

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

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

dr. Nemes Réka

Témavezető: Dr. Fülesdi Béla



DEBRECENI EGYETEM  
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2021

**A POSZTOPERATÍV REZIDUÁLIS NEUROMUSZKULÁRIS BLOKK  
ELŐFORDULÁSA A KÖZÉP-EURÓPAI RÉGIÓBAN ÉS MEGELŐZÉSÉRE TETT  
LÉPÉSEK EGY ÚJ ELEKTROMIOGRÁFIÁS-ALAPÚ NEUORMUSZKULÁRIS  
MONITOR FEJLESZTÉSÉN KERESZTÜL**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: dr. Nemes Réka, aneszteziológus szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolájának keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD  
Dr. Pál Balázs, PhD

A doktori szigorlat időpontja (online formában): 2021. július 19. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora  
Dr. Boczán Judit, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora  
Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD  
Dr. Pál Balázs, PhD  
Dr. Boczán Judit, PhD

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2021. július 19. 13:00 óra

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben részt kíván venni, úgy jelezze a [nemes.reka@med.unideb.hu](mailto:nemes.reka@med.unideb.hu) e-mail címre küldött üzenetben a vitát megelőző nap (2021. július 18.) 16 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

## 1. BEVEZETÉS

Az 1940-es évek óta szerepelnek az izomrelaxánsok az aneszteziológiai eszköztárban. 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 blockade) a betegek 10-70%-nál megfigyelhető és egyre több bizonyíték áll rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy kedvezőtlenül befolyásolja a műtéti kimenetelt. Nem kellő körütekintés mellett a közepes hatástamú izomrelaxánsok használata emeli légúti szövödmények és végső soron a kórházi mortalitás előfordulását olyan betegekkel összehasonlítva, akiknél a műtét során nem volt szükség izomrelaxációra. A jelenség világméretűnek mondható. Többen vizsgálták már a lehetséges okait és számos szakértő fogalmazott meg ajánlásokat a probléma kezelésével kapcsolatban, 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. CÉLKITŰZÉSEK

### 2.1. Felfüggesztési stratégiák hatása a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokádnak előfordulására rocuroniummal létrehozott izomrelaxációt követően neuromuszkuláris monitorozás hiányában

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 egy prospektív, részben randomizált, kettős vak, placebo kontrollált elrendezésben.

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 őrzőbe érkezéskor. A másodlagos végpont a mentőgyógyszerelésre szoruló betegek arányának megállapítása volt.

### 2.2. Neuromuszkuláris monitorozási szokások felmérése a román és magyar aneszteziológusok körében

Vizsgálatunkat 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, melyek fejlesztésével a későbbiekben javíthatók lesznek az aneszteziológiai mutatók. Annak érdekében,

hogy eredményeinket összevethessük korábbi felmérések tapasztalataival, a korábbiakhoz hasonló kérdéssort állítottunk össze.

### **2.3. 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. 2013-tól kapcsolódtunk be egy új elektromiográfiás-elvű, felhasználóbarát neuromuszkuláris monitor fejlesztésébe. 2014 óta több vizsgálatot végeztünk a készülék fejlesztése és a mérési eredmények validálása érdekében és jelenleg is folytatjuk a fejlesztési munkát. Dolgozatomban a fejlesztés folyamatába szeretnék bepillantást engedni.

#### ***2.3.1. 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.

#### ***2.3.2. Egy új elektromiográfiás-alapú neuromuszkuláris monitor első prototípusának tesztelése egészséges önkéntesekben***

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

#### ***2.3.3. A neuromuszkuláris monitorozás kellemetlenségének felmérése éber önkéntesekben***

A második, nagy esetszámú ( $n=135$ ) önkéntes vizsgálatunk 2017-2018-ban zajlott 3 klinikai centrum részvételével. A vizsgálatban a TetraGraph egy későbbi prototípusát vetettük górcső alá és hasonlítottuk az akceleromiográfiás-elvű TOF-Watch monitorhoz. Ez a prototípus két szempontból mutatott jelentős eltérést az előzőkhez képest. Egyrészt a software jelentős fejlesztéseken ment át az évek során, másrészt ez a prototípus már saját elektróda sort (TetraSens) használt az ideg ingerléshez és az izom akciós potenciálok méréséhez.

