műtőben B) Igen, 2 műtőre jut egy készülék C) Igen, 3 vagy több műtőre jut egy készülék D) Nem érhető el egyik műtőben sem
Hagyományos (kvalitatív) monitor	A) Igen, elérhető minden műtőben B) Igen, 2 műtőre jut egy készülék C) Igen, 3 vagy több műtőre jut egy készülék D) Nem érhető el egyik műtőben sem
Mindkét eszköz elérhető	A) Igen, elérhető minden műtőben B) Igen, 2 műtőre jut egy készülék C) Igen, 3 vagy több műtőre jut egy készülék D) Nem érhető el egyik műtőben sem
4. A megfelelő izomműködés megállapítása során sokszor hagyatkoznak a klinika jelekre (mint például a fej megtartási képessége 5 másodpercig, a kéz szorító erejének meghatározása, mosolygás képessége). Ön mennyire ért egyet az alábbi állításokkal?	
A klinikai jelek teljesen megbízhatóak, a TOF-monitor használata felesleges.	A) Erősen egyetértek B) Egyetértek C) Nincs véleményem D) Nem értek egyet D) Egyáltalán nem értek egyet
A klinikai jelek sokszor megbízhatóak, csak bizonyos esetekben (nagy rizikójúbetegnél) szükséges monitorozni a relaxáció fokát.	A) Erősen egyetértek B) Egyetértek C) Nincs véleményem D) Nem értek egyet D) Egyáltalán nem értek egyet
A klinikai jelek egyáltalán nem alkalmasak a maradék izomrelaxáció kizárására. TOF-monitor használata kell mindenképpen.	A) Erősen egyetértek B) Egyetértek C) Nincs véleményem D) Nem értek egyet D) Egyáltalán nem értek egyet
5. Amikor nem-depolarizáló izomrelaxánst alkalmaz, az esetek körülbelül hány százalékában adja be a betegnek a felfüggesztőszert a műtét végén?	
A) 1-25% B) 26-50% C) 51-75% D) 76-95% E) Mindig adok felfüggesztőszert	

F) Soha nem adok felfüggesztőszert	
6. Ha nem kerül beadásra a felfüggesztőszert a műtét végén, melyek azok a tényezők, amelyek segítenek ennek a döntésnek a meghozatalában?	
A beadott nem-depolarizáló izomrelaxáns teljes dózisa	Igen – Nem
A beadott nem-depolarizáló izomrelaxáns hatástartama	Igen – Nem
A nem-depolarizáló izomrelaxáns utolsó dózisának beadásától eltelt idő	Igen – Nem
A nem-depolarizáló izomrelaxáns ismétlődő dózisainak alkalmazása	Igen – Nem
A hagyományos idegstimulátor használatával nem észlelhető fáradás	Igen – Nem
TOFR $\geq 0,9$ kvantitatív monitorozással	Igen – Nem
A beteg képes emelni és megtartani a fejét >5 másodpercig	Igen – Nem
A betegnek megfelelő a légzési térfogata	Igen – Nem
Egyéb tényezők:	Igen - Nem
7. Véleménye szerint a neostigmin beadása után mennyi idővel lehetséges a biztonságos extubáció, amennyiben nem monitorozzuk a betegnél az izomrelaxáció fokát?	
A) <2 perc B) 3-5 perc C) 6-10 perc D) >10 perc	
8. Ön mennyire ért egyet az alábbi állításokkal?	
A maradék izomrelaxáció jelentős klinikai probléma, melynek jelentőségét sok aneszteziológus alábecsüli.	A) Erősen egyetértek B) Egyetértek C) Nincs véleményem D) Nem értek egyet E) Egyáltalán nem értek egyet
A maradék izomrelaxáció jelentőségét erősen túlbecsülik.	A) Erősen egyetértek B) Egyetértek C) Nincs véleményem D) Nem értek egyet E) Egyáltalán nem értek egyet
Az a fokú maradék izomrelaxáció, ami klinikai jelek alapján nem felismerhető, nem is veszélyes.	A) Erősen egyetértek B) Egyetértek C) Nincs véleményem D) Nem értek egyet E) Egyáltalán nem értek egyet
9. Mi a véleménye a TOF-monitorozásról?	
Körülményes	Igen – Nem
Nem megbízható	Igen – Nem
Felesleges	Igen – Nem
Alkalmaznám, ha egyszerűbb lenne a használata	Igen – Nem
Alkalmaznám, de nem értek hozzá	Igen – Nem
Szükséges kelléke a napi rutinnak	Igen – Nem
10. Az Ön munkahelye és gyakorlati tapasztalata:	
A) Rezidens B) Szakorvosjelölt C) 1-5 éve szakorvos D) 6-10 éve szakorvos E) >10 éve szakorvos	A) Klinika B) Megyei kórház C) Városi kórház

4. táblázat – A felmérésünk kérdéssora

4.3. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS FEJLESZTÉSE

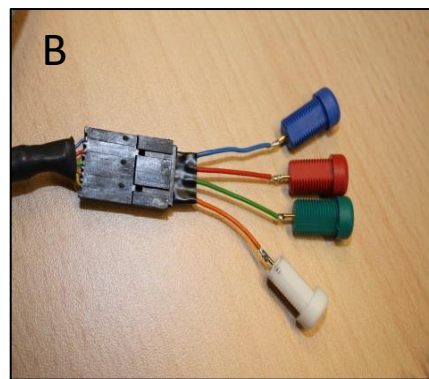
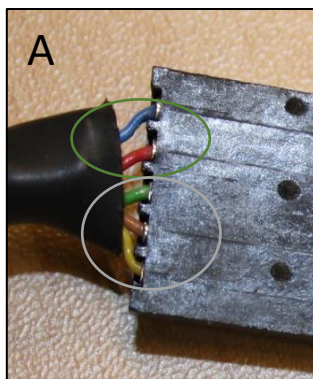
4.3.1. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE MŰTŐI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

A legelső prototípussal (NEAT készülék, Acacia Designs BV, Amszterdam, Hollandia) 2014-ben végeztük az első klinikai vizsgálatot (RKEB/IKEB 4170-2014, EEKH 028605-010/2014/OTIG, NCT02241304).

Az első prototípus még meglehetősen kezdetleges megjelenéssel bírt: 3D nyomtatott készülék ház (33. ábra), ideiglenes EKG elektróda kompatibilis csatlakozók (34/A-B. ábra). Ezek a későbbiekben jelentős fejlesztésen estek át.



33. ábra - Az első prototípus a klinikai tesztelés során



34. ábra - Az ideiglenes páciens kábel csatlakozók

A bőr zsírtalanítását követően az ingerlő EKG elektródákat a n. ulnaris lefutásának megfelelően helyeztük fel, a regisztráló elektróda a m. abductor digiti minimi izomhasa fölé, a referencia elektróda pedig a kisujj első interphalangealis ízülete fölé került (33. ábra). A TOF ingerléseket 20 másodperces intervallum idővel, fix 30 mA áramerősséggel az anesztézia indukciójától az extubációig végeztük.

Minden betegnél a műtét egész ideje alatt 20 másodpercenként jegyzőkönyvben rögzítettük a készülék által kiváltott izom-összehúzódások számát, műteti gyógyszer adagolást (gyógyszer neve, dózisa, beadás időpontja), a bőr hőmérsékletét és a sebészi elektrokaüter használatának időpontját.

Az alkalmazhatóság vizsgálata post hoc analízissel történt, amely során összevetettük a készülék SD kártyáján rögzített EMG adatokat a műtétek során tett feljegyzésekkel (pl. az EMG paraméterek változása az izomrelaxáns / felfüggesztőszer adás függvényében). A TetraGraph

készülék által mért adatok rejtve maradtak mind a vizsgálatot végzők, mind a klinikusok előtt, így nem befolyásolták a klinikai döntéshozatalt.

4.3.2. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE EGÉSZSÉGES ÖNKÉNTESekben

Az első prototípussal az önkéntes vizsgálatunk 2015-ben végeztük (vizsgálat azonosító száma: ADBV-ABS-0214-NEAT-3H, vizsgálat engedély száma: 028605-010/2014/OTIG) összesen 20 önkéntes (10 férfi és 10 nő) bevonásával.⁴³⁶

Az önkéntes vizsgálatra azért volt szükség, mert

1) ez nyújtotta a legegyszerűbb és „legsterilebb” vizsgálati elrendezést, itt kellett a legkevesebb zavaró tényezővel számolnunk, az izom akciós potenciálok így voltak legjobban vizsgálhatók

2) a klinikai gyakorlatban is szükségessé válhat, hogy már nem altatott betegnél vizsgáljuk az izomrelaxánsok jelenlétét. A betegek előfordulhat, hogy „belemozdulnak” a vizsgálatba, önkéntelen elhárító mozgást tesznek a kellemetlen ingerlésre. Ez megghamisíthatja, nehezen értékelhetővé teheti a mérési eredményeket. Feltételezésünk szerint a különböző elven működő neuromuszkuláris monitorok eltérő érzékenységet mutatnak ezzel a problémával szemben.

A vizsgálatba olyan egészséges önkénteseket vontunk be előzetes, írásbeli és szóbeli tájékoztatást követően, akiknek az anamnézisükben nem szerepelt semmilyen neuromuszkuláris megbetegedés, nem szedtek neuromuszkuláris transzmissziót befolyásoló gyógyszert, nem viseltek pacemakert, nem volt nyílt seb a vizsgálati régióknak megfelelően.

A vizsgálat megkezdése előtt boríték randomizációval határoztuk meg, hogy a bal vagy jobb



35. ábra - A TetraGraph első prototípusa működés közben az első önkéntes vizsgálat során

kart vizsgáljuk. Ez alapján 5 férfinak a bal, 5-nek a jobb, négy női önkéntesnek a bal, 5-nek a jobb karját vizsgáltuk. Az EKG elektródák felhelyezése előtt a bőrt gondosan zsírtalanítottuk, ezt követően felhelyeztük a 6 darab EKG elektródát. 2 került a nervus ulnaris fölé, 2 a m. adductor pollicis izomhasának és tapadásának és 2 a m. abductor digiti minimi izomhasának és tapadásának megfelelően.

Ezt követően ST és TOF üzemmódokban növekvő áramerősséggel ingereltük a bal vagy jobb n. ulnarisát, és vizsgáltuk a m. abductor digiti minimi és a m. adductor pollicisről elvezetett CMAP-kat (35. ábra). Az áramerősséget minden esetben fokozatosan emeltük 10-től 60 mA-ig. Minden áramerősségen három ingerlést végeztünk mindkét üzemmódban. Rögzítettük a küszöbpotenciálokat, ahol az első izom-összehúzódnás megjelent, vizsgáltuk a maximális ingerléshez szükséges áramerősséget és a mérések reprodukálhatóságát. Mindezek mellett az önkéntesek vizuális analóg skála (VAS) segítségével értékelték a stimulálások fájdalmasságát. A VAS skála 0-tól 10 pontig terjedt, ahol nulla pontot akkor adtak az önkéntesek, ha semmit sem éreztek, 10 pedig, ha az elképzelhető legnagyobb fájdalmat / kellemetlenséget okozta nekik az ingerlés. Amennyiben az önkéntes 6-os pontot adott egy ingerlésre, felajánlottuk a vizsgálat befejezését. Magasabb áramerősséggel csak az önkéntes hozzájárulását követően folytattuk a vizsgálatot.

A vizsgálat tájékoztató, deskriptív jellege miatt nem történt esetszám kalkuláció. Normális eloszlású, folyamatos változók esetében parametrikus tesztek (T-teszt, egy utas ANOVA, Pearson-korreláció analízis). Nem normális eloszlású folyamatos változók esetében a tesztek non-parametrikus párját végeztük el (U-teszt, non-parametrikus egy utas ANOVA, Spearman-korreláció analízis). Kategorikus változók esetében χ^2 -tesztet végeztünk. A szignifikancia határának a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el. Az adatok elemzéséhez Sigmaplot for Windows Version 11.0 (Systat Software Inc., San Jose, California, USA) statisztikai programot használtunk.

4.3.3. A NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS KELLEMETLENSÉGÉNEK FELMÉRÉSE ÉBER ÖNKÉNTESekben

A vizsgálatot (NCT02912039) három centrumban végeztük, mindhárom intézmény etikai bizottságának jóváhagyását követően (Mayo Clinic: IRB #16-005022; NorthShore University Health System: IRB #EH16-251; Debreceni Egyetem: DE RKEB/IKEB 494–2018). A Debreceni Egyetemen végzett vizsgálathoz emellett az OGYÉI engedélyét is kértük (OGYÉI/2690/2018).⁴³⁷

A vizsgálatban összesen 135 klinikai dolgozó vett részt a három centrumból, centrumonként 45. A vizsgálatba minden önkéntes írásos beleegyezését adta.

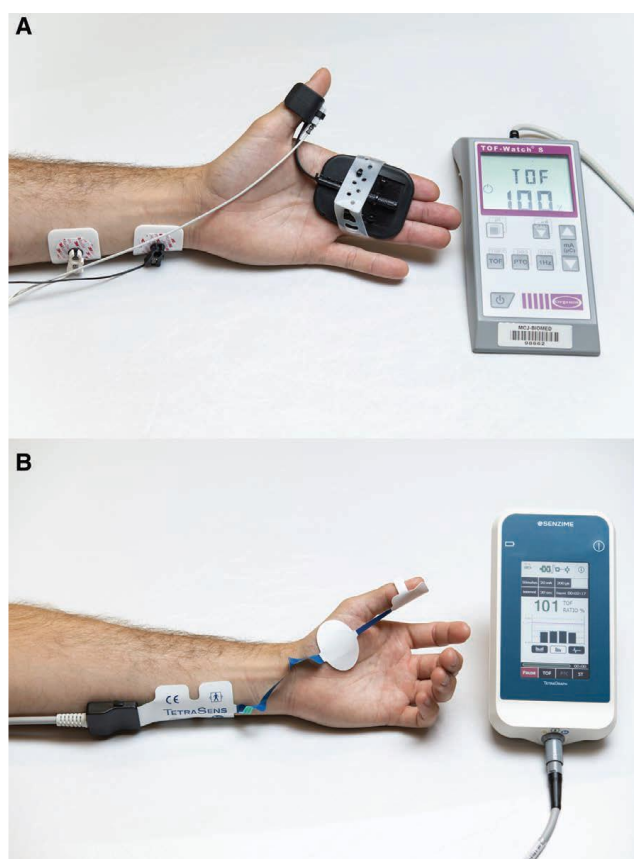
Egy centrum adminisztrációs hiba miatt a tervezettnél nyolccal több önkéntest vont be, ezért 8 önkéntes mérési eredményeit kizártuk a végső adatelemzésből. Az alábbi okok miatt kerültek adatok kizárára: 1) 4 önkéntesnek hiányos mérései voltak, mert a magasabb áramerősséggel

végzett ingerléseket (40-50 mA) nem vállalták; 2) 4 önkéntes kétszer vett részt a vizsgálatban. Ezeknek az önkénteseknek a második részvételét töröltük az adatelemzés során.

Minden önkéntest változó sorrendben négy áramerősséggel ingereltünk (20-30-40-50 mA) mindkét készülékkel.

A TOF-Watch készülék beállítása

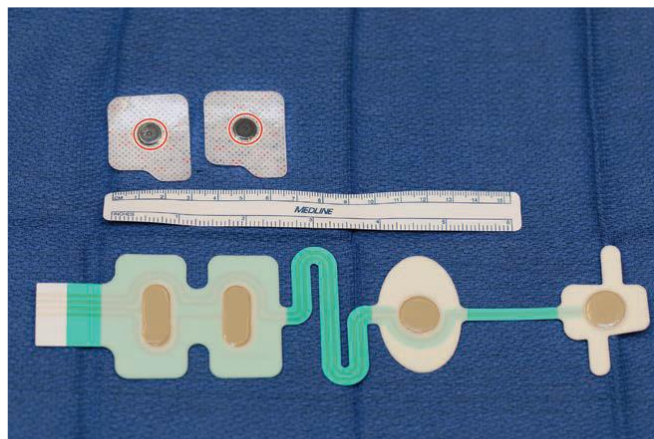
Két egyszer használatos EKG elektródát helyeztünk a n. ulnaris lefutásának megfelelően a csukló belső felszínére egymástól 3 cm távolságra. A negatív disztális elektróda a csukló hajlásától 1 cm-rel proximálisan került felhelyezésre. Egy EKG elektróda ingerlő felszíne 113 mm². A készülék piezoelektromos érzékelőjét hand adapter (Organon BV, Boxtter, Hollandia) előterhelőn keresztül rögzítettük a hüvelykujj palmáris felszínéhez. A Debreceni Egyetemen és a NorthShore centrumban TOF-Watch SX készüléket, a Mayo Klinikán TOF-Watch S készüléket használtak a vizsgálathoz (36/A. ábra).



36. ábra - A TOF-Watch SX (A) és a TetraGraph (B) neuromuszkuláris monitorok felhelyezése

A TetraGraph készülék beállítása

A TetraGraph készülék a vizsgálat idején nem rendelkezett FDA engedéllyel, csak CE jelzéssel. A vizsgálatához használt készülék hardware-e és software-e megegyezett az Európában kereskedelmi forgalomba hozott készülékével (36/B. ábra). A TetraGraph nem EKG elektródákat használ az idegingerlésre, hanem a gyártó külön elektródasort fejlesztett a készülékhez (TetraSens), mely az idegingerlést és az izom akcióspotenciálok gyűjtését végzi. Az ingerlő elektródák alakja elnyújtott, szemben a kör alakú EKG elektródákkal. Az elektródasor felhelyezésekor az ingerlő elektródák merőlegesen kerülnek az ideg lefutása fölé, ami növelheti az idegingerlés hatékonyságát. Az ingerlő elektródák polaritása megfelel az irodalomban leírtaknak, vagyis a disztális elektróda negatív polaritású. A TetraSens elektródák (37. ábra) az EKG elektródákhoz hasonlóan ezüst kloridot tartalmaznak a bőr ellenállás csökkentésére. Az érzékelő elektródák felszíne kb. kétszerese a hagyományos EKG elektródákénak (228,5 mm²). A készülék a peak-to-peak amplitúdókat használja a TOF arányok számításához. Az aktív érzékelő elektróda a thenarra az izomhas felé, a referencia elektróda a hüvelykujj interphalangealis ízülete felé került.



37. ábra - Hagományos elektrokardiográfiás (EKG) elektródák (fent) és a TetraSens elektróda (lent).
Piros körök jelölik az EKG elektródák kontakt felszínét.

A vizsgálat menete

Az ingerlések során a készülékek és az alkalmazott áramerősségek sorrendje véletlenszerű volt, kivéve az első 20 debreceni önkéntes esetében, akinél növekvő áramerősséget alkalmaztak. Először egy közepes áramerősségű (30 mA) „bemutató” ST ingerlés került leadásra, hogy az önkéntesek képet kapjanak az ingerlés jellegéről és egy kiinduló VNRS pontot tudjunk felvenni. Ezután 20-30-40-60 mA áramerősséggel, 0,2 msec impulzus szélességgel végeztünk mindkét készülékkel ingerléseket, véletlenszerűen kiválasztott áramerősséggel. Minden áramerősség esetén 3-3 ingerlést végeztünk az adott készüléken, majd a másik készülékkel is. Minden két, TOF-Watch-csal végzett ingerlés között 15 sec szünet volt, a TetraGraph esetén ez ciklusidő

20 sec volt. A készülékek sorrendjét véletlenszerűen cserélgettük. Az önkénteseket arra kértük, hogy értékeljék az ingerléssel kiváltott diszkomfort nagyságát egy 0-tól 10-ig terjedő skálán (Verbal Numerical Rating Scale, VNRS), ahol a 0 azt jelentette, hogy semmi kellemetlenséget nem éreznek, 10 pedig az elképzelhető legnagyobb kellemetlenséget. Amennyiben az adott VNRS pont elérte a 6-ot, megkérdeztük az önkéntest, hogy hajlandó-e folytatni a vizsgálatot. Az önkéntesek tisztában voltak vele, hogy bármikor kérhetik a vizsgálat befejezését. A VNRS pontok mellett rögzítettük a két készülék által kijelzett TOF arányokat, TOF countokat, valamint bármilyen a vizsgálattal összefüggésbe hozható váratlan eseményt.

Statisztikai elemzés

Az életkori és VNRS adatok átlag $\pm$ standard deviáció (SD) és medián (range) formában, a nemek megoszlása esetszámként került feltüntetésre.

Lineáris kevert hatás modellt használtunk a fájdalom pontszámok különbségének leírására. A modellben figyelembe vettük, hogy személyenként 3 mérés történt. Vizsgáltuk a kiindulási VNRS pontszám nagyságának, az áramerősségnek, az életkornak, a nemnek és a vizsgáló helynek a hatását.

A statisztikai szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt. SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC) statisztikai szoftvert használtunk az adatelemzéshez.

10 önkéntesen végzett pilot vizsgálatunk eredménye alapján a 0,5-ös VNRS pont különbséget tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Ahhoz, hogy 80%-os powerrel és 0,05-ös szignifikancia szinttel páros T-tesztel kimutatható legyen ez a különbség esetszám kalkulációnk alapján 128 önkéntes bevonására volt szükség. A vizsgálatba összesen 135 önkéntest terveztünk bevonni, számolva olyanokkal, akik valamilyen ok miatt nem fejezik be a vizsgálatot.

4.3.4. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ PHILIPS INTELLIVUE NMT MODUL ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

A vizsgálatot az amerikai Mayo Klinikán (Florida, USA) végeztem 2018-ban Fulbright ösztöndíjasként.⁴³⁸ Az intézmény etikai bizottságának jóváhagyását követően (Institutional Review Board of Mayo Clinic, Florida: IRB#17-006680) 50 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik elektív műtétéhez izomrelaxációra volt szükség. Minden beteg írásos és szóbeli tájékoztatásban részesült, és írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

A beválogatási kritériumok az alábbiak voltak:

- 18 év feletti életkor
- ASA Physical status I-III

Kizárási kritériumok:

- anamnézisben valamilyen neuromuszkuláris betegség (pl. stroke, myasthenia gravis)
- neuromuszkuláris transzmissziót befolyásoló gyógyszert szed a beteg
- valamelyik kar olyan korábbi sérülése, ami befolyásolhatja a normális ingerületvezetési paramétereket
- nyílt seb az elektródák felhelyezésének megfelelően
- terhesség, szoptatás

A két készüléket a beteg két karjára tettük fel a gyártói utasításoknak megfelelően. A vizsgálatban nem volt lehetőségünk előterhelő használatára az AMG készülékhez, mivel a Philips modulnak nincs ilyen tartozéka, az Organon Hand Adapterrel pedig a Philips érzékelő egysége nem kompatibilis (38. ábra).



38. ábra - Philips IntelliVue NMT modul páciens kábelének felhelyezése.⁴³⁹

Az anesztézia indukcióját követően, de még az izomrelaxáns beadását megelőzően kalibráltuk mindkét készüléket, majd egyszerre indítottuk a méréseket TOF módban és hagytuk őket automatikus futni egészen az extubációig. Az altatóorvos által meghatározott típusú és dózisú izomrelaxáns beadására 2-3 db kiinduló TOF mérést követően került sor. A vizsgálat alatt folyamatosan gyűjtöttük az AMG-vel és EMG-vel nyert TOF adatpárokat. A két készülék ciklus ideje sajnálatos módon eltérő volt. A TetraGraph 20 másodpercenként, az IntelliVue NMT 15 másodpercenként adta le az ingerléseket. A két készülékkel nyert mérési eredmények összehasonlításához adatpárokat képeztünk az alábbiak szerint: 0. másodperc AMG mérés – 0. másodperc EMG mérés, 15. másodperc AMG mérés – 20. másodperc EMG mérés, 30. másodperc AMG mérés ignorálva, 45. másodperc AMG mérés – 40. másodperc EMG mérés.

A maximális időkülönbség két eltérő elvű, egy párt alkotó mérés között tehát legfeljebb 5 másodperc volt. Ez klinikailag elhanyagolhatónak tekinthető.

A műtétek során a beteg felügyeletét az erre kiképzett aneszteziológiai asszisztensek látták el, ők döntöttek a műtét közben az izomrelaxánsok ismétléséről is. Ehhez a Philips készülék mérési eredményeit vették alapul, a TetraGraph eredményei rejtve maradtak, hogy ne befolyásolják a betegellátást.

A műtétek végén a helyi aneszteziológiai protokollnak megfelelően a betegek rutinszerűen sugammadex felfüggesztést kaptak. A rapid hatásbeállítás sajnos jelentősen korlátozta a rögzíthető TOF arányok számát.

A baseline TOF értékek nagyságának összehasonlítására páros T-tesztet alkalmaztunk.

A műtétek során a két készülékkel nyert TOF arányok összhangjának vizsgálata a Bland-Altman statisztikai elemzés Olofsen szerint módosított módszerével történt,⁴⁴⁰ melyhez rendelkezésre áll egy ingyenes web-alapú szoftver.^{†††}

4.3.5. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TOF-WATCH SX ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékén zajlott 2019. 06. 26-a és 2019. 12. 18-a között. A vizsgálat engedély száma: OGYÉI/2690/2018 (www.clinicaltrials.gov azonosító: NCT03987607). Előzetes esetszám kalkulációt követően 50 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik elektív műtétéhez izomrelaxációra volt szükség. Minden beteg írásos és szóbeli tájékoztatásban részesült, és írásos beleegyezésülönbségket adták a vizsgálatban való részvételhez.

A beválogatási kritériumok az alábbiak voltak:

- 18 év feletti életkor
- ASA Physical status I-III

Kizárási kritériumok:

- anamnézisben valamilyen neuromuszkuláris betegség (pl. stroke, myasthenia gravis)
- neuromuszkuláris transzmissziót befolyásoló gyógyszert szed a beteg
- valamelyik kar olyan korábbi sérülése, ami befolyásolhatja a normális ingerületvezetési paramétereket

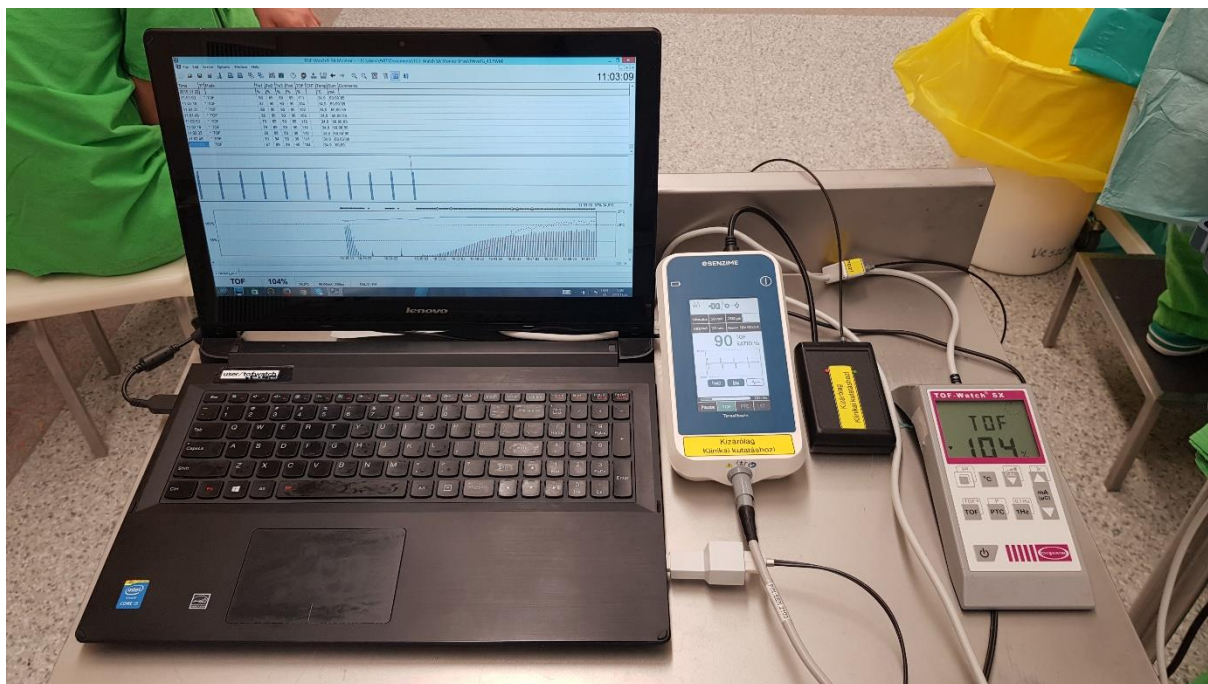
^{†††} https://sec.lumc.nl/method_agreement_analysis/

- A két készüléket a beteg ugyanazon karjára tettük fel, mely egyébként is hozzáférhető volt a műtét során (39. ábra).



A műtőbe érkezést követően először perifériás vénát kanuláltunk, valamint felhelyeztük a rutin aneszteziológiai monitorokat (EKG, vérnyomás mérő mandzsetta az ellenoldali karra, pulzoximéter, bispectral index monitor elektróda).

113



40. ábra - A készülékek összekapcsolása száloptikás rendszerrel és a laptop számítógéppel

A bőrt gondosan zsírtalanítottuk a neuromuszkuláris monitorok ingerlő és érzékelő elektródáinak megfelelően (a n. ulnaris lefutása felett a csuklótól proximalisan az alkar volaris ulnaris oldalán, a thenart, valamint a hüvelykujj interphalangealis ízületét). A n. ulnaris ingerlését a TOF-Watch SX készüléken keresztül végeztük egyszer használatos EKG elektródák segítségével. Az EKG elektródákhoz csatlakoztattuk a TOF-Watch SX ingerlő kábeleit (39. bára).

A TetraGraph neuromuszkuláris monitor ingerlő elektródáiról nem távolítottuk el a takaró fóliát, az érzékelő elektródákat a gyártói utasításnak megfelelően a thenarra és a hüvelykujj interphalangealis ízülete fölé ragasztottuk. Ezután a beteg kezére helyeztük az előterhelőt és ezek keresztül rögzítettük a beteg hüvelyk ujjához a TOF-Watch SX piezoelektromos érzékelőjét. A beteg karját és a II-V ujjait a kartartóhoz rögzítettük (39. ábra).

A műtétek propofol target controlled infusion anesztéziában történtek bispectral index (BIS) anesztézia mélység monitorozás mellett. Az anesztézia indukciójához a betegek 2-5 μ g/kg fentanylt kaptak, illetve a propofol effect site koncentrációját 6 μ g/ml-re állítottuk. A műtétek során a BIS indexet 40 körül tartottuk.

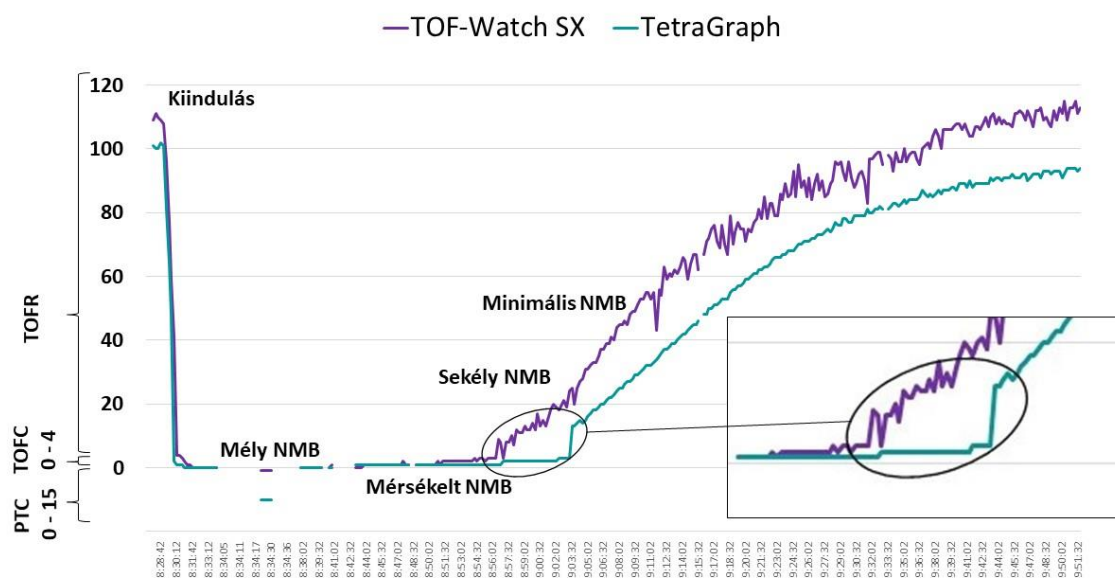
Az anesztézia indukcióját követően kalibráltuk a TOF-Watch SX készüléket. Korábbi vizsgálataink alapján a TetraGraph monitor magasabb áramerősséget határozott meg szupramaximális áramerősségként, mint az akceleromiográfias készülékek. Mivel a vizsgálati elrendezésből adódóan a szupramaximális áramerősségnek itt mindkét készüléknek

megfelelőnek kellett lenni, ezért azt előzetesen 60 mA-ben határoztuk meg minden esetre. A kalibráció (CAL 1) a jelerősítés mértékének meghatározására szolgált.

A kalibrációt követően 2-5 kiinduló TOF mérést végeztünk, majd a beteg megkapta az altatóorvos által meghatározott típusú és dózisú izomrelaxánst. Amikor a TOF ingerlésre megszűnt az izomválasz a beteget intubáltuk.

A műtét során a TOF-Watch SX készülék folyamatosan TOF ingerlést végzett 15 másodperces ciklusidővel. Amennyiben a TOFC 0 volt, PTC méréseket is végeztünk. Két PTC mérés között legalább 3 perc ingerlési szünet volt, hogy a tetániás potenciáció utóhatását kizárjuk. A PTC mérések idejére a TetraGraph készüléket ST üzemmódba állítottuk, és megszámloltuk a készülék által kiértékelt izomválaszok számát.

A műtétek során igyekeztünk spontán visszatérési körülményeket biztosítani (41. ábra) Abban az esetben, ha a műtét végére a TOF arányok nem érték el a kiindulási értéket, neostigmin-atropin felfüggesztést alkalmaztunk az altatóorvos által meghatározott dózissal. A méréseket a műtét végéig, vagy a két készülékkel nyert kiindulási TOF arányok visszatéréséig folytattuk. Az intraoperatív adatokat a TOF-Watch SX® 2.5 Software segítségével rögzítettük (Organon Ireland, Dublin, Írország).



41. ábra - Spontán visszatérési görbék a két neuromuszkuláris monitorral. A görbékben feltüntettem a neuromuszkuláris blokk vizsgált fázisait. A kiemelt rész az átmeneti időszakot ábrázolja mérsékeltből sekély neuromuszkuláris blokkba.

Esetszám kalkuláció

A szükséges esetszám kalkulálásához két forrást vettünk alapul. Egyrészt a Mayo Klinikán végzett pilot vizsgálatunk adatait,⁴³⁸ valamint Liang és munkatársainak 2013-as közleményét.³¹⁸ 10%-os differenciát figyelembe véve, a TOF arányok ismételhetősége tekintetében a kalkulált szükséges esetszámunk 213-nak és 253-nak bizonyult EMG és AMG tekintetében, a bias szempontjából 98 összehasonlításra volt szükség, a széles limits of agreements miatt 293-ra. Az elsődleges vizsgálati végpont tekintetében, legalább 100 TOFR mérés volt szükséges, legalább 30 betegből, úgy, hogy ezekből legalább 20-20 mérés a TOFR>80% fölötti kategóriába essen. A Mayo Klinikán végzett vizsgálat magas hibaszázalékát figyelembe véve és számítva kieső betegekre úgy döntöttünk, hogy a vizsgálatba 50 beteget vonunk be.

Általános statisztikai elemzés

A két készülékkel nyert mérési eredmények összehasonlítására a Bland-Altman analízist használtuk.⁴⁴¹ A Bland-Altman analízis két mérés összhangját írja le, úgy hogy a két mérés közötti bias-t (különbséget), limits of agreement-et (egyetértés határait), az egyéni és egyének közötti varianciát és a mérések reprodukálhatóságát vizsgálja.⁴⁴² Mivel egy-egy páciens esetében több mérés történt, adatainkat az ennek megfelelően módosított módszerrel elemeztük^{440,443} a Leideni Egyetem online kalkulátorának segítségével (utolsó elérés 2020. április 12.)^{†††}.

A Bland-Altman analízist az elsődleges és másodlagos és a további végpontok vizsgálatára alkalmaztuk. Minden végpontban 10%-ot nem meghaladó különbséget tekintettünk elfogadhatónak (bias: <10, limits of agreement (egyetértés határai): -5-től +5-ig). A TOF arány eredmények vizsgálatához az AMG készülékkel nyert értékeket az individuális kiinduló értékek átlagára normalizáltuk.⁴⁴⁴ Mivel a mindennapi klinikai gyakorlatban a normalizációtól sokan eltekintenek, a nyers TOF értékek a klinikusok számára könnyebben értelmezhetők. Ezért az elsődleges és másodlagos végpont analízisét mind a normalizált, mind a nyers adatokon elvégeztük.

A Bland-Altman ábrák elkészítéséhez és a Bland-Altman analízisen túli elemzésekhez az R statisztikai software-t használtuk (verziószám 3.6.3, R Core Team 2020).⁴⁴⁵ Shapiro-Wilks tesztet használtunk az adatok normalitásának ellenőrzéséhez, a varianciák homogenitásának ellenőrzésére Bartlett tesztet. A lineáris regressziót az „nlme” csomag „lm” funkciójával vizsgáltuk. Páros t-tesztet használtunk a normális eloszlást mutató minták átlagának összehasonlítására és Wilcoxon-tesztet a nem normális eloszlású változók esetén.