Az önkéntes vizsgálat elsődleges célja a TetraSens elektródát 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

elektrodáinak felülete kb. kétszerese a standard EKG elektrodákénak. Emellett az ingerlő elektrodák elnyújtott formájúak. Feltételezésünk az volt, hogy a nagyobb felszínnek és módosított alaknak köszönhetően a TetraSens elektrodán keresztül kiváltott idegingerlés jobban eloszlik a bőrben és a szubkután szövetekben, ezáltal kisebb kellemetlenséget vált ki, mint a hagyományos EKG elektrodákkal 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.

#### ***2.3.4. 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.

#### ***2.3.5. Az akceleromiográfiás-elvű TOF-Watch SX és az elektromiográfiás-elvű TetraGraph neuromuszkuláris monitorok klinikai összehasonlító 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 hozzákaptuk a TetraGraph monitort. A TOF-Watch SX által leadott idegingerlés 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.

### **3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

#### **3.1. Felfüggesztési stratégiák hatása a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokádfőfordulására 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, 2013.04.22.) és az EUDRACT regisztrációt követően (2013-001965-17) 2013. októberében indítottuk és 2016. decemberéig folytattuk. A vizsgálatba összesen 128 beteget vontunk be.

A neuromuszkuláris monitorozás akceleromiográfiás-eltű TOF-Watch SX (Organon, Dublin, Írország) objektív neuromuszkuláris monitorral történt. A monitorozást egy független aneszteziológus végezte, aki nem vett részt a betegellátásban. Az anesztézia indukcióját követően kalibráltuk a monitort és TOF monitorozást indítottuk. 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 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 szert van szükség, a felfüggesztő szert tartalmazó fecskendő a kutató aneszteziológus készítette el előzetes randomizáció alapján. A betegért felelős aneszteziológus nem ismerte a fecskendő tartalmát. A randomizáció alapján a felfüggesztő szert tartalmazó fecskendő az alábbiakat tartalmazhatta: a) 2 mg/kg sugammadex 15 ml 0,9%-os NaCl oldatban, b) 0,05 mg/kg neostigmin + 0,015 mg/kg atropin 15 ml 0,9%-os NaCl oldatban, c) 15 ml 0,9%-os NaCl oldat (placebó).

Azok a betegek, akiknél a felelős aneszteziológus úgy döntött, hogy nem szükséges felfüggesztő szert 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 O<sub>2</sub> 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. 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.

### **Vizsgálati végpontok:**

A vizsgálat elsődleges végpontja a 0,9-es normalizált TOF arány incidenciája volt a posztoperatív őrzőbe érkezéskor. A vizsgálat másodlagos végpontja a mentő gyógyszer adásra szoruló betegek aránya volt az egyes vizsgálati csoportokban. Ez abban az esetben történt, ha az extubálást követően bármikor a nTOFR<0,9 volt és PORNB klinikai jelei nyilvánvalók voltak (a beteg izomgyengeéget panaszol, SpO<sub>2</sub> <95%). Mindezek mellett vizsgáltuk a nTOFR értékek alakulását a vizsgálat egész ideje alatt.

### **Esetszám kalkuláció:**

Feltételeztük, hogy a PORNB előfordulása a spontán visszatérést mutató csoportban 40% lesz, míg a felfüggesztőszert kapott csoportban 10%. 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  $\alpha$  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).

### **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  $\chi^2$ -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) statisztikai programcsomagokat használtuk az adatelemzéshez.

### 3.2. 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 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 linkjével e-mailben juttattuk el a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság és a Román Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság tagjainak.

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Becslése szerint az Ön intézményében milyen gyakorisággal fordul elő posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk?                                                                                                                                |                                                                                                                                                              |
| A) <1%<br>B) 1-5%<br>C) 6-20%<br>D) >20%                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                              |
| 2. Ön milyen gyakran monitorozza a neuromuszkuláris funkciót azon betegeknél, akik a műtét során izomrelaxánst kapnak?                                                                                                                                  |                                                                                                                                                              |
| A) Soha<br>B) Ritkán (1-10%)<br>C) Néha (11-30%)<br>D) Gyakran (31-60%)<br>E) Rendszeresen (61-90%)<br>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<br>B) Igen, 2 műtőre jut egy készülék<br>C) Igen, 3 vagy több műtőre jut egy készülék<br>D) Nem érhető el egyik műtőben sem |
| Hagyományos (kvalitatív) monitor                                                                                                                                                                                                                        | A) Igen, elérhető minden műtőben<br>B) Igen, 2 műtőre jut egy készülék<br>C) Igen, 3 vagy több műtőre jut egy készülék<br>D) Nem érhető el egyik műtőben sem |
| Mindkét eszköz elérhető                                                                                                                                                                                                                                 | A) Igen, elérhető minden műtőben<br>B) Igen, 2 műtőre jut egy készülék<br>C) Igen, 3 vagy több műtőre jut egy készülék<br>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<br>B) Egyetértek<br>C) Nincs véleményem<br>D) Nem értek egyet<br>D) Egyáltalán nem értek egyet        |
| A klinikai jelek sokszor megbízhatóak, csak bizonyos esetekben (nagy rizikójúbetegnél) szükséges monitorozni a relaxáció fokát.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A) Erősen egyetértek<br>B) Egyetértek<br>C) Nincs véleményem<br>D) Nem értek egyet<br>D) Egyáltalán nem értek egyet        |
| A klinikai jelek egyáltalán nem alkalmasak a maradék izomrelaxáció kizárására. TOF-monitor használata kell mindenképpen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | A) Erősen egyetértek<br>B) Egyetértek<br>C) Nincs véleményem<br>D) Nem értek egyet<br>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%<br>B) 26-50%<br>C) 51-75%<br>D) 76-95%<br>E) Mindig adok felfüggesztőszert<br>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<br>A beadott nem-depolarizáló izomrelaxáns hatástartama<br>A nem-depolarizáló izomrelaxáns utolsó dózisának beadásától eltelt idő<br>A nem-depolarizáló izomrelaxáns ismétlődő dózisainak alkalmazása<br>A hagyományos idegstimulátor használatával nem észlelhető fáradás<br>TOFR $\geq 0,9$ kvantitatív monitorozással<br>A beteg képes emelni és megtartani a fejét $>5$ másodpercig<br>A betegnek megfelelő a légzési térfogata<br>Egyéb tényezők: | Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>Igen – Nem<br>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<br>B) 3-5 perc<br>C) 6-10 perc<br>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<br>B) Egyetértek<br>C) Nincs véleményem<br>D) Nem értek egyet<br>D) Egyáltalán nem értek egyet        |
| A maradék izomrelaxáció jelentőségét erősen túlbecsülik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | A) Erősen egyetértek<br>B) Egyetértek                                                                                      |

|                                                                                                                                                                      |            |                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Az a fokú maradék izomrelaxáció, ami klinikai jelek alapján nem felismerhető, nem is veszélyes.                                                                      |            | C) Nincs véleményem<br>D) Nem értek egyet<br>D) Egyáltalán nem értek egyet                                          |
| 9. Mi a véleménye a TOF-monitorozásról?                                                                                                                              |            | A) Erősen egyetértek<br>B) Egyetértek<br>C) Nincs véleményem<br>D) Nem értek egyet<br>D) Egyáltalán nem értek egyet |
| 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<br>B) Szakorvosjelölt<br>C) 1-5 éve szakorvos<br>D) 6-10 éve szakorvos<br>E) >10 éve szakorvos<br><br>A) Klinika<br>B) Megyei kórház<br>C) Városi kórház |            |                                                                                                                     |

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.  $\chi^2$ -tesztet használtunk a felfüggesztési és monitorozási szokások összehasonlítására a kevesebb és nagyobb tapasztalattal rendelkező kollégák között.