A műtétek végén 11 esetben volt szüksége neostigmin felfüggesztésre és a visszatérési folyamat elgyorsítására. A TOF arányok elemzését elvégeztük ezen adatok kizárásával (N = 542, az 5731 mérés 5,9%-a). Az így nyert eredmények minőségileg megegyeztek az egész adathalmazról nyert eredményekkel, ezért a továbbiakban az egész adathalmazra vonatkozó adatokat mutatom be.

Specifikus elemzések

A kiinduló TOF arányok átlagát és szórását páros T-teszttel, a variációs koefficienseket F-teszttel hasonlítottuk össze. A mérések ismételhetőségének összehasonlítására random hatás egy-utas variancia analízist használtunk.

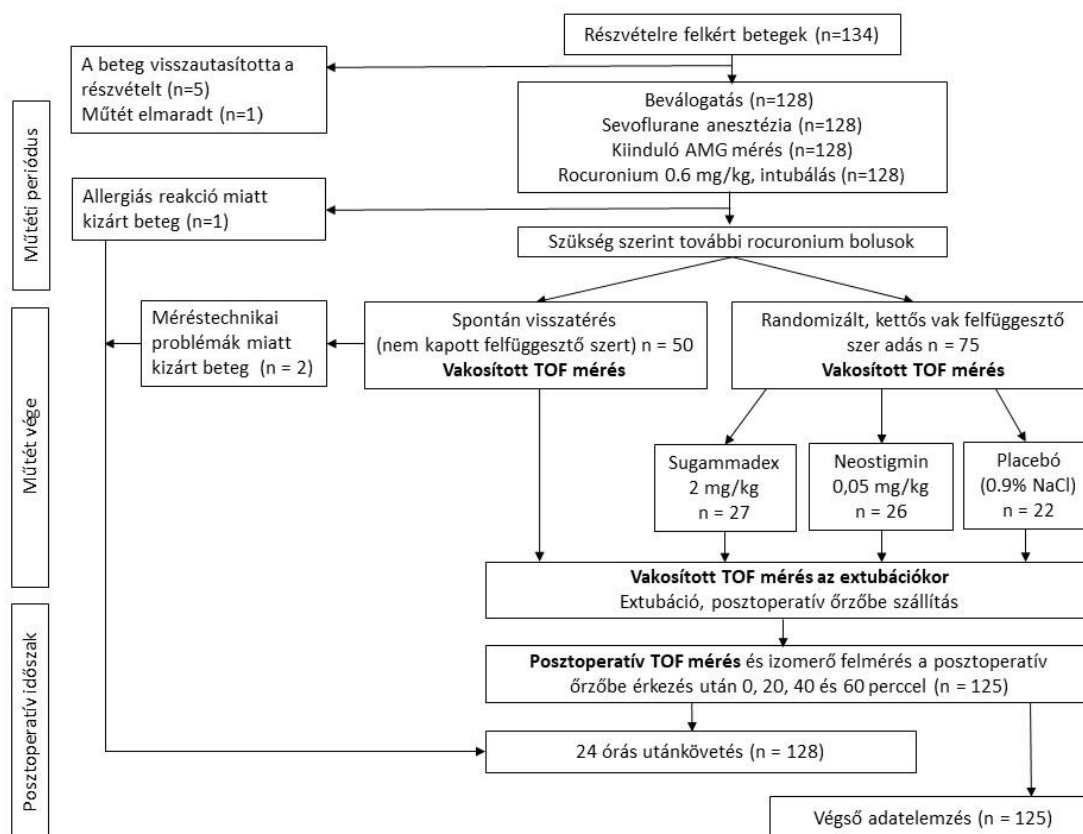
Bland-Altman analízist használtunk a két készülékkel rögzített PTC számok összehasonlítására. Ezen felül lineáris kevert hatás modell (LME) alapján is vizsgáltuk a PTC mérések hatékonyságát. A készülékek, mint fix hatás és a betegazonosító, mint a random hatás szerepelt az analízisben. Az egy beteg előforduló több mérésre szintén kontrolláltuk a vizsgálatot.

Bland-Altman analízist használtunk a TOF számok egyezésének összehasonlítására. Az analízisünket jelentősen korlátozta, hogy gyakran előfordult, hogy az egyik készülék még TOF számot jelzett ki, amikor a másik már TOF arányt mutatott. Ezeket az adatpárokat kizártuk az elemzésből.

5. EREDMÉNYEK

5.1. FELFÜGGESZTÉSI STRATÉGIÁK HATÁSA A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKÁD ELŐFORDULÁSÁRA ROCURONIUMMAL LÉTREHOZOTT IZOMRELAXÁCIÓT KÖVETŐEN NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS HIÁNYÁBAN

A 42. ábra mutatja be a vizsgálat CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diagramját. A betegtoborzás során összesen 134 beteget kértünk fel a vizsgálatban való részvételre, közülük összesen 128-an adták beleegyezésüket. A beválogatást követően egy beteg kizárásra került a vizsgálatból, mert az anesztézia indukciója kapcsán feltehetően allergiás reakció lépett fel, illetve másik két beteg adatait mérési problémák miatt kényszerültünk kizárni az adatelemzésből. Így összesen 125 beteg adatai kerültek kiértékelésre (42. ábra). Az aneszteziológusok döntése alapján 50 beteg került a felfüggesztő szert nem kapott (spontán visszatérés) csoportba (40%), míg 75 betegét döntöttek úgy az aneszteziológusok, hogy felfüggesztésre van szükség a műtét végén (60%). A 75 felfüggesztő szert kapott beteg közül a randomizáció alapján 27 (36%) kapott sugammadexet, 26 (34,7%) neostigmint és 22 (29,3%) beteg kapott placebót (42. ábra).



42. ábra – A vizsgálat CONSORT diagramja

Demográfiai paraméterek:

A négy csoport demográfiai paramétereit a 6. táblázatban foglaltam össze, az anesztézia és a neuromuszkuláris blokk vezetésére vonatkozó adatokat a 7. táblázat tartalmazza.

Összességében elmondható, hogy az aneszteziológusok azokban az esetekben döntöttek úgy, hogy nem alkalmaznak felfüggesztő szert, ha a beavatkozás rövidebb volt és relatíve kevesebb rocuroniumot adtak a műtét során. A felfüggesztő szer beadása (illetve a spontán visszatérést mutató betegek esetén a nemleges döntés) és az extubáció között eltelt idő egyforma volt a négy csoportban, csakúgy, mint az extubáció és az őrzőbe érkezés között eltelt transzport idő (7. táblázat).

	SUGAMMADEX n = 27	NEOSTIGMIN n = 26	PLACEBÓ n = 22	NEM FÜGGESZTETT n = 50	p
Életkor (év)	47 (28,75 - 61)	52.5 (34 - 58)	46 (34 - 59)	50.5 (42 - 57)	0,904 [#]
Testmagasság (cm)	166 (162 - 174,5)	168 (162 - 176)	173 (165 - 178)	171.5 (165 - 178)	0,177 [#]
Testtömeg (kg)	70 (61,25 - 70,75)	70 (56 - 76)	71 (63 - 84)	72 (64 - 80)	0,279 [#]
BMI	23.66 (22,39 - 25,71)	24.37 (21,46 - 26,67)	24.785 (22,32 - 26,51)	24.645 (23,1 - 26,03)	0,843 [#]
Férfi : nő arány	10 : 17	13 : 13	15 : 7	28 : 22	0,167 ^{##}
ASA I : II-III	9 : 18	9 : 17	9 : 13	17 : 33	0,942 ^{##}
Műtét típusa					
- hasi műtét	18	23	21	28	0,001 ^{###}
- pajzsmirigy, emlő, ér műtét	9	3	1	22	

6. táblázat – A betegek demográfiai paramétereit a négy vizsgálati csoportban

A feltüntetett adatok medián és interkvartilis tartomány (IQR). [#] Kruskal-Wallis H-teszt, ^{##} χ^2 -teszt, ^{###} Cramer's V asszociációs együttható vizsgálat. BMI = testtömeg index; ASA = American Society of Anesthesiologists fizikális állapot besorolás

SUGAMMADEX n = 27	NEOSTIGMIN n = 26	PLACEBÓ n = 22	NEM FÜGGESZTETT n = 50	p
Azon esetek száma, ahol a rocuronium ismételése volt szükség a műtét alatt (n, %)				
16 (59,3%)	21 (80,8%)	20 (90,9%)	18 (36,0%)	<0,001 [#]
A rocuronium átlagos ismétlődő dózisa (mg)				
19,5 ± 13,64	25,38 ± 14,09	30,15 ± 20,81	17 ± 11,73	0,052
Műtét időtartama (óra)				
1,88 ^{ab} (1,22 – 2,47)	2,28 ^{ab} (1,42 – 2,87)	2,42 ^a (2 – 3,33)	1,48 ^b (1,25 – 2,08)	0,004
Anesztézia időtartama (óra)				
2,317 ^{ab} (1,62 – 3)	2,734 ^{ab} (2,07 – 3,53)	3,008 ^a (2,6 – 4,18)	1,95 ^b (1,73 – 2,62)	0,001
Az utolsó rocuronium dózis beadása és a felfüggesztésről szóló döntés meghozatala között eltelt idő (perc)				
62,6 ^a (47,36 – 81,63)	52,125 ^a (30,17 – 73,47)	63,775 ^a (50 – 70,47)	90,666 ^b (71,47 – 102)	≤0,001
Az utolsó rocuronium dózis beadása és az extubáció között eltelt idő (perc)				
70 ^a (56,47 – 88)	61,867 ^a (45 – 88)	71,691 ^a (58 – 81,17)	97,875 ^b (81,48 – 111,23)	≤0,001
Az felfüggesztésről szóló döntés és az extubáció között eltelt idő (perc)				
8,333 (6 – 9,72)	9,309 (7 – 16)	9,425 (6 – 13,83)	8 (3 – 12)	0,206
Az extubáció és az őrzőbe érkezés között eltelt idő (min)				
19,33 ± 7,39	18,19 ± 6,1	17,73 ± 7,38	21,32 ± 6,31	0,109
Mentő gyógyszerelésre szoruló betegek száma (n, %)				
0	3 (11,5%)	4 (18,2%)	4 (8,0%)	0,141 ^{##}

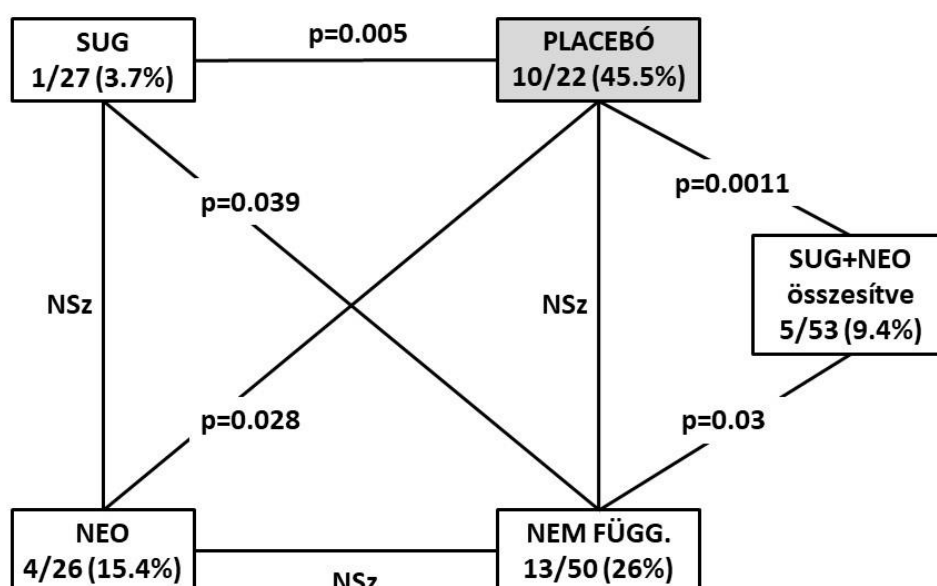
7. táblázat - Műtéti és anesztéziai adatok a négy vizsgálati csoportban

Azok a csoportok, melyek soron belül eltérő felső index jelzéssel rendelkeznek, a post-hoc Dunn teszt alapján szignifikáns eltérést mutatnak egymáshoz képest. [#] χ^2 -teszt, ^{##} Cramer's V asszociációs együttható vizsgálat. PACU = posztoperatív őrző. Normális eloszlást mutató adatok esetében átlag ± SD, nem normális eloszlást mutató adatok esetében medián (interkvartilis tartomány) került feltüntetésre.

Elsődleges vizsgálati végpont:

Összesen 28 esetben (22,4%) észleltünk PORNB-t, melyekből egy (3,7%) sugammadex felfüggesztés után, négy (15,3%) neostigmin felfüggesztés után, 13 (26%) a spontán visszatérési csoportban és 10 (45,5%) a placebót kapott csoportban fordult elő (43. ábra). A placebóval összehasonlítva mind a sugammadex (OR: 0,05, 95% CI: 0,005 – 0,403, p=0.005)

mind a neostigmin hatékonyabbnak bizonyult a PORNB megelőzésében (OR: 0,218, 95% CI: 0,05 – 0,847, $p=0,028$). A nem függesztett csoportban a PORNB incidenciája nem volt szignifikánsan magasabb, mint a placebót kapott betegek körében (OR: 0,57, 95% CI: 0,21 – 1,5, $p=0,25$). Bár a sugammadex alkalmazása hatékonyabb stratégiának bizonyult a PORNB megelőzése szempontjából, mint a spontán visszatérés biztosítása (OR: 0,11, 95% CI: 0,014 – 0,889, $p=0,039$), a neostigminről ez nem volt elmondható (OR: 0,518, 95% CI: 0,15 – 1,786, $p=0,297$). Bár a sugammadex és a neostigmin közötti különbség evidensnek tűnik, statisztikailag ez mégsem bizonyult szignifikánsnak (OR:0,212, 95% CI: 0,022 – 2,0347, $p=0,1786$). A gyógyszeres felfüggesztési eljárások összességében (sugammadexet és neostigmint kapott betegek összesen) hatékonyabbak voltak, mint a spontán visszatérési stratégia (OR: 0,3, 95% CI: 0,097 – 0,906, $p=0,03$).



43. ábra - PORNB előfordulása a vizsgálati csoportokban

SUG = sugammadex felfüggesztés; NEO = neostigmin felfüggesztés; NEM FÜGG. = spontán visszatérési csoport; NSz = nem szignifikáns különbség

Másodlagos vizsgálati végpont:

A 28 PORNB-s beteg közül 16-nál mértünk 0,7 alatti nTOFR-t. Közülük 11-nél volt szükség mentő gyógyszer alkalmazására. Három beteg a neostigmin csoportból, négy a felfüggesztő szert nem kapott csoportból és négy a placebo csoportból került ki. Az extubációkor mért TOF értékeket a 8. táblázat tartalmazza. Sugammadexes felfüggesztés után egy esetben sem volt szükség mentő gyógyszerelésre. A 11 betegből, akiknél mentő gyógyszerelésre volt szükség, 6-nál már közvetlenül az extubálást követően, még a műtőasztalon manifesztálódott a légzési elégtelenség. Ezek a betegek azonnal, már a műtőben megkapták a mentő gyógyszert, és csak

az állapot stabilizálódás után szállították őket az őrzőbe. Statisztikai szempontból ezeknél betegeknél a mentő gyógyszer beadásakor mért TOF arányt tekintettük a többi betegnél a posztoperatív őrzőbe érkezéskor mért első TOF aránynak (0. perc). 5 betegnél az altatóorvos a műtét végén kielégítőnek ítélte a beteg állapotát, ezért a beteg őrzőbe szállításáról döntött. Azonban az őrzőben mért TOF arányok és beteg klinikai állapota alapján a vizsgálatot végző altatóorvos szükségesnek látta a mentőgyógyszer alkalmazását.

NEOSTIGMIN n = 3	PLACEBÓ n = 4	NEM FÜGGESZTETT n = 4
nTOFR = 0,7	nTOFR = 0,56	nTOFR = 0,67
nTOFR = 0,7	nTOFR = 0,23	nTOFR = 0,25*
TOFC = 2*	TOFC = 2*	TOFC = 3*
	TOFC = 1*	TOFC = 2*

8. táblázat – A neuromuszkuláris blokk szintje a mentő gyógyszer beadását megelőzően

* Azon betegek, akik már a műtőben megkapták a mentő gyógyszert. Mindegyik táblázatban szereplő adat egy esetet jelent. nTOFR = normalizált train-of-four arány, TOFC = train-of-four szám.

További vizsgálati végpontok:

A felfüggesztő szer alkalmazásáról szóló döntés pillanatában mért nTOF arányok alacsonyabbak voltak azon betegek körében, akiknél az altatóorvos a következőkben szükségesnek ítélte meg a felfüggesztő szer alkalmazását, mint azoknál, akiknél szükségtelennek tartotta ($p=0,001$).

Azok a betegek, akik kaptak felfüggesztő szert, az extubáció pillanatában magasabb TOF arányokkal rendelkeztek, mint azok, akik placebót kaptak ($p=0,002$, 9. táblázat).

A sugammadexet kapott betegek körében egy esetben észleltünk PORNB-t, a mért TOF arány 0,86 volt. Mivel klinikai jele nem volt a maradék izomrelaxáns hatásnak, a mentő gyógyszer adásától eltekintettünk.

Az őrzőben a 20 perces mérések idején már nem volt kimutatható különbség a TOF értékekben a négy csoport betegei között. A klinikai izomerő vizsgálat pontjai egyik posztoperatív mérési időpontban sem mutattak különbséget a vizsgálati csoportok között. Ezzel együtt a betegek által adott izomerő pontszámok sem mutattak eltérést.

SUGAMMADEX n = 27	NEOSTIGMIN n = 26	PLACEBÓ n = 22	NEM FÜGGESZTETT n = 50	p
Kiindulási TOFR (%)				
104,78 ± 5,63	104,92 ± 4,69	107,36 ± 5,31	104,76 ± 5,22	0,23
Normalizált TOFR a döntéshozatal pillanatában				
0,38 ± 0,31 ^a	0,21 ± 0,25 ^a	0,45 ± 0,33 ^a	0,70 ± 0,29 ^b	≤0,001
Normalizált TOFR az extubáláskor				
1,01 ^a (0,92 – 1,07)	0,94 ^a (0,83 – 1,0)	0,66 ^b (0,38 – 0,88)	0,9 ^{ab} (0,68 – 0,97)	≤0,001
Normalizált TOFR az őrzőbe érkezéskor (0. perc)				
1,04 ^b (0,99 – 1,1)	1,005 ^{ab} (0,94 – 1,04)	0,91 ^a (0,69 – 0,97)	0,99 ^a (0,85 – 1,04)	≤0,001
Normalizált TOFR 20 perccel az őrzőbe érkezés után				
1,03 ± 0,1	1,04 ± 0,08	0,98 ± 0,08	1,02 ± 0,1	0,125
Normalizált TOFR 40 perccel az őrzőbe érkezés után				
1,04 ± 0,1	1,03 ± 0,09	0,99 ± 0,09	1,04 ± 0,09	0,234
Normalizált TOFR 60 perccel az őrzőbe érkezés után				
1,06 (0,942 – 1,11)	1,0 (0,92 – 1,04)	0,99 (0,91 – 1,05)	1,02 (0,98 – 1,06)	0,071

9. táblázat – Az akceleromiográfias mérések eredményei

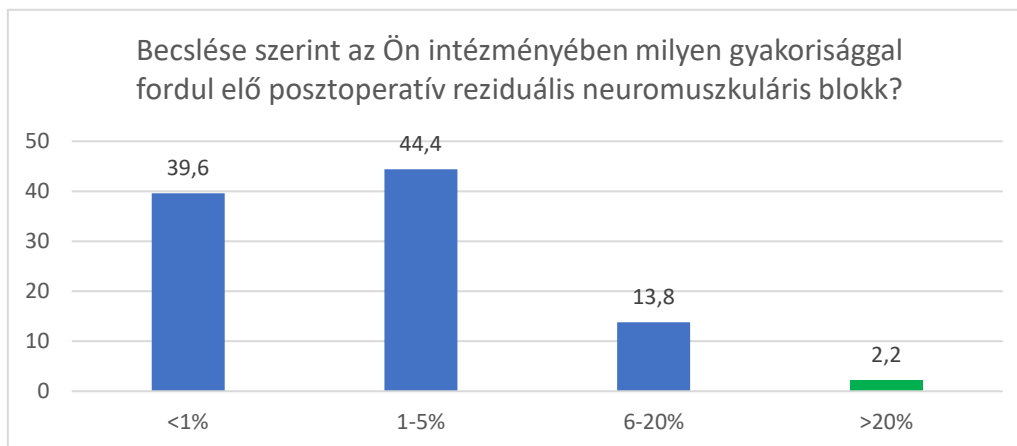
Azok a csoportok, melyek soron belül eltérő felső index jelzéssel rendelkeznek, a post-hoc Dunn teszt alapján szignifikáns eltérést mutatnak egymáshoz képest. TOFR = train-of-four arány. Normális eloszlást mutató adatok esetében átlag ± SD, nem normális eloszlást mutató adatok esetében medián (interkvartilis tartomány) került feltüntetésre.

5.1. NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁSI SZOKÁSOK FELMÉRÉSE A ROMÁN ÉS MAGYAR ANESZTEZIOLÓGUSOK KÖRÉBEN

A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaságnak 1328 regisztrált tagja van. Közülük 124 töltötte ki kérdőívünket (9,34%). A Román Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaságnak 878 tagja közül 423 kapta meg a felkérést, és 153 töltötte ki a kérdőívet (17,4%). A válaszadók nagyobb hányadát rezidensek és fiatal szakorvosok képezték (n = 189, 62,5%) és a válaszadók többsége nem klinikai központban dolgozott (55%).

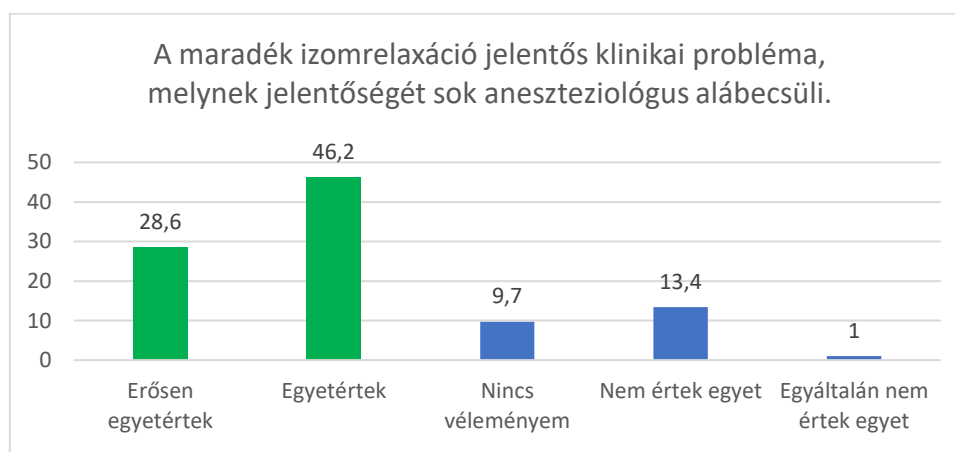
A PORNB gyakorisága és jelentősége

A válaszadók egyértelműen alábecsülték a PORNB gyakoriságát. Mindössze 2,2%-uk válaszolta helyesen, hogy a PORNB incidenciája több, mint 20% (44. ábra).



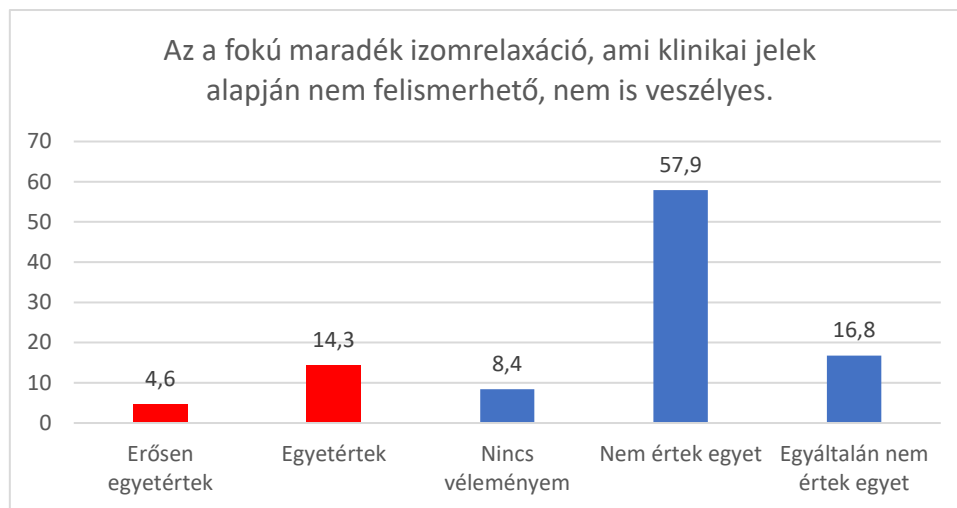
44. ábra – A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk feltételezett gyakorisága

A válaszadók 74,8%-a ítélte úgy, hogy a PORNB nem banális klinikai probléma (45. ábra).



45. ábra – A maradék izomrelaxáns hatás jelentősége

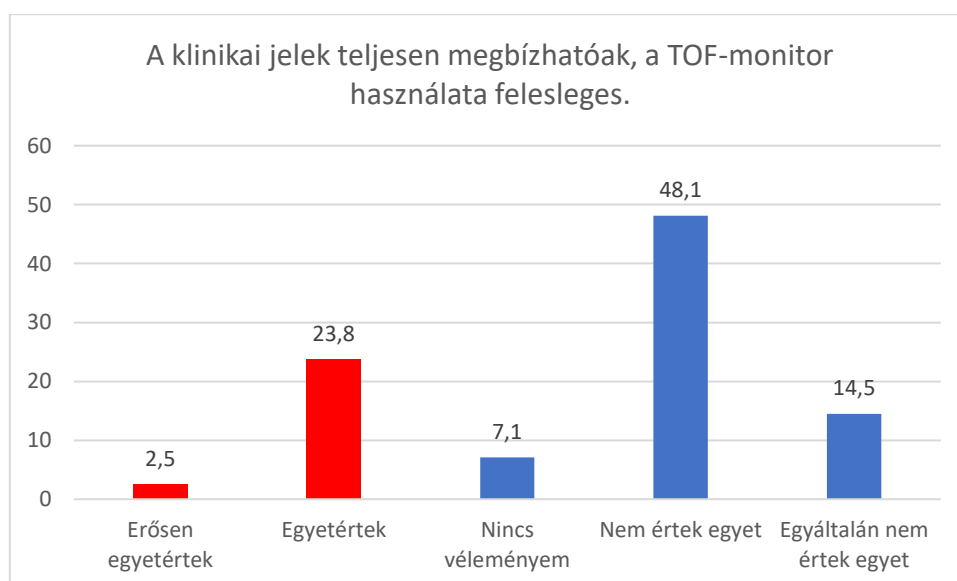
18,9 % úgy gondolta, hogy a maradék relaxáns hatás nem jelent rizikót (46. ábra)



46. ábra – A maradék izomrelaxáns hatás klinikai jeleinek jelentősége

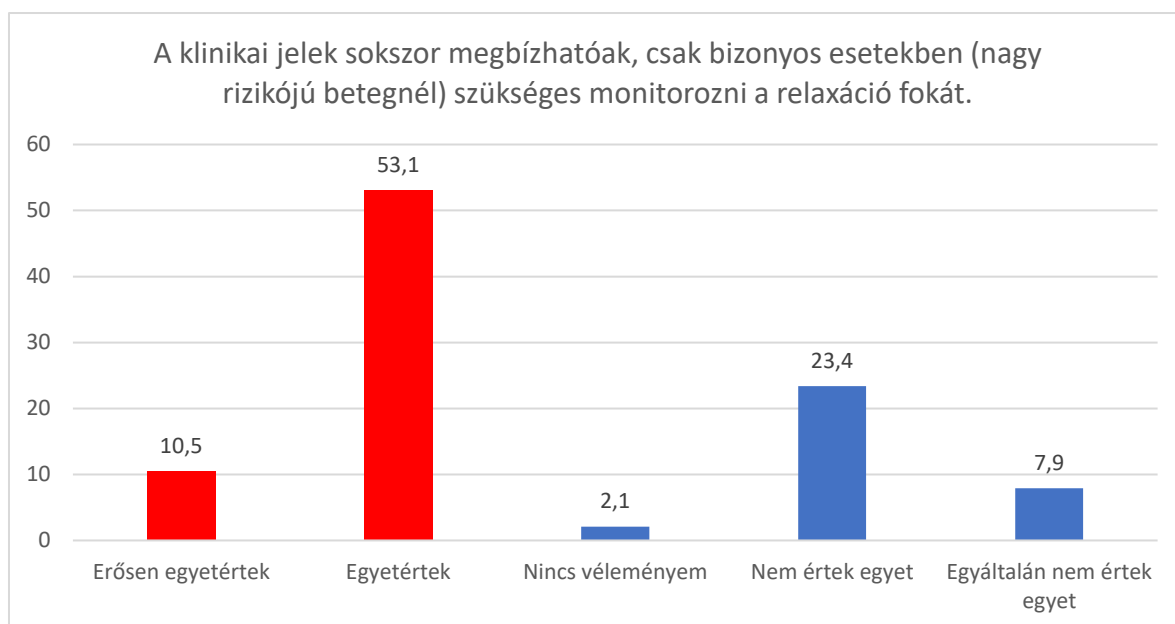
A reziduális izomrelaxáns hatás klinikai jelei

A válaszadók 26,3 %-a szerint nincs szükség neuromuszkuláris monitorra és pusztán klinikai jelek alapján kizárható a PORNB fennállása (47. ábra).



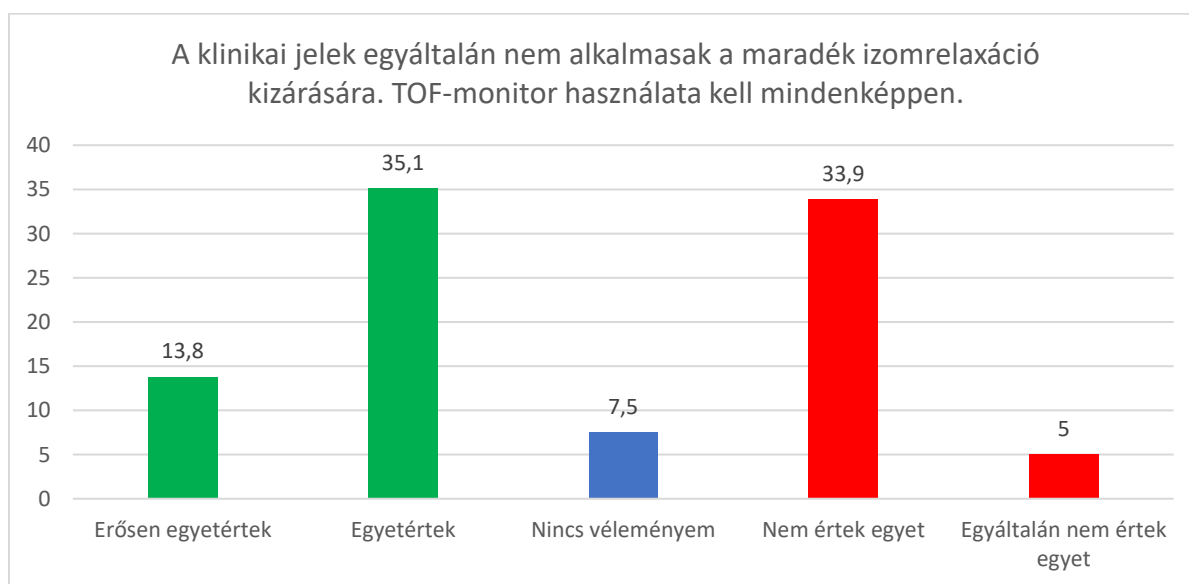
47. ábra – A klinikai jelek megbízhatósága az objektív monitorozással szemben I.

Ennek megfelelően a válaszadók 63,6%-a neuromuszkuláris monitorok használatát csak nagy kockázatú betegek esetén tartja szükségesnek (48. ábra).



48. ábra – Mikor érdemes neuromuszkuláris monitorozást végezni?

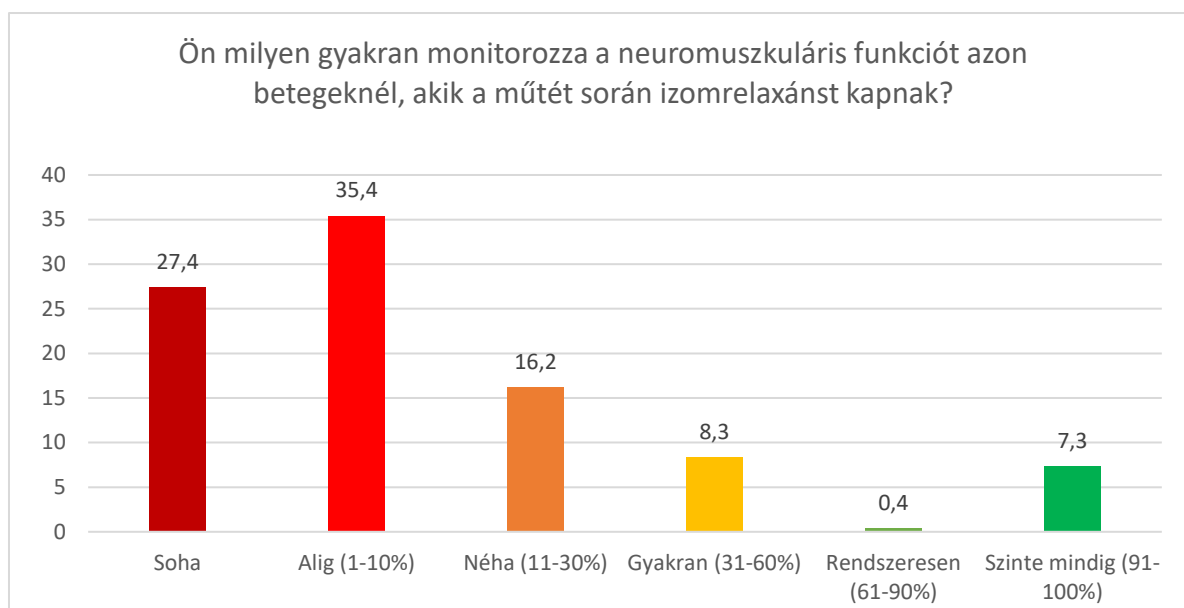
Mindössze 48,9%-uk ismerte el és értett egyet az evidenciával, miszerint a klinikai jelek nem megbízhatóak és minden esetben monitorozni szükséges (49. ábra).



49. ábra - A klinikai jelek megbízhatósága az objektív monitorozással szemben II.

Neuromuszkuláris monitorozási szokások

A válaszadóknak mindössze 7,7 %-a használ rendszeresen neuromuszkuláris monitort. Ebben a tekintetben nem volt különbség a fiatal és a tapasztalt kollégák között. 27% soha nem monitoroz, 35% ritkán (az esetek kevesebb, mint 10%-ban) (50. ábra).



50. ábra – A neuromuszkuláris monitorozás gyakorisága

A neuromuszkuláris monitorok hozzáférhetősége

A kórházak 14,6 %-a nem rendelkezik semmilyen neuromuszkuláris monitorral, de ahol rendelkezésre állnak ott nagyobb hányadban a kvantitatív monitorok elérhetőek (5. táblázat). A magyar és román klinikusok preferálják is a kvantitatív monitorokat (65,6%) az egyszerű idegstimulátorokkal (26,9%) szemben.

Van-e hozzáférése a munkahelyén neuromuszkuláris monitorhoz?	Válaszok száma 236 N (%)
Kvalitatív monitor hozzáférhető	88 (37,3%)
Műtőnként 1 monitor	31 / 88 (35,2%)
2 műtőnként 1 monitor	16 / 88 (18,2%)
3 műtőnként 1 monitor	41 / 88 (46,6%)
Kvantitatív monitor hozzáférhető	175 (74,1 %)
Műtőnként 1 monitor	47 / 175 (26,9%)
2 műtőnként 1 monitor	34 / 175 (19,4%)
3 műtőnként 1 monitor	94 / 175 (53,7%)

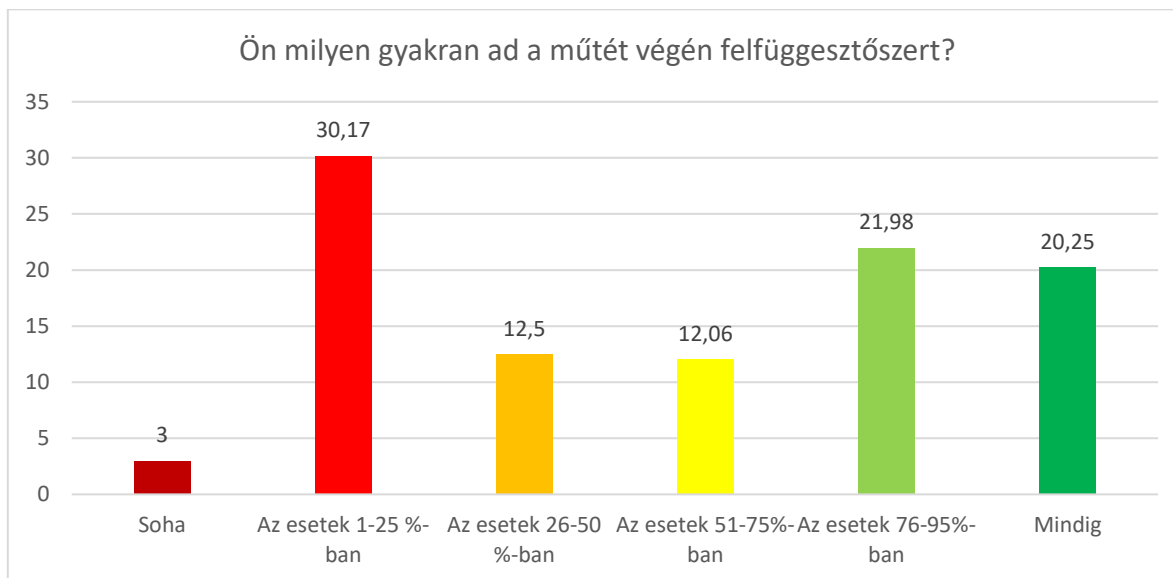
5. táblázat - Neuromuszkuláris monitorok elérhetősége

Általános vélemény a neuromuszkuláris monitorokkal kapcsolatban

A klinikusok 26,3%-a szerint a monitorok használata bonyolult, 13,6%-uk tartja őket megbízhatatlannak, 44,7%-uk használná őket, ha egyszerűbb lenne a használatuk, 9,3% pedig, ha meglennének hozzá a megfelelő ismeretei. A válaszadók 65,5%-a szerint a neuromuszkuláris monitoroknak a napi rutin részét kéne képezni.

A neuromuszkuláris blokk felfüggesztése

A válaszadók 1/3-a (22,7%) ritkán vagy soha nem használ felfüggesztő szert a műtét végén, 45,8%-uk gyakran (51. ábra).



51. ábra – Felfüggesztési szokások

A legtöbben (83,2%) túlbecsülik a neostigmin hatékonyságát, mivel azt hiszik, hogy hatásának kialakulásához 10 perc elegendő. Mindössze 16,7%-ban állították helyesen, hogy a teljes hatás eléréséhez több, mint 10 perc szükséges.

Az extubáció időpontjának megválasztásához a klinikusok az alábbi paramétereket használják:

- az utolsó izomrelaxáns dózis beadásától eltelt idő (95,9%)
- a használt izomrelaxáns hatástartama (91,9%)
- az ismétlődő dózisok száma (76,3%)
- az izomrelaxáns összdózisa (68,7%)
- az adekvát spontán légzési volumen visszatérése (82,1%)
- fej megemelésének és megtartásának képessége 5 másodpercre (76,8%).

5.3. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS FEJLESZTÉSE

5.3.1. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE MŰTŐI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

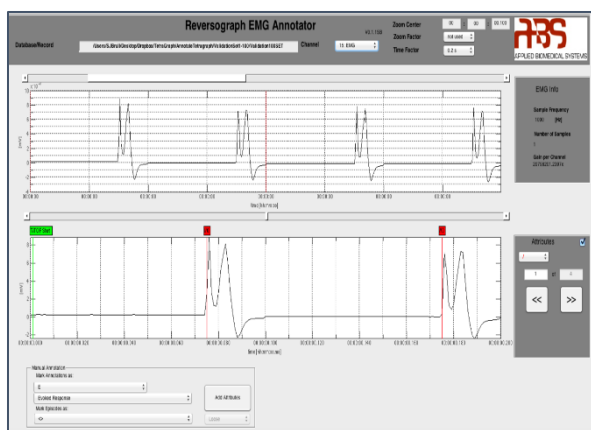
A vizsgálatba 50 felnőtt (életkor ≥ 18 év, ASA I-III) beteget vontunk be, akiknél az általános anesztéziában végzett elektív műtét során izomrelaxációra volt szükség. A betegek átlag életkora 52 ± 14 év, a férfi : nő arány 10 : 40, az átlagos BMI 28 ± 5 volt. Az intubáláshoz 28/50 beteg kapott szukcinilkolint, 22 betegnél nem depolarizáló izomrelaxánssal történt az intubáció. 33 beteg kapott atracuriumot, 11 beteg cisatracuriumot és 6 beteg rocuroniumot.

A készülék SD kártyáján gyűjtött eredmények kiértékelése az Applied Biomedical Systems (Maastricht, Hollandia) céggel közösen történt a cég által biztosított TetraAnalyzerViewer2014a64 software segítségével.

Két esetben a készülék nem megfelelően rögzítette az adatokat, ezekben az esetekben nem történt kiértékelés.

1) Izom akciós potenciálok megjelenítése

A készülék alkalmasnak bizonyult a n. ulnarison keresztül a m. abductor digiti minimi stimulációjára és az izomról bőrfelszíni elektródák segítségével izom akciós potenciálok regisztrálására (52-53. ábra).



52. ábra - TOF ingerléssel kiváltott izom akciós potenciálok. Nem depolarizáló izomrelaxáns hatás hiányában a négy izomválasz amplitúdója megegyezik.



53. ábra - Nem depolarizáló izomrelaxáns hatására a TOF ingerlés során fáradást mérhetünk

2) Baseline mérés – jelek konzisztenciájának vizsgálata

20 betegnél tudtuk megfelelően (3-10 mérés) kiindulási (anestézia indukcióját követően, de izomrelaxáns beadását megelőzően elvégzett) TOF méréseket végezni. Ezen TOF mérési eredmények átlaga $103,75 \pm 3,3\%$ volt (range 98,0 – 111,1%). A mérési eredmények kis ingadozást mutattak, nem tapasztaltunk reverse fade jelenséget.

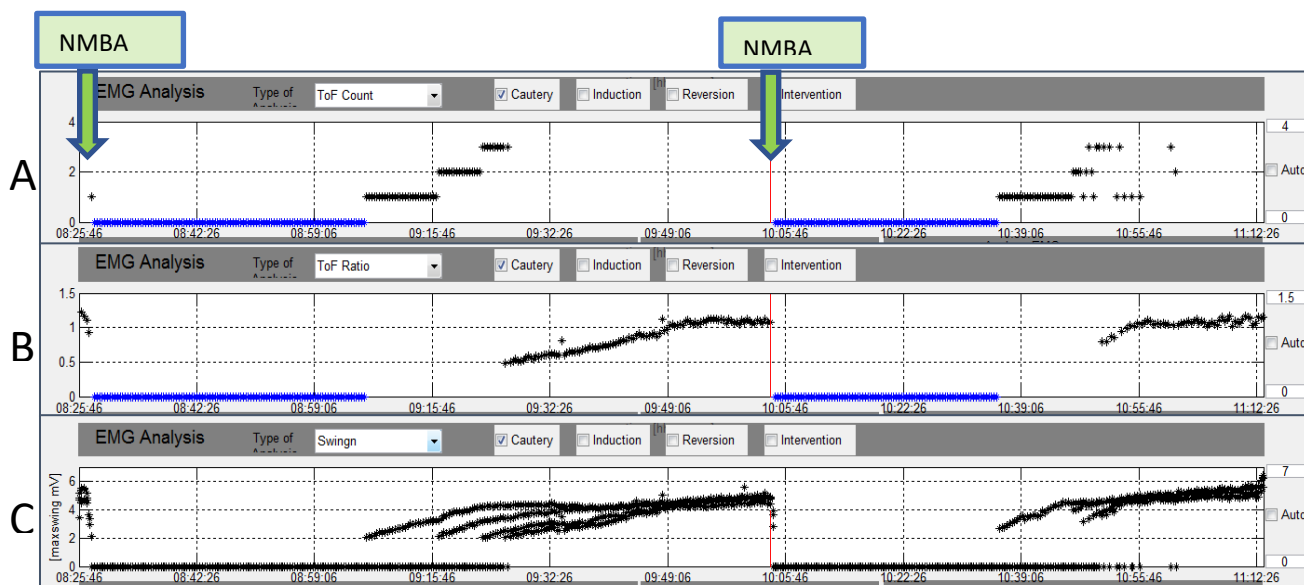
3) A narkózis lefolyása és a készülék által készített regisztrátumok összehasonlítása

Összehasonlítottuk a TetraGraph által rögzített TOF mérések eredményeit az általunk rögzített izomösszehúzódnások számával (NMB szubjektív értékelése). Vizsgáltuk, hogy a TetraGraph által rögzített adatokban követhető-e az izomrelaxáns hatásának beállása és a gyógyszerhatás megszűnése. Teljes egyezésről abban az esetben beszéltünk, ha a klinikai izom-összehúzódnások alapján megállapított izomrelaxációs fázisok mindegyike megjelent a Tetragraph regisztrátumán (depolarizáló, nem depolarizáló izomrelaxáns hatás kialakulása, megszűnése, felfüggesztő szer hatásának kialakulása).

A 54. ábrán látható teljes egyezés az 50 betegből 23-nál volt kijelenthető. Ezeknél a betegeknél nyomon követhető volt mind a depolarizáló izomrelaxáns által kiváltott szinkron T1-T2-T3-T4 csökkenés majd visszatérés, majd a nem depolarizáló relaxáns által kiváltott TOF fade és visszatérés.

A vártnál alacsonyabb egyezés háttérében több tényezőt feltételezünk:

- 1) a klinikai vizsgálatunk (izomösszehúzódnás rögzítés) túl érzékeny volt. Minden apró izomösszehúzódnást rögzítettünk, amelyek azonban valószínűleg nem eredményeztek 2 mV-ot meghaladó izom akciós potenciált (CMAP). 2 mV volt a készülék előre beállított alsó cut-off értéke, az elektromos zaj, és artefaktumok kizárására.
- 2) Az előzetesen meghatározott stimuláló áramerősség 30 mA volt. Feltételezhető, hogy ez az áramerősség nem minden esetben bizonyult elegendőnek 2 mV-ot meghaladó CMAP kiváltására.



54. ábra - Egy tökéletes regisztrátum. A teljes pajzsmirigy eltávolítás során két alkalommal történt izomrelaxáns adás (NMBA jelzés). Az A) és B) ábrán látható az izomrelaxáns hatására kialakuló TOFC és TOFR csökkenés, majd a gyógyszerhatás megszűnésével párhuzamosan a TOFR és TOFC visszatérés. A TetraGraph regisztrátum teljes összhangban volt a klinikai jegyzőkönyvben rögzített izomösszehúzódások számával. A C) ábra az izom akciós potenciálok (T1-T4 amplitúdók) változását mutatja a műtét során.

4) Elektromos háttérzaj hatása a készülék működésére

Az jel-zaj arány (signal-noise ratio, SNR) 7 eset kivételével stabil volt a mérések során, hét esetben mutatott jelentős ingadozást. A SNR ratio ingadozása azonban nem befolyásolta a mérések minőségét. Kiváló TOF mérés jelentős SNR ingadozás esetén is lehetséges volt, míg jó jel-zaj aránynál is előfordult hibás regisztrátum.

A monopoláris kauter használata minden esetben SNR ingadozással járt, azonban sem a mély relaxációs fázis, sem a visszatérési fázisban nem volt kimutatható hatása a mérési eredményekre. A bipoláris kauter és ultrahangos vágókészülékek használata nem volt hatással sem a háttérzaj alakulására, sem a TOF mérésekre.

5.3.2. EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR ELSŐ PROTOTÍPUSÁNAK TESZTELÉSE EGÉSZSÉGES ÖNKÉNTESekben

Az 10. táblázat tartalmazza az önkéntesek demográfiai paramétereit. A négy csoport tekintetében nem volt különbség az önkéntesek életkorában ($p=0,592$) és testtömeg indexében ($p=0,231$). Mindegyik önkéntesünk jobbkezes volt. A férfi és női csoportokon belül nem volt eltérés a testsúlyban ($p=0,145$), testmagasságban ($p=0,684$) és csukló körfogatban ($p=0,247$).

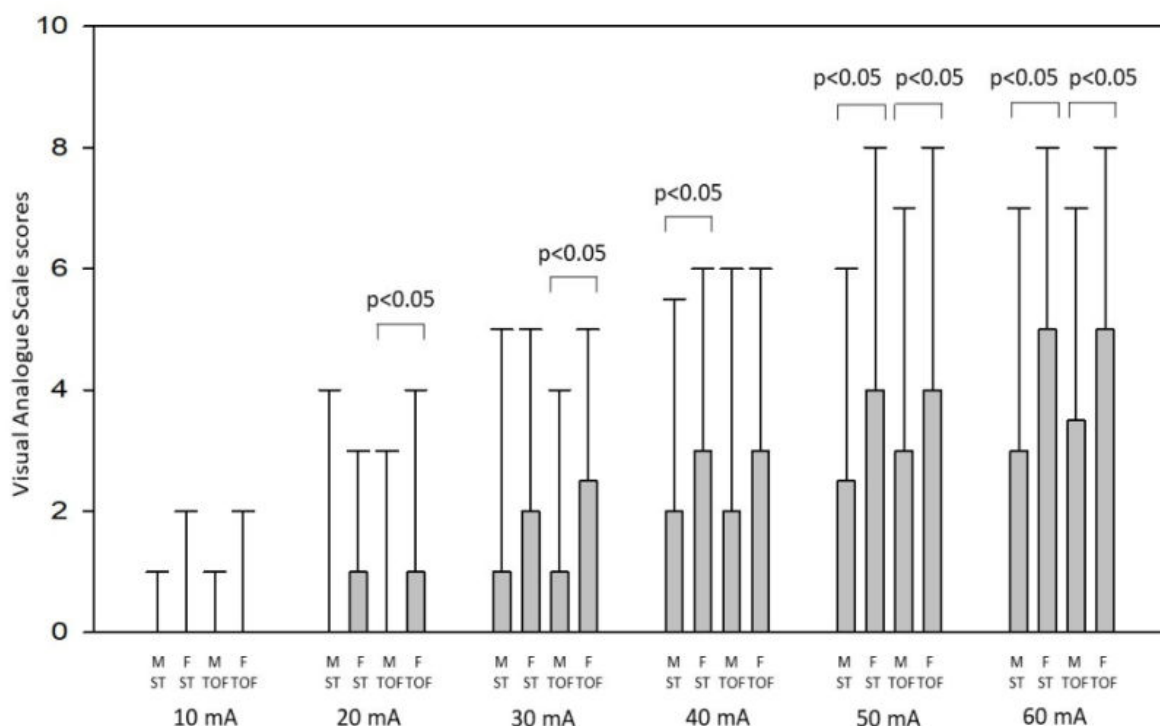
	Férfi – Bal kéz (n=5)	Férfi – Jobb kéz (n=5)	T-teszt p	Nő - Bal kéz (n=5)	Nő - Jobb kéz (n=5)	T-teszt p	ANOVA p
Életkor (évek) medián (IQR)	23 (22,75 - 30,25)	24 (23,75 - 33)		24 (22,75 - 44,25)	23 (21,75 - 28)		0,592
BMI (kg/m ²) átlag ± SD	25,044 ± 3,428	22,72 ± 3,187		26,476 ± 6,889	21,048 ± 1,947		0,231
Testsúly (kg) átlag ± SD	79,6 ± 9,813	71,6 ± 12,915	0,302	73,8 ± 16,858	60,4 ± 7,797	0,145	
Testmagasság (cm) átlag ± SD	178,4 ± 4,393	177,2 ± 8,198	0,78	167,6 ± 4,827	169,2 ± 6,979	0,684	
Csukló körfogát (mm) átlag ± SD	176,2 ± 6,181	171,2 ± 8,899	0,332	164,2 ± 12,376	156,2 ± 6,535	0,247	
Bal : Jobb kéz	0 : 5	0 : 5		0 : 5	0 : 5		

10. táblázat: Demográfiai adatok.

A feltüntetett értékek parametrikus változók esetében átlag ± SD, a nem parametrikus változók esetén medián (interkvartilis tartomány).

1) A különböző áramerősségeken végzett ingerlések tolerálhatóságának felmérése vizuális analóg skála segítségével

A 55. ábra mutatja a növekvő áramerősséggel végzett ingerlésekre adott VAS pontokat. Mivel két izom és a bal-jobb oldal tekintetében nem volt különbség az adatokban, ezeket összesítve mutatom be. Az ábráról világosan kitűnik, hogy az áramerősség emelésével párhuzamosan emelkedtek a VAS pontok. A nők némileg magasabb VAS pontokat adtak, mint a férfiak, de power analízis és esetszám kalkuláció hiányában ez az adat fenntartással kezelendő. Összesen két női önkéntes kérte a magas (50-60 mA) áramerősséggel végzett ingerlés felfüggesztését, mert a 40 mA már számukra nagyon kellemetlen volt. A többi 18 önkéntes jól tolerálta az ingerléseket és abban az esetben is hajlandók voltak a vizsgálat folytatására, ha elérték a 6-os VAS pontot.



55. ábra - VAS pontok növekvő áramerősségű ST és TOF ingerlés esetén.

Az ábrán az értékek átlag $\pm$ SD formában kerültek feltüntetésre. M = férfi önkéntes; F = női önkéntes; ST = single twitch ingerlés; TOF = train-of-four ingerlés

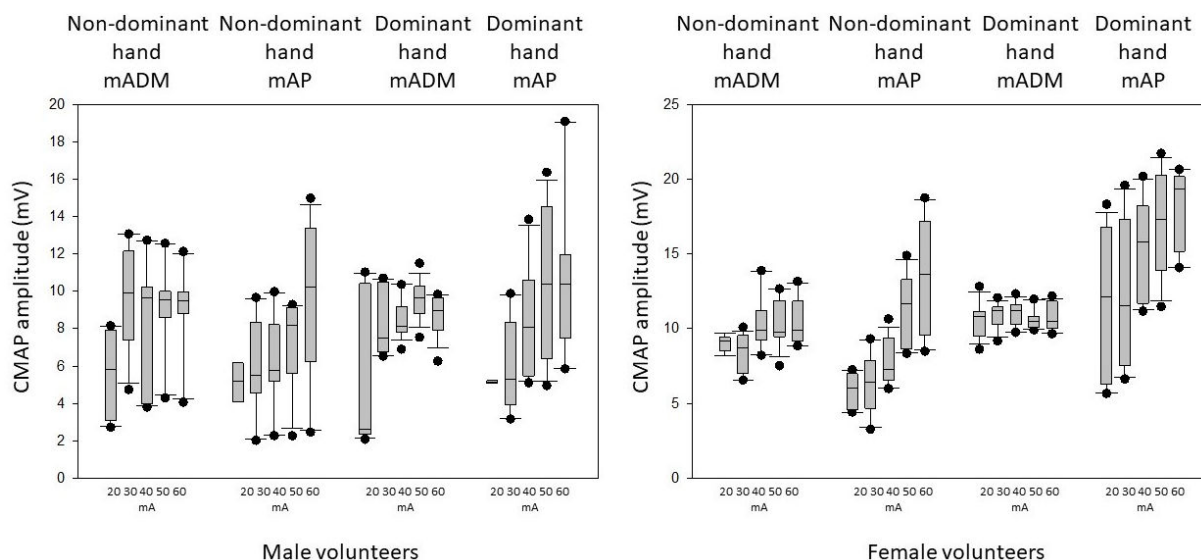
2) A küszöb áramerőssége meghatározása, mely klinikailag észlelhető izomösszehúzódás ($I_{Th-clinical}$) és műszeresen mérhető izom akciós potenciál (I_{Th-EMG}) észleléséhez elégséges

Általában 20 (20-30) mA volt az a minimális áramerősség, ami ahhoz volt szükséges, hogy a készülékkel mérhető vagy klinikailag jelentős izomösszehúzódást tudjunk kiváltani. Az esetek 80 %-ban (64/80) volt az összehúzódás klinikailag észlelhető és műszeresen regisztrálható. Míg nők esetében már 20 (20-20) mA elegendő volt, férfiaknál 30 (20-30) mA áramerősségre volt szükség a mérhető izom akciós potenciálok kiváltásához ($p=0,002$). A m. abductor digiti minimi az esetek egy részében kisebb áramerősség is elegendő volt, de a mérések alacsony száma miatt a különbség nem tekinthető szignifikánsnak. A küszöb áramerősség nagysága, valamint a csukló körfogat (Pearson's $r = 0,51$, $p=0,0217$) és a BMI között (Pearson's $r = 0,505$, $p=0,023$) csak moderált összefüggés volt kimutatható.

3) A különböző áramerősségeken kiváltott izom akciós potenciálok nagyságának összefüggése az ingeráram nagyságával és a maximális CMAP amplitúdó kiváltásához szükséges áramerősség (I_{max}) meghatározása

Ahogy az a 56. ábrán is látható a ST ingeráram erősségének növelésével párhuzamosan nőttek az izom akciós potenciál amplitúdók. Az abductor digiti minimi izom maximális ingerléséhez alacsonyabb áramerősség is elegendő volt, mint az adductor polliciséhoz: 30 (20-40) mA vs.

50 (50-60) mA, $p < 0,001$. A kiváltható CMAP amplitúdók a mADM esetében némileg alacsonyabbak voltak, mint a mAP-on: $10,4 \pm 1,9$ mV vs. $12,84 \pm 5,1$ mV, $p = 0,031$. A nőknél általában magasabb CMAP-ok voltak rögzíthetőek mint a férfiaknál, különösen a domináns kézen, emellett a nőknél kisebb áramerősségnél elértük a maximális ingerlési feltételeket: 40 (20-50) vs. 45 (30-60) mA, $p = 0,042$.

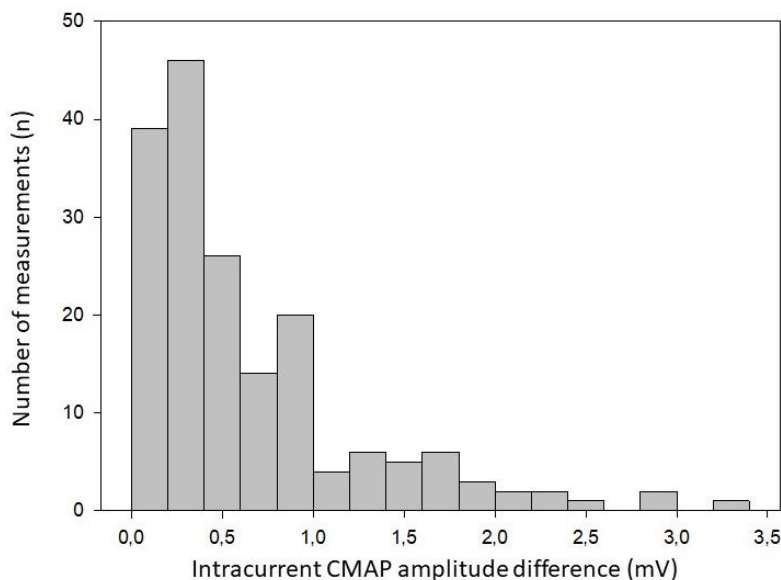


56. ábra – A compound muscle action potential (CMAP) amplitúdók nagysága az ingeráram erősségének függvényében a kéz vizsgált izmon (mAP = musculus adductor pollicis; mADM = musculus abductor digiti minimi) férfiak és nők esetében a domináns és szubdomináns kézen. A box-plot diagrammok által reprezentált értékek a medián, interkvartilis tartomány, 10. és 90. percentiles értékek, valamint a szélső értékek.

4) A különböző áramerősségeken végzett ST ingerlések reprodukálhatósága

Minden áramerősségen 3 ST ingerlést végeztünk és vizsgáltuk az adott áramerősségen belül a CMAP amplitúdók ingadozását. Összesen 240 ST ingerlési tripletet elemeztünk (20 önkéntes x 2 féle izom x 6 féle áramerősség). A 240 esetből 59-nél az áramerősség nem volt elégséges mérhető CMAP kiváltásához, így ezeket a méréseket kizártuk a vizsgálatból. Két önkéntes utasította vissza az 50-60 mA erősségű ingerlést, ezek az esetek szintén kiestek az elemzésből. A CMAP-ok reprodukálhatóságát (mérések szórása adott áramerősséggel végzett ingerlés esetén) tehát összesen 177 esetben tudtuk vizsgálni. Az összes esetet tekintve a CMAP-ok ingadozása adott áramerősségű ingerlések esetén $0,42$ ($0,21$ - $0,87$) volt. Az esetek 81,92%-ban ($145/177$) volt az ingadozás kisebb, mint 1 mV (57. ábra). Az önkéntesek neme vagy a vizsgált izom nem befolyásolta a ST mérések reprodukálhatóságát. Férfiaknál az ingadozás $0,37$ ($0,18$ - $0,84$) mV volt, nőknél $0,47$ ($0,25$ - $0,87$) volt, $p = 0,285$. A mADM esetén $0,42$ ($0,24$ - $0,9$), am AP-nál $0,44$ ($0,19$ - $0,87$) volt, $p = 0,511$. Amennyiben az áramerősség elegendő volt a mérhető CMAP kiváltásához, az áramerősség nem befolyásolta a CMAP amplitúdók ingadozását. 20

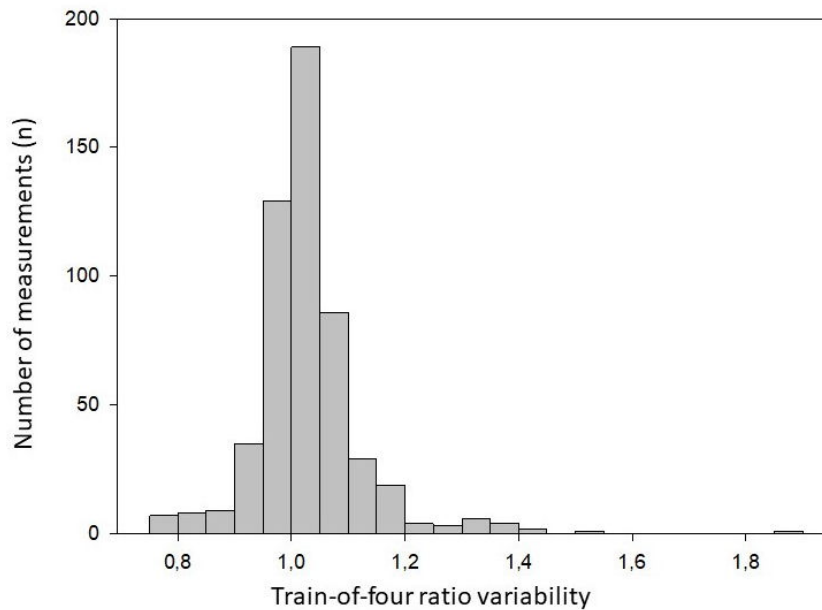
mA esetén 0,36 (0,24-1,13) mV, 30 mA-nél 0,28 (0,20-1,01) mV, 40 mA-nél 0,33 (0,17-0,61) mV, 50 mA-nél 0,67 (0,21-0,89) és 60 mA-nél 0,30 (0,15-0,83) mV volt az amplitúdók ingadozása ($p=0,688$).



57. ábra – Compound muscle action potential (CMAP) amplitúdók variabilitása azonos erősségű ingerlések során

5) A különböző áramerősségeken végzett TOF ingerlések reprodukálhatósága

Összesen 720 TOF ingerlést végeztünk a vizsgálat során (20 önkéntes x 6 áramerősség x áramerősségenként 3 ingerlés). Az ingerlések 74 %-ban ($n=532$) volt vizsgálható a TOF arány, ahol az áramerősség elegendő volt a mérhető CMAP-ok kiváltására. Két női önkéntes az ingerlések mellőzését kérte 50 és 60 mA áramerősségen, valamint 4 esetben a készülék hibásan TOF számot mutatott TOF arány helyett. Az összes elemezhető TOF arány átlaga $\pm$ SD $1,02 \pm 0,131$ volt, mediánja (IQR) pedig $1,016$ ($0,98-1,056$). 532 esetből 445-ben (83,64%) estek a TOF arányok a $0,9-1,1$ tartományba (58. ábra). A TOF arányok minimálisan közelebb estek az ideális $1,0$ -hoz férfiak esetében, mint a nőknél [$1,01$ ($0,97-1,06$) vs. $1,02$ ($0,99-1,05$), $p=0,029$] és mADM esetében, mint mAP-nál [$1,01$ ($0,98-1,05$) vs. $1,02$ ($0,99-1,06$), $p=0,031$]. Az ingeráram erőssége nem befolyásolta a TOF arányok szórását. 20 mA esetén mért TOF arányok mediánja (IQR) $1,03$ ($0,99-1,06$), 30 mA-nél $1,02$ ($0,99-1,07$), 40 mA-nél $1,01$ ($0,97-1,05$), 50 mA-nél $1,01$ ($0,98-1,06$) és 60 mA-nél $1,02$ ($0,99-1,05$) volt, ($p=0,256$).



58. ábra – Train-of-four arányok variabilitása

6) Az ingerlések esetleges mellékhatásának felderítése

Két önkéntesnél észleltünk az ingerlő EKG elektródák eltávolítását követően az elektródák helyén fájdalmat nem okozó hiperémiát, mely pár perc alatt megszűnt.

5.3.3. A NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROZÁS KELLEMETLENSÉGÉNEK FELMÉRÉSE ÉBER ÖNKÉNTESSEKBEN

135 önkéntes (átlag életkor $38,3 \pm 11,7$ év, férfi : nő arány = 73 : 62) mérési eredményeit elemeztük. Minden önkéntesnél mindkét készülékkel, mind a négy áramerősségen 3-3 ingerlést végeztünk, így összesen 1620 VNRS pontot kaptunk. A vizsgálat felfüggesztését 4 önkéntes kérte magasabb (40-50 mA) áramerősségeknél, az ingerlések kellemetlensége miatt. A mérési eredményeket készülékek és áramerősség szerint csoportosítva a 11. táblázatban foglaltam össze.

A lineáris kevert hatás modell alapján a VNRS pontszámokban nem volt statisztikai különbség a két készülék között egyik áramerősségnél sem ($p=0,38$) (11. táblázat). Az áramerősség növekedésével a VNRS pontszámok lineárisan és szignifikánsan emelkedtek ($p < 0,001$). Azoknál az önkénteseknél, akiknél a 30 mA-rel végzett ingerlésre magas VNRS pontot rögzítettünk, a különböző áramerősséggel végzett ingerléseknél is magasabb értéket tapasztaltunk ($p < 0,001$) mindkét készülék esetében. Az önkéntesek neme és életkora nem

befolyásolta a pontszámok nagyságát. A Mayo Klinika önkéntesei statisztikailag magasabb pontszámokat adtak ($p=0,0126$), de klinikailag ez a különbség nem volt jelentős (12. táblázat).

	Áramerősség				Összesítve
	20 mA	30 mA	40 mA	50 mA	
TOF-Watch VNRS pontszámok					
N	405	405	405	405	1620
Átlag ± SD	2,2 ± 1,4	3,8 ± 1,9	4,9 ± 2,2	5,7 ± 2,3	4,2 ± 2,4
Medián (IQR)	2,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (2,0 – 5,0)	5,0 (3,0 – 6,0)	5,0 (4,0 – 7,0)	4,0 (2,0 – 6,0)
Min – Max	(0,0-7,0)	(1,0-9,0)	(1,0-10,0)	(1,0-10,0)	(0,0-10,0)
TetraGraph™ VNRS pontszámok					
N	405	405	405	405	1620
Átlag ± SD	2,3 ± 1,4	3,7 ± 1,9	4,7 ± 2,2	5,7 ± 2,4	4,1 ± 2,3
Medián (IQR)	2,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (2,0 – 5,0)	5,0 (3,0 – 6,0)	6,0 (4,0 – 8,0)	4,0 (2,0 – 6,0)
Min - Max	(0,0-8,0)	(1,0-9,0)	(1,0-10,0)	(1,0-10,0)	(0,0-10,0)
VNRS pontszám különbségek (TetraGraph™ VNRS -TOF-Watch VNRS)					
N	405	405	405	405	1620
Átlag ± SD	0,1 ± 1,2	-0,1 ± 1,4	-0,2 ± 1,5	0,0 ± 1,5	-0,1 ± 1,4
Medián (IQR)	0,0 (0,0 – 1,0)	0,0 (-1,0 – 1,0)	0,0 (-1,0 – 1,0)	0,0 (-1,0 – 1,0)	0,0 (-1,0 – 1,0)
Min – Max	(-4,0-5,0)	(-4,0-4,0)	(-5,0-6,0)	(-5,0-8,0)	(-5,0-8,0)

11. táblázat - A két készülékkel nyert verbális numerikus pontozó skála (VNRS) pontszámok összehasonlítása különböző áramerősségek esetén.

N = elemszám; SD = standard deviáció; IQR = interkvartilis tartomány.

Változó	Coefficient estimate (95% CI)	P-érték	Összesített P-érték
Készülék: TOF-Watch	Referencia	Referencia	0,3842
Készülék: TetraGraph	-0,11 (-0,35 - 0,14)	0,3842	
Áramerősség	1,07 (1,00 - 1,013)		<0,001
Nem: Férfi	Referencia	Referencia	0,427
Nem: Nő	0,1 (-0,15 – 0,36)	0,427	
Kor (évek) / 1 egységnyi növekedés	-0,00 (-0,02 – 0,01)	0,46	0,46
VNRS kiinduló érték / 1 egységnyi növekedés	0,59 (0,51 – 0,66)	<0,0001	<0,0001
Vizsgáló hely: Debrecen	Referencia	Referencia	0,041
Vizsgáló hely: NorthShore	-0,16 (-0,49 – 0,16)	0,3181	
Vizsgáló hely: Mayo	-0,39 (-0,07 - -0,09)	0,0126	

12. táblázat - A készülék típusának, az áramerősségnek és a demográfiai paraméterek hatása a fő kimeneti végpontra.

CI = konfidencia intervallum

A vizsgálat során a VNRS pontszámok mellett a készülékek által kijelzett TOF arányokat is feljegyeztük. Azonban az adatok elemzésekor azt találtuk, hogy az egyik amerikai vizsgáló központban A TOF-Watch SX készülékkel csak alacsony siker rátával tudtak TOF arányokat rögzíteni (a mérési eredmények 74 %-át TOF számok és nem TOF arányok alkották). Ezért a továbbiakban eltekintettünk az eredmények összehasonlító értékelésétől.

A TetraGraph-fal az 1620 ingerlés 91%-ban sikerült TOF arányt rögzítenünk. 20 mA áramerősség esetén a téves TOF szám értékek arány 73 / 405 (8,9%) volt, 30 mA esetén 36 / 405 (8,9 %), 40 és 50 mA esetén 21 – 21 / 405 (5,2%) volt ($p < 0,001$).

A TetraGraph-fal mért TOF arányok átlaga $100,43 \pm 7,74$ volt (95% konfidencia intervallum: 100,04 – 100,83). A mérések 64,7%-a esett a 95-15 közötti TOF arány tartományába, 87,1%-a pedig 90 és 110 közé. A különböző áramerősségeken mért TOF arányokat a 13. táblázat tartalmazza.

Egyik önkéntesnél sem észleltünk a vizsgálat ideje alatt semmilyen váratlan eseményt.

	Átlag $\pm$ SD	SE	95% CI
20 mA (n = 332)	100,66 $\pm$ 8,55	0,47	99,74 – 101,58
30 mA (n = 369)	100,81 $\pm$ 7,31	0,38	100,07 – 101,56
40 mA (n = 384)	100,04 $\pm$ 7,26	0,37	99,31 – 100,76
50 mA (n = 384)	100,26 $\pm$ 7,85	0,4	99,48 – 101,05
Összes (n = 1469)	100,43 $\pm$ 7,74	0,2	100,04 – 100,83

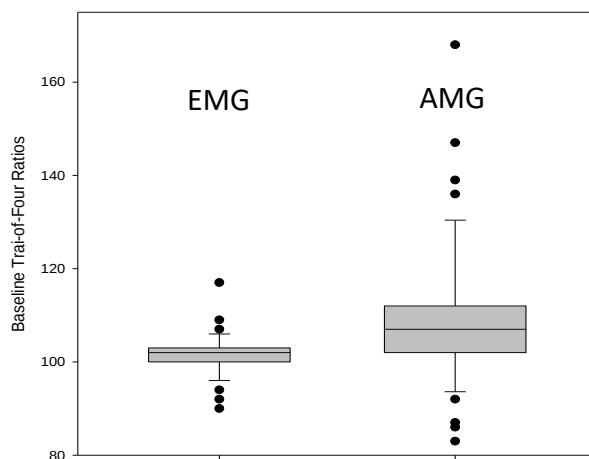
13. táblázat - TetraGraphTM készülékkel rögzített train-of-four arányok különböző áramerősségeken. SD = standard deviáció, SE = standard hiba, CI = konfidencia intervallum.