### 3.3. Egy új elektromiográfiás-alapú neuromuszkuláris monitorozás fejlesztése

#### 3.3.1. 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).

A bőr zsírtalanítását követően az ingerlő EKG elektródákat a n. ulnaris lefutásának megfelelően helyeztük fel, a regisztráló elektróda a m. abductor digiti minimi (mADM) izomhasa fölé, a referencia elektróda pedig a kisujj első interphalangealis ízülete fölé került. 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 elektrokauter 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).

### ***3.3.2. 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.

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 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 (mAP) izomhasának és tapadásának és 2 a m. abductor digiti minimi (mADM) 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 minimiról és a m. adductor pollicisről elvezetett CMAP-kat. 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-összehúzódás 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.

A vizsgálat tájékoztató, deskriptív jellege miatt nem történt esetszám kalkuláció. Normális eloszlású, folyamatos változók esetében parametrikus tesztekkel végeztünk (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  $\chi^2$ -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.

### ***3.3.3. 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). A vizsgálatban összesen 135 klinikai dolgozó vett részt a három klinikai centrumból, centrumonként 45.

### **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 mm<sup>2</sup>. A készülék piezoelektromos érzékelőjét hand adapter (Organon BV, Boxtter, Hollandia) előterhelőn keresztül rögzítettük a hüvelykujj palmáris felszínéhez.

### **A TetraGraph készülék beállítása**

A TetraGraph készülék a vizsgálat idején nem rendelkezett FDA engedéllyel, csak CE jelzéssel. A vizsgálathoz használt készülék hardware-e és software-e megegyezett az Európában kereskedelmi forgalomba hozott készülékével. A TetraGraph nem EKG elektródákat használ az idegingerlésre, hanem a gyártó külön elektródasort fejlesztettek 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 az EKG elektródákhoz hasonlóan ezüst kloridot tartalmaznak a bőr ellenállás csökkentésére. Az érzékelő elektródák felszíne kb. kétszerese a hagyományos EKG elektródákénak (228,5 mm<sup>2</sup>). 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.

### **A vizsgálat menete**

Az ingerlések során a készülékek és az alkalmazott áramerősségek sorrendje véletlenszerű volt. 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.

### **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.

### ***3.3.4. 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. 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.

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.

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 dóziséű 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 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 összehasonlításának vizsgálata Bland-Altman analízissel történt.

### ***3.3.5. 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. Előzetes esetszám kalkulációt követően 50 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik elektív műtétéhez izomrelaxációra volt szükség.

A két készüléket a beteg ugyanazon karjára tettük fel, mely egyébként is hozzáférhető volt a műtét során.

A TetraGraph neuromuszkuláris monitor a vizsgálathoz módosított protokollal volt ellátva. A módosítás annyiból állt, hogy a készülék saját ingerlő funkcióját kiiktatták, az érzékelés idejét (azt az időablakot, amikor a készülék az izom akciós potenciálokat megpróbálja megmérni) pedig a TOF-Watch SX készülékkel végzett ingerléshez szinkronizálták. Ehhez a két készüléket egy száloptikás jeladón keresztül kapcsolták össze. A TetraGraph készülék tehát nem végzett idegingerlést, csak CMAP mérést a m. adductor pollicisról a vizsgálat során. A TOF-Watch SX készülék ingerelte a n. ulnarist és mérte a m. adductor pollicis izomválaszát.

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.

A TetraGraph NM monitor ingerlő elektródáiról nem távolítottuk el a takaró fóliát, az érzékelő elektródákat a gyártói utasításnak megfelelően a thenarra és a hüvelykujj interphalangealis izülete 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.

Az anesztézia indukcióját követően kalibráltuk a TOF-Watch SX készüléket. Korábbi vizsgálataink alapján a TetraGraph monitor magasabb áramerősséget határozott meg szupramaximális áramerősséggént, mint az akceleromiográfiás 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. 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.

### **Esetszám kalkuláció**

A szükséges esetszám kalkulálásához két forrást vettünk alapul. Egyrészt a Mayo Klinikán végzett pilot vizsgálatunk adatait, valamint Liang és munkatársainak 2013-as közleményét. 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 betegről, 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. 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: -5-től +5-ig). A TOF arány eredmények vizsgálatához az AMG készülékkel nyert értékeket az individuális kiinduló értékek átlagára normalizáltuk. 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.