5.3.4. AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ PHILIPS INTELLIVUE NMT MODUL ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

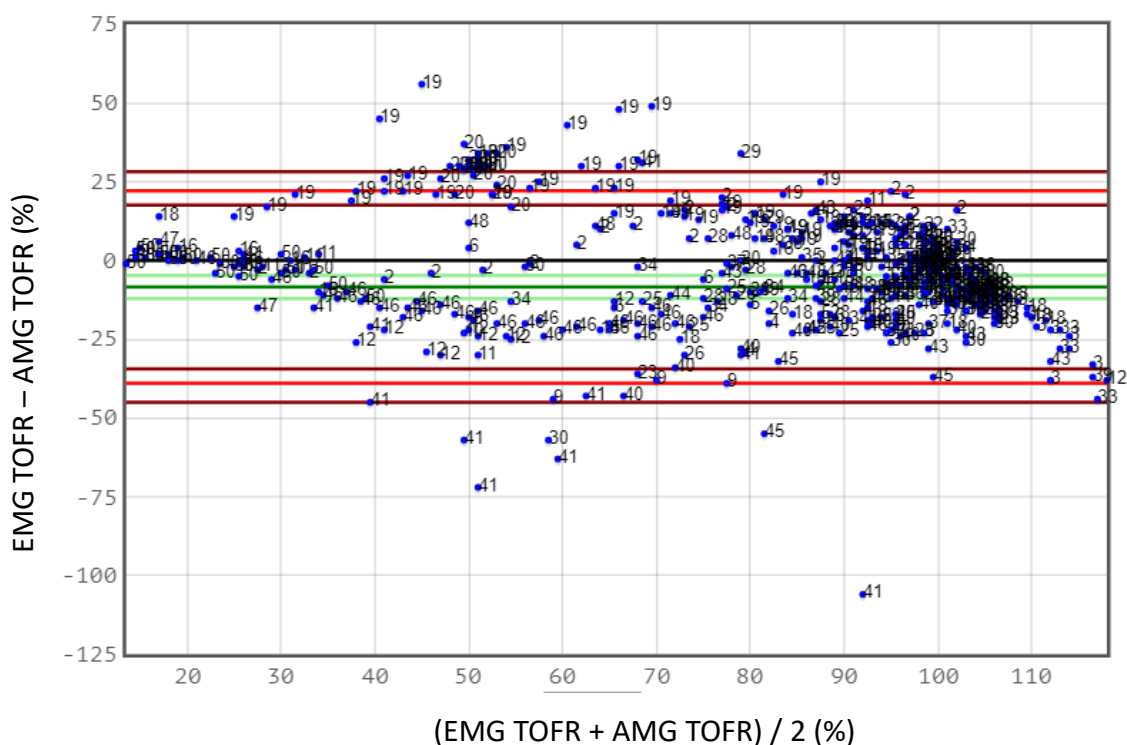
A vizsgálatba 50 beteget vontunk be, de technikai problémák miatt 13 beteg adatait kizártuk a végső adatelemzésből. A kizárások okai az alábbiak voltak: kalibráció nem volt kivitelezhető (AMG: 10 esetben, EMG: 4 esetben) és nem működik a készülék (AMG: 8 esetben, EMG: 2 esetben). A 37 beteg demográfiai paraméterei a következők voltak: életkor: 50 ± 16 év; férfi : nő arány = 17 : 20; BMI: 27 ± 5 . A műtét során használt izomrelaxáns két betegnél vecuronium,

35 esetben rocuronium volt. A műtét végén minden beteg sugammadex felfüggesztésben részesült.

A TetraGraph-fal nyert kiindulási TOF értékek közelebb estek az ideálisnak tartott 100%-os értékhez és kisebb ingadozást mutattak, mint az AMG-vel nyert értékek: EMG TOFR medián (range) 102 (90 - 109) vs. AMG TOFR medián (range) 106 (83 - 168), $p=0,006$ (59. ábra).



59. ábra – Elektromiográfiával (EMG) és akceleromiográfiával (AMG) nyert kiindulási TOF arányok



60. ábra – Az akceleromiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert train-of-four arány (TOFR) adatpárok Bland-Altman analízise. Az X tengely az adatpárok átlagát, az Y tengely az adatpárok különbségét jelöli.

A 37 beteg esetében 574 AMG-EMG TOF aránypárt tudtunk rögzíteni. A 60. ábra az AMG-EMG TOF arány párok Bland-Altman analízisének diagramját mutatja. Mérsékelt egyezést tapasztaltunk a két készülékkel nyert TOFR-k között. A két készülékkel nyert TOFR értékek közötti különbség $-8,41 \pm 1,4$ volt (ennyivel “becsülte túl” az AMG készülék az EMG-vel nyert értékeket) széles egyetértési határokkal ($-38,96$ -tól $+22,14$ -ig). A visszatérési TOF arányok normalizálása a kiindulási értékre csökkentette a bias nagyságát ($-3,66 \pm 2,33$ SE) a limits of agreement viszont továbbra is széles maradt ($-38,82$ -tól $+31,49$ -ig). A meglehetősen széles egyetértési határok hátterében mérés technikai tényezők valószínűsíthetők, úgymint az előterhelő alkalmazásának hiánya, a klinikai helyzettől függően nem minden helyzetben tudtuk biztosítani az AMG méréshez a tökéletes kar pozicionálást.

5.3.5 AZ AKCELEROMIOGRÁFIÁS ELVŰ TOF-WATCH SX ÉS AZ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ELVŰ TETRAGRAPH NEUROMUSZKULÁRIS MONITOROK KLINIKAI ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

- Demográfiai paraméterek

Életkor (év)	Medián (range)	49 (43 – 60)
Testsúly (kg)	Átlag $\pm$ SD	$75,7 \pm 14,1$
Testmagasság (cm)	Medián (range)	165,6 (159 – 171)
BMI (kg/m^2)	Medián (range)	27,8 (23,8 – 30,9)
Férfi : nő arány (n)		10 : 38
Vizsgált oldal (domináns : nem domináns) (n)		3 : 45
Izomrelaxáns (rocuronium : atracurium : mivacurium : cisatracurium) (n)		31 : 11 : 5 : 1
Izomrelaxáns ismétlés a műtét alatt (igen : nem) (n)		7 : 41
Neostigmin felfüggesztés (igen : nem) (n)		11 : 37

14. táblázat - Demográfiai adatok (N = 48).

SD = standard deviáció, BMI = body mass index.

Összesen 50 beteget vontunk be a vizsgálatba, közülük 2 került kizárásra az adatelemzésből. A kizárás oka az egyik betegnél szukcinilkolin alkalmazás volt nehéz maszkolhatóság miatt az anesztézia indukciójakor. A másik beteg a műtét során magnéziumot kapott szupraventrikuláris arithmia miatt, majd a műtét végén sugammadex felfüggesztésben részesült. Összesen tehát 48 beteg adatait tudtuk elemezni, akiknek a demográfiai paramétereit az 14. táblázatban foglaltam össze.

Elsődleges vizsgálati végpont

Összesen 5731 AMG-EMG TOF arány adatpárt rögzítettünk 48 betegben a visszatérés időszakában (betegenként átlagosan $119,4 \pm 50,6$ SD mérést, range: 39-221). Ezekből az adatpárokból 2977 esetében legalább az egyik készülék $\text{TOFR} \geq 80\%$ -ot jelzett ki. Ebből a 2977 mérésből 2236 esetben (75,1%) mindkét készülék $\text{TOFR} \geq 80\%$ -ot mutatott. 693 esetben (23,3%) az AMG-vel a $\text{TOFR} \geq 80\%$ volt, míg EMG-vel $<80\%$. 48 esetben (1,6%) az EMG mutatott 80% vagy afölötti TOF arányt, míg az AMG 80% alattit. Az AMG tehát általában gyorsabbnak mutatta a visszatérést, ennek köszönhetően több AMG-vel több mérést rögzítettünk az elsődleges végpont tekintetében, mint EMG-vel (41. ábra).

TOFR $\geq 80\%$	Változó	Érték
AMG (N = 2929)	Bias $\pm$ SE	$1,3 \pm 1,0$
	Bias 95% CI	-0,6 - 3,3
	LoA	-14,0-tól - 16,6-ig
	LoA alsó 95% CI	-17,3 - -11,5
	LoA felső 95% CI	14,1 - 20,0
	Egyéni variancia $\pm$ SE	$21,7 \pm 0,6$
	Egyének közötti $\pm$ SE	$39,2 \pm 8,6$
	Spearman $\rho \pm$ SE	$-0,2 \pm 0,1$
	Egyének közötti variancia és teljes variancia hányadosa $\pm$ SE	$0,6 \pm 0,1$
	Ismételhetőség AMG	6,3 (95% CI: 6,2 – 6,5)
	Ismételhetőség EMG	8,4 (95% CI: 8,2 – 8,6)
	Ismételhetőség AMG/EMG	0,8 (95% CI: 0,7 – 0,8)
EMG (N = 2284)	Bias $\pm$ SE	$-0,5 \pm 0,9$
	Bias 95% CI	-2,4 – 1,3
	LoA	-14,7-től 13,6-ig
	LoA alsó 95% CI	-18,0 - -12,2
	LoA felső 95% CI	11,1 – 17,0
	Egyéni variancia $\pm$ SE	$15,7 \pm 0,5$
	Egyének közötti variancia $\pm$ SE	$36,4 \pm 8,1$
	Spearman $\rho \pm$ SE	$0,3 \pm 0,1$
	Egyének közötti variancia és teljes variancia hányadosa $\pm$ SE	$0,7 \pm 0,1$
	Ismételhetőség AMG	5,1 (95% CI: 5,0 – 5,3)
	Ismételhetőség EMG	4,8 (95% CI: 4,7 – 4,9)
	Ismételhetőség AMG/EMG	1,1 (95% CI: 1,0 – 1,1)

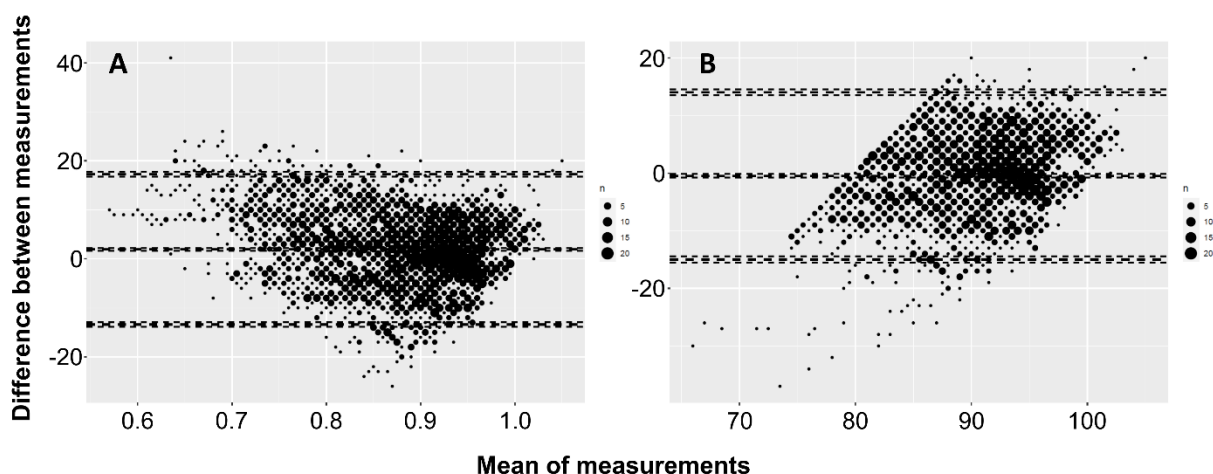
15. táblázat – Az elsődleges vizsgálati végpont ($\text{TOFR} \geq 80\%$) Bland-Altman analízise a normalizált adatokon.

TOFR = train-of-four arány; CI = konfidencia intervallum; SE = standard hiba; LoA = Limits of Agreement, egyetértési határok; AMG = akceleromiográfia; EMG = elektromiográfia.

A Bland-Altman analízis szerint azokban az esetekben amikor az AMG $\text{TOFR} \geq 80\%$ -volt (N = 2929 adatpár) a bias $\pm$ SE $1,3 \pm 1,0$ volt, a limits of agreement pedig -14-től 16,6-ig terjedt (15. táblázat, 61/A. ábra) a normalizált adatok esetében. Ha az EMG $\geq 80\%$ határt vettük alapul (N

= 2284), a bias $\pm$ SE némileg alacsonyabbnak mutatkozott ($-0,5 \pm 09$), míg az egyetértés határai hasonló értéket mutattak (-14,7-től 13,6-ig) (15. táblázat, 61/B. ábra).

Az egyének közötti variancia magasabb volt, mint az egyénen belüli variancia, és az alacsonyabb ismételhetőségi koefficiense (6,3 vs. 8,4) azt jelezte, hogy az AMG mérések ismételhetősége és pontossága magasabb volt, amikor az AMG méréseket vettük alapul a 80%-os határ meghúzásához (15. táblázat). Az AMG mérések nagyobb száma az adott tartományban feltehetően befolyásolta az analízis eredményét. Amikor az EMG mérések alapján húztuk meg a 80%-os határt, az EMG mérések ismételhetősége némileg magasabb volt (ismételhetőségi koefficiensek EMG: 4,8 vs. AMG: 5,1, 15. táblázat).



61. ábra – Az elsődleges vizsgálati végpont (TOFR $\geq 80\%$) Bland-Altman analízisek ábrái a normalizált adatok tekintetében.

Az X-tengelyen az akceleromiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert mérések különbsége, a Y-tengelyen az átlaguk szerepel. Az a) ábrán a TOFR $\geq 80\%$ -os határ az AMG alapján került meghatározásra, a B) ábrán az EMG alapján. A középső vonal a két készülék közötti biast, a szélső vonalak a limits of agreementet mutatják 95%-os konfidencia intervallummal. Az adatpontok mérete arányos a vonatkozó mérések számával.

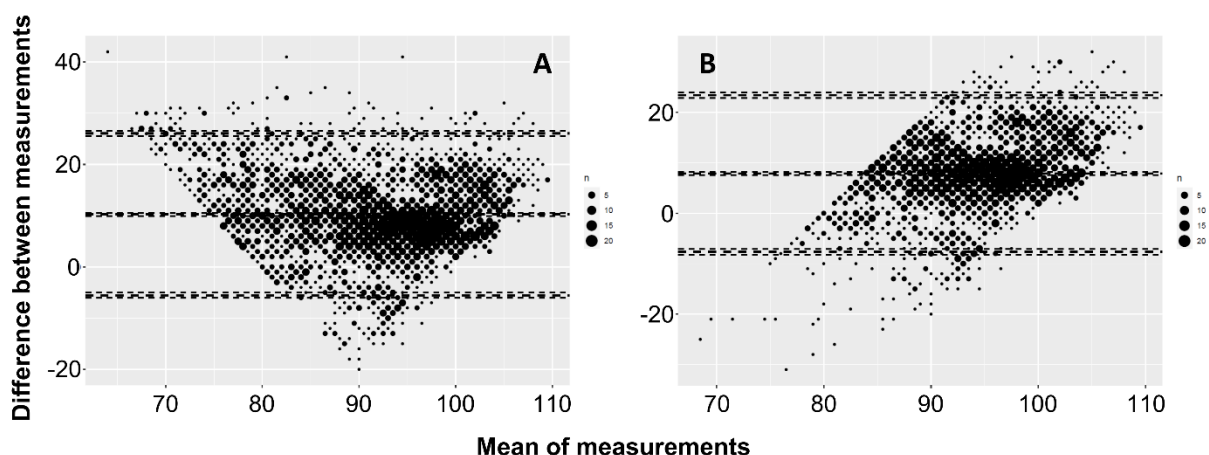
Az elsődleges végpont vizsgálata a nyers (nem-normalizált) adathalmazban hasonló eredményt mutatott. Azonban a nem normalizált adatok esetén a bias lényegesen magasabb volt, megközelítette az előre meghatározott 10%-os tolerancia szintet. Nem normalizált adatok és AMG $\geq 80\%$ -os cut-off esetén a bias $\pm$ SE $9,3 \pm 1,1$ volt, a limits of agreement pedig -14-től 16,6-ig terjedt (16. táblázat, 62. ábra). Hasonló értéket kaptunk, amikor az EMG-t vettük alapul az analízishez, ekkor a bias $\pm$ SE $7,8 \pm 1,07$ volt (limits of agreement -8,0-től 23,7-ig).

A normalizált értékekhez hasonlóan a mérések precizitása szintén jobbnak imponált ha az AMG-t vettük alapul (ismételhetőségi koefficiens AMG-nél 7,0, EMG-nél 8,4); és jobbnak bizonyult, amikor EMG alapján húztuk meg a tartomány határát (ismételhetőségi koefficiens AMG-nél 5,5, EMG-nél 4,8) (16. táblázat, 62. ábra).

TOFR $\geq 80\%$	Változó	Érték
AMG (N = 2929)	Bias $\pm$ SE	9,3 $\pm$ 1,1
	Bias 95% CI	7,2 – 11,5
	LoA	-7,0-tól 25,7-ig
	LoA alsó 95% CI	-10,8 - -4,2
	LoA felső 95% CI	22,8 – 29,5
	Egyéni variancia $\pm$ SE	20,7 $\pm$ 0,5
	Egyének közötti $\pm$ SE	48,9 $\pm$ 10,7
	Spearman ρ $\pm$ SE	-0,1 $\pm$ 0,1
	Egyének közötti variancia és teljes variancia hányadosa $\pm$ SE	0,7 $\pm$ 0,0
	Ismételhetőség AMG	7,0 (95% CI 6,8 – 7,2)
	Ismételhetőség EMG	8,4 (95% CI 8,2 – 8,64)
	Ismételhetőség AMG/EMG	0,8 (95% CI 0,8 – 0,8)
EMG (N = 2284)	Bias $\pm$ SE	7,8 $\pm$ 1,07
	Bias 95% CI	5,7 – 10,0
	LoA	-8,0-tól 23,7-ig
	LoA alsó 95% CI	-11,94 - -5,1
	LoA felső 95% CI	20,8 – 27,6
	Egyéni variancia $\pm$ SE	17,3 $\pm$ 0,5
	Egyének közötti $\pm$ SE	48,3 $\pm$ 10,7
	Spearman ρ $\pm$ SE	0,42 $\pm$ 0,1
	Egyének közötti variancia és teljes variancia hányadosa $\pm$ SE	0,7 $\pm$ 0,0
	Ismételhetőség AMG	5,5 (95% CI 5,4 – 5,7)
	Ismételhetőség EMG	4,8 (95% CI 4,7 – 4,9)
	Ismételhetőség AMG/EMG	1,2 (95% CI 1,2 – 1,2)

16. táblázat - Az elsődleges vizsgálati végpont (TOFR $\geq 80\%$) Bland-Altman analízise a nem normalizált adatokon.

TOFR = train-of-four arány; CI = konfidencia intervallum; SE = standard hiba; LoA = Limits of Agreement, egyetértés határai; AMG = akceleromiográfia; EMG = elektromiográfia



62. ábra - Az elsődleges vizsgálati végpont (TOFR $\geq 80\%$) Bland-Altman analízisek ábrái a nem normalizált adatok tekintetében.

Az X-tengelyen az akceleromiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert mérések különbsége, a Y-tengelyen az átlaguk szerepel. Az a) ábrán a TOFR $\geq 80\%$ -os határ az AMG alapján került meghatározásra, a B) ábrán az EMG alapján. A középső vonal a két készülék közötti biast, a szélső vonalak a limits of agreementet mutatják 95%-os konfidencia intervallummal. Az adatpontok mérete arányos a vonatkozó mérések számával.

Másodlagos vizsgálati végpontok

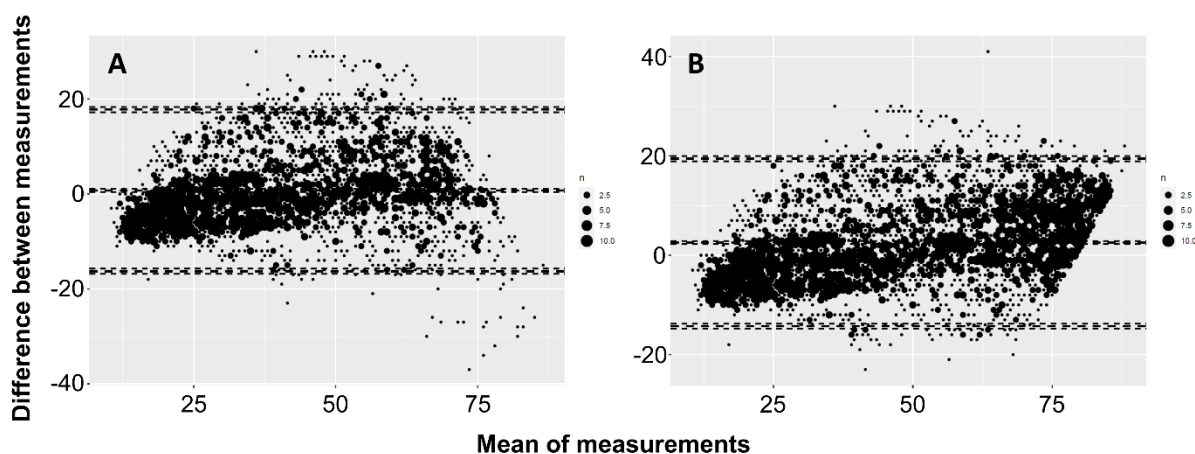
Az AMG alapján meghatározott TOFR $< 80\%$ kategóriában (N = 2802), a normalizált adatok Bland-Altman analízise alapján a két készülék között mért különbség $2,1 \pm \text{SE } 1,1$ volt (egyetértés határai: -16,1-től 20,2-ig, 17. táblázat, 63. ábra). Amikor az EMG határozta meg a kategóriát (N = 3447, 17. táblázat, 63. ábra) a bias ($2,6 \pm 1,0$) és a limits of agreement (-14,4-től 19,6-ig) ismét hasonló értéket mutattak.

TOFR $< 80\%$	Változó	Érték
AMG (N = 2802)	Bias $\pm$ SE	$2,1 \pm 1,1$
	Bias 95% CI	-0,2 – 4,4
	LoA	-16,1-től 20,2-ig
	LoA alsó 95% CI	-20,1 - -13,0
	LoA felső 95% CI	17,2 – 24,3
	Egyéni variancia $\pm$ SE	$24,7 \pm 0,7$
	Egyének közötti $\pm$ SE	$61,0 \pm 12,7$
	Spearman $\rho \pm$ SE	$0,3 \pm 0,1$
	Egyének közötti variancia és teljes variancia hányadosa $\pm$ SE	$0,7 \pm 0,0$
	Ismételhetőség AMG	16,7 (95% CI: 16,3 – 17,1)
	Ismételhetőség EMG	16,1 (95% CI: 15,7 – 16,6)
	Ismételhetőség AMG/EMG	1,0 (95% CI: 1,0 – 1,0)
EMG (N = 3447)	Bias $\pm$ SE	$2,6 \pm 1,0$
	Bias 95% CI	0,5 – 4,7
	LoA	-14,4-től 19,6-ig
	LoA alsó 95% CI	-18,1 - -11,6

LoA felső 95% CI	16,8 – 23,3
Egyéni variancia ± SE	24,0 ± 0,6
Egyének közötti ± SE	51,2 ± 10,6
Spearman ρ ± SE	0,4 ± 0,1
Egyének közötti variancia és teljes variancia hányadosa ± SE	0,7 ± 0,1
Ismételhetőség AMG	19,0 (95% CI: 18,5 – 19,4)
Ismételhetőség EMG	17,7 (95% CI: 17,3 – 18,1)
Ismételhetőség AMG/EMG	1,1 (95% CI: 1,1 – 1,1)

17. táblázat – A másodlagos vizsgálati végpont (TOFR <80%) Bland-Altman analízise a normalizált adatokon.

TOFR = train-of-four arány; CI = konfidencia intervallum; SE = standard hiba; LoA = Limits of Agreement, egyetértés határai; AMG = akceleromiográfia; EMG = elektromiográfia.



63. ábra - Az elsődleges vizsgálati végpont (TOFR $\geq 80\%$) Bland-Altman analízisek ábrái a normalizált adatok tekintetében.

Az X-tengelyen az akceleromiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert mérések különbsége, a Y-tengelyen az átlaguk szerepel. Az a) ábrán a TOFR $\geq 80\%$ -os határ az AMG alapján került meghatározásra, a B) ábrán az EMG alapján. A középső vonal a két készülék közötti biast, a szélső vonalak a limits of agreementet mutatják 95%-os konfidencia intervallummal. Az adatpontok mérete arányos a vonatkozó mérések számával.

Az összehasonlítás végett Liangék³¹⁸ munkájával, mi is elvégeztük a TOFR adatok 20%-onként való kategorizálását. Az így elvégzett Bland-Altman analízis eredményeit a 18-19. táblázatok, valamint a 64-65. ábrák tartalmazzák.

TOFR tartomány	N	Bias ± SE	Bias 95% CI	Limits of Agreement	Limits of Agreement 95% CI	
					Alsó	Felső
≥80%	2929	1,3 ± 1,0	−0,6 – 3,3	−14,0-tól 16,6-ig	−17,3 - −11,5	14,1 – 20,0
60-79%	913	4,1 ± 1,4	1,4 – 6,8	−15,9-től 24,0-ig	−20,9 - −12,1	20,2 – 29,0
40-59%	749	2,3 ± 1,2	0,0 – 4,6	−14,9-től 19,5-ig	−19,2 - −11,7	16,3 – 23,8
20-39%	824	−0,4 ± 0,8	−2,0 – 1,3	−12,4-től 11,7-ig	−15,4 - −10,2	9,5 – 14,6
<20%	316	−4,7 ± 0,5	−5,7 - −3,6	−10,6-től 1,2-ig	−12,5 - −9,3	−0,1 – 3,2
Összes adat	5731	1,2 ± 0,9	−0,5 – 2,9	−15,0-től 17,4-ig	−17,8 - −12,9	15,3 – 20,2

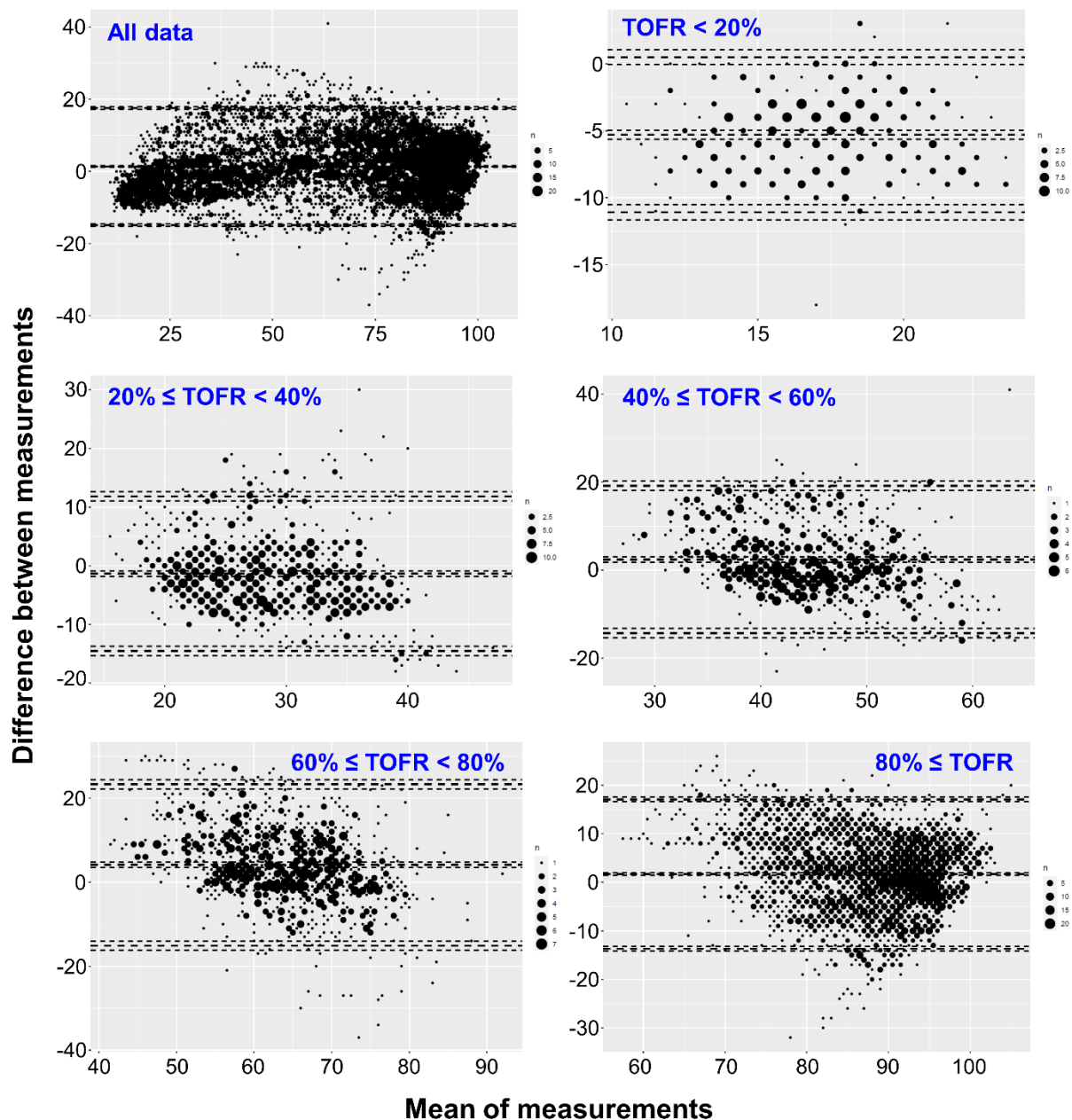
18. táblázat – Bland-Altman analízis eredményei a vizsgált train-of four arány (TOFR) tartományokban normalizált adatok esetében.

Az ide vonatkozó Bland-Altman ábrák 64-es szám alatt találhatók. CI = konfidencia intervallum; N = elemszám; SE = standard hiba; Bias = mérések különbsége; Limits of Agreement = egyetértés határai.

TOFR tartomány	N	Bias ± SE	Bias 95% CI	Limits of agreement	Limits of Agreement 95% CI	
					Alsó	Felső
≥80%	2929	9,3 ± 1,1	7,2 - 11,5	−7,0-től 25,7-ig	−10,8 - −4,2	22,8 – 29,5
60-79%	913	9,6 ± 1,4	6,7 - 12,4	−11,1-től 30,3-ig	−16,4 - −7,2	26,3 – 35,6
40-59%	749	6,3 ± 1,2	3,9 - 8,7	−11,5-től 24,1-ig	−16,0 - −8,2	20,8 – 28,6
20-39%	824	2,2 ± 0,8	0,5 - 3,9	−10,4-től 14,8-ig	−13,5 - −8,1	12,5 – 17,9
<20%	316	−3,6 ± 0,5	−4,8 - −2,5	−10,0-től 2,7-ig	−12,2 - −8,6	1,3 – 4,9
Összes adat	5731	7,0 ± 1,1	4,8 - 9,1	−12,0-től 25,9-ig	−15,6 - −9,2	23,2 – 29,6

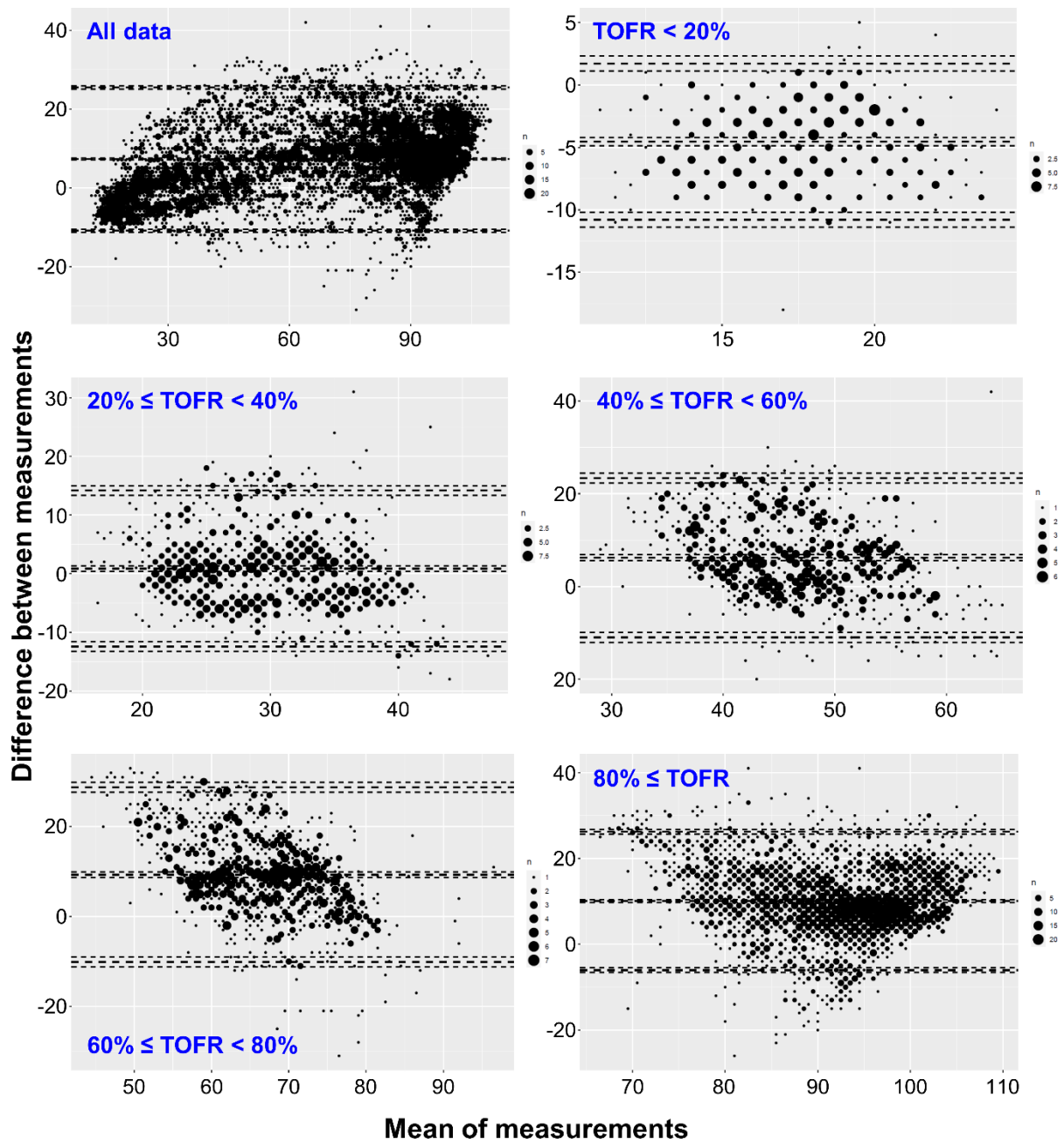
19. táblázat - Bland-Altman analízis eredményei a vizsgált train-of four arány (TOFR) tartományokban nem normalizált (nyers) adatok esetében.

Az ide vonatkozó Bland-Altman ábrák 65-ös szám alatt találhatók. CI = konfidencia intervallum; N = elemszám; SE = standard hiba; Bias = mérések különbsége; Limits of Agreement = egyetértés határai.



64. ábra – A különböző train-of-four arány (TOFR) tartományok Bland-Altman analízisek ábrái a normalizált adatok tekintetében.

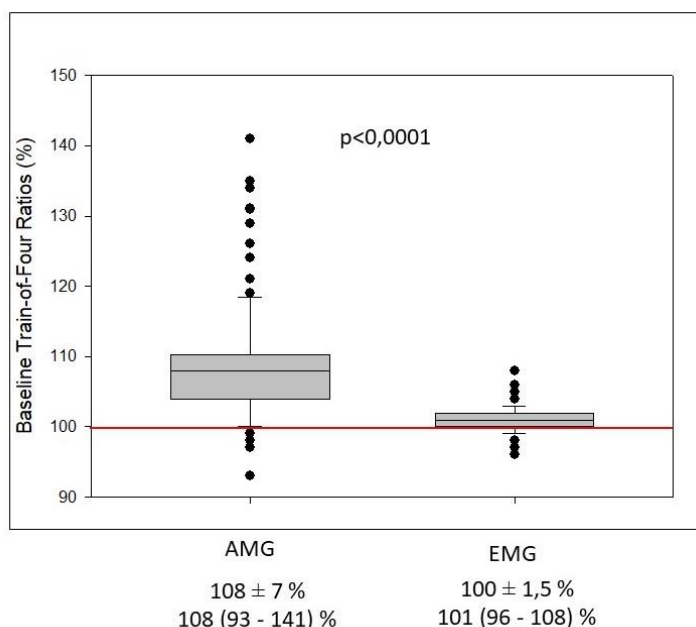
Az X-tengelyen az akcelermiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert mérések különbsége, a Y-tengelyen az átlaguk szerepel. Az a) ábrán a $\text{TOFR} \geq 80\%$ -os határ az AMG alapján került meghatározásra, a B) ábrán az EMG alapján. A középső vonal a két készülék közötti biast, a szélső vonalak a limits of agreementet mutatják 95%-os konfidencia intervallummal. Az adatpontok mérete arányos a vonatkozó mérések számával.



65. ábra - A különböző train-of-four arány (TOFR) tartományok Bland-Altman analízisek ábrái a nem normalizált (nyers) adatok tekintetében.

Az X-tengelyen az akceleromiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert mérések különbsége, a Y-tengelyen az átlaguk szerepel. Az a) ábrán a $\text{TOFR} \geq 80\%$ -os határ az AMG alapján került meghatározásra, a B) ábrán az EMG alapján. A középső vonal a két készülék közötti biast, a szélső vonalak a limits of agreementet mutatják 95%-os konfidencia intervallummal. Az adatpontok mérete arányos a vonatkozó mérések számával.