### **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 effektivitását. A készülékek, mint fix hatás és a betegazonosító, mint a random hatás szerepelt az analízisben. Az egy betegél 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.

## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1. Felfüggesztési stratégiák hatása a posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokádnak előfordulására rocuroniummal létrehozott izomrelaxációt követően neuromuszkuláris monitorozás hiányában**

Összesen 125 beteg adatai kerültek kiértékelésre. Az aneszteziológusok döntése alapján 50 beteg került a felfüggesztő szert nem kapott (spontán visszatérés) csoportba (40%), míg 75 betegél 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.

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 örzőbe érkezés között eltelt transzport idő.

### **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. 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,  $p=0,03$ ).

### **Másodlagos vizsgálati végpont:**

A 28 PORNB-s beteg között 16-nél 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, már 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.

### **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 sürgőtelennek 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.

#### **4.2. 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%.

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

18,9 % úgy gondolta, hogy a maradék relaxáns hatás nem jelent rizikót.

##### **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.

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

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

##### **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).

##### **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. A magyar és román klinikusok preferálják is a kvantitatív monitorokat (65,6%) az egyszerű idegstimulátorokkal (26,9%) szemben.

##### **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.

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 teljes dózisa (68,7%)
- az adekvát spontán légzési volumen visszatérése (82,1%)
- fej megemelésének és megtartásának képessége 5 másodpercre (76,8%).

#### **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 vizsgálatba 50 felnőtt (életkor  $\geq 18$  év, ASA I-III) beteget vontunk be, akiknél az általános anesztéziában végzett elektív műtét során izomrelaxációra volt szükség. A betegek átlag életkora  $52 \pm 14$  év, a férfi : nő arány 10 : 40, az átlagos BMI  $28 \pm 5$  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.

##### **2) Baseline mérés – jelek konzisztenciájának vizsgálata**

20 betegnél tudtuk megfelelően (3-10 mérés) kiindulási (anesztézia 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 izomösszehúzódások 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-összehúzódások alapján megállapított izomrelaxációs fázisok mindegyike megjelent a Tetragraph regisztrátumán (depolarizáló, nem depolarizáló izomrelaxáns hatás kialakulása, megszűnése, felfüggesztő szer hatásának kialakulása).

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 feltételeztünk:

- 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.

- Az előzetesen meghatározott stimuláló áramerősség 30 mA volt. Feltételezhető, hogy ez az áramerősség nem minden esetben bizonyult elegendőnek 2 mV-ot meghaladó CMAP kiváltására.

#### **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.

#### **4.3.2. Egy új elektromiográfiás-alapú neuromuszkuláris monitor első prototípusának tesztelése egészséges önkéntesekben**

A demográfiai paraméterek tekintetében nem volt különbség a négy csoport között 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 ( $p=0,247$ ).

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

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.

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

Általában 20 (20-30) mA volt az a minimális áramerősség, amely ahhoz volt szükséges, hogy a készülékkel mérhető vagy klinikailag jelentős izomösszehúzódnást tudjunk kiváltani. Az esetek 80 %-ban (64/80) volt az összehúzódnás 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 mADM-nél 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**

A ST ingeráram erősségének növelésével párhuzamosan nőttek az izom akciós potenciál amplitúdók. Az mADM maximális ingerléséhez alacsonyabb áramerősség is elegendő volt, mint a mAP-hoz: 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,  $p = 0,042$ .

### **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 triplettet elemeztünk (20 önkéntes  $\times$  2 féle izom  $\times$  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 (58. 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 ( $p = 0,688$ ).

### **5) A különböző áramerősségeken végzett TOF ingerlések reprodukálhatósága**

Összesen 720 TOF ingerlést végeztünk a vizsgálat során (20 önkéntes  $\times$  6 áramerősség  $\times$  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, ( $p = 0,256$ ).

### **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.

#### **4.3.3. A neuromuszkuláris monitorozás kellemetlenségének felmérése éber önkéntesekben**

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 lineáris kevert hatás modell alapján a VNRS pontszámokban nem volt statisztikai különbség a két készülék között egyik áramerősségnél sem ( $p=0,38$ ). 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 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.

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

#### **4.3.4. Az akceleromiográfiás-eltű Philips IntelliVue NMT modul és az elektromiográfiás eltű TetraGraph neuromuszkuláris monitorok klinikai összehasonlító vizsgálata**

A vizsgálatba 50 beteget vontunk be, de technikai problémák végül csak 37 beteg adatait tudtuk elemezni. A betegek demográfiai paraméterei a következők voltak: életkor:  $50 \pm 16$  év; férfi : nő arány = 17 : 20; BMI:  $27 \pm 5$ .

Az 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),  $p=0,006$ .

A 37 beteg esetében 574 AMG-EMG TOF aránypárt tudtunk rögzíteni. A Bland-Altman analízis alapján mérsékelt egyezést tapasztaltunk a két készülékkel nyert TOFR-k között. A két készülékkel nyert TOFR értékek közötti bias  $-8,41 \pm 1,4$  volt (ennyivel “becsülte túl” az AMG készülék az EMG-vel nyert értékeket) széles limits of agreementtel ( $-38,96 - +22,14$ ). 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 nagy maradt ( $-38,82 - +31,49$ ). A meglehetősen széles limits of agreement hátterében méréstechnikai tényezők valószínűsíthetők, úgymint az előterhelő alkalmazásának hiánya, a klinikai helyzettől függően nem minden helyzetben tudtuk biztosítani az AMG méréshez a tökéletes kar pozicionálást.

#### **4.3.5 Az akceleromiográfiás-elvű TOF-Watch SX és az elektromiográfiás-elvű TetraGraph neuromuszkuláris monitorok klinikai összehasonlító vizsgálata**

Összesen 50 beteget vontunk be a vizsgálatba, közülük 2 került kizárásra az adatelemzésből szukcinilkolin, illetve sugammadex alkalmazása miatt.

##### **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 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.

A Bland-Altman analízis szerint azokban az esetekben amikor az AMG  $\text{TOFR} \geq 80\%$ -v 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 a normalizált adatok esetében. Ha az  $\text{EMG} \geq 80\%$  határt vettük alapul ( $N = 2284$ ), a bias  $\pm$  SE némileg alacsonyabbnak mutatkozott ( $-0,5 \pm 0,9$ ), míg a limits of agreement hasonló értéket mutatott (-14,7-től 13,6-ig).

Az egyének közötti variancia magasabb volt, mint az 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. 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).

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  $\text{AMG} \geq 80\%$ -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. 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).

##### **Másodlagos vizsgálati végpontok**

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

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:  $0,483 \pm S.E.$  0,087, 95% CI: 0,29 – 0,64), mint AMG-vel ( $0,731 \pm 0,056$ , 95% CI: 0,61 – 0,82). 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.

#### **- 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). Klinikailag tehát az AMG készülék általában 1-gyel mutatott magasabb TOF számot, mint az EMG, a vizsgált adathalmazban.

#### **- 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,  $R^2 = 0,55$ ,  $b = -1,3 \pm SE$  0,17,  $F_{1,46} = 56,92$ ,  $p < 0,0001$ ).

## **5. DISZKUSSZIÓ**

### **5.1. A posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk előfordulása a régiókban**

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. Sasaki, Estevez és Kotake 20% körüli incidenciákról számolt be, míg a kanadai RECITE, az amerikai RECITE-US és egy nagy esetszámú kínai vizsgálatban 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.

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, 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. Feltételezhető, hogy a szubjektív monitorozással vezetett felfüggesztés csak fals biztonságérzetet ad, de érdemben nem javítja a klinikai helyzet megítélését. Mindazonáltal Magyarországon (és Európában általában) nem igazán van hagyománya a szubjektív monitorozásnak, ahogy az a felmérésünkéből is látszott a perifériás idegstimulátorok sokkal kevésbé elérhetőek a kórházakban, mint az objektív monitorok. 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%) és portugál (66,6%) 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. Érdemes 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, hiába 30-70 perc a tankönyvek szerint a rocuronium klinikai hatástartama.