Kiinduló TOF arányokat 48-ból 47 betegnél tudtunk rögzíteni, minden betegnél 2-5 kiinduló mérést végeztünk. Az AMG-vel rögzített TOF arányok (átlag $\pm$ SD: $108.8 \pm 7.2\%$, medián: 108%, range: 93-141%) szignifikánsan magasabbak voltak, mint EMG-vel (átlag $\pm$ SD: $100.7 \pm 1.5\%$, medián: 101%, range: 96-108%; páros T-teszt $t = 7.95$, $df = 46$, $p < 0.0001$, 66. ábra). F-teszt alapján az AMG-vel mért értékek varianciája magasabb volt, mint az EMG-vel rögzített értékeké (variancia: AMG-vel 51,85 vs. EMG-vel 2,22, $F = 23.35$, $p < 0.0001$). Az AMG mérések variációs koefficiense (6,6%) csaknem négyszerese volt az EMG-ének (1,4%). Egy utas ANOVA elemzés alapján az EMG TOF arányok ismételhetősége jobb volt (ismételhetőségi koefficiens: $0.483 \pm \text{S.E. } 0.087$, 95% CI: 0,29 – 0,64), mint AMG-vel (0.731 ± 0.056 , 95% CI: 0,61 – 0,82).



66. ábra – Kiinduló akceleromiográfiás (AMG) és elektromiográfiás (EMG) train-of-four arányok (TOFR) átlagai $\pm$ SD és mediánjai (range)

Az EMG-vel rögzített kiinduló CMAP amplitúdók átlaga és szórása $11,47 \pm 4,36$ mV volt. A legalacsonyabb érték: 3,2 mV, a legmagasabb 20,9 mV volt.

Addicionális vizsgálat végpontok (AMG mérések alapján)

- PTC mérések mély blokkban

34 betegnél összesen 87 PTC mérést rögzítettünk, egyénenként $2,6 \pm 1,6$ mérést (minimum 1-et, maximum 9-et). Az AMG monitor kétszer annyinak mérte a PTC számot (ismételt mérésekre korrigált átlag $\pm$ SE: $8,6 \pm 0,7$, 95% CI: 7,3 - 9,9), mint az EMG (korrigált átlag $\pm$ SE: $4,3 \pm 0,7$, 95% CI: 3.0 - 5.6) ($F_{1,139} = 29,32$, $p < 0,0001$). Bland-Altman analízis alapján a bias 4,3 volt széles limits of agreementtel (20. táblázat, 67/A ábra).

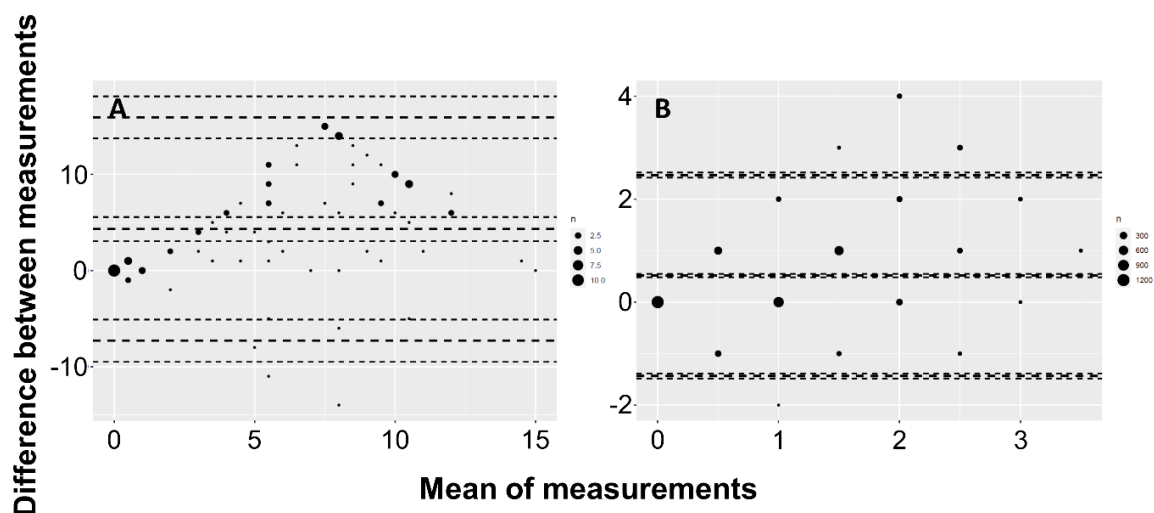
- TOFC mérések mély és mérsékelt blokkban

Mély és mérsékelt blokkban 5346 adatpárt rögzítettünk, de 1160 (22%) mérést figyelmen kívül kellett hagynunk, mert az adatok nem estek ugyanazon kategóriába (egyik készülékkel TOFR-t, a másikkal TOFC-ot rögzítettünk). Így összesen 4186 adatpárt elemeztünk. A Bland-Altman analízis alapján az AMG készülék általában $0,7 \pm 1,1$ -gyel magasabb TOF számokat rögzített (limits of agreement: $-1,5 - +2,8$, 20. táblázat, 67/B ábra). Klinikailag tehát az AMG készülék általában 1-gyel mutatott magasabb TOF számot, mint az EMG, a vizsgált adathalmazban.

Paraméter	Változó	Érték $\pm$ SE	95% CI (alsó, felső)
PTC	Bias	$4,3 \pm 1,1$	2,1 – 6,5
	Limits of agreement, alsó	-8,7	-13,0 - -5,7
	Limits of agreement, felső	17,3	14,2 – 21,6
	Egyéni variancia	$10,4 \pm 2,0$	
	Egyének közötti variancia	$33,6 \pm 9,7$	
TOFC	Bias	$0,7 \pm 0,1$	0,4 to 0,9
	Limits of agreement, alsó	-1,5	-1,9 to -1,2
	Limits of agreement, felső	2,8	2,5 to 3,2
	Egyéni variancia	$0,6 \pm 0,0$	
	Egyének közötti variancia	$0,7 \pm 0,1$	

20. táblázat – Az akceleromiográfiás és elektromiográfiás monitorokkal végzett post-tetanic count (PTC) és train-of-four szám (TOFC) mérések Bland-Altman analízise.

CI = konfidencia intervallum; SE = standard hiba; Bias = mérések különbsége; Limits of Agreement = egyetértés határai.



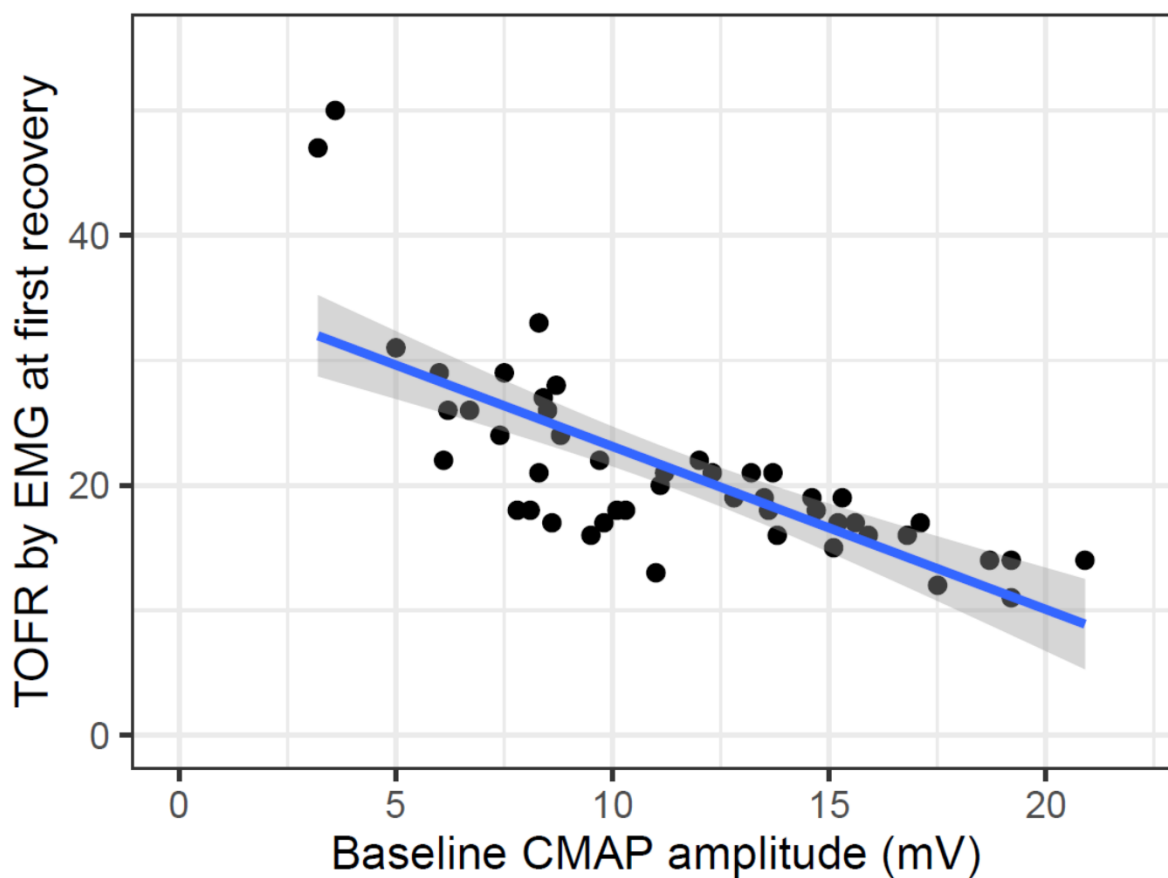
67. ábra – A post-tetanic count (A) és train-of-four szám (B) mérések Bland-Altman analízisének ábrái.

Az X-tengelyen az akceleromiográfiával (AMG) és elektromiográfiával (EMG) nyert mérések különbsége, a Y-tengelyen az átlaguk szerepel. Az a) ábrán a $\text{TOFR} \geq 80\%$ -os határ az AMG alapján került meghatározásra, a B) ábrán az EMG alapján. A középső vonal a két készülék közötti biast, a szélső vonalak a limits of agreementet mutatják 95%-os konfidencia intervallummal. Az adatpontok mérete arányos a vonatkozó mérések számával.

- Átmenet mérsékeltből sekély neuromuszkuláris blokkba

Az AMG monitor által megjelenített első TOF arányok mediánja (interquartilis tartomány) 12% (9,5-14%) volt. Ez szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az EMG készülék által kijelzett első TOF arányok [19% (17-24%), Wilcoxon-teszt, $p < 0,001$].

Az első EMG-n megjelenő visszatérési TOF arányok nagysága fordított arányosságot mutatott a kiindulási CMAP amplitúdók magasságával (68. ábra). Magasabb CMAP amplitúdók esetén a TetraGraph hamarabb jelenített meg TOF arányokat (lineáris regresszió, $R^2 = 0,55$, $b = -1,3 \pm \text{SE } 0,17$, $F_{1,46} = 56,92$, $p < 0,0001$).



68. ábra – A kiinduló compound muscle action potential (CMAP) amplitúdók nagyságának (millivolt, mV) és az első elektromiográfiás visszatérési train-of-four arány (TOFR) kapcsolata.

6. DISZKUSSZIÓ

6.1. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK ELŐFORDULÁSA A RÉGIÓNKBAN

Az elmúlt években számos tanulmány hívta fel a figyelmet a PORNB problematikájára és próbálta feltárni lehetséges megoldásokat. A reziduális izomrelaxáns hatás incidenciájára vonatkozóan az irodalomban eltérő adatokat találunk (5-70%) köszönhetően a vizsgálatok eltérő metodológiájának és a klinikai gyakorlatnak.^{2,144,374} Sasaki, Estevez és Kotake 20% körüli incidenciákról számolt be,^{165,168,192} míg a kanadai RECITE,¹⁶⁶ az amerikai RECITE-US¹⁶⁷ és egy nagy esetszámú kínai vizsgálatban²⁸⁵ 60% feletti PORNB incidenciákat észleltek. Azonban egyik korábbi tanulmány sem vizsgálta olyan komplex, randomizált-kontrollált vakosított rendszerben a PORNB megelőzésének lehetőségeit, mint a 2016-ban befejezett vizsgálatunk.⁴³⁵

A saját intézetünkben végzett klinikai vizsgálatunk is megmutatta, hogy objektív neuromuszkuláris monitorozás nélkül, egyik felfüggesztési stratégiával, egyik felfüggesztő szer alkalmazásával sem előzhető meg teljes biztonsággal a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása.

Rácáfolva a két nemzet aneszteziológusait felölelő felmérésünkre, melyben a válaszadók 84 %-a gondolta úgy, hogy a klinikailag jelentős PORNB előfordulása 1-5% közé tehető, vagy Naguib nemzetközi felmérésére, melyben ugyanez az arány 77% volt,⁴ saját klinikai vizsgálatunkban az extubációkor mért PORNB előfordulás 22,4% volt. A betegek 12,8%-nál mértünk 0,7 alatti nTOFR-t az őrzőbe érkezéskor és 11 betegnél (8,8%) volt szükség mentő gyógyszer alkalmazására, ami minden szempontból kimeríti a „klinikailag jelentős” PORNB kategóriáját. Mindazonáltal a 22,4%-os PORNB ráta nemzetközi viszonylatban a kedvezőbb eredmények közé tartozik, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy az aneszteziológusok kizárólag a klinikai jelekre támaszkodhattak. Érdekes módon, több vizsgálatban, ahol szubjektív monitorozást végeztek a klinikusok, jelentősen magasabb PORNB előfordulást észleltek.^{166,167,285} Feltételezhető, hogy a szubjektív monitorozással vezetett felfüggesztés csak fals biztonságérzetet ad, de érdemben nem javítja a klinikai helyzet megítélését. Mindazonáltal Magyarországon (és Európában általában⁴) nem igazán van hagyománya a szubjektív monitorozásnak, ahogy az a felmérésünkben is látszott a perifériás idegstimulátorok sokkal kevésbé elérhetőek a kórházakban, mint az objektív monitorok (5. táblázat). Sajnos feltételezhető, hogy vizsgálatunkban a „kedvező” PORNB arány bizonyos mértékben a

prospektív vizsgálati környezetből adódó fokozott odafigyelésnek köszönhető és a mindennapi gyakorlatban klinikánkon magasabb a PORNB előfordulása.

A vizsgálatban a betegek 60%-nál döntöttek úgy az aneszteziológusok, hogy felfüggesztő szert kívánnak adni a betegnek a műtét végén, ami hasonló más ausztrál (64%)¹⁷⁹ és portugál (66,6%)¹⁶⁵ vizsgálatok tapasztalataihoz. Ez az arány némileg magasabb volt, az általunk feltételezett 50%-nál, amit szintén magyarázhat a vizsgálati környezet keltette nagyobb óvatosság. Általában azoknál a betegeknél döntöttek úgy az aneszteziológusok, hogy nem adnak felfüggesztő szert, akiknek rövidebb volt a műtete, kevesebbszer és kisebb dózisban ismételték a műtét alatt az izomrelaxánst és több idő telt el az utolsó rocuronium dózis beadását követően a műtét végéig (7. táblázat). Érdekes megfigyelni, hogy ezeknél a betegeknél bár több, mint 90 perc telt el az utolsó rocuronium dózis és az extubáció között, a nTOF arány még mindig csak $0,7 \pm 0,29$ -re tért vissza (9. táblázat), hiába 30-70 perc a tankönyvek szerint a rocuronium klinikai hatástartama.^{7,95}

A spontán visszatérési stratégia kedvezőtlenebb volt a kimenetel szempontjából, mint a gyógyszeres felfüggesztő eljárások (9,4% vs. 26%, OR: 0,3, 95% CI: 0,097 – 0,906, $p=0,03$, 43. ábra). A felfüggesztő szereket külön vizsgálva, bár neostigmin felfüggesztést követően alacsonyabb volt a PORNB előfordulása (15,4%), mint a spontán visszatérés esetén (26%), ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Mindemellett a sugammadex sem tudta teljes biztonsággal megelőzni a PORNB előfordulását.

Ahogy a farmakológia fejezetben bemutattam a neostigmin alkalmazása a nemzetközi vizsgálatokban meglehetősen két élű fegyvernek bizonyult. Számos vizsgálatban neostigmin reverzálás esetén magasabb PORNB arányokat rögzítettek, mint spontán visszatérés biztosítása mellett.^{165-167,192} A közlemények azonban gyakran elfelejtik megemlíteni, hogy milyen betegek, milyen dózisban kapták a neostigmint, milyen szintű blokkot függesztettek vele, illetve mennyi időt vártak a hatásbeálláshoz. Vagy nem randomizált elrendezésben történtek a vizsgálatok és ami teljesen általános, hogy objektív neuromuszkuláris monitorozás nem történt a vizsgálatok alatt.

Vizsgálatunkban a neostigmin sikertelenségének egyik oka feltehetően a nem megfelelő hosszúságú hatásidő lehetett. Általában kevesebb, mint 10 percet vártak ki az aneszteziológusok a beadást követően az extubálással. Annak tudatában, hogy 33% esélyük volt rá, hogy neostigmint kapnak felfüggesztő szernek és másik 33%, hogy placebót, ez rövid kivárási idő meglehetősen óvatlan hozzáállásnak tűnik a külső megfigyelő számára. Ez a hozzáállás,

sajnálatos módon lehet az ismeretek általános hiányának a következménye is, hiszen a felmérésünkben a válaszadók 83,2%-a gondolta úgy, hogy a neostigminnek 10 perc elegendes a klinikai hatás beállításához. De ezzel sajnos nem is vagyunk egyedül, hiszen Naguib felmérésében is az európai aneszteziológusok mindössze 5,5 %-a válaszolta, helyesen, hogy több, mint 15 perc szükséges a neostigminnek hatása kifejtéséhez, 87% szerint kevesebb, mint 10 perc is elég.⁴

A protokollban előírt 0,05 mg/ttkg dózis a nemzetközi irodalomban leggyakrabban alkalmazott dózis volt, ami maximalizálja az acetilkolin molekulák számát a NMJ-ban. A 9. táblázat adataiból látható, hogy a felfüggesztéskor mért TOF arányok alapján ennek a dózisonak megfelelőnek kellett volna lenni a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. A felfüggesztési idők ismeretében valószínűleg elhanyagolható annak az esélye, hogy ez a neostigmin dózis relatív túlادagolást jelentett volna, és ez Eikermannék által megfigyelt paradox izomgyengésséget^{156,157} okozott volna. Különösen, ha megfigyeljük, hogy az extubálástól az örzőbe érkezést követő 20 percig progresszíven emelkedtek a nTOF értékek utána pedig stagnáltak.

A sugammadex sem tudta teljes biztonsággal megelőzni a PORNB előfordulását, a 27 betegből 1-nél észleltünk az örzőbe érkezéskor PORNB-t (3,9%). Klinikai szempontból nézve gondolhatjuk úgy, hogy a 0,87-es nTOF arány, lényegesen nem különbözik a 0,9-től és ennek a különbségnek a klinikai jelentősége megkérdőjelezhető. Azonban a tény az, hogy nem ez az egyetlen eset a sugammadex bevezetése óta, hogy monitorozás nélkül végzett reverzálást követően PORNB-t észleltek. Kotake és mtsai. 117 sugammadex-szel függesztett, de nem monitorozott beteg közül 5-nél (4,3%) észlelt extubáláskor 0,9 alatti TOF arányt és 54 betegnél (46,2%) 1,0 alatti TOF arányt.¹⁹² Annak tudatában, hogy a felső légúti izmok funkciója még az 1,0-s TOF arány mellett sem tekinthető normalizálódottnak, ez az arány is magas. Mindamellet, ahogy azt a farmakológia fejezetben bemutattam, a sugammadex kapcsán is számos közlemény került publikálásra, melyek szerint a sugammadex hatása is alakulhat ki lassan,¹⁹³ vagy lehet ineffektív,^{146,194-196} illetve sugammadex alkalmazása után is visszatérhet a neuromuszkuláris blokk.^{174,197,198}

A vizsgálatunkat etikai szempontból érheti kritika annak tekintetében, hogy bizonyos betegek, akiknél az aneszteziológus úgy gondolta volna, hogy felfüggesztő szerre van szükség, mégis placebót kaptak. Azonban a placebo csoportra mindenképp szükség volt annak megítélésére, hogy mennyire nehéz megítélni a neuromuszkuláris blokk állapotát és a biztonságos extubáció lehetőségét pusztán klinikai jelen alapján. A spontán visszatérési stratégia nem szolgálhatott

volna megfelelő kontrollként a valódi függesztő szert kapott betegeknek, mivel az nem egy véletlenszerű esemény volt, hanem tudatos döntés eredménye. Amennyiben az altatóorvos még nem érezte extubációra alkalmasnak a beteget (annak ellenére, hogy a beteg megkapta a feltételezett felfüggesztő szert), dönthetett volna úgy, hogy ismét mélyíti a narkózist, prolongálja a beteg ébresztését és időt ad a felfüggesztő szernek, hogy jobban kifejtse hatását, vagy több időt enged a spontán visszatérésnek. Szintén kritizálni lehetne a vizsgálatunkat, hogy nem figyelmeztettük az altatóorvost a TOF mérés esetleges kedvezőtlen eredményéről az extubáció előtt. Azonban ez az elrendezés különleges lehetőséget adott az események vizsgálatára, és a protokollba be volt építve a mentő gyógyszer alkalmazása azon esetekre, ahol az altatóorvos nem jól mérte fel a beteg alkalmasságát az extubációra. Emellett a betegek folyamatos orvosi felügyelet alatt álltak a műtét követően egy óráig, hogy bármilyen váratlan esemény elhárítható legyen.

Naguib 2010-es felmérésében a válaszadók 85%-a állította, hogy a saját praxisában még soha nem találkozott jelentős maradék izomrelaxáns hatással.⁴ Ismerve a PORNB incidenciáját ez a szám kiválóan mutatja, hogy mennyire nem tudjuk pusztán klinikai jelek alapján felmérni a maradék izomrelaxáns hatás fennállását. Olyannyira, hogy saját vizsgálatunkban 28 PORNB esetből 11-nél volt szükség mentő gyógyszer adására. Míg 6 betegnél már az extubáció után evidens volt a probléma és a beteg már a műtőben megkapta a gyógyszert, 5-nél az altatóorvos (helytelenül) úgy döntött, hogy a beteg biztonsággal az őrzőbe szállítható. A mentő gyógyszer minden esetben prompt felfüggesztette a reziduális relaxáns hatást, amit a TOF eredmények és a klinikai jelek azonnali rendeződése is alátámasztott. Reintubációra egyik betegnél sem került sor.

Egy másik adat, ami szintén alátámasztja a PORNB nehéz megítélését klinikai jelek alapján, hogy a posztoperatív 1 órás megfigyelés során egyik időpontban se volt különbség a betegek klinikai vizsgálati átlag pontszámaiban, még a 0. percben sem, amikor még műszeresen kimutatható volt reziduális relaxáns hatás (9. táblázat). Ennek a feltételezhető magyarázata, hogy a maradék anesztetikum, ópiát hatás, az esetlegesen fennálló posztoperatív fájdalom jelentősen befolyásolja a betegek iniciatíváját a klinikai tesztek teljesítésére, amelyek ezáltal teljesen megbízhatatlannak válnak. Mindamellet, korábbi vizsgálatokban az éber önkéntesek és a műtéten éppen átesett betegek által tapasztalt izomgyengeség jellege és nagysága nem mutatott direkt összefüggést a részleges neuromuszkuláris blokk mértékével.²¹⁸⁻²²³

Összességében elmondható, hogy neuromuszkuláris monitorozás nélkül egyik felfüggesztési stratégia sem bizonyult hatékonynak a PORNB megelőzése szempontjából. Hiába gondolja úgy

sok aneszteziológus kolléga, hogy a klinikai jelek alapján általában meg lehet ítélni a neuromuszkuláris blokk mértékét (47. és 49. ábra) és elég csak a nagy rizikójú betegeket monitorozni (48. ábra), a vizsgálatunk pont az ellenkezőjét bizonyította. Azonban a rendelkezésre álló bizonyítékok ellenére, az aneszteziológusok továbbra sem veszik a fáradságot, hogy rutinszerűen monitorozzák az izomrelaxánsok hatását.

Általános megfigyelés, hogy általában azok nem találják szükségesnek a neuromuszkuláris monitorokat, akik nem is használják. Azok, akik elkezdik használni, megtanulják a technikát, rájönnek, hogy mennyivel biztonságosabb vele dolgozni, mint nélküle.

Az alacsony monitorozási hajlandóság hátterében a szakértők számos tényezőt feltételeznek, ahogy azt az 2.5. fejezetben már bemutattam. Az egyik tényező a megbízható, könnyen kezelhető neuromuszkuláris monitorok hiánya.

A magyar-román felmérésünk válaszadóinak 74,1%-nak van valamilyen szinten hozzáférése objektív neuromuszkuláris monitorhoz (5. táblázat), ehhez képest mindössze 7,7 %-uk használ rendszeresen neuromuszkuláris monitort, 35,4 %-uk azonban alig, 27,4%-uk soha (50. ábra). Ez az arány nemzetközi viszonylatban is igen elszomorító. A 2013-as ausztrál felmérésben a válaszadók nagyobb monitorozási hajlandóságot mutattak, pedig az intézmények 42%-ban nem volt hozzáférhető neuromuszkuláris monitor.⁴²⁴

Felmérésünkben a klinikusok 26,3%-a nyilatkozott úgy, hogy a monitorok használata bonyolult, 13,6%-uk tartotta őket megbízhatatlannak, 44,7%-uk használná őket, ha egyszerűbb lenne a használatuk, 9,3% pedig, ha meglepnének hozzá a megfelelő ismeretei. Ezek a számok nem meglepők annak tükrében, hogy a neuromuszkuláris monitorozás szempontjából nagy hagyományokkal rendelkező Dániában is akadnak a nehézségek a monitorok alkalmazásával kapcsolatban, bár őket ez nem tántorítja el a használattól.⁴¹⁸ A legáltalánosabban használt akceleromiográfiás monitorokkal a felhasználók leggyakoribb problémája a megjelenített értékek ingadozása és a gyakori hibaüzenetek.⁴¹⁸ Mindkét probléma visszavezethető a klinikumban igen gyakran előforduló helytelen alkalmazásra, úgymint az előterhelő és a kalibrálás mellőzésére.

6.2. A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK CSÖKKENTÉSÉNEK EGY LEHETSÉGES MÓDJA: EGY ÚJ OBJEKTÍV NEUROMUSZKULÁRIS MONITOR FEJLESZTÉSE

Munkacsoportunk 2013-ban kapcsolódott be a TetraGraph, egy új elektromiográfiás-elvű neuromuszkuláris monitor fejlesztésébe. A tervező célja egy könnyen kezelhető, hordozható, de szükség esetén az altatógépekkel és az elektronikus betegdokumentációs rendszerrel is

összeköthető, pontos és megbízható elektromiográfiás alapú neuromuszkuláris monitor fejlesztése volt. Akkoriban nem állt rendelkezésre olyan készülék, mely mindezen tulajdonságokkal rendelkezett volna.

A fejlesztő több ok miatt döntött egy EMG-elvű monitor fejlesztése mellett:

1) Hordozható EMG monitor akkoriban nem volt a piacon. A GE E-NMT modulját csak azok tudták használni, akik GE altatógép monitorral rendelkeztek. Mindemellett, hordozható monitorként is csak a TOF-Watch sorozat állt rendelkezésre, melynek gyártását nem sokkal később befejezték.

2) Ahogy azt a 2.3.2.4-ik fejezetbe bemutattam, az EMG készülékek használata lényegesen egyszerűbb, mint az AMG készülékeké. Gyorsabban és egyszerűbben üzembe helyezhetők, mivel

- az EMG készülékekre nem jellemző a reverse fade jelenség,²³⁰ ezért nem kell előterhelőt alkalmazni és a TOF értékeket nem kell normalizálni.

- az elektromiográfiára nem jellemző a drift jelenség,^{49,311} ezért nincs szükség a hosszas tetanizáló procedúrára a kalibrálás során, elég a szupramaximális áramerősség meghatározása. Ezzel percekkel lehet spórolni, gyorsabb az anesztézia indukciója.

3) Az EMG készülékek akkor is használhatók, amikor a kéz nem hozzáférhető a műtét során AMG monitorozásra, mert a hüvelykujj / más izom szabad elmozdulás nem előfeltétele a pontos mérésnek.

4) Az egyszerűbb mérési elv kevesebb hibalehetőséget rejt magában ezért a készülék kezelése és a hibaelhárítás is könnyebb.

2013 óta a fejlesztő céggel és a floridai Mayo Klinikával együttműködésben a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékén több önkéntes és klinikai vizsgálatot végeztünk a TetraGraph különböző prototípusaival, majd a forgalomba hozott készülék több generációjával.^{436-438,446} Ezek a vizsgálatok képezték a készülék software és hardware fejlesztésének az alapjait. A vizsgálatok eredményeit számos nemzetközi kongresszuson bemutattuk,⁴³⁸ és több közleményt publikáltunk a készülékkel kapcsolatban.^{319,436-438,446}

A következőkben a különböző vizsgálatok összefoglalásán keresztül a fejlesztési folyamatba szeretnék egy kis betekintést engedni.

6.2.1. A TETRAGRAPH ELSŐ PROTOTÍPUSÁVAL SZERZETT TAPASZTALATOK

A TetraGraph készülék első prototípusával (NEAT készülék) két vizsgálatot végeztünk, ezek egyike önkénteseken végzett labor vizsgálat volt, a másik műtői körülmények között végzett klinikai tesztelés. Ezek az első vizsgálatok rengeteg információt és tapasztalatot szolgáltatottak a további fejlesztésekhez.

Az első klinikai vizsgálatunk célja az első prototípus tesztelése volt műtői körülmények között, ezen belül a készülék által kijelzett TOF értékek, a szubjektív monitorozás eredményeinek és a klinikus által tett feljegyzések összhangjának a vizsgálata volt.

Már ebben a vizsgálatunkban igazolódott, hogy a NEAT készülék alkalmas az izom akciós potenciálok kiváltására, regisztrálására és kiértékelésére, valamint ezeken a lépéseken keresztül a műtéti izomrelaxáció megítélésére. A vizsgálatban az 50 esetből 23-nál találtunk tökéletes egyezést a saját műtéti jegyzőkönyveink és a készülék regisztrátumai között. Ennek az alacsonynak mondható egyezésnek a hátterében több tényezőt is megfigyeltünk, melyek a további fejlesztésekhez és a további vizsgálatok tervezésekhez nagy segítséget nyújtottak. Ezek a megfigyelések az alábbiak voltak:

- 1) A vizsgálatban a fejlesztő által kért, protokollban meghatározott 30 mA áramerősségű ingerlés alkalmaztuk, ami túl alacsonynak bizonyult. Mivel nem biztosított (szupra)maximális ingerlési feltételeket, a CMAP-ok amplitúdója alacsony volt és gyakran esett az érzékelési küszöb alá.
- 2) A 2 mV-os érzékelési küszöb, aminek az volt a feladata, hogy kizárja az elektromos környezet keltette interferencia hatását, túl magasnak bizonyult, mert láthatatlanná tette az alacsony, de klinikai vizsgálattal észlelhető izomösszehúzódnásokat.
- 3) Az izomösszehúzódnások klinikai megítélését rendkívül nehéznek bizonyult standardizálni, és definiálni, hogy mi tekinthető és tekintendő izomrángásnak. Az irodalomban ezzel kapcsolatban nem találtunk adatot, ami támpontot nyújtott volna azzal kapcsolatban, hogy a hüvelykujj mekkora amplitúdójú elmozdulása (1-5-10 mm) tekintendő kellő nagyságú összehúzódnásnak.

Mindezek mellett a TetraGraph használatához kapcsolódóan nem észleltünk semmilyen nem várt eseményt, vagy mellékhatást. Az EKG elektródák és a stimulálás nem okoztak eritémát. A készülék elektronikai szempontból is biztonságosnak bizonyult.

A klinikai vizsgálatot követő első önkéntes vizsgálatunk eredményei alátámasztották és ki is egészítették az első, kis esetszámú önkéntes vizsgálatban tett megfigyeléseinket, melyek a következők voltak:

1) A két vizsgált izom a korábbi irodalmi adatoknak megfelelően^{49,38,55} a klinikai felhasználás szempontjából jelentős eltéréseket mutatott. Az adductor pollicis izom esetében átlagosan 20 mA-rel magasabb áramerősség volt szükséges az izom akciós potenciálok kiváltásához, mint musculus abductor digiti minimi esetében és magasabb áramerősség kellett (50 mA) a maximális izomválasz kiváltásához is.

2) A mérhető TOF arányok átlaga megfelelt az elvárt 1,0 körüli értéknek, szórásuk azonban magasabb, volt, mint az előző klinikai vizsgálatban. A mérések 83,17%-a esett az elfogadható 0,9-1,1 közötti tartományba. A nagyobb ingadozást azzal magyaráztuk, hogy a mérés éber önkénteseken történt, akik a kellemetlen inger hatására elhúzhatták a kezüket, ami befolyásolhatta a mérések pontosságát.

3) Az áramerősség emelésével párhuzamosan emelkedtek a VNRS pontok. Az önkéntesek neme nem befolyásolta a VNRS pontok nagyságát. Ebben a vizsgálatban a 20-50 mA-es tartományban alacsonyabb VNRS pontokat rögzítettünk, mint a későbbi nagy esetszámú vizsgálatunkban. Ez magyarázható azzal, hogy ebben a vizsgálatban több fajta ingerlést és lineárisan növekvő erősségű (nem véletlenszerű) áramerősséget alkalmaztunk, ami befolyásolhatta az önkéntesek pontozási rendszerét. Viszont a 10 önkéntesből 2 ebben a vizsgálatban is kérte magasabb áramerősségeknél az ingerlések felfüggesztését. Az összes önkéntes adatait tekintve a maximális izomválaszt kiváltó ingerléshez (I_{max}) 3-as erősségű (2-5) fájdalomra „volt szükség” az önkénteseknél.

6.2.2. A MÁSODIK ÖNKÉNTES VIZSGÁLAT AZ UTOLSÓ PROTOTÍPUSSAL

Az első kis esetszámú önkéntes vizsgálatot 2018-ban még egy követte, melyben 3 vizsgáló centrum vett részt. Ennek a vizsgálatunknak az eredményeit 2019-ben az Anesthesia & Analgesia folyóiratban publikáltuk.⁴³⁷ A vizsgálat a célja A TetraGraph utolsó prototípusának és saját ingerlő-érzékelő elektródájának (TetraSens elektróda) a tesztelése volt. A TetraGraph-ot és a TetraSens elektródákat EKG elektródákat használó TOF-Watch készülékekkel vetettük össze. Össze kívántuk hasonlítani két neuromuszkuláris monitorral végzett ingerlések kellemetlenségét, illetve a mérések reprodukálhatóságát.

Korábbi vizsgálatok már kimutatták, hogy bár a TOF ingerlés kevésbé kellemetlen, mint a DBS vagy tetanizáló ingerlés, ez a kellemetlenség mégsem elhanyagolható.^{234,235,243,447} Ezt

megegerősítették az első kis esetszámú önkéntes vizsgálatunk adatai is. A második önkéntes vizsgálatunkban 8 önkéntes adott 6-os vagy annál magasabb VNRS pontot már a legalacsonyabb, 20 mA-es ingerlésre, függetlenül attól, hogy melyik készülékkel történt az ingerlés. Rajtuk kívül 4 önkéntes kérte a vizsgálat idő előtti befejezését az ingerlések kellemetlensége miatt. Mivel a klinikai gyakorlatban nemcsak altatott betegeken történik neuromuszkuláris monitorozás, ezért jogosan merül fel az igény az ingerlési feltételek optimalizálására. Ennek egyik módja lehetne új típusú, elektródák fejlesztése.

Ahogy azt a bevezetésben leírtam a bőrellenállás csökkentése és vezetőképességének javítása érdekében a legtöbb neuromuszkuláris monitor Ag/AgCl₂ zselével bevont egyszer használatos EKG elektródákat használ. Azonban kevés adat áll rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy diagnosztikus vizsgálatokhoz (mint a műtői neuromuszkuláris monitorozás) mekkorák, és milyen kialakításúak az ideális ingerlő elektródák. A kutatások idáig inkább az optimális elektróda polaritást és az ingerlő elektróda ideális pozíciójának a megtalálását célozták.^{55,233,448} Az elektroterápia területén már többen foglalkoztak az izomingerlő elektróda nagyságának és az ingerlés okozta fájdalomnak az összefüggésével.⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹ Bár egyes kutatásokban a nagyobb ingerlő elektróda felszín kisebb diszkomforttal társult (feltehetően az egységnyi területre eső kisebb áramnak köszönhetően),^{449,452} az eredmények nem egyértelműek.^{450,451} Mindemellett az elektroterápiában használt ingerlések nem feleltethetők meg pontosan a diagnosztikus idegingerléseknek, mivel eltérhet az ingeráramok alakja, intenzitása és főként az időbelisége.

A TetraGraph neuromuszkuláris monitor Ag/AgCl₂ zselével bevont csík elektródát használ mind az ideg ingerlésére, mind az izom akcióspotenciálok érzékelésére (37. ábra). Míg az érzékelő elektródák nagysága és alakja megfelel a hagyományos EKG elektródáknak, az ingerlő elektródák felszíne a standard EKG elektródák felszínének körülbelül kétszerese (228,5 vs. 113 mm²). Emellett az ingerlő elektródák alakja elnyújtott, a hosszabb tengelyük az ulnaris ideg lefutására merőleges. Ennek az elektróda kialakításnak az volt a célja, hogy csökkentse az egységnyi területre eső áram sűrűséget és csökkentse a nem megfelelő elektróda felhelyezés esélyét. A feltételezésünk az volt, hogy a TetraSens elektródákon keresztül végzett ingerlések kisebb diszkomfortot fognak okozni, mint a hagyományos EKG elektródákon keresztül végzett stimulálások.