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,  $p=0,03$ ). 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.

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. 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 elégséges 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.

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 felfüggesztéskor mért TOF arányok alapján ennek a dózisnak megfelelőnek kellett volna lenni a neuromuszkuláris blokk felfüggesztésére. A felfüggesztési idők ismeretében valószínűleg elhanyagolható annak az esélye, hogy ez a neostigmin dózis relatív túladagolást jelentett volna, és ez Eikermannék által megfigyelt paradox izomgyengésséget 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. Emellett az irodalomban számos közlemény került publikálásra, melyek szerint a sugammadex hatása is alakulhat ki lassan, vagy lehet ineffektív, illetve sugammadex alkalmazása után is visszatérhet a neuromuszkuláris blokk. Annak tudatában, hogy a felső légúti izmok funkciója még az 1,0-s TOF arány mellett sem tekinthető normalizálódottnak, ez az arány is magas.

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 kifejtsen 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. 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. 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 megbízhatatlannokká 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.

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 és elég csak a nagy rizikójú betegeket monitorozni, 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, az egyik a megbízható, könnyen kezelhető neuromuszkuláris monitorok hiánya.

A magyar-román felmérésünk válaszadóinak 74,1%-nak van valamilyen szinten hozzáférése objektív neuromuszkuláris monitorhoz, ehhez képest mindössze 7,7 %-uk használ rendszeresen neuromuszkuláris monitort, 35,4 %-uk azonban alig, 27,4%-uk soha. 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.

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 meglepő lenne 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 használatától. A legáltalánosabban használt akceleromiográfiás monitorokkal a felhasználók leggyakoribb problémája a megjelenített értékek ingadozása és a gyakori hibaüzenetek. Mindkét probléma visszavezethető a klinikumban igen gyakran előforduló helytelen alkalmazásra, úgymint az előterhelő és a kalibrálás mellőzésére.

## **5.2. 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.
- 2) Az EMG készülékek használata lényegesen egyszerűbb, mint az AMG készülékeké. Gyorsabban és egyszerűbben üzembe helyezhetők, mivel az EMG készülékekre nem jellemző a reverse fade és drift jelenség. Nem kell előterhelőt alkalmazni, a TOF értékeket nem kell normalizálni és rövidebb a kalibráció.
- 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.

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. Ezek a vizsgálatok képezték a készülék software és hardware fejlesztésének az alapjait.

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

### **5.2.1. 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 akciók potenciálok kiváltására, regisztrálására és kiértékelésére, valamint ezeken a lépéseken keresztül a műtői izomrelaxáció megítélésére. A vizsgálatban az 50 esetből 23-nál találtunk tökéletes egyezést a saját műtői 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 a klinikai felhasználás szempontjából jelentős eltéréseket mutattak. Az mAP izom esetében átlagosan 20 mA-rel magasabb áramerősség volt szükséges az izom akciós potenciálok kiváltásához, mint mADM 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 VAS pontok. Az önkéntesek neme nem befolyásolta a VAS pontok nagyságát. Ebben a vizsgálatban a 20-50 mA-es tartományban alacsonyabb VAS pontokat rögzítettünk, mint a későbbi nagy esetszámú vizsgálatunkban. Az összes önkéntes adatait tekintve a maximális izomválaszt kiváltó ingerléshez ( $I_{max}$ ) 3-as erősségű (2-5) fájdalomra „volt szükség” az önkénteseknél.

#### **5.2.2. A második önkéntes vizsgálat az utolsó prototípussal**

Az első kis esetszámú önkéntes vizsgálatot 2018-ban még egy követte, melyben 3 vizsgáló centrum vett részt. 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. Ezt megerősítették 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.

A legtöbb neuromuszkuláris monitor Ag/AgCl<sub>2</sub> 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. Az elektroterápia területén már többen foglalkoztak az izomingerlő elektróda nagyságának és az ingerlés okozta fájdalomnak az összefüggésével. Bár egyes kutatásokban a nagyobb ingerlő elektróda felszín kisebb diszkomforttal társult (feltehetően az egységnyi területre eső kisebb áramnak köszönhetően), az eredmények nem egyértelműek. 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/AgCl<sub>2</sub> zselével bevont csík elektródát használ mind az ideg ingerlésére, mind az izom akcióspotenciálok érzékelésére. Míg az érzékelő elektródák nagysága és alakja megfelel a hagyományos EKG elektródáknak, az ingerlő elektródák felszíne a standard EKG elektródák felszínének körülbelül kétszeresen (228,5 vs. 113 mm<sup>2</sup>). 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 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. 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. 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 szükséges, 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.

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/AgCl<sub>2</sub> 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. 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.

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 hátterében, hogy a chicagói központban rendkívül magas számban észleltek fals TOFC értékeket.

### ***5.2.3. 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. Azonban évek óta nincs kereskedelmi forgalomban mechanomiográfias készülék. Ezért egy kivétellel saját vizsgálatainkban a TOF-Watch SX készüléket választottuk referencia eszközként, mint ahogy azt korábban többen is megtették. Bár több vizsgálat is rámutatott már, hogy az AMG eredmények nem feleltethetők meg pontosan a MMG-val nyert eredményeknek, 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.

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. Azonban az első vizsgálatok után be kellett látni, hogy a 2 mV-os küszöb túl magas, ezért azt 1 mV-ra csökkentették.

Az 1 mV-os küszöbvel az első vizsgálatunkat a Mayo Klinikán végeztük. 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.

A Mayo Klinikán végzett összehasonlító vizsgálat tapasztalatait felhasználva 2018-ban egy újabb AMG-EMG összehasonlító vizsgálatot terveztünk meg, amit a Debreceni Egyetemen Klinikai Központjában végeztünk el. A saját intézetünkben, saját kollégáink között kedvezőbb körülmények között történhetett meg a vizsgálatra alkalmas betegek bevonása és a mérések kivitelezése.

Kimondott figyelmet kapott a betegek megfelelő pozícionálása 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. 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 pozícionálásból 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 nyerésére. 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. Egyrészt nem alkalmaztunk tetanizálást a T1 drift lerövidítésére. 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 csökkenti 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%).

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 egyezés 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 nagyobbra bizonyult, amikor nem normalizált AMG adatokat használtunk az összehasonlításban (9,3 illetve 7,8), és ez a differencia már megközelítette az általunk tolerálhatónak ítélt limitet. A bias-szal szemben a limits of agreement mind a normalizált (-14,0-

tól 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 bias 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-tól 25,9-ig, 19. táblázat). Más szerzők korábban 14,9-es vagy 17,6-os differenciákról számoltak be hasonlóan széles limits of agreementtel (-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-től 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, 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, 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. Ha figyelembe vesszük, hogy a hipoxiás légzésválasz a visszatérésnek ezen a szintjén (TOFR 90%) még mindig csökkent, valamint a vitálkapacitás is 16%-kal kisebb, mint normálisan, 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. 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.

Korábbiakkal 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. Ez a különbség még szembetűnőbb volt, ha az EMG méréseket a nyers AMG adatokkal vetettük össze. Mindezek alapján a TetraGraph a biztonságos extubációs kritériumok jobb indikátorának tűnik, mint a régóta alkalmazott TOF-Watch SX monitor.

A Mayo Klinikán végzett pilot vizsgálatához és más klinikai vizsgálatokhoz 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 ismétetni az izomrelaxáns, 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 tűntethetők 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 zajszűrő mellett a TetraGraph még mindig lényegesen lassabbnak jelezte a mély és mérsékelt blokkból való visszatérést, mint az AMG készülék. 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, 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.

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 0,5 vagy 1%-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. 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.

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. idősekben, illetve olyan betegekénél, 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.

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatom első felében a PORNB előfordulását vizsgáltam a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és intenzív Terápiás Tanszékén egy részben randomizált, placebo 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, placebo 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-eltű 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.

## 7. 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.



**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.0000000000003719>  
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.**, Fülep, 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., Fülep, 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.: Laparoszkópos  
cholecystectomy során alkalmazott CO<sub>2</sub>-insuffláció kardiovaszkuláris hatásának 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 CO<sub>2</sub> 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. Intenziv 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.