135 önkéntes eredményeinek elemzése után azonban el kellett vetnünk ezt a hipotézisünket. A TetraSens és EKG elektródákkal megegyező nagyságú fájdalmat tapasztaltak az önkéntesek minden áramerősségen. Korábbi irodalmi adatokkal^{234,235} és az első önkéntes vizsgálatunkkal összhangban a VNRS pontszámok az áramerősség emelkedésével párhuzamosan nőttek. Az

önkéntesek neme itt sem befolyásolta a fájdalomérzet mértékét, és az életkoruk sem. Azok, akik már a „bemutató” ingerlést fájdalmasabbnak értékelték, a TOF ingerléseknél is minden áramerősségnél magasabb VNRS pontokat adtak, mint az átlag.

Jelenleg nem állnak rendelkezésünkre éber betegek neuromuszkuláris monitorozására vonatkozó irányelvek, melyek meghatároznák az optimális ingerlési feltételeket. A diszkomfort csökkentése érdekében korábban több szerző is alacsonyabb áramerősség választását (20-30 mA) javasolt éber betegek vizsgálatára.^{234,235,243,447} Vizsgálataik szerint az áramerősség csökkentése nem befolyásolta a mérések megbízhatóságát. Azonban ezek a vizsgálatok általában mechanomiográfiával történtek, ahol a kéz masszívan rögzített és előterhelő biztosítja a hüvelykujj uniform mozgását (11. ábra).^{234,243,447} Saját vizsgálatunk azonban elektromiográfiát használtunk és alacsonyabb áramerősségeknél (20-30 mA) szignifikánsan alacsonyabb volt a sikeres ingerlések száma, melyeknél TOF arányt rögzítettünk, mint magasabb (40-50 mA) áramerősségeknél (18% és 8,9 % vs. 5,2% és 5,2 %). Meg kell jegyezni, hogy a készülék alsó érzékelési küszöbe ebben a vizsgálatban is 2 mV volt. Első önkéntes vizsgálatunkban is általában 30 mA áramerősségre volt szükség, hogy látható izomösszehúzódást és mérhető izom akciós potenciálokat váltsunk ki a m. adductor pollicis-ban. Az alacsony áramerősséggel nem tudtunk elegendő neuront és izomrostot ingerelni.

Az első önkéntes vizsgálatunk alapján felmerülhetett volna, hogy az önkéntesek diszkomfortjának csökkentése érdekében ne a mAP-on végezzük a méréseket, hanem a mADM-n, mivel ennek a megfelelő ingerléséhez kisebb áramerősség is elégségesnek bizonyult. Erre azonban nem volt lehetőségünk, mivel a mérések precizitását is kívántuk vizsgálni és összehasonlítani a TOF-Watch-csal, ami standard körülmények között csak a mAP vizsgálatára alkalmas.

Egy másik tényező, ami szintén ronthatta az ingerlési feltételeket, a vizsgálatok rövid időtartama (kb. 10 perc) volt. Figyelembe véve a készülékek felhelyezéséhez szükséges időt, az egyik vagy másik típusú elektróda kevesebb, mint öt percig volt a betegek karján. Ennyi idő nem biztos, hogy minden esetben elegendő volt a Ag/AgCl₂ részecskéknek, hogy megfelelő mélységbe penetráljanak a bőrbe és a szubkután szövetekbe. Ez ronthatta mind az ingerlési, mind az érzékelési feltételeket, különösen az alacsony áramerősségek esetén. Amint az ingeráram erőssége elegendő volt, hogy küszöbérték feletti nagyságú CMAP-okat váltson ki, a készülék érzékenysége és megbízhatósága megegyezett minden áramerősségnél, mivel a TOFR-k eloszlása megegyezett az egyes áramerősségeknél (12. táblázat). Mindemellett megjegyezhető, hogy a TetraGraph-fal nyert összes 1469 TOFR átlaga $100,43 \pm 7,74\%$ volt

(SE = 0,2%), ami majdnem megegyezik az elvárt 100%-os értékkel. Ebben az önkéntes vizsgálatban a TOF arányok átlaga és szórása kedvezőbb volt, mint az első prototípussal végzett vizsgálatban ($102 \pm 13\%$), ami feltehetően a készülék időközben elvégzett software fejlesztésének volt köszönhető. Nem kevés energiát igényelt a fejlesztőktől az évek során a CMAP amplitúdók lehető legpontosabb meghatározása, az elektromos görbék pozitív és negatív kitérésének matematikai definiálása.

A vizsgálat másodlagos célja, hogy összehasonlítsuk a két készülékkel nyert TOF értékek reprodukálhatóságát sajnos nem volt kivitelezhető, mert az egyik centrumnak nehézségei adódtak a megfelelő minőségű adatrögzítéssel. Csak feltételezéseink vannak, hogy egy meghibásodott piezoelektromos érzékelő állhatott a jelenség háttérében, hogy a chicagói központban rendkívül magas számban észleltek fals TOFC értékeket.

6.2.3. A KÉSZÜLÉK FEJLESZTÉSÉNEK TOVÁBBI LÉPÉSEI A KLINIKAI VIZSGÁLATOK ALAPJÁN

Az első prototípussal végzett klinikai vizsgálatot az évek alatt több műtői vizsgálat is követte különböző elrendezésekben. Ezek során különböző akceleromiográfias készülékekhez hasonlítva vizsgáltuk a TetraGraph későbbi prototípusainak működését. A 2007-es Good Clinical Practice irányelv szerint az új neuromuszkuláris monitorokat mechanomiográfiával szemben kell validálni.²³⁰ Azonban évek óta nincs kereskedelmi forgalomban mechanomiográfias készülék. Ezért egy kivétellel saját vizsgálatainkban a TOF-Watch SX készüléket választottuk referencia eszközhöz, mint ahogy azt korábban többen is megtették.^{302,320,321,373,426} Bár több vizsgálat is rámutatott már, hogy az AMG eredmények nem feleltethetők meg pontosan a MMG-val nyert eredményeknek,^{378,453,454} a TOF-Watch SX az elmúlt évtizedekben a neuromuszkuláris farmakológiai vizsgálatok elfogadott referencia vizsgálati készüléke volt, amikor MMG nem állt rendelkezésre.

Ezek az összehasonlító vizsgálatok képezték a további fejlesztések alapjait. Az elektronikai rendszer és a mérési algoritmus fejlesztése mellett, beépítésre került egy kalibrációs algoritmus, trend jelző funkció, valamint a készülék külső megjelenése és az interface is a felhasználói igényekhez optimalizálódott, modernizálódott. A gyártó a kezdetektől fogva ragaszkodott a rezisztív érintő képernyő alkalmazásához, mely lehetővé tette a paraméterek gyors állítását és a kezelő felület könnyű átláthatóságát. Hátránya a nagy energiafelhasználás. A beépített 2260 mAh-s újratölthető akkumulátor használatától függően körülbelül 5-6 óra üzemidőt garantált, ami nem minden esetben tudta kiszolgálni az egész napos műtői igényeket. Ezért a későbbiekben a hálózatról való működtetést is meg kellett oldani.

A fejlesztés során a legnagyobb kihívást az ingeráram és az izom akcióspotenciálok interferenciájának kiküszöbölése jelentette. Ez egyrészt elektronikai problémát jelentett, mivel az áramköröket úgy kellett optimalizálni, hogy ne lehessenek áthallások a készüléken belül, illetve a pácienskábel és az elektródák területén sem. Másrészt software-es problémát is jelentett, mivel ki kellett alakítani a legoptimálisabb ingerlési és érzékelési paramétereket, különös tekintettel a mintavételi időszak (érzékelési ablak) behatárolására, valamint a CMAP amplitúdók kezdeti és végpontjának meghatározására.

Mindezek mellett egy másik klinikai szempontból igen jelentős kérdés a fejlesztés során, az önkéntes vizsgálatoknál már említett alsó érzékelési küszöb meghatározása volt. A beállított érzékelési küszöb alatt a készülék elektromos zajként kezeli az izmokból érkező elektromos jeleket, így a kis amplitúdójú CMAP-ok nem kerülnek kiértékelésre, ezzel sajnálatos módon befolyásolják a TOF és PTC mérések validitását. Alacsony CMAP-okkal a mindennapi gyakorlatban találkozhatunk különböző patológiai állapotokban (pl. miopáthiáknál és neuropáthiáknál), illetve a neuromuszkuláris blokk mély és mérsékelt fázisaiban, amikor a visszatérő CMAP-ok még igen parányiak, minthogy az első izomösszehúzódások is még csak apró rángások.

Ahogy azt a korábbiakban is leírtam, a GE E-NMT monitorral szerzett tapasztalatok alapján a TetraGraph tervezői a kezdet kezdetén az alsó érzékelési küszöböt 2 mV-nál húzták meg, hogy a külső elektromos zajok ne eredményezhessenek fals EMG jeleket. Ennek a küszöbnek köszönhetően a készülék minden 2 mV alatti elektromos jelet zajnak tekintett és csak a 2 mV nagyság feletti CMAP-okat vette figyelembe a PTC, TOFC és TOFR számításához. A klinikai vizsgálataink azonban világosan kimutatták, hogy ez a beállítás jelentősen korlátozza a készülék használhatóságát a mély és a mérsékelt blokk alsó régiójának megítélésében, mivel azokat az apró rángásokat, amiket az AMG készülékek a mechanikus érzékelés révén képesek kimutatni, a TetraGraph figyelmen kívül hagyta.

A gyakorlatban ez úgy jelent meg, hogy az AMG-vel mért TOFR már elérte akár a 40-50%-ot is, amikor a TetraGraph még mindig TOFC 2-t mutatott, majd nem sokkal később a TetraGraph is hirtelen felugrott 50%-ra, ahogy mind a négy CMAP amplitúdó a küszöb fölé került.

Az ok, amiért a fejlesztők mégis sokáig halogatták a küszöb módosítását, hogy betegbiztonsági szempontból veszélyesebbnek ítélték meg ha a készülék fals magas, mintha fals alacsony értékeket mutat. Gyakorlati szempontból azonban be kellett látni, hogy a felfüggesztő szer beadásának és a dózis meghatározásának szempontjából nem elhanyagolható, hogy a készülék

TOFC 2-t vagy TOFR-t mutat. Emellett a zajszűrő algoritmust is sikerült úgy optimalizálni, hogy a külső elektromos zajok ne befolyásolják a CMAP amplitúdók megítélését. Ezért a fejlesztők a későbbiekben 1 mV-ra csökkentették az érzékelési küszöböt. Ennek a lépésnek köszönhetően a TOFR-k alsó érzékelési határa jelentősen csökkent, mint azt a későbbiekben látni fogjuk, bár további finomhangolást a jövőben még szükségesnek tartunk.

6.2.3.1. Klinikai vizsgálat a Mayo Klinikán

Az 1 mV-os küszöbvel az első vizsgálatunkat a Mayo Klinikán végeztük. A vizsgálatba 50 beteget vontunk be, de a vizsgálati körülmények kevésbé voltak ideálisnak mondhatók, ezért az itt nyert eredmények nem kerültek publikálásra, azonban az ekkor szerzett tapasztalatainkat igyekeztünk kamatoztatni a későbbiekben a klinikánkon végzett vizsgálat tervezésekor.

Az alapvető problémák a következők voltak:

- 1) A vizsgálatban referencia eszközként a Mayo Klinikán minden műtőbe rendszeresített Philips IntelliVue NMT modult kellett használnunk. Ezzel a készülékkel a korábbiakban kevés vizsgálat foglalkozott.⁴⁵⁵ A gyakorlatban több esetben talákoztunk technikai problémával, ami megnehezítette vagy lehetetlenné tette a mérések korrekt kivitelezését, ilyen volt például, hogy a készüléket 10 esetben nem lehetett kalibrálni. A TetraGraph-fal ez 4 esetben fordult elő. Ez a tapasztalatunk nem bizonyult egyedinek. A Mayo Klinikán dolgozó kollégák egy későbbi, különböző készülékek használatosságát összevető vizsgálatukban is hasonló tapasztalatokról számoltak be.³¹⁹ Mindemellett a Philips készülék nem rendelkezik előterhelővel, ami növelhette a mérések pontatlanságát. A két készülékkel nyert TOF arányok Bland-Altman analízisében elfogadható különbség mellett (bias -8.41 ± 1.4 SE) a egyetértés határai meglehetősen szélesnek bizonyultak (-38.96 -tól $+22.14$ -ig). Az AMG adatok normalizálása tovább javította a két készülék összhangját azáltal, hogy csökkentette a készülékek közötti bias-t (-3.66 ± 2.33 SE), de a limits of agreement változatlanul széles maradt (-38.82 -tól $+31.49$ -ig). Mindezekkel szemben a Debreceni Egyetemen, ideális körülmények között végzett vizsgálatunkban hasonló bias mellett lényegesen kisebb kilengéseket (egyetértési határokat) tapasztaltunk a TOFR-k tekintetében (ld. alább).
- 2) A helyi aneszteziológiai protokollnak megfelelően minden beteg sugammadex felfüggesztést kapott a műtétek végén. Ez azonban nem kedvezett a két készülékkel nyert TOFR-k összehasonlításának, ami pedig a vizsgálat elsődleges célja lett volna. A rapid visszatérés miatt korlátozott volt a sekély és minimális blokk vizsgálhatósága, valamint csak ott volt vizsgálható az 1 mV-os küszöb hatása, ahol már visszatért a

sekély blokk a sugammadex beadását megelőzően. Mindazonáltal örömmel tapasztaltuk, hogy annál a 11 betegnél, akiknél ez vizsgálható volt, az első TOFR-k mediánja 20-ra esett (range: 13-27) egy korábbi 2 mV-os küszöbvel végzett nem publikált vizsgálatunkban tapasztaltnál képest, ahol ugyanez az érték 43 (range: 34-62) volt ($p < 0,001$). Ezeket az értékeket később a Debrecenben végzett vizsgálatunkban is reprodukálni tudtuk [medián (range): 19 (17-24)].

6.2.3.2. A TetraGraph és a TOF-Watch SX neuromuszkuláris monitorok klinikai összehasonlító vizsgálata a Debreceni Egyetemen

A Mayo Klinikán végzett összehasonlító vizsgálat⁴³⁸ tapasztalatait felhasználva 2018-ban egy újabb AMG-EMG összehasonlító vizsgálatot terveztünk meg, amit a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában végeztünk el. A saját intézetünkben, saját kollégáink között kedvezőbb körülmények között történhetett meg a vizsgálatra alkalmas betegek bevonása és a mérések kivitelezése. Az új vizsgálat tervezésekor a korábbi eredményeinket és Liang 2013-as munkáját³¹⁸ vettük alapul. Kimondott figyelmet kapott a betegek megfelelő pozicionálása és törekedtünk a betegbiztonsági szempontok figyelembevétele mellett a lassú visszatérési görbék biztosítására.

De, ami a legjelentősebb különbség volt a korábbi AMG-EMG vizsgálatokhoz képest, és a vizsgálatunk különlegességét adta, az a két vizsgált neuromuszkuláris monitor száloptikás szinkronizációja volt. Ezáltal ugyanazon izom elektromos és mechanikus tevékenységét egyszerre tudtuk értékelni. A korábbi irodalmi AMG-t és EMG-t összehasonlító vizsgálatok hiányossága volt, hogy a mérések nem szimultán történtek a két készülékkel és / vagy nem ugyanazt az ideg-izom egységet vizsgálták. Claudius vizsgálatai szerint az ugyanazon technikával végzett mérések eltérő oldalon alkalmazva is jelentős eltéréseket tudnak produkálni.⁴⁵⁶ Vizsgálatunkban a két készülék száloptikás összekapcsolása és szinkronizációja kivételes lehetőséget biztosított arra, hogy kizárjuk az olyan befolyásoló tényezőket, mint a kéz dominanciából, perfúziós és hőmérséklet különbségekből, eltérő elektróda pozicionálásból adódó két kar közötti különbségek. A vizsgálati elrendezés következtében bármilyen különbség, amit a két készülék eredményei között észleltünk az eltérő monitorozási technológiáknak volt köszönhető és nem külső módosító tényezőknek.

A különleges tervezése ellenére a vizsgálatunknak volt több kritizálható pontja is. Az első, hogy az izomrelaxánsok típusa és dozírozása nem volt standardizálva. Emiatt lehetetlenné vált a hatásbeállási idők eltéréseinek korrekt összehasonlítása. A hatásbeállási idők különbségének tekintetében a későbbiekben egy erre tervezett vizsgálat elvégzése lesz majd szükséges.

Mindazonáltal a klinikai helyzethez és beteghez illesztett izomrelaxáns választás engedélyezése tudatos döntés volt a vizsgálat tervezése során, hogy a legnagyobb esélyt biztosíthassuk a spontán visszatérési görbék nyeresére. Nincs irodalmi adat arra vonatkozóan, hogy a különböző izomrelaxánsok eltérő karakterisztikájú visszatérési görbéket eredményeznének.

A második, hogy az AMG készülék kalibrálása némileg eltért az irodalmi ajánlásoktól.²³⁰ Egyrészt nem alkalmaztunk tetanizálást a T1 drift lerövidítésére.³¹⁴ Ezt azért tettük, mert nem része a rutin klinikai gyakorlatnak, nem farmakológiai vizsgálatról lévén szó, és mert a rutin aneszteziológiai gyakorlatnak nem része, a T1 adatokkal nem kívántunk dolgozni. A másik, hogy standard 60 mA áramerősséget használtunk minden betegnél. Erre azért volt szükség, mert a két készüléket nem lehetett külön kalibrálni, mivel csak a TOF-Watch SX végzett ingerlést. Korábbi vizsgálatokban azt tapasztaltuk, hogy az AMG készülékek alacsonyabb áramerősségnél elérik a szupramaximális ingerlést, ami azonban szuboptimális az EMG készüléknek és kedvezőtlenül befolyásolhatta volna a mérési eredményeket azzal, hogy csökkent a CMAP-ok amplitúdóját. A nagy esetszámú önkéntes vizsgálatunkban is, ahol izomrelaxáns adására nem került sor, a sikertelen ingerlések előfordulása gyakoribb volt alacsonyabb áramerősségek esetén (20 mA-nél 18%, 30 mA-nél 9%, 40 mA-nél 5%).⁴³⁷ A 60 mA ingeráram-erősséget 0,2 msec impulzusidővel (12 μ C) megfelelőnek éreztük, hogy a betegek túlnyomó többségénél szupramaximális ingerlési feltételeket biztosítson.

A vizsgálatunk elsődleges célja annak megállapítása volt, hogy a TetraGraph mennyire jelzi hatékonyan a biztonságos extubáció határának elérését. Az AMG-vel és EMG-vel rögzített TOF arányok jó egyezést mutattak sekély és minimális neuromuszkuláris blokkban. A 80%-feletti normalizált TOF arányok régiójában a bias 1,3 vagy 0,5 volt a két készülék között attól függően, hogy melyik készülék alapján húztuk meg a 80%-os határt. Ez a bias kevesebb volt, mint az általunk előzetesen meghatározott legnagyobb elfogadható különbség (10%). Azonban a bias lényegesen nagyobbak bizonyult, amikor nem normalizált AMG adatokat használtunk az összehasonlításban (9,3 illetve 7,8, 16. táblázat), és ez a differencia már megközelítette az általunk tolerálhatónak ítélt limitet. A bias-szal szemben a limits of agreement mind a normalizált (-14,0-től +13,6-ig), mind a nyers adatok (-7-től +23,7-ig) tekintetében meghaladta az előzetesen meghatározott elfogadható mértéket (-5-től 5-ig).

Mindazonáltal a nyers AMG adatok alkalmazásakor mért különbség még így is kedvezőbb volt, mint azt korábban más szerzők leírták. Az összes TOFR tekintetében számolt bias $7,0 \pm 1,1$ volt (limits of agreement -12,0-től +25,9-ig, 19. táblázat). Más szerzők korábban 14,9-es³²² vagy 17,6-os³¹⁸ differenciákról számoltak be hasonlóan széles egyetértési határokkal (-4,5-től +39,6-

ig). Más szerzőkhöz hasonlóan a Philips monitorral végzett előző vizsgálatunk is gyengébb eredményeket mutatott (bias -8,41, limits of agreement -38,96-tól +22,14-ig), mint a mostani. Ezeket a különbségeket az egyes vizsgálatok között magyarázhatják az eltérő vizsgálat tervezések, különböző statisztikai megközelítések és az eltérő izmok használata a mérésekben. De véleményünk szerint a korábbiaknál kedvezőbb eredményeink háttérében a vizsgálatunk egyedi, optimalizált kivitelezése érhető tetten.

Korábbi vizsgálatokkal összhangban,^{305,350} saját vizsgálatunk is megmutatta, hogy az AMG TOF arányok normalizálása elengedhetetlen a biztonságos extubáció határának pontos meghatározásához. Vizsgálatunkban az AMG TOF arányok normalizálása nemcsak a két technika közötti különbséget csökkentette (15-19. táblázatok), de a mérések pontosságát is javította. A mindennapi klinikai gyakorlatban azonban a normalizálás egy kevésbé alkalmazott eljárás, emiatt valószínűleg a klinikusok sokszor túlbecsülik a visszatérés mértékét és rosszul mérik fel, hogy fennállnak-e már a biztonságos extubáció feltételei. Ez is magyarázhatja, hogy a műtőből kikerülő betegek körében még mindig, napjainkban is magas a PORNB előfordulása.^{2,457} Ha figyelembe vesszük, hogy a hipoxiás légzésválasz a visszatérésnek ezen a szintjén (TOFR 90%) még mindig csökkent,³⁸⁷ valamint a vitálkapacitás is 16%-kal kisebb, mint normálisan³⁸⁹, egy 10%-os különbség a normalizált és nem normalizált eredmények között klinikailag igenis jelentős különbségnek minősül. Mindezek alapján mi is jogosnak tartjuk azt a javaslatot, hogy AMG monitorozás esetén a biztonságos extubáció kritériumát TOFR>90%-ról >100%-ra lenne szükséges módosítani.³⁷⁸ Ugyanakkor a készülék gyártók oldaláról megfontolandó lenne egy normalizációs algoritmus beépítése az AMG készülékekbe, ami automatikusan a posztkalibrációs kiindulási értékre normalizálná a visszatérés során mért TOF arányokat, ezzel megkönnyítve a klinikusok munkáját.

Korábbiakkal³¹⁸ összhangban, saját vizsgálatunkban az EMG mérések ismételhetősége némileg magasabb volt (alacsonyabb az ismételhetőségi koefficiense) az elsődleges végpont tekintetében, mint az AMG méréseké (kivéve az AMG mérések alapján meghatározott 80% feletti régióban az AMG mérések nagyobb számának köszönhetően). Mindemellett a másodlagos végpont tekintetében is alacsonyabb volt az EMG mérések varianciája és magasabb az ismételhetősége (15. és 17. táblázat). Ez a különbség még szembetűnőbb volt, ha az EMG méréseket a nyers AMG adatokkal vetettük össze (16. táblázat). Mindezek alapján a TetraGraph a biztonságos extubációs kritériumok jobb indikátorának tűnik, mint a régóta alkalmazott TOF-Watch SX monitor.

A Mayo Klinikán végzett pilot vizsgálathoz⁴³⁸ és más klinikai vizsgálatokhoz^{300,350} hasonlóan ebben a vizsgálatban is az EMG-vel nyert kiinduló TOF arányok konzisztensebbek voltak, mint AMG-vel és közelebb álltak az ideális 100%-os értékhez. Felmerülhet, hogy az AMG-hez használt előterhelő kedvezően befolyásolta az EMG mérések precizitását is, azonban a variációs koefficiensek különbsége és tény, hogy mindegyik korábbi vizsgálatunkban is, amikor nem használtunk az EMG mérésekhez előterhelőt ugyanezt a megfigyelést tettük, arra enged következtetni, hogy a TetraGraph-fal nem szükséges az előterhelő használata és nem szükséges a műtét végi TOF arányok normalizálása, ami növelheti a készülék elfogadottságát és használatát a klinikusok körében.

A vizsgálatunk elsődleges célja annak tisztázása volt, hogy a TetraGraph mennyire megbízhatóan jelzi a neuromuszkuláris blokk megszűnését. Azonban a neuromuszkuláris blokk pontos ismerete nemcsak a műtét végén fontos, hanem a műtét egész ideje alatt. A megfelelő mértékű relaxáció fenntartásához tudnunk kell, hogy mikor milyen dózisban szükséges ismételni az izomrelaxánst, a műtét végén pedig el kell tudnunk dönteni a felfüggesztő szer típusát, dózisát és beadásának idejét. Mindezekből kifolyólag a TetraGraph megbízhatóságát mély és mérsékelt neuromuszkuláris blokkban is meg akartuk vizsgálni, nemcsak sekély és minimális blokkban.

Mindazonáltal a mérsékelt neuromuszkuláris blokk statisztikai elemzésekor figyelmen kívül kellett hagynunk azokat a méréseket, ahol a két készülék eltérő típusú adatokat rögzített (az egyik készülék TOFC-ot, mint diszkrét változót, a másik készülék pedig TOFR-t, mint folyamatos változót). Ez az ide tartozó adatpárok 22%-nál állt fenn. Mivel statisztikailag nem lehetséges a két típusú adathalmaz összehasonlítása, az eredményeink valamelyest kedvezőbbnek tűnhetnek fel a két készülék közötti eltéréseket, mint ahogy azt a valóságban érzékeltük.

Mély és mérsékelt neuromuszkuláris blokkban a két készülék összhangja nem volt olyan jó, mint felszínes blokkban. Az 1 mV-os zajsűrő mellett a TetraGraph még mindig lényegesen lassabbnak jelezte a mély és mérsékelt blokkból való visszatérést, mint az AMG készülék (41. ábra). Az első TOFR-t a TetraGraph átlagosan 6 perccel később mutatta, mint a TOFR-Watch SX. Felmerülhet, hogy klinikailag van-e jelentősége ennek a 6 perces eltérésnek. Véleményünk szerint van. Annak tudatában, hogy a klinikai vizsgálattal még akceleromiográfiához képest is hajlamosak vagyunk túlbecsülni az izomösszehúzódások számát és a TOF válasz mértékét,^{280,281} a klinikusok szemében további bizalmatlanságot szülhet a készülékkel szemben, hogy az addig tapasztalt különbség a műszeres és klinikai vizsgálat között még tovább nő.

Amikor megvizsgáltuk a különböző anesztéziai és demográfiai tényezőket, amik befolyásolhatták a TOFR-k érzékelését, világos összefüggés volt kimutatható a kiinduló (izomrelaxáns beadása előtt mért) CMAP-ok nagysága és a TOFR visszatérésének ideje között: minél magasabb volt a beteg kiinduló CMAP-ja (minél jobb volt a kezdeti EMG jel minősége), annál hamarabb tértek vissza TOFR-k, és a TetraGraph annál közelebbi egyezést mutatott az AMG készülékkel (68. ábra).

További vizsgálatok és számítások szükségesek az optimális alsó érzékelési küszöb meghatározásához. Egyelőre nem tudjuk, hogy egy még alacsonyabb fix küszöb (pl. 0,5 mV) vagy esetleg egy, a kiinduló CMAP amplitúdóból származtatott proporcionális küszöb (pl. a kiinduló CMAP amplitúdó 5 vagy 10%-a) lenne optimális választás. A kérdés nehézségét az adja, hogy nehéz meghatározni, hogy mi az a legkisebb izomrángás, és hozzá tartozó elektromos jel, amit a készüléknek figyelembe kell venni. Ha túlzottan apró izomrángásokat is figyelembe veszünk, akkor túlbecsülhetjük a neuromuszkuláris blokkból való visszatérés mértékét, ami műtét közben az izomrelaxánsok szükségtelen (túl)adagolásához vezethet. Az izomösszehúzódások manuális érzékelése sem lehet támpont, mivel a taktilis érzékelés meglehetősen szubjektív (két vizsgáló nem feltétlen tekinti ugyanazt az izomrángást értékelendőnek), emellett több vizsgálat is igazolta, hogy taktilis érzékeléssel általában túlértékeljük az izomválaszok nagyságát, mintha készülék végzi a kiértékelést.^{280,281} Ugyanakkor egy nemrégiben végzett vizsgálatban az AMG hajlamos volt alulbecsülni a TOF válaszok számát a taktilis érzékeléshez képest, míg az EMG és MMG túlbecsülte őket.³²³

A vizsgálatunk eredményeiből született közlemény jelenleg elbírálás alatt van, az *Anesthesiology* c. amerikai folyóiratnál.

6.2.4. A TETRAGRAPH JÖVŐBELI FEJLESZTÉSE

Bár az elmúlt években a TetraGraph igen jelentős fejlődésen ment keresztül, késznek még sajnos nem nevezhetjük. Az ideális alsó érzékelési küszöb megtalálása még jelentős kihívás elé fogja állítani a fejlesztőket, bár remélhetőleg az általunk eddig gyűjtött adatok ebben jelentős segítségükre lesznek. Fontosnak érezzük a TetraGraph tesztelését kevésbé ideális betegpopulációkon is, pl. idősokban, illetve olyan betegeknél, akinek az anamnéziséből ismert valamilyen neuromuszkuláris betegség. A legnagyobb kihívást pedig valószínűleg a gyakran elhanyagolt gyermek betegpopuláció monitorozásának megoldása fogja jelenteni, mivel itt mind software-es, mind hardware-es fejlesztések és tesztelések lesznek majd szükségesek.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatom első felében a PORNB előfordulását vizsgáltam a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és intenzív Terápiás Tanszékén egy részben randomizált, placebó kontrollált, kettős vak vizsgálatban, valamint a kialakulásához vezető okokat egy internetes kérdőív segítségével, mely a magyar és román aneszteziológusok felfüggesztési és monitorozási szokásait mérte fel. Eredményeink alapján a következő megállapításokat lehetett tenni:

- 1) Bármennyire is vonakodni látszik beismerni az aneszteziológus társadalom, a posztoperatív reziduális izomrelaxáns hatás napjainkban továbbra is jelentős probléma. Az intézetünkben végzett vizsgálatunkban a PORNB előfordulása 22,4% volt.
- 2) A PORNB minden vizsgálati csoportban előfordult. Objektív neuromuszkuláris monitorozás hányában egyik felfüggesztési stratégia, egyik felfüggesztő szer (spontán visszatérés biztosítása, neostigmin felfüggesztés, sugammadex felfüggesztés, placebó csoport) sem volt képes önmagában megelőzni.
- 3) A saját és a nemzetközi eredményekkel szemben a magyar és román aneszteziológusok jelentős része a PORNB-t elhanyagolható problémának tartja a mindennapokban.
- 4) A válaszadók 26,3 %-a szerint nincs szükség neuromuszkuláris monitorra és pusztán klinikai jelek alapján kizárható a PORNB fennállása.
- 5) A válaszadóinknak mindössze 7,7 %-a használ rendszeresen neuromuszkuláris monitort. 27% soha nem monitoroz.
- 6) Az alacsony monitorozási hajlandóság okai lehetnek az objektív neuromuszkuláris monitorok relatíve alacsony hozzáférhetősége és körülményes használatuk.

Dolgozatom második felében egy új elektromiográfiás-elvű neuromuszkuláris monitor fejlesztésébe engedtem bepillantást. A Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékén történtek a készülékkel az első klinikai vizsgálatok, melyek lehetővé tették, hogy a készülék forgalomba kerüljön. Az fejlesztéseknek köszönhetően a készülék megbízható indikátora a neuromuszkuláris blokkból való visszatérésnek és ideális az optimális extubációs kritériumok meghatározásához. Könnyű kezelhetősége miatt remélhetőleg népszerű lesz és hozzájárul a monitorozási hajlandóság növekedéséhez. A mély és méréselt neuromuszkuláris blokk pontosabb monitorozásához, valamint a különleges betegcsoportok (pl. neuromuszkuláris betegségben szenvedő betegek, gyermek betegpopuláció) monitorozásához további fejlesztések szükségesek, melyek jelenleg is zajlanak.

8. SUMMARY

In the first half of the thesis the incidence and causative factors leading to postoperative residual neuromuscular block were examined. Therefore, we conducted a partially randomized, placebo controlled, double blind investigation at the University of Debrecen, Department of Anesthesiology and Intensive Care. Then an internet-based survey was spread among Hungarian and Romanian anesthesiologist to survey their reversal and monitoring habits. Based on our results the following conclusions can be drawn:

- 1) Postoperative residual neuromuscular blockade is a significant problem nowadays even though anesthesiologists still seem reluctant to admit this. The occurrence of PORNB at our center was 22.4%.
- 2) PORNB was apparent in all four study groups (spontaneous recovery, neostigmine reversal, sugammadex reversal, placebo group). In the absence of objective neuromuscular monitoring none of the reversal strategies were able to prevent it.
- 3) Opposing both our own and international results, a significant proportion of the Hungarian and Romanian anesthesiologists consider PORNB as a negligible problem in everyday anesthesia practice.
- 4) 26.3% of our respondents think that objective neuromuscular monitoring is unnecessary to exclude PORNB and simple clinical tests do well.
- 5) Only 7.7% of our respondents use neuromuscular monitors routinely and 27% of them never monitor neuromuscular function.
- 6) A cause of low willingness to monitor neuromuscular function might be the relatively low availability of objective neuromuscular monitors and the unease of application.

In the second half of my thesis, I described the development of a new electromyography-based neuromuscular monitor. The first clinical tests were conducted at the University of Debrecen, Department of Anesthesiology and Intensive Care. These tests allowed the device to appear on market. As a result of the development process the device has become an ideal indicator of adequate recovery from neuromuscular blockade and ideal tool to signal optimal extubating conditions. Its easy-to-use interface will hopefully make it popular among anesthesiologists and helps to enhance monitoring willingness. Further developmental process is needed to improve the device's capabilities to monitor deep and moderate neuromuscular block and certain special

patient groups, like patients with neuromuscular diseases and pediatric patients. These developmental processes are currently ongoing.

9. REFERENCIÁK

9.1. A DISSZERTÁCIÓBAN HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- 1) Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-420
- 2) Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D: Residual neuromuscular blockade: management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29: 662-667
- 3) Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M: Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* 2012; 345: e6329
- 4) Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ: A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg* 2010; 111: 110-119
- 5) Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, Kopman AF, Fulesdi B, Johnson KB, Arkes HR: Anesthesiologists' Overconfidence in Their Perceived Knowledge of Neuromuscular Monitoring and Its Relevance to All Aspects of Medical Practice: An International Survey. *Anesth Analg* 2019; 128: 1118-1126
- 6) Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fulesdi B, Arkes HR, Elstein A, Todd MM, Johnson KB: Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg* 2018; 127: 71-80
- 7) Brull SJ: Neuromuscular Blocking Agents, *Clinical Anesthesia*, 8th edition. Edited by Barash PG. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2017, pp 527-564
- 8) Naguib M, Brull SJ, Johnson KB: Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. *Anaesthesia* 2017; 72 Suppl 1: 16-37
- 9) 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
- 10) Paton WD, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191: 59-90
- 11) Waud BE, Waud DR: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1971; 35: 456-464
- 12) Waud BE, Waud DR: The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972; 37: 413-416

- 13) Waud BE, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972; 37: 417-422
- 14) Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, Eriksson LI: Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology* 2006; 104: 724-733
- 15) Vizi ES, Lendvai B: Side effects of nondepolarizing muscle relaxants: relationship to their antinicotinic and antimuscarinic actions. *Pharmacol Ther* 1997; 73: 75-89
- 16) Ribeiro JA, Cunha RA, Correia-de-Sá P, Sebastião AM: Purinergic regulation of acetylcholine release. *Prog Brain Res* 1996; 109: 231-241
- 17) Brodie B: Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. *Philos Trans R Soc* 1811; 101: 194-195
- 18) Fuchs-Buder T: *Neuromuscular Monitoring in Clinical Practice and Research*. Heidelberg, Springer, 2010
- 19) Gal TJ, Smith TC: Partial paralysis with d-tubocurarine and the ventilatory response to CO₂: An example of respiratory sparing? *Anesthesiology* 1976; 45: 22-28
- 20) Fisher DM, Szenohradszky J, Wright PM, Lau M, Brown R, Sharma M: Pharmacodynamic modeling of vecuronium-induced twitch depression. Rapid plasma-effect site equilibration explains faster onset at resistant laryngeal muscles than at the adductor pollicis. *Anesthesiology* 1997; 86: 558-566
- 21) Smith CE, Donati F, Bevan DR: Potency of succinylcholine at the diaphragm and at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 1988; 67: 625-630
- 22) Secher NH, Rube N, Secher O: Effect of tubocurarine on human soleus and gastrocnemius muscles. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 231-234
- 23) Kern SE, Johnson JO, Orr JA, Westenskow DR: Clinical analysis of the flexor hallucis brevis as an alternative site for monitoring neuromuscular block from mivacurium. *J Clin Anesth* 1997; 9: 383-387
- 24) Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D: Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 18: 111-129
- 25) Ibebunjo C, Hall LW: Muscle fibre diameter and sensitivity to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1993; 71: 732-733
- 26) Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F: Properties of fibres, endplates and acetylcholine receptors in the diaphragm, masseter, laryngeal, abdominal and limb muscles in the goat. *Can J Anaesth* 1996; 43: 475-484

- 27) Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F: Duration of succinylcholine and vecuronium blockade but not potency correlates with the ratio of endplate size to fibre size in seven muscles in the goat. *Can J Anaesth* 1996; 43: 485-494
- 28) Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F: Morphological correlates of the differential responses of muscles to vecuronium. *Br J Anaesth* 1999; 83: 284-291
- 29) Sundman E, Ansved T, Margolin G, Kuylenskierna R, Eriksson LI: Fiber-type composition and fiber size of the human cricopharyngeal muscle and the pharyngeal constrictor muscle. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 423-429
- 30) Sundman E, Yost CS, Margolin G, Kuylenskierna R, Ekberg O, Eriksson LI: Acetylcholine receptor density in human cricopharyngeal muscle and pharyngeal constrictor muscle. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 999-1002
- 31) Unna KR, Pelikan EW, Mac FD, Cazort RJ, Sadove MS, Nelson JT: Evaluation of curarizing agents in man. *J Am Med Assoc* 1950; 144: 448-451
- 32) Johansen SH, Jorgensen M, Molbech S: Effect of tubocurarine on respiratory and nonrespiratory muscle power in man. *J Appl Physiol* 1964; 19: 990-994
- 33) Day NS, Blake GJ, Standaert FG, Dretchen KL: Characterization of the train-of-four response in fast and slow muscles: effect of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1983; 58: 414-417
- 34) Smith CE, Donati F, Bevan DR: Effects of succinylcholine at the masseter and adductor pollicis muscles in adults. *Anesth Analg* 1989; 69: 158-162
- 35) Smith CE, Donati F, Bevan DR: Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 57-61
- 36) Pansard JL, Chauvin M, Lebrault C, Gauneau P, Duvaldestin P: Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1987; 67: 326-330
- 37) Lebrault C, Chauvin M, Guirimand F, Duvaldestin P: Relative potency of vecuronium on the diaphragm and the adductor pollicis. *Br J Anaesth* 1989; 63: 389-392
- 38) Phillips S, Stewart PA, Freeland N, Heller G: Comparison of evoked electromyography in three muscles of the hand during recovery from non-depolarising neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 690-696
- 39) Brull SJ, Kopman AF: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. *Anesthesiology* 2017; 126: 173-190
- 40) Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenskierna 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; 87: 1035-1043

- 41) Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greiff A, Peters J: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 9-15
- 42) Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylensstierna 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; 92: 977-984
- 43) Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T: Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 980-984
- 44) Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A: The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007; 131: 1702-1709
- 45) Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 47: 570-574
- 46) Donati F, Antzaka C, Bevan DR: Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 1-5
- 47) Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990; 73: 870-875
- 48) Laycock JR, Donati F, Smith CE, Bevan DR: Potency of atracurium and vecuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. *Br J Anaesth* 1988; 61: 286-291
- 49) Engbaek J: Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography during anaesthesia. A comparison with mechanomyography in cat and man. *Dan Med Bull* 1996; 43: 301-316
- 50) Fuchs-Buder T, E DER, Brunaud L: Neuromuscular block in laparoscopic surgery. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84: 509-514
- 51) Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Jacobi KE: The lumbar paravertebral region provides a novel site to assess neuromuscular block at the diaphragm. *Can J Anaesth* 2001; 48: 356-360
- 52) Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H: Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesth* 2000; 85: 856-860

- 53) Hemmerling TM, Schmidt J, Schurr C, Breuer G, Jacobi KE: A comparison between anterior and posterior monitoring of neuromuscular blockade at the diaphragm: both sites can be used interchangeably. *Anesth Analg* 2002; 95: 940-943
- 54) Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Hanusa C, Siebzehnuebl E, Schmitt H: Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2001; 92: 106-111
- 55) 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
- 56) Engbaek J, Roed J: Differential effect of pancuronium at the adductor pollicis, the first dorsal interosseous and the hypothenar muscles. An electromyographic and mechanomyographic dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 664-669
- 57) Katz RL: Electromyographic and mechanical effects of suxamethonium and tubocurarine on twitch, tetanic and post-tetanic responses. *Br J Anaesth* 1973; 45: 849-859
- 58) Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S: Phonomyographic measurements of neuromuscular blockade are similar to mechanomyography for hand muscles. *Can J Anaesth* 2004; 51: 795-800
- 59) Harper NJ: Comparison of the adductor pollicis and the first dorsal interosseous muscles during atracurium and vecuronium blockade: an electromyographic study. *Br J Anaesth* 1988; 61: 477-478
- 60) De Jong RH: Controlled relaxation. II. Clinical management of muscle-relaxant administration. *JAMA* 1966; 198: 1163-1166
- 61) Kitajima T, Ishii K, Kobayashi T, Ogata H: Differential effects of vecuronium on the thumb and great toe as measured by accelography and electromyography. *Anaesthesia* 1995; 50: 76-78
- 62) Heier T, Hetland S: A comparison of train-of-four monitoring: mechanomyography at the thumb vs acceleromyography at the big toe. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 550-5
- 63) Sopher MJ, Sears DH, Walts LF: Neuromuscular function monitoring comparing the flexor hallucis brevis and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1988; 69: 129-131
- 64) Theroux MC, Brandom BW, Cook DR: Neuromuscular monitoring of the flexor hallucis brevis compared with the adductor pollicis in anesthetized children. *Anesthesia & Analgesia* 1990; 70: S408
- 65) Saitoh Y, Fujii Y, Takahashi K, Makita K, Tanaka H, Amaha K: Recovery of post-tetanic count and train-of-four responses at the great toe and thumb. *Anaesthesia* 1998; 53: 244-248

- 66) Saitoh Y, Koitabashi Y, Makita K, Tanaka H, Amaha K: Train-of-four and double burst stimulation fade at the great toe and thumb. *Can J Anaesth* 1997; 44: 390-395
- 67) Suzuki T, Suzuki H, Katsumata N, Shiraishi H, Saitoh H, Ogawa S: Evaluation of twitch responses obtained from abductor hallucis muscle as a monitor of neuromuscular blockade: Comparison with the results from adductor pollicis muscle. *J Anesth* 1994; 8: 44-48
- 68) Plaud B, Debaene B, Donati F: The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95: 96-101
- 69) Kopman AF, Lawson D: Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* 1984; 61: 83-85
- 70) Debaene B, Beaussier M, Meistelman C, Donati F, Lienhart A: Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 1995; 80: 360-363
- 71) Plaud B, Laffon M, Ecoffey C, Meistelman C: Monitoring orbicularis oculi predicts good intubating conditions after vecuronium in children. *Can J Anaesth* 1997; 44: 712-716
- 72) Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC: Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi, and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2009; 102: 869-874
- 73) Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, Babin D: Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *Br J Anaesth* 2002; 88: 389-393
- 74) Sayson SC, Mongan PD: Onset of action of mivacurium chloride. A comparison of neuromuscular blockade monitoring at the adductor pollicis and the orbicularis oculi. *Anesthesiology* 1994; 81: 35-42
- 75) Le Corre F, Plaud B, Benhamou E, Debaene B: Visual estimation of onset time at the orbicularis oculi after five muscle relaxants: application to clinical monitoring of tracheal intubation. *Anesth Analg* 1999; 89: 1305-1310
- 76) Haller G, Gardaz JP, Bissonnette B: Assessment of intubation time and conditions under the influence of rocuronium. *Can J Anaesth* 1998; 45: 312-316
- 77) Koscielniak-Nielsen ZJ, Horn A, Sztuk F, Eriksen K, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Timing of tracheal intubation: monitoring the orbicularis oculi, the adductor pollicis or use a stopwatch? *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 130-135
- 78) Caffrey RR, Warren ML, Becker KE, Jr.: Neuromuscular blockade monitoring comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1986; 65: 95-97

- 79) Stiffel P, Hameroff SR, Blitt CD, Cork RC: Variability in assessment of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1980; 52: 436-437
- 80) Suzuki T, Mizutani H, Miyake E, Fukano N, Saeki S, Ogawa S: Infusion requirements and reversibility of rocuronium at the corrugator supercilii and adductor pollicis muscles. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1336-1340
- 81) Pathak D, Sokoll MD, Barcellos W, Kumar V: A comparison of the response of hand and facial muscles to non-depolarising relaxants. *Anaesthesia* 1988; 43: 747-748
- 82) Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM: Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology* 2012; 117: 964-972
- 83) Yamamoto S, Yamamoto Y, Kitajima O, Maeda T, Suzuki T: Reversal of neuromuscular block with sugammadex: a comparison of the corrugator supercilii and adductor pollicis muscles in a randomized dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 892-901
- 84) Soltesz S, Stark C, Noé KG, Anapolski M, Mencke T: Monitoring recovery from rocuronium-induced neuromuscular block using acceleromyography at the trapezius versus the adductor pollicis muscle: an observational trial. *Can J Anaesth* 2016; 63: 709-17
- 85) Soltesz S, Stark C, Noé KG, Anapolski M, Mencke T: Comparison of the trapezius and the adductor pollicis muscle as predictor of good intubating conditions: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 106
- 86) Ball C, Westhorpe R: Muscle relaxants--d-tubocurarine. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 431
- 87) Loughnan T, Loughnan AJ: Overview of the introduction of neuromuscular monitoring to clinical anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41 Suppl 1: 19-24
- 88) Bennett AE: Preventing traumatic complications in convulsive shock therapy by curare. *JAMA* 1940; 114: 322-324
- 89) Hunter JM: Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation. *Br J Anaesth* 2017; 119: i53-i62
- 90) Shafer SL: From d-tubocurarine to sugammadex: the contributions of T. Cecil Gray to modern anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 2011; 107: 97-102
- 91) Lundstrøm LH, Duez CH, Nørskov AK, Rosenstock CV, Thomsen JL, Møller AM, Strande S, Wetterslev J: Avoidance versus use of neuromuscular blocking agents for improving conditions during tracheal intubation or direct laryngoscopy in adults and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: Cd009237
- 92) Lundstrøm LH, Duez CHV, Nørskov AK, Rosenstock CV, Thomsen JL, Møller AM, Strande S, Wetterslev J: Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth* 2018; 120: 1381-1393

- 93) Bruintjes MH, van Helden EV, Braat AE, Dahan A, Scheffer GJ, van Laarhoven CJ, Warle MC: Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017; 118: 834-842
- 94) Raval AD, Deshpande S, Rabar S, Koufopoulou M, Neupane B, Iheanacho I, Bash LD, Horrow J, Fuchs-Buder T: Does deep neuromuscular blockade during laparoscopy procedures change patient, surgical, and healthcare resource outcomes? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2020; 15: e0231452
- 95) Barna B: A neuromuscularis működés gyógyszerterápiája, Aneszteziológia és intenzív terápia. Edited by Lajos B. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2009, pp 135-144
- 96) Savarese JJ CJ, Lien CA, Miller RD: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists, Miller's Anesthesia, Fifth edition. Edited by RD M. London, Churchill Livingstone, 2000, pp 419-490
- 97) Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI: Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology* 2006; 105: 521-533
- 98) Viby-Mogensen J: Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980; 53: 517-520
- 99) Gätke MR, Bundgaard JR, Viby-Mogensen J: Two novel mutations in the BCHE gene in patients with prolonged duration of action of mivacurium or succinylcholine during anaesthesia. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 995-999
- 100) Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR: Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 877-884
- 101) Tran DT, Newton EK, Mount VA, Lee JS, Wells GA, Perry JJ: Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: Cd002788
- 102) Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Mansour C, Wells GA, Perry JJ: Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia* 2017; 72: 765-777
- 103) Kelly RE, Dinner M, Turner LS, Haik B, Abramson DH, Daines P: Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. *Anesthesiology* 1993; 79: 948-952

- 104) Moeini HA, Soltani HA, Gholami AR, Masoudpour H: The effect of lidocaine and sufentanil in preventing intraocular pressure increase due to succinylcholine and endotracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 739-742
- 105) Biro P, Paul G, Dahan A, Brull SJ: Proposal for a Revised Classification of the Depth of Neuromuscular Block and Suggestions for Further Development in Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg* 2019; 128: 1361-1363
- 106) Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ: Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology* 2015; 122: 39-45
- 107) Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL: Cardiovascular and neurological effects of laudanoline. Studies in mice and rats, and in conscious and anaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 218-225
- 108) Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR: Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth* 2013; 110: 981-987
- 109) Szakmany T, Woodhouse T: Use of cisatracurium in critical care: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81: 450-460
- 110) Magorian T, Flannery KB, Miller RD: Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-918
- 111) de Boer HD, Carlos RV: New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadion. *Curr Anesthesiol Rep* 2018; 8: 119-124
- 112) Belmont MR, Lien CA, Tjan J, Bradley E, Stein B, Patel SS, Savarese JJ: Clinical pharmacology of GW280430A in humans. *Anesthesiology* 2004; 100: 768-773
- 113) Savarese JJ, Belmont MR, Hashim MA, Mook RA, Jr., Boros EE, Samano V, Patel SS, Feldman PL, Schultz JA, McNulty M, Spitzer T, Cohn DL, Morgan P, Wastila WB: Preclinical pharmacology of GW280430A (AV430A) in the rhesus monkey and in the cat: a comparison with mivacurium. *Anesthesiology* 2004; 100: 835-845
- 114) Heerdt PM, Kang R, The A, Hashim M, Mook RJ, Jr., Savarese JJ: Cardiopulmonary effects of the novel neuromuscular blocking drug GW280430A (AV430A) in dogs. *Anesthesiology* 2004; 100: 846-851
- 115) Savarese JJ, McGilvra JD, Sunaga H, Belmont MR, Van Ornum SG, Savard PM, Heerdt PM: Rapid chemical antagonism of neuromuscular blockade by L-cysteine adduction to and

- inactivation of the olefinic (double-bonded) isoquinolinium diester compounds gantacurium (AV430A), CW 002, and CW 011. *Anesthesiology* 2010; 113: 58-73
- 116) Lien CA, Savard P, Belmont M, Sunaga H, Savarese JJ: Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. *J Crit Care* 2009; 24: 50-57
 - 117) Heerdt PM, Sunaga H, Savarese JJ: Novel neuromuscular blocking drugs and antagonists. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 403-410
 - 118) Samano V, Ray JA, Thompson JB, Mook RA, Jr., Jung DK, Koble CS, Martin MT, Bigham EC, Regitz CS, Feldman PL, Boros EE: Synthesis of ultra-short-acting neuromuscular blocker GW 0430: a remarkably stereo- and regioselective synthesis of mixed tetrahydroisoquinolinium chlorofumarates. *Org Lett* 1999; 1: 1993-1996
 - 119) Sunaga H, Malhotra JK, Yoon E, Savarese JJ, Heerdt PM: Cysteine reversal of the novel neuromuscular blocking drug CW002 in dogs: pharmacodynamics, acute cardiovascular effects, and preliminary toxicology. *Anesthesiology* 2010; 112: 900-909
 - 120) Sunaga H, Zhang Y, Savarese JJ, Emala CW: Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. *Anesthesiology* 2010; 112: 892-899
 - 121) Heerdt PM, Malhotra JK, Pan BY, Sunaga H, Savarese JJ: Pharmacodynamics and cardiopulmonary side effects of CW002, a cysteine-reversible neuromuscular blocking drug in dogs. *Anesthesiology* 2010; 112: 910-916
 - 122) Heerdt PM, Sunaga H, Owen JS, Murrell MT, Malhotra JK, Godfrey D, Steinkamp M, Savard P, Savarese JJ, Lien CA: Dose-response and Cardiopulmonary Side Effects of the Novel Neuromuscular-blocking Drug CW002 in Man. *Anesthesiology* 2016; 125: 1136-1143
 - 123) Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM: Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1980; 2: 45-51
 - 124) Sahin SH, Colak A, Sezer A, Arar C, Sevdı S, Gunday I, Sut N: Effect of epidural levobupivacaine on recovery from vecuronium-induced neuromuscular block in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 607-610
 - 125) Paul M, Fokt RM, Kindler CH, Dipp NC, Yost CS: Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 2002; 95: 362-367
 - 126) Lee C, Zhang X, Kwan WF: Electromyographic and mechanomyographic characteristics of neuromuscular block by magnesium sulphate in the pig. *Br J Anaesth* 1996; 76: 278-283

- 127) Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA: Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-320
- 128) Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74: 405-409
- 129) Kussman B, Shorten G, Uppington J, Comunale ME: Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1997; 79: 122-124
- 130) Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR: Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 299-306
- 131) Fuchs-Buder T, Tassonyi E: Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth* 1996; 76: 565-566
- 132) Fawcett WJ, Stone JP: Recurarization in the recovery room following the use of magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 2003; 91: 435-438
- 133) Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, Brichant JF, Venneman IM, Hans PC: Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 95-99
- 134) Cronnelly R, Morris RB, Miller RD: Edrophonium: duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 57: 261-266
- 135) Barber HE, Calvey TN, Muir KT: The relationship between the pharmacokinetics, cholinesterase inhibition and facilitation of twitch tension of the quaternary ammonium anticholinesterase drugs, neostigmine, pyridostigmine, edrophonium and 3-hydroxyphenyltrimethylammonium. *Br J Pharmacol* 1979; 66: 525-530
- 136) Brull SJ: Indicators of recovery of neuromuscular function: time for change? *Anesthesiology* 1997; 86: 755-7
- 137) Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E: Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth* 2014; 112: 217-230
- 138) Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC: Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005; 101: 1349-1355
- 139) Koyuncu O, Turhanoglu S, Ozbakis Akkurt C, Karcioğlu M, Ozkan M, Ozer C, Sessler DI, Turan A: Comparison of sugammadex and conventional reversal on postoperative nausea and vomiting: a randomized, blinded trial. *J Clin Anesth* 2015; 27: 51-56

- 140) Yang L, Yang D, Li Q, Zuo Y, Lu D: Neostigmine for reversal of neuromuscular block in paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Cd010110
- 141) Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM: Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 1080-1085
- 142) Fuchs-Buder T, Ziegenfuss T, Lysakowski K, Tassonyi E: Antagonism of vecuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with magnesium sulphate: dose-effect relationship of neostigmine. *Br J Anaesth* 1999; 82: 61-65
- 143) 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; 66: 469-475
- 144) Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J: Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1013-1022
- 145) Bevan JC, Collins L, Fowler C, Kahwaji R, Rosen HD, Smith MF, de Scheepers LD, Stephenson CA, Bevan DR: Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999; 89: 333-339
- 146) Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB, Jr., Martin G: Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiol* 2010; 10: 15
- 147) Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96: 45-50
- 148) Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG: Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg* 2004; 98: 102-106
- 149) Tajaate N, Schreiber JU, Fuchs-Buder T, Jelting Y, Kranke P: Neostigmine-based reversal of intermediate acting neuromuscular blocking agents to prevent postoperative residual paralysis: A systematic review. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 184-192
- 150) Fuchs-Buder T, Baumann C, De Guis J, Guerci P, Meistelman C: Low-dose neostigmine to antagonise shallow atracurium neuromuscular block during inhalational anaesthesia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 594-598
- 151) Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M: Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1054-1060

- 152) Payne JP, Hughes R, Al Azawi S: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980; 52: 69-76
- 153) Goldhill DR, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ: Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and tetanic stimuli. *Anaesthesia* 1989; 44: 293-299
- 154) Caldwell JE: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1168-1174
- 155) Herbstreit F, Zigrahn D, Ochterbeck C, Peters J, Eikermann M: Neostigmine/glycopyrrolate administered after recovery from neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2010; 113: 1280-1288
- 156) 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; 107: 621-629
- 157) 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; 101: 344-349
- 158) Kent NB, Liang SS, Phillips S, Smith NA, Khandkar C, Eikermann M, Stewart PA: Therapeutic doses of neostigmine, depolarising neuromuscular blockade and muscle weakness in awake volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomised volunteer study. *Anaesthesia* 2018; 73: 1079-1089
- 159) de Paula Ramos E, Antônio MB, Ambiel CR, Correia-de-Sá P, Alves-Do-Prado W: Paradoxical neostigmine-induced TOFfade: on the role of presynaptic cholinergic and adenosine receptors. *Eur J Pharmacol* 2014; 723: 389-396
- 160) Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F: Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology* 2010; 112: 34-40
- 161) Song IA, Seo KS, Oh AY, No HJ, Hwang JW, Jeon YT, Park SH, Do SH: Timing of reversal with respect to three nerve stimulator end-points from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anaesthesia* 2015; 70: 797-802
- 162) Choi ES, Oh AY, Seo KS, Hwang JW, Ryu JH, Koo BW, Kim BG: Optimum dose of neostigmine to reverse shallow neuromuscular blockade with rocuronium and cisatracurium. *Anaesthesia* 2016; 71: 443-449

- 163) Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Benson J, Newmark RL, Maher CE: Neostigmine Administration after Spontaneous Recovery to a Train-of-Four Ratio of 0.9 to 1.0: A Randomized Controlled Trial of the Effect on Neuromuscular and Clinical Recovery. *Anesthesiology* 2018; 128: 27-37
- 164) Naguib M, Kopman AF: Neostigmine-induced weakness: what are the facts? *Anaesthesia* 2018; 73: 1055-1057
- 165) Esteves S, Martins M, Barros F, Barros F, Canas M, Vitor P, Seabra M, Castro MM, Bastardo I: Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 243-249
- 166) Fortier LP, McKeen D, Turner K, de Medicis E, Warriner B, Jones PM, Chaput A, Pouliot JF, Galarneau A: The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg* 2015; 121: 366-372
- 167) Saager L, Maiese EM, Bash LD, Meyer TA, Minkowitz H, Groudine S, Philip BK, Tanaka P, Gan TJ, Rodriguez-Blanco Y, Soto R, Heisel O: Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth* 2019; 55: 33-41
- 168) Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, Igumenshcheva A, Hoang AH, Eikermann M: Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology* 2014; 121: 959-668
- 169) Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang MQ: A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41: 266-270
- 170) Donati F: Sugammadex: an opportunity for more thinking or more cookbook medicine? *Can J Anaesth* 2007; 54: 689-695
- 171) Tassonyi E, Asztalos L, Szabó-Maák Z, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, Fülesdi B: Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus Standard Dose of Sugammadex: A Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *Anesth Analg* 2018; 127: 1344-1350
- 172) Tassonyi E, Pongrácz A, Nemes R, Asztalos L, Lengyel S, Fülesdi B: Reversal of Pipecuronium-Induced Moderate Neuromuscular Block with Sugammadex in the Presence of a Sevoflurane Anesthetic: A Randomized Trial. *Anesth Analg* 2015; 121: 373-80

- 173) Herring WJ, Woo T, Assaid CA, Lupinacci RJ, Lemmens HJ, Blobner M, Khuenl-Brady KS: Sugammadex efficacy for reversal of rocuronium- and vecuronium-induced neuromuscular blockade: A pooled analysis of 26 studies. *J Clin Anesth* 2017; 41: 84-91
- 174) Asztalos L, Szabó-Maák Z, Gajdos A, Nemes R, Pongrácz A, Lengyel S, Fülesdi B, Tassonyi E: Reversal of Vecuronium-induced Neuromuscular Blockade with Low-dose Sugammadex at Train-of-four Count of Four: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017; 127: 441-449
- 175) Loupec T, Frasca D, Rousseau N, Faure JP, Mimoz O, Debaene B: Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2016; 71: 265-272
- 176) Monk TG, Rietbergen H, Woo T, Fennema H: Use of Sugammadex in Patients With Obesity: A Pooled Analysis. *Am J Ther* 2017; 24: e507-e516
- 177) Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E, Passier PC, Smeets JM, van Iersel T, Zwiers A: Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 867-874
- 178) Cammu G, Van Vlem B, van den Heuvel M, Stet L, el Galta R, Eloot S, Demeyer I: Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth* 2012; 109: 382-390
- 179) Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, De Mel A, Tiong WS, Phillips M: Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 423-429
- 180) de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerkkamp 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; 107: 239-44
- 181) Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V, Kalmar AF, Prins ME: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg* 2007; 104: 563-568
- 182) Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M: Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 874-884

- 183) de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P: Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 599-611
- 184) Riley RH, Song JW, Paul VE, Powell A: Safe use of sugammadex in long QT syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 1138-1139
- 185) Gajewski M, Esochaghi S: Transient Asystole after Sugammadex Administration for Immediate Reversal of Deep Blockade while on Dexmedetomidine Infusion in a Super Obese Patient. *Case Rep Anesthesiol* 2019; 2019: 2709568
- 186) Oliveira C, Marques C, Simões V, Spencer L, Poeira R, Casteleira M: Severe bradycardia and asystole associated with sugammadex: case report. *Rev Bras Anesthesiol* 2019; 69: 218-221
- 187) Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A: The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2018; 73: 631-641
- 188) Schepens T, Cammu G, Saldien V, De Neve N, Jorens PG, Foubert L, Vercauteren M: Electromyographic activity of the diaphragm during neostigmine or sugammadex-enhanced recovery after neuromuscular blockade with rocuronium: a randomised controlled study in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 49-57
- 189) Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-1025
- 190) Naguib M, Brewer L, LaPierre C, Kopman AF, Johnson KB: The Myth of Rescue Reversal in "Can't Intubate, Can't Ventilate" Scenarios. *Anesth Analg* 2016; 123: 82-92
- 191) Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E: Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 2013; 119: 36-42
- 192) Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J: Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2013; 117: 345-351
- 193) Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fornet-Ruiz I: Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade: a case report. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 708-709

- 194) Bellod A, Jr., March X, Hernandez C, Villalonga A: Delayed recurarisation after sugammadex reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 710-712
- 195) 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; 106: 935-943
- 196) White PF, Tufanogullari B, Sacan O, Pavlin EG, Viegas OJ, Minkowitz HS, Hudson ME: The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesth Analg* 2009; 108: 846-851
- 197) Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B: Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anaesth* 2011; 58: 944-947
- 198) Unterbuchner C, Ziegler R, Graf B, Metterlein T: Magnesium-induced recurarisation after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 536-540
- 199) Naguib M, Johnson KB: Innovative Disruption in the World of Neuromuscular Blockade: What Is the "State of the Art?". *Anesthesiology* 2017; 126: 12-15
- 200) Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S: Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 101-111
- 201) Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemeck M, Blobner M, Wulf H, Speek M, McCrary Sisk C, Williams-Herman D, Woo T, Szegedi A: Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014; 121: 969-77
- 202) Moon YJ, Kim SH, Kim JW, Lee YK, Jun IG, Hwang GS: Comparison of postoperative coagulation profiles and outcome for sugammadex versus pyridostigmine in 992 living donors after living-donor hepatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0129
- 203) Carron M, Bertini D, Prandini T, Fanton F, Foletto M, Ori C, Perissinotto E, Simioni P: Effect of sugammadex on coagulation as detected by rotational thromboelastometry in morbidly obese patients. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84: 178-188
- 204) Ledowski T: Sugammadex: what do we know and what do we still need to know? A review of the recent (2013 to 2014) literature. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43: 14-22
- 205) Schaller SJ, Fink H: Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid* 2013; 8: 57-67

- 206) Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S, Inoue N, Muto M, Uezono S: Incidence of Anaphylaxis Associated With Sugammadex. *Anesth Analg* 2018; 126: 1505-1508
- 207) Orihara M, Takazawa T, Horiuchi T, Sakamoto S, Nagumo K, Tomita Y, Tomioka A, Yoshida N, Yokohama A, Saito S: Comparison of incidence of anaphylaxis between sugammadex and neostigmine: a retrospective multicentre observational study. *Br J Anaesth* 2020; 124: 154-163
- 208) Baldo BA: Perioperative Reactions to Sugammadex. *Current Treatment Options in Allergy* 2020; 7: 43-63
- 209) Tsur A, Kalansky A: Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia* 2014; 69: 1251-1257
- 210) de Kam PJ, Nolte H, Good S, Yunan M, Williams-Herman DE, Burggraaf J, Kluft C, Adkinson NF, Cullen C, Skov PS, Levy JH, van den Dobbelsteen DJ, van Heumen E, van Meel FCM, Glassner D, Woo T, Min KC, Peeters PAM: Sugammadex hypersensitivity and underlying mechanisms: a randomised study of healthy non-anaesthetised volunteers. *Br J Anaesth* 2018; 121: 758-767
- 211) Conte B, Zoric L, Bonada G, Debaene B, Ripart J: Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anaesth* 2014; 61: 558-562
- 212) Hashimoto M, Sato Boku A, Tachi N, Okumura Y, Kadoi K, Harada J, Okuda M: Two Cases of Rocuronium-Induced Anaphylaxis/Anaphylactic Shock Successfully Treated With Sugammadex. *Anesth Prog* 2019; 66: 151-155
- 213) De La Cruz I, Errando C, Calaforra S: Treatment of Anaphylaxis to Rocuronium with Sugammadex: A Case Report with Bronchospasm as the Only Symptom. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2019; 47: 69-72
- 214) Hoffmann U, Grosse-Sundrup M, Eikermann-Haerter K, Zaremba S, Ayata C, Zhang B, Ma D, Isaacs L, Eikermann M: Calabadiol: A new agent to reverse the effects of benzylisoquinoline and steroidal neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology* 2013; 119: 317-325
- 215) Haerter F, Simons JC, Foerster U, Moreno Duarte I, Diaz-Gil D, Ganapati S, Eikermann-Haerter K, Ayata C, Zhang B, Blobner M, Isaacs L, Eikermann M: Comparative Effectiveness of Calabadiol and Sugammadex to Reverse Non-depolarizing Neuromuscular-blocking Agents. *Anesthesiology* 2015; 123: 1337-1349
- 216) Diaz-Gil D, Haerter F, Falcinelli S, Ganapati S, Hettiarachchi GK, Simons JC, Zhang B, Grabitz SD, Moreno Duarte I, Cotten JF, Eikermann-Haerter K, Deng H, Chamberlin NL,

- Isaacs L, Briken V, Eikermann M: A Novel Strategy to Reverse General Anesthesia by Scavenging with the Acyclic Cucurbit[n]uril-type Molecular Container Calabadiion 2. *Anesthesiology* 2016; 125: 333-345
- 217) Dam WH, Guldmann N: Inadequate postanesthetic ventilation. Curare, anesthetic, narcotic, diffusion hypoxia. *Anesthesiology* 1961; 22: 699-707
- 218) Ali HH, Utting JE, Gray TC: Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. II. *Br J Anaesth* 1971; 43: 478-485
- 219) Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H: Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539-541
- 220) Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J: Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 835-839
- 221) Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-771
- 222) Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333-1337
- 223) Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandenbroucke G, Deloof T: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102: 426-429
- 224) Tam HW, Webster JG: Minimizing electrode motion artifact by skin abrasion. *IEEE Trans Biomed Eng* 1977; 24: 134-139
- 225) Burbank DP, Webster JG: Reducing skin potential motion artefact by skin abrasion. *Med Biol Eng Comput* 1978; 16: 31-38
- 226) Lippmann M, Fields WA: Burns of the skin caused by a peripheral-nerve stimulator. *Anesthesiology* 1974; 40: 82-84
- 227) Kopman AF: A safe surface electrode for peripheral-nerve stimulation. *Anesthesiology* 1976; 44: 343-345
- 228) Pue AF: Letter: Disposable EKG pads for peripheral nerve stimulation. *Anesthesiology* 1976; 45: 107-108
- 229) Jung W, Hwang M, Won YJ, Lim BG, Kong MH, Lee IO: Comparison of clinical validation of acceleromyography and electromyography in children who were administered

- rocuronium during general anesthesia: a prospective double-blinded randomized study. *Korean J Anesthesiol* 2016; 69: 21-26
- 230) Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 789-808
- 231) Kamen G. GDA: Essentials of electromyography. Champaign, IL, USA, Human Kinetics Publishers, 2009
- 232) Jonas D, Bischoff C, Conrad B: Influence of different types of surface electrodes on amplitude, area and duration of the compound muscle action potential. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 2171-2175
- 233) Brull SJ, Silverman DG: Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology* 1995; 83: 702-709
- 234) Brull SJ, Ehrenwerth J, Silverman DG: Stimulation with submaximal current for train-of-four monitoring. *Anesthesiology* 1990; 72: 629-632
- 235) 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
- 236) Silverman DG, Connelly NR, O'Connor TZ, Garcia R, Brull SJ: Accelerographic train-of-four at near-threshold currents. *Anesthesiology* 1992; 76: 34-38
- 237) Helbo-Hansen HS, Bang U, Nielsen HK, Skovgaard LT: The accuracy of train-of-four monitoring at varying stimulating currents. *Anesthesiology* 1992; 76: 199-203
- 238) Ali HH, Utting JE, Gray C: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42: 967-978
- 239) Gissen AJ, Katz RL: Twitch, tetanus and posttetanic potentiation as indices of nerve-muscle block in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 481-487
- 240) Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 36-39
- 241) Eikermann M, Peters J: Nerve stimulation at 0.15 Hz when compared to 0.1 Hz speeds the onset of action of cisatracurium and rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 170-174
- 242) Lee C, Katz RL: Neuromuscular pharmacology. A clinical update and commentary. *Br J Anaesth* 1980; 52: 173-188
- 243) Saitoh Y, Nakazawa K, Toyooka H, Amaha K: Optimal stimulating current for train-of-four stimulation in conscious subjects. *Can J Anaesth* 1995; 42: 992-995

- 244) Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J: Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1989; 62: 274-278
- 245) 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
- 246) Saitoh Y, Nakazawa K, Makita K, Tanaka H, Toyooka H: Evaluation of residual neuromuscular blockade using modified double burst stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 741-745
- 247) Ueda N, J VM, N VO, N ED, Tsuda H, Muteki T: The best choice of double burst stimulation pattern for manual evaluation of neuromuscular transmission. *J Anesth* 1989; 3: 94-99
- 248) Samet A, Capron F, Alla 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; 102: 51-56
- 249) 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; 102: 1578-1584
- 250) Tassonyi E: A new concept in the measurement of neuromuscular transmission and block. *Anaesthesist* 1975; 24: 374-377
- 251) Kelly D, Brull SJ: Monitoring of neuromuscular function in the clinical setting. *Yale J Biol Med* 1993; 66: 473-489
- 252) Merton PA: Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* 1954; 123: 553-564
- 253) Kopman AF, Epstein RH, Flashburg MH: Use of 100-Hertz tetanus as an index of recovery from pancuronium-induced non-depolarizing neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1982; 61: 439-441
- 254) Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 216-249
- 255) 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
- 256) Viby-Mogensen J: Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 1982; 54: 209-223

- 257) 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
- 258) Bonsu AK, Viby-Mogensen J, Fernando PU, Muchhal K, 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
- 259) Muchhal KK, Viby-Mogensen J, Fernando PU, Tamilarasan A, Bonsu AK, Lambourne A: Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using posttetanic count (PTC). *Anesthesiology* 1987; 66: 846-849
- 260) 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
- 261) Silverman DG, Brull SJ: The effect of a tetanic stimulus on the response to subsequent tetanic stimulation. *Anesth Analg* 1993; 76: 1284-1287
- 262) Hakim D, Drolet P, Donati F, Fortier LP: Performing post-tetanic count during rocuronium blockade has limited impact on subsequent twitch height or train-of-four responses. *Can J Anaesth* 2016; 63: 828-833
- 263) Brull SJ, Silverman DG: Tetanus-induced changes in apparent recovery after bolus doses of atracurium or vecuronium. *Anesthesiology* 1992; 77: 642-645
- 264) Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A: Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2014; 112: 498-505
- 265) Dubois PE, Putz L, Jamart J, Marotta ML, Gourdin M, Donnez O: Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 430-436
- 266) Staehr-Rye AK, Rasmussen LS, Rosenberg J, Juul P, Lindekaer AL, Riber C, Gatke MR: Surgical space conditions during low-pressure laparoscopic cholecystectomy with deep versus moderate neuromuscular blockade: a randomized clinical study. *Anesth Analg* 2014; 119: 1084-1092
- 267) Torensma B, Martini CH, Boon M, Olofsen E, In 't Veld B, Liem RS, Knook MT, Swank DJ, Dahan A: Deep Neuromuscular Block Improves Surgical Conditions during Bariatric Surgery and Reduces Postoperative Pain: A Randomized Double Blind Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11: e0167907
- 268) Madsen MV, Scheppan S, Mork E, Kissmeyer P, Rosenberg J, Gatke MR: Influence of deep neuromuscular block on the surgeons assessment of surgical conditions during

laparotomy: a randomized controlled double blinded trial with rocuronium and sugammadex. *Br J Anaesth* 2017; 119: 435-442

- 269) Rosenberg J, Herring WJ, Blobner M, Mulier JP, Rahe-Meyer N, Woo T, Li MK, Grobara P, Assaid CA, Fennema H, Szegedi A: Deep Neuromuscular Blockade Improves Laparoscopic Surgical Conditions: A Randomized, Controlled Study. *Adv Ther* 2017; 34: 925-936
- 270) Bruintjes MHD, Krijtenburg P, Martini CH, Poyck PP, d'Ancona FCH, Huurman VAL, van der Jagt M, Langenhuijsen JF, Nijboer WN, van Laarhoven C, Dahan A, Warle MC: Efficacy of profound versus moderate neuromuscular blockade in enhancing postoperative recovery after laparoscopic donor nephrectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019; 36: 494-501
- 271) Kopman AF, Naguib M: Laparoscopic surgery and muscle relaxants: is deep block helpful? *Anesth Analg* 2015; 120: 51-58
- 272) Christie TH, Churchill-Davidson HC: The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet* 1958; 1: 776
- 273) Churchill-Davidson HC: A portable peripheral nerve-stimulator. *Anesthesiology* 1965; 26: 224-226
- 274) Churchill-Davidson HC: The d-tubocurarine dilemma. *Anesthesiology* 1965; 26: 132-133
- 275) Beemer GH, Reeves JH: An evaluation of eight peripheral nerve stimulators for monitoring neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 1988; 16: 464-472
- 276) Mylrea KC, Hameroff SR, Calkins JM, Blitt CD, Humphrey LL: Evaluation of peripheral nerve stimulators and relationship to possible errors in assessing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1984; 60: 464-466
- 277) 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
- 278) Sauer M, Stahn A, Soltesz S, Noeldge-Schomburg G, Mencke T: The influence of residual neuromuscular block on the incidence of critical respiratory events. A randomised, prospective, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 842-848
- 279) Brull SJ, Silverman DG: Visual and tactile assessment of neuromuscular fade. *Anesth Analg* 1993; 77: 352-355

- 280) Bhananker SM, Treggiari MM, Sellers BA, Cain KC, Ramaiah R, Thilen SR: Comparison of train-of-four count by anesthesia providers versus TOF-Watch(R) SX: a prospective cohort study. *Can J Anaesth* 2015; 62: 1089-1096
- 281) Greer R, Harper NJ, Pearson AJ: Neuromuscular monitoring by intensive care nurses: comparison of acceleromyography and tactile assessment. *Br J Anaesth* 1998; 80: 384-385
- 282) Shorten GD, Merk H, Sieber T: Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995; 42: 711-715
- 283) Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM: Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1168-1174
- 284) Thilen SR, Ng IC, Cain KC, Treggiari MM, Bhananker SM: Management of rocuronium neuromuscular block using a protocol for qualitative monitoring and reversal with neostigmine. *Br J Anaesth* 2018; 121: 367-377
- 285) Yu B, Ouyang B, Ge S, Luo Y, Li J, Ni D, Hu S, Xu H, Liu J, Min S, Li L, Ma Z, Xie K, Miao C, Wu X, Investigators RE-C: Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1-9
- 286) Murphy GS, Kopman AF: Neostigmine as an antagonist of residual block: best practices do not guarantee predictable results. *Br J Anaesth* 2018; 121: 335-337
- 287) 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; 109: 389-398
- 288) Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS, Gray J, Landry E, Gupta DK: Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115: 946-954
- 289) Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Kitts JB, Miller RD: The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin, and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 381-384
- 290) Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD: The effect of local surface and central cooling on adductor pollicis twitch tension during nitrous oxide/isoflurane and nitrous oxide/fentanyl anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1990; 72: 807-811

- 291) Heier T, Caldwell JE, Eriksson LI, Sessler DI, Miller RD: The effect of hypothermia on adductor pollicis twitch tension during continuous infusion of vecuronium in isoflurane-anesthetized humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 312-317
- 292) Kern SE, Johnson JO, Westenskow DR, Orr JA: An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for train-of-four measurement. *Anesth Analg* 1994; 78: 978-982
- 293) Kopman AF: A piezoelectric neuromuscular monitor. *Anesth Analg* 1994; 79: 1210-1211
- 294) 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
- 295) May O, Kirkegaard Nielsen H, Werner MU: The acceleration transducer--an assessment of its precision in comparison with a force displacement transducer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 239-243
- 296) Werner MU, Kirkegaard Nielsen H, May O, Djernes M: Assessment of neuromuscular transmission by the evoked acceleration response. An evaluation of the accuracy of the acceleration transducer in comparison with a force displacement transducer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 395-400
- 297) Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U: The Accelograph: a new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 49-52
- 298) Loan PB, Paxton LD, Mirakhur RK, Connolly FM, McCoy EP: The TOF-Guard neuromuscular transmission monitor. A comparison with the Myograph 2000. *Anaesthesia* 1995; 50: 699-702
- 299) Ueda N, Masuda Y, Muteki T, Tsuda H, Hiraki T, Harada H, Tobata H: A new neuromuscular transmission monitor (TOF Guard): the rationale behind the method and its clinical usefulness. *Masui* 1994; 43: 134-139
- 300) Dahaba AA, Rehak PH, List WF: Assessment of accelerography with the TOF-GUARD: a comparison with electromyography. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 623-629
- 301) Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Pedersen HS, Severinsen IK, Schmidt MB: New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput* 1998; 14: 19-27
- 302) Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur M, Benson J, Newmark RL, Maher CE: Comparison of the TOFscan and the TOF-Watch SX during Recovery of Neuromuscular Function. *Anesthesiology* 2018; 129: 880-888

- 303) 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; 96: 44-47
- 304) Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Acceleromyography and mechanomyography for establishing potency of neuromuscular blocking agents: a randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 449-454
- 305) Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology* 2009; 110: 1261-1270
- 306) Dubois PE, Broka SM, Joucken KL: TOF-tube. *Anesth Analg* 2000; 90: 232-233
- 307) Dubois PE, Broka SM, Jamart J, Joucken KL: TOF-tube, a new protection for acceleromyography, compared with the TOF-Guard/TOF-Watch arm board. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002; 53: 33-38
- 308) Dubois PE, De Bel M, Jamart J, Mitchell J, Gourdin M, Dransart C, d'Hollander A: Performance of acceleromyography with a short and light TOF-tube compared with mechanomyography: a clinical comparison. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 404-410
- 309) Brown GL, von Euler US: The after effects of a tetanus on mammalian muscle. *J Physiol* 1938; 93: 39-60
- 310) Ritchie JM, Wilkie DR: The effect of previous stimulation on the active state of muscle. *J Physiol* 1955; 130: 488-496
- 311) Krarup C: Enhancement and diminution of mechanical tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. *J Physiol* 1981; 311: 355-372
- 312) Lee GC, Iyengar S, Szenohradszky J, Caldwell JE, Wright PM, Brown R, Lau M, Luks A, Fisher DM: Improving the design of muscle relaxant studies. Stabilization period and tetanic recruitment. *Anesthesiology* 1997; 86: 48-54
- 313) McCoy EP, Mirakhur RK, Connolly FM, Loan PB: The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth Analg* 1995; 80: 364-367
- 314) Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG: The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 2001; 95: 403-407
- 315) Kopman AF: The Datex-Ohmeda M-NMT Module: a potentially confusing user interface. *Anesthesiology* 2006; 104: 1109-10; discussion 1110-1111

- 316) Schreiber JU, Mucha E, Fuchs-Buder T: Acceleromyography to assess neuromuscular recovery: is calibration before measurement mandatory? *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 328-331
- 317) Baillard C, Bourdieu S, Le Toumelin P, Ait Kaci F, Riou B, Cupa M, Samama CM: Assessing residual neuromuscular blockade using acceleromyography can be deceptive in postoperative awake patients. *Anesth Analg* 2004; 98: 854-857
- 318) Liang SS, Stewart PA, Phillips S: An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. *Anesth Analg* 2013; 117: 373-379
- 319) Renew JR, Hex K, Johnson P, Lovett P, Pence R: Ease of Application of Various Neuromuscular Devices for Routine Monitoring. *Anesth Analg* 2020; 132: 1421-1428
- 320) Dubois V, Fostier G, Dutrieux M, Jamart J, Collet S, de Dorlodot C, Eloy P, Dubois PE: Philips Intellivue NMT module: precision and performance improvements to meet the clinical requirements of neuromuscular block management. *J Clin Monit Comput* 2020; 34: 111-116
- 321) Colegrave N, Billard V, Motamed C, Bourgain JL: Comparison of the TOF-Scan acceleromyograph to TOF-Watch SX: Influence of calibration. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35: 223-227
- 322) Bowdle A, Bussey L, Michaelsen K, Jelacic S, Nair B, Togashi K, Hulvershorn J: A comparison of a prototype electromyograph vs. a mechanomyograph and an acceleromyograph for assessment of neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 2020; 75: 187-195
- 323) Bowdle A, Bussey L, Michaelsen K, Jelacic S, Nair B, Togashi K, Hulvershorn J: Counting train-of-four twitch response: comparison of palpation to mechanomyography, acceleromyography, and electromyography. *Br J Anaesth* 2020; 124: 712-717
- 324) Dahaba AA, Suljevic I, Xiao ZY, Wang K: Mindray 3-directional NMT Module (a new generation "Tri-axial" neuromuscular monitor) versus the Relaxometer mechanomyograph and versus the TOF-Watch SX acceleromyograph. *J Clin Monit Comput* 2019; 33: 853-862
- 325) Johnson JO, Kern SE: A piezoelectric neuromuscular monitor. In response. *Anesth Analg* 1994; 79:1210-1211
- 326) Dahaba AA, Von Klobucar F, Rehak PH, List WF: Comparison of a new piezoelectric train-of-four neuromuscular monitor, the ParaGraph, and the Relaxometer mechanomyograph. *Br J Anaesth* 1999; 82: 780-782
- 327) Dahaba AA, von Klobucar F, Rehak PH, List WF: The neuromuscular transmission module versus the relaxometer mechanomyograph for neuromuscular block monitoring. *Anesth Analg* 2002; 94: 591-596

- 328) Motamed C, Kirov K, Combes X, Duvaldestin P: Comparison between the Datex-Ohmeda M-NMT module and a force-displacement transducer for monitoring neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 467-469
- 329) Stewart PA, Freeland N, Liang S, Heller G, Phillips S: Comparison of electromyography and kinemyography during recovery from non-depolarising neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 378-384
- 330) Salminen J, van Gils M, Paloheimo M, Yli-Hankala A: Comparison of train-of-four ratios measured with Datex-Ohmeda's M-NMT MechanoSensor™ and M-NMT ElectroSensor™. *J Clin Monit Comput* 2016; 30: 295-300
- 331) Gaffar EA, Fattah SA, Atef HM, Omera MA, Abdel-Aziz MA: Kinemyography (KMG) versus Electromyography (EMG) neuromuscular monitoring in pediatric patients receiving cisatracurium during general anesthesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2013; 29: 247-253
- 332) Lee C, Katz RL, Lee AS, Glaser B: A new instrument for continuous recording of the evoked compound electromyogram in the clinical setting. *Anesth Analg* 1977; 56: 260-270
- 333) Ritchie G, Ebert JP, Jannett TC, Kissin I, Sheppard LC: A microcomputer based controller for neuromuscular block during surgery. *Ann Biomed Eng* 1985; 13: 3-15
- 334) Lam HS, Cass NM, Ng KC: Electromyographic monitoring of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1351-1357
- 335) Carter JA, Arnold R, Yate PM, Flynn PJ: Assessment of the Datex Relaxograph during anaesthesia and atracurium-induced neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1447-52
- 336) Polgar J, Johnson MA, Weightman D, Appleton D: Data on fibre size in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 19: 307-318
- 337) Harper NJ, Bradshaw EG, Healy TE: Evoked electromyographic and mechanical responses of the adductor pollicis compared during the onset of neuromuscular blockade by atracurium or alcuronium, and during antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1278-1284
- 338) Churchill-Davidson HC, Christie TH: The diagnosis of neuromuscular block in man. *Br J Anaesth* 1959; 31: 290-301
- 339) Santanen OA, Paloheimo MP: Effects of small peripheral temperature changes on the evoked baseline electromyographic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 338-342
- 340) Engbaek J, Skovgaard LT, Friis B, Kann T, Viby-Mogensen J: Monitoring of the neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 495-504

- 341) Shanks CA, Jarvis JE: Electromyographic and mechanical twitch responses following suxamethonium administration. *Anaesth Intensive Care* 1980; 8: 341-344
- 342) Pugh ND, Kay B, Healy TE: Electromyography in anaesthesia. A comparison between two methods. *Anaesthesia* 1984; 39: 574-577
- 343) Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT: Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology* 1989; 71: 391-395
- 344) Engbaek J, Skovgaard LT, Fries B, Kann T, Viby-Mogensen J: Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography (II). Evoked compound EMG area, amplitude and duration compared to mechanical twitch recording during onset and recovery of pancuronium-induced blockade in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 788-798
- 345) Kopman AF: The effect of resting muscle tension on the dose-effect relationship of d-tubocurarine: does preload influence the evoked EMG? *Anesthesiology* 1988; 69: 1003-1005
- 346) Mortier E, Moulart P, de Somer A, Rolly G: Comparison of evoked electromyography and mechanical activity during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 1988; 5: 131-141
- 347) Kosek PS, Sears DH, Rubinstein EH: Minimizing movement-induced changes in twitch response during integrated electromyography. *Anesthesiology* 1988; 69: 142-144
- 348) Wee AS, Ashley RA: Effect of thumb position on thenar compound muscle action potential field. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988; 28: 163-166
- 349) Kopman AF: The dose-effect relationship of metocurine: the integrated electromyogram of the first dorsal interosseous muscle and the mechanomyogram of the adductor pollicis compared. *Anesthesiology* 1988; 68: 604-607
- 350) 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; 49: 316-322
- 351) Hanzi P, Leibundgut D, Wessendorf R, Lauber R, Zbinden AM: Clinical validation of electromyography and acceleromyography as sensors for muscle relaxation. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 882-888
- 352) Kopman AF: The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. *Anesthesiology* 1985; 63: 208-211
- 353) Hopf HC, Maurer K: Temperature dependence of the electrical and mechanical responses of the adductor pollicis muscle in humans. *Muscle Nerve* 1990; 13: 259-262

- 354) Kopman AF, Justo MD, Mallhi MU, Abara CE, Neuman GG: The influence of changes in hand temperature on the indirectly evoked electromyogram of the first dorsal interosseous muscle. *Can J Anaesth* 1995; 42: 1090-1095
- 355) Chowdhury RH, Reaz MB, Ali MA, Bakar AA, Chellappan K, Chang TG: Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors (Basel)* 2013; 13: 12431-12466
- 356) Hyman EC, Brull SJ: Clarification: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring, Challenges and Opportunities. *Anesthesiology* 2017; 127: 730
- 357) Barry DT: Muscle sounds from evoked twitches in the hand. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 573-575
- 358) Oster G, Jaffe JS: Low frequency sounds from sustained contraction of human skeletal muscle. *Biophys J* 1980; 30: 119-127
- 359) Frangioni JV, Kwan-Gett TS, Dobrunz LE, McMahon TA: The mechanism of low-frequency sound production in muscle. *Biophys J* 1987; 51: 775-783
- 360) Bolton CF, Parkes A, Thompson TR, Clark MR, Sterne CJ: Recording sound from human skeletal muscle: technical and physiological aspects. *Muscle Nerve* 1989; 12: 126-134
- 361) Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S, Babin D, Donati F: Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 2004; 98: 377-381
- 362) Dascalu A, Geller E, Moalem Y, Manoah M, Enav S, Rudick Z: Acoustic monitoring of intraoperative neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1999; 83: 405-409
- 363) Hemmerling TM, Babin D, Donati F: Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003; 98: 359-363
- 364) Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Donati F: Simultaneous determination of neuromuscular blockade at the adducting and abducting laryngeal muscles using phonomyography. *Anesth Analg* 2004; 98: 1729-1733
- 365) Hemmerling TM, Michaud G, Deschamps S, Trager G: An external monitoring site at the neck cannot be used to measure neuromuscular blockade of the larynx. *Anesth Analg* 2005; 100: 1718-1722
- 366) Hemmerling TM, Michaud G, Babin D, Trager G, Donati F: Comparison of phonomyography with balloon pressure mechanomyography to measure contractile force at the corrugator supercilii muscle. *Can J Anaesth* 2004; 51: 116-121

- 367) Hemmerling TM, Arbeid E, Wehbe M, Cyr S, Taddei R, Zaouter C: Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2013; 110: 1031-1039
- 368) Wehbe M, Arbeid E, Cyr S, Mathieu PA, Taddei R, Morse J, Hemmerling TM: A technical description of a novel pharmacological anesthesia robot. *J Clin Monit Comput* 2014; 28: 27-34
- 369) Dahaba AA, Bornemann H, Holst B, Wilfinger G, Metzler H: Comparison of a new neuromuscular transmission monitor compressomyograph with mechanomyograph. *Br J Anaesth* 2008; 100: 344-350
- 370) Veiga Ruiz G, Garcia Cayuela J, Orozco Montes J, Parreno Caparros M, Garcia Rojo B, Aguayo Albasini JL: Monitoring intraoperative neuromuscular blockade and blood pressure with one device (TOF-Cuff): A comparative study with mechanomyography and invasive blood pressure. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017; 64: 560-567
- 371) Rodiera J, Serradell A, Alvarez-Gomez JA, Aliaga L: The cuff method: a pilot study of a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1552-1558
- 372) Sfeir Machado E, Keli-Barcelos G, Dupuis-Lozeron E, Tramer MR, Czarnetzki C: Assessment of spontaneous neuromuscular recovery: A comparison of the TOF-Cuff((R)) with the TOF Watch SX((R)). *Acta Anaesthesiol Scand* 2020; 64: 173-179
- 373) Krijtenburg P, Honing G, Martini C, Olofsen E, van Elst HJ, Scheffer GJ, Dahan A, Keijzer C, Boon M: Comparison of the TOF-Cuff((R)) monitor with electromyography and acceleromyography during recovery from neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2019; 122: e22-e24
- 374) Murphy GS, Brull SJ: Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111: 120-128
- 375) Ali HH, Kitz RJ: Evaluation of recovery from nondepolarizing neuromuscular block, using a digital neuromuscular transmission analyzer: preliminary report. *Anesth Analg* 1973; 52: 740-755
- 376) Bevan DR, Donati F, Kopman AF: Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805
- 377) Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A: Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 710-715

- 378) Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman 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; 100: 1119-1124
- 379) Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302-316
- 380) 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; 107: 130-137
- 381) 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; 98: 193-200
- 382) Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993; 78: 693-699
- 383) Eriksson LI: Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 520-523
- 384) Wyon N, Joensen H, Yamamoto Y, Lindahl SG, Eriksson LI: Carotid body chemoreceptor function is impaired by vecuronium during hypoxia. *Anesthesiology* 1998; 89: 1471-1479
- 385) Igarashi A, Amagasa S, Horikawa H, Shirahata M: Vecuronium directly inhibits hypoxic neurotransmission of the rat carotid body. *Anesth Analg* 2002; 94: 117-122
- 386) Christensson E, Ebberyd A, Hårdemark Cedborg A, Lodenius Å, Österlund Modalen Å, Franklin KA, Eriksson LI, Jonsson Fagerlund M: Hypoxic ventilatory response after rocuronium-induced partial neuromuscular blockade in men with obstructive sleep apnoea. *Anaesthesia* 2020; 75: 338-347
- 387) Broens SJL, Boon M, Martini CH, Niesters M, van Velzen M, Aarts L, Dahan A: Reversal of Partial Neuromuscular Block and the Ventilatory Response to Hypoxia: A Randomized Controlled Trial in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2019; 131: 467-476
- 388) Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, Jalaja KR, Ramachandra K, Parameshwara G: Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2012; 117: 1234-1244
- 389) Fu S, Lin W, Zhao X, Ge S, Xue Z: Quantitative Relationships between Pulmonary Function and Residual Neuromuscular Blockade. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 9491750

- 390) Eikermann M, Groeben H, Bünten B, Peters J: Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest* 2005; 127: 1703-1709
- 391) Beecher HK, Todd DP: A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg* 1954; 140: 2-35
- 392) Harrison GG: Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967--1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-1046
- 393) Lunn JN, Hunter AR, Scott DB: Anaesthesia-related surgical mortality. *Anaesthesia* 1983; 38: 1090-1096
- 394) Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G: Complications associated with anaesthesia - a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 336-344
- 395) Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102: 257-268
- 396) Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas-Boas F, Kyle B: Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth* 2013; 57: 46-51
- 397) Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek 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; 41: 1095-1103
- 398) Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C: Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 812-818
- 399) Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, Meistelman C, Hunter JM, Ulm K, Blobner M: Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 129-140
- 400) de Boer HD, Brull SJ, Naguib M, Murphy GS, Kopman AF: Neuromuscular monitoring and reversal: responses to the POPULAR study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: e4
- 401) Fuchs-Buder T: Neuromuscular monitoring and reversal: responses to the POPULAR study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: e3
- 402) Plaud B, Gayat E, Nicolas P: Neuromuscular monitoring and reversal: responses to the POPULAR study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: e5

- 403) Fagerlund MJ, Fink H, Baumüller E, Ulm K, Hollmann MW, Meistelman C, Hunter J, Leva B, Damster S, Eriksson LI, Blobner M: Postanaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants in Europe: Study protocol of the POPULAR study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 381-383
- 404) Bevan DR, Smith CE, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69: 272-276
- 405) Andersen BN, Madsen JV, Schurizek BA, Juhl B: Residual curarisation: a comparative study of atracurium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 79-81
- 406) Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC: Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312-318
- 407) Bevan DR, Kahwaji R, Ansermino JM, Reimer E, Smith MF, O'Connor GA, Bevan JC: Residual block after mivacurium with or without edrophonium reversal in adults and children. *Anesthesiology* 1996; 84: 362-367
- 408) Cammu GV, Smet V, De Jongh K, Vandeput D: A prospective, observational study comparing postoperative residual curarisation and early adverse respiratory events in patients reversed with neostigmine or sugammadex or after apparent spontaneous recovery. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 999-1006
- 409) Brull SJ, Murphy GS: Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111: 129-140
- 410) 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; 84: 394-395
- 411) Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM: Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622-626
- 412) Todd MM, Hindman BJ, King BJ: The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg* 2014; 119: 323-331
- 413) Todd MM, Hindman BJ: The Implementation of Quantitative Electromyographic Neuromuscular Monitoring in an Academic Anesthesia Department: Follow-Up Observations. *Anesth Analg* 2015; 121: 836-838
- 414) Milne JJ, Ong CS, Ong JS, Cheung KC, Schauer AA, Buttar SB, Ledowski T: The influence of introducing unrestricted access to sugammadex and quantitative neuromuscular monitors on the incidence of residual neuromuscular block at a tertiary teaching hospital. An audit of 'real-life'. *Anaesth Intensive Care* 2016; 44: 784

- 415) McGill N, Yoon M: A quality improvement program involving protocolised reversal from neuromuscular block. *Anaesthesia* 2017; 72: 1152-1153
- 416) Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M: The use of neuromuscular monitoring in Germany. *Anaesthesist* 2003; 52: 522-526
- 417) Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA: Does evidence lead to a change in clinical practice? Danish anaesthetists' and nurse anesthetists' clinical practice and knowledge of postoperative residual curarization. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3878-3882
- 418) Soderstrom CM, Eskildsen KZ, Gatke MR, Staehr-Rye AK: Objective neuromuscular monitoring of neuromuscular blockade in Denmark: an online-based survey of current practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 619-626
- 419) Grayling M, Sweeney BP: Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62: 806-809
- 420) Di Marco P, Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Reale C, Pietropaoli P: Knowledge of residual curarization: an Italian survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 307-312
- 421) Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Pietropaoli P, Reale C, Di Marco P: Neuromuscular block in Italy: a survey of current management. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 767-773
- 422) Chacko CJ, Haldar M: Survey on neuromuscular management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32: 122
- 423) Solis A, Cherradi N, Beloucif S, Baillard C: A survey of neuromuscular relaxant use from anaesthesiology residents in training. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 896-899
- 424) Phillips S, Stewart PA, Bilgin AB: A survey of the management of neuromuscular blockade monitoring in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 374-379
- 425) Brull SJ, Prielipp RC: Neuromuscular monitoring and the cost of antagonism: when will we learn? *Anaesthesia* 2017; 72: 1557-1558
- 426) Kazuma S, Wakasugi K, Hagiwara H, Yamakage M: Comparative Study of TOF-Cuff, a New Neuromuscular Blockade Monitor, and TOF-Watch, an Acceleromyography. *Anesth Analg* 2019; 129: e16-e19
- 427) Eriksson LI: Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003; 98: 1037-1039
- 428) El-Orbany M: Objective monitoring of neuromuscular block should become the standard of care. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 837

- 429) Kopman AF: Managing neuromuscular block: where are the guidelines? *Anesth Analg* 2010; 111: 9-10
- 430) Bede A HP, Nagy L, Ökrös I, Újhelyi E.: Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanácsa, A Perioperatív betegbiztonság irányelve az anesztéziában 2018. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2019; 49: 10-16
- 431) Indications of neuromuscular blockade in anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000; 19 Suppl 2: 352s-355s
- 432) Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, Love NJ, Misra U, Morris C, Nathanson MH, Rodney GE, Verma R, Pandit JJ: Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2016; 71: 85-93
- 433) Dobson G, Chow L, Filteau L, Flexman A, Hurdle H, Kurrek M, Milkovich R, Perrault MA, Sparrow K, Swart PA, Wong M: Guidelines to the Practice of Anesthesia - Revised Edition 2020. *Can J Anaesth* 2020; 67: 64-99
- 434) Schulz KF, Grimes DA: Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002; 359: 515-519
- 435) Hammer O, Harper D, Ryan P: PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica* 2001; 4: 1-9
- 436) Nemes R, Diószeghy B, Pongrácz A, Tassonyi E, Fülesdi B: Performance assesement of a new electromyography-based neuromuscular monitor and subjective discomfort in unmedicated volunteers. *J Anesth Clin Res* 2018; 9: 1-8
- 437) Nemes R, Nagy G, Murphy GS, Logvinov, II, Fülesdi B, Renew JR: Awake Volunteer Pain Scores During Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg* 2020; 130: 941-948
- 438) Renew JR LI, Nemes R: Comparative investigation of acceleromyography-based IntelliVue NMT and electromyography-based TetraGraph quantitative neuromuscular monitors: a pilot study. *Anesth Analg* 2018; 126: 1-795
- 439) Dunworth BA, Sandberg WS, Morrison S, Lutz C, Wanderer JP, O'Donnell JM: Implementation of Acceleromyography to Increase Use of Quantitative Neuromuscular Blockade Monitoring: A Quality Improvement Project. *AANA J* 2018; 86: 269-277
- 440) Olofsen E, Dahan A, Borsboom G, Drummond G: Improvements in the application and reporting of advanced Bland-Altman methods of comparison. *J Clin Monit Comput* 2015; 29: 127-39
- 441) Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310

- 442) Bland JM, Altman DG: Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 135-160
- 443) Bland JM, Altman DG: Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 2007; 17: 571-582
- 444) Murphy GS: Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg* 2018; 126: 464-468
- 445) R Core Team (2020), pp R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- 446) Renew JR, Hernandez-Torres V, Logvinov I, Nemes R, Nagy G, Li Z, Watt L, Murphy GS: Comparison of the TetraGraph and TOFscan for monitoring recovery from neuromuscular blockade in the post anesthesia care unit. *J Clin Anesth.* 2021; 71: 110234
- 447) Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DG: Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 38: 164-168.
- 448) Berger JJ, Gravenstein JS, Munson ES: Electrode polarity and peripheral nerve stimulation. *Anesthesiology* 1982; 56: 402-404
- 449) Alon G, Kantor G, Ho HS: Effects of electrode size on basic excitatory responses and on selected stimulus parameters. *J Orthop Sports Phys Ther* 1994; 20: 29-35
- 450) Lyons GM, Leane GE, Clarke-Moloney M, O'Brien JV, Grace PA: An investigation of the effect of electrode size and electrode location on comfort during stimulation of the gastrocnemius muscle. *Med Eng Phys* 2004; 26: 873-878
- 451) Forrester B, Petrofsky J: Effect of Electrode Size, Shape, and Placement During Electrical Stimulation. *J Appl Res* 2004; 4: 346-354
- 452) Verhoeven K, van Dijk JG: Decreasing pain in electrical nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 972-978
- 453) Claudius C, Viby-Mogensen J: Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008; 108: 1117-1140
- 454) Harper NJ, Martlew R, Strang T, Wallace M: Monitoring neuromuscular block by acceleromyography: comparison of the Mini-Accelograph with the Myograph 2000. *Br J Anaesth* 1994; 72: 411-414
- 455) Stouffs A, Ibsen A, Jamart J, Dubois V, Dubois PE: Philips Intellivue NMT module: variability of initial measurements. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 965-966
- 456) Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Arm-to-arm variation when evaluating neuromuscular block: an analysis of the precision and the bias and agreement between arms when using mechanomyography or acceleromyography. *Br J Anaesth* 2010; 105: 310-317

- 457) Raval AD, Uyei J, Karabis A, Bash LD, Brull SJ: Incidence of residual neuromuscular blockade and use of neuromuscular blocking agents with or without antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2020; 64: 109818

9.2. A PhD DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLÁLÓ KÖZLEMÉNYEK



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/310/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Nemes Réka
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Nemes, R.**, Nagy, G., Murphy, G. S., Logvinov, I. I., Fülesdi, B., Renew, J. R.: Awake Volunteer Pain Scores During Neuromuscular Monitoring.
Anesth. Analg. 130 (4), 941-948, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004326>
IF: 4.305 (2019)
2. Pongrácz, A., **Nemes, R.**, Breazu, C., Asztalos, L., Mitre, I., Tassonyi, E., Fülesdi, B., Mitre, C.: International survey of neuromuscular monitoring in two European countries: a questionnaire study among Hungarian and Romanian anaesthesiologists.
Rom. J. Anaesth. Intensive. Care. 26 (1), 45-51, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/rjaic-2019-0007>
3. **Nemes, R.**, Fülesdi, B., Pongrácz, A., Asztalos, L., Szabó-Maák, Z., Lengyel, S., Tassonyi, E.: Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: a partially randomised placebo controlled trial.
Eur. J. Anaesth. 34 (9), 609-616, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000585>
IF: 3.958
4. Fuchs-Buder, T., **Nemes, R.**, Schmartz, D.: Residual neuromuscular blockade.
Curr Opin Anaesthesiol. 29 (6), 662-667, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000395>
IF: 2.369





További közlemények

5. Renew, J. R., Hernandez-Torres, V., Logvinov, I. I., **Nemes, R.**, Nagy, G., Li, Z., Watt, L., Murphy, G. S.: Comparison of the TetraGraph and TOFscan for monitoring recovery from neuromuscular blockade in the Post Anesthesia Care Unit.
J. Clin. Anesth. 71, 1-6, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110234>.
IF: 6.039 (2019)
6. **Nemes, R.**, Renew, J. R.: Clinical Practice Guideline for the Management of Neuromuscular Blockade: what Are the Recommendations in the USA and Other Countries?
Curr. Anesthesiol. Rep. 10, 90-98, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00389-3>
7. **Nemes, R.**, Renew, J. R., Brull, S. J.: Physiology of neuromuscular transmission.
In: Faust's Anesthesiology Review, 5th Edition. Ed.: Terrence L. Trentman, Brantley D. Gaitan, Bhargavi Gali, Rebecca L. Johnson, Jeffrey T. Mueller, Steven H. Rose, Toby N. Weingarten, Elsevier, Philadelphia, 91-94, 2020.
8. **Nemes, R.**, Renew, J. R., Brull, S. J.: Reversal Agents of neuromuscular block.
In: Faust's Anesthesiology Review, 5th Edition. Ed.: Terrence L. Trentman, Brantley D. Gaitan, Bhargavi Gali, Rebecca L. Johnson, Jeffrey T. Mueller, Steven H. Rose, Toby N. Weingarten, Elsevier, Philadelphia, 179-183, 2020.
9. Renew, J. R., **Nemes, R.**, Cammu, G., Van de Velde, M., Brull, S. J., Naguib, M.: Belgian anesthesiologists' overconfidence in their perceived understanding of neuromuscular blockade management.
Acta Anaesthesiol Belg. 70, 161-165, 2019.
10. **Nemes, R.**, Diószeghy, B., Pongrácz, A., Tassonyi, E., Fülesdi, B.: Performance Assessment of a New Electromyography-based Neuromuscular Monitor and Subjective Discomfort in Unmedicated Volunteers.
J Anesth Clin Res. 9 (8), 1-8, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6148.1000848>
11. Iwasaki, H., **Nemes, R.**, Brull, S. J., Renew, J. R.: Quantitative Neuromuscular Monitoring: current Devices, New Technological Advances, and Use in Clinical Practice.
Curr. Anesthesiol. Rep. 8 (1), 1-11, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s40140-018-0261-x>





12. Tassonyi, E., Asztalos, L., Szabó-Maák, Z., **Nemes, R.**, Pongrácz, A., Lengyel, S., Fülesdi, B.:
Reversal of Deep Pipecuronium-Induced Neuromuscular Block With Moderate Versus
Standard Dose of Sugammadex: a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial.
Anesth. Analg. 127 (6), 1344-1350, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.00000000000003719>
IF: 3.489
13. Asztalos, L., Szabó-Maák, Z., Gajdos, A., **Nemes, R.**, Pongrácz, A., Lengyel, S., Fülesdi, B.,
Tassonyi, E.: Reversal of Vecuronium-induced Neuromuscular Blockade with Low-dose
Sugammadex at Train-of-four Count of Four: a Randomized Controlled Trial.
Anesthesiology. 127 (3), 441-449, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001744>
IF: 6.523
14. **Nemes, R.**, Berhész, M., Sárkány, P.: Carotis-endarterektómia miatt kialakuló stroke.
In: Anesztéziai szövődmények megelőzése és kezelése. Szerk.: Bogár L, Medicina
Könyvkiadó Zrt., Budapest, 373-379, 2016.
15. **Nemes, R.**, Füle, Z., László, I., Sárkány, P., Fekete, K., Mechler, F., Fülesdi, B.: Assessment of
severity and time course of critical illness neuropathy in septic patients: a prospective
observational study.
Ideggyogy. Szle. 68 (1-2), 30-36, 2015.
IF: 0.376
16. Tassonyi, E., Pongrácz, A., **Nemes, R.**, Asztalos, L., Lengyel, S., Fülesdi, B.: Reversal of
Pipecuronium-Induced Moderate Neuromuscular Block with Sugammadex in the Presence of
a Sevoflurane Anesthetic.
Anesth. Analg. 121 (2), 373-380, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000766>
IF: 3.827
17. **Nemes, R.**, Molnár, L., Füle, Z., Fekete, K., Berhész, M., Fülesdi, B.: Critical illness associated
neuromuscular disorders: keep them in mind.
Ideggyogy. Szle. 67 (1-2), 1-12, 2014.
IF: 0.386
18. Sárkány, P., Lengyel, S., **Nemes, R.**, Orosz, L., Páll, D., Molnár, C., Fülesdi, B.: Laparoszko-
p cholecystectomy során alkalmazott CO₂-insuffláció kardiovaszkuláris hatásainak non-
invazív monitorozása pulzushullám analízissel.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 44 (4), 162-168, 2014.





19. Sárkány, P., Lengyel, S., **Nemes, R.**, Orosz, L., Páll, D., Molnár, C., Fülesdi, B.: Non-invasive pulse wave analysis for monitoring the cardiovascular effects of CO₂ pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy- a prospective case-series study.
BMC Anesthesiol. 14 (98), 1-7, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-98>
IF: 1.375
20. Molnár, L., Simon, É., **Nemes, R.**, Fülesdi, B., Molnár, C.: Postcraniotomy headache.
J. Anesth. 28 (1), 102-111, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-013-1671-z>
IF: 1.176
21. Pongrácz, A., Szatmári, S., **Nemes, R.**, Fülesdi, B., Tassonyi, E.: Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation.
Anesthesiology. 119 (1), 36-42, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297ce95>
IF: 6.168
22. Sárkány, P., Tassonyi, E., **Nemes, R.**, Timkó, A., Pongrácz, A., Fülesdi, B.: Testing rocuronium-induced neuromuscular blockade at the stapedius muscle using stapedius reflex measurements.
Acta Physiol. Hung. 98 (4), 472-479, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.98.2011.4.11>
IF: 0.821
23. **Nemes, R.**, Sárkány, P., Berhész, M., Varga, Z., Fülesdi, B.: Regionális és általános anesztézia carotis endarterectomia során: tapasztalatok és a magyar betegpopuláció sajátosságai a GALA tanulmány tükrében.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 40 (3), 137-145, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 40,812

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):

10,632

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudomány-metriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.05.18.



10. TÁRGYSZAVAK

Posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk, neuromuszkuláris farmakológia, neuromuszkuláris monitorozás, akceleromiográfia, elektromiográfia, betegbiztonság, verbális numerikus pontozó skála, Bland-Altman analízis

Keywords:

postoperative residual neuromuscular blockade, neuromuscular pharmacology, neuromuscular monitoring, acceleromyography, electromyography, patient safety, verbal numerical rating scale, Bland-Altman analysis

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Fülesdi Bélának bizalmáért, támogatásáért és a munkámhoz nyújtott rengeteg segítségéért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Tassonyi Edömérnek, akinek a több évtizedes tapasztalata hatalmas segítséget jelentett a vizsgálatok tervezésekor és a közlemények írásakor.

Hálás köszönettel tartozom Sorin J. Brull professzor úrnak, minden atyai támogatásáért, iránymutatásáért, bátorításáért és mert lehetővé tette, hogy fél évet a Mayo Klinikán tölthettem és ezzel rengeteg élményt és tapasztalatot szereztem.

Köszönettel tartozom a Magyar Fulbright Bizottságnak, amiért lehetővé tették, hogy fél évet az Amerikai Egyesült Államokban töltssek a Mayo Klinikán a Visiting Student Researcher program révén, ami mérföldkőnek számított a készülék fejlesztés szempontjából.

Köszönöm Dave Hamptonnak és Martyn Graynek a közös munkát.

Köszönöm Dr. Lengyel Szabolcsnak a statisztikai elemzésekhez nyújtott rengeteg segítségét.

Nagyon köszönöm dr. Pongrácz Adriennek, dr. Asztalos Lászlónak, dr. Nagy Györgynek és dr. J. Ross Renew-nak a vizsgálatokban nyújtott segítségüket, és támogatásukat a mindennapokban barátként és kollégaként.

Köszönöm Igbonu-Nagy Erzsébetnek a vizsgálatok engedélyeztetéséhez nyújtott sok segítséget.

Köszönöm aneszteziológus kollégáimnak, hogy közreműködtek a vizsgálatok elvégzésében.

Külön szeretnék köszönetet mondani az aneszteziológus asszisztenseknek, akik segítségével a munka elvégezhetetlen lett volna.

Köszönetemet fejezem ki a Sebészeti Intézet dolgozóinak, a türelmükért, és hogy lehetővé tették számunkra a tanulmányhoz szükséges vizsgálatok elvégzését.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a türelmüket, a támogatásukat, és a sok biztatást, amit az évek alatt tőlük kaptam.

12. FÜGGELÉK (AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK)