



Klinik für Anästhesiologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. Eberhard Kochs)

Entwicklung eines Algorithmus zur Erkennung neuromuskulärer Restblockaden auf der Grundlage klinischer Muskelfunktionstests: Die PORC-Pilot-Studie

Viktor Johannes Pithamitsis

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner
2. Univ.-Prof. Dr. Eberhard Kochs

Die Dissertation wurde am 03.09.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

Widmung

Meiner Großmutter Viktoria Pithamitsis gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	4
	Geschichte.....	4
	Wirkung	5
	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien	5
	Heutiger Stellenwert der Muskelrelaxanzien	6
	Postoperative residuelle Curarisierung - PORC	7
	Methoden zur Messung der Relaxierung.....	8
	Stimulationsmuster	10
	Registriermethoden	12
	Klinischer Einsatz	14
2.	Ziel der Arbeit	15
3.	Methode	17
	Patienten	17
	Vorgehen.....	18
	Datenmanagement und statistische Analysen.....	24
4.	Ergebnisse.....	28
	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
5.	Diskussion	41
6.	Abstract	48
7.	Zusammenfassung	50
8.	Quellen	52
9.	Danksagung	58
10.	Lebenslauf	59

1. Einleitung

Geschichte

Muskelrelaxanzien beziehungsweise ihre Grundsubstanz Curare existierten schon bei den Ureinwohnern Südamerikas. Die Entdeckung des Gifts durch die Europäer erfolgte durch die spanischen Konquistadoren.¹

Curare selbst wurde das erste Mal durch den französischen Chemiker und Geografen Charles Marie de La Condamine beschrieben und ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene Alkaloide, die von den Eingeborenen Südamerikas als Pfeilgift genutzt werden, um Tiere zu jagen. Hergestellt wird Curare aus eingedickten Extrakten von Rinden und Blättern verschiedener südamerikanischer Lianenarten, wobei die Rezepturen der einzelnen Volksgruppen unterschiedlich sind. Nach den Aufbewahrungsformen der Gifte werden sie in Tubo-Curare, Topf-Curare und Calebassen-Curare aufgeteilt.¹

Zu den Ersten, die in der europäischen Medizingeschichte mit Curare experimentierten, gehörte der französische Wissenschaftler Claude Bernard (1811 – 1878), der 1857 den Nachweis der Blockade der neuromuskulären Übertragung erbrachte.²

Die erste erfolgreiche intraoperative Anwendung fand durch den Chirurgen Arthur Læwen (1876 – 1958) im Jahre 1912 statt, war aber schnell wieder in Vergessenheit geraten.³

Wirkung

Curare ist ein kompetitiver Hemmer des nikotinergen Acetylcholin-Rezeptors. Es wirkt als Antagonist des Acetylcholins, indem es die Bindungsstellen am Acetylcholin-Rezeptor besetzt ohne diesen Rezeptor zu aktivieren. Eine Aktivierung durch den eigentlichen Agonisten des Rezeptors, das Acetylcholin selbst, kann somit nicht mehr stattfinden. Acetylcholin ist der Transmitter an der neuromuskulären Endplatte, der Synapse zwischen motorischen Nerven und Muskel. Deswegen lähmt Curare durch seine Rezeptorblockade die Muskulatur.⁴

In der Anästhesie wurde Tubocurarin in Form eines Hydrochlorids als stabilisierendes (nicht depolarisierendes) Muskelrelaxans eingesetzt. Dies ist nach der Hypnose und Analgesie die dritte Komponente einer Narkose. In der Intensivmedizin werden Muskelrelaxanzien nur sehr selten angewandt, um eine maschinelle Beatmung der Patienten zu erleichtern, den Sauerstoffverbrauch zu senken oder Anstiege des intrakraniellen Druckes (ICP) abzuschwächen, wie sie während Husten und Pressen der Patienten - zum Beispiel während endotrachealer Absaugung - auftreten können.⁴

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien binden an den Acetylcholin-Rezeptor und verhindern dadurch die neuromuskuläre Übertragung, da keine Bindungsstelle mehr für das Acetylcholin zur Verfügung steht. Sie haben im Gegensatz zu Acetylcholin

keine intrinsische Aktivität. Sie öffnen daher weder den Ionenkanal, noch depolarisieren sie die Endplatte.⁴

Zwischen Acetylcholin und dem nicht depolarisierenden Muskelrelaxans herrscht somit Konkurrenz um die Bindung an den Rezeptor. Ob das Muskelrelaxans oder Acetylcholin am Rezeptor bindet, hängt nur von der jeweiligen Konzentration der Liganden im neuromuskulären Spalt ab. Sobald das Muskelrelaxans aus dem neuromuskulären Spalt diffundiert, steigt wieder die relative Konzentration von Acetylcholin und damit auch dessen Bindungswahrscheinlichkeit.⁴

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien werden anhand ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen unterteilt, in Benzylisochinoline und Steroidmuskelrelaxanzien. Benzylisochinoline umfassen die Substanzen Atracurium, Cisatracurium und Mivacurium. Steroidmuskelrelaxanzien sind Rocuronium, Pancuronium, Vecuronium und Alcuronium.

Da nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien Antagonisten am Acetylcholinrezeptor sind, haben sie kaum Rezeptor vermittelte unerwünschte Wirkungen. Lediglich die Steroidmuskelrelaxanzien zeigen durch eine Blockade der muscarinergen Rezeptoren am Sinusknoten eine vagolytische Potenz. Charakteristische Nebenwirkung von Benzylisochinolininen ist eine dosisabhängige Histaminliberation.⁴

Heutiger Stellenwert der Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxanzien sind integraler Bestandteil einer modernen balancierten

Anästhesie. Sie reduzieren den Bedarf an Narkosemitteln, erleichtern die Operationsbedingungen für den Chirurgen und tragen in höchstem Maße dazu bei, Larynxtraumata bei Intubationen zu verringern.^{5,6}

Postoperative residuelle Curarisierung - PORC

Als neuromuskuläre Restblockade, postoperative Restblockade bzw. postoperative residuelle Curarisierung (PORC), Relaxansüberhang oder Restrelaxierung bezeichnet man einen ungewollten Überhang von Muskelrelaxanzien nach dem Ende einer Operation bzw. Narkose.⁷ Verminderte Schutzreflexe, eine Obstruktion der oberen Atemwege und eine verminderte respiratorische Antwort auf Hypoxämien sind Leitsymptome dieser ernst zu nehmenden Komplikation.^{8,9,10,11,12}

Darüber hinaus berichten viele Patienten mit Restblockaden von subjektivem Unwohlsein.¹³ Die Hauptgründe hierfür sind Schwierigkeiten beim Schlucken sowie Artikulations- und Sehstörungen. In klinischen Studien konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Restblockaden die Inzidenz von Hypoxämie und respiratorischen Komplikationen erhöhen.^{14,15,16}

Eine PORC wird häufiger nach Anwendung langwirksamer als nach mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien beobachtet. Wesentliche Einflussgrößen sind die Wirkungsdauer des Muskelrelaxans, die Art der neuromuskulären Überwachung (klinisch, qualitatives oder quantitatives neuromuskuläres Monitoring) und die Anwendung von Muskelrelaxanzien-Reversoren.¹⁷

Die Wahrscheinlichkeit einer neuromuskulären Restblockade steigt mit der Kürze der OP-Dauer, der Verwendung von langwirksamen Muskelrelaxanzien und der Gabe von Repetitionsdosen oder einer kontinuierlichen Infusion des Relaxans.^{18,19}

Wichtig ist es zu bedenken, dass Patienten keine Anzeichen einer Restrelaxierung mehr aufweisen, sobald weniger als 75 % der Acetylcholinrezeptoren von Muskelrelaxansmolekülen blockiert sind.^{20,21} Bereits geringe Mengen an zusätzlichem Muskelrelaxans oder eine verzögerte Rückdiffusion aus peripheren Kompartimenten, die den Abbau und Elimination der Relaxanzien übersteigen, können daher klinisch relevante Recurarisationen hervorrufen.

Methoden zur Messung der Relaxierung

Als Relaxometrie oder Neuromuskuläres Monitoring (NMM) bezeichnet man die Überwachung der neuromuskulären Reizübertragung an der motorischen Endplatte beim Einsatz von Muskelrelaxanzien (Relaxierung, neuromuskuläre Blockade) im Rahmen einer Narkose. Mittels zweier Elektroden wird dabei ein peripherer Nerv durch das Relaxometer stimuliert und die dadurch hervorgerufene Muskelantwort quantitativ gemessen. Anhand dieser Werte können Anästhesisten die Wirkung der Muskelrelaxanzien beurteilen und deren Dosierung entsprechend steuern.²²

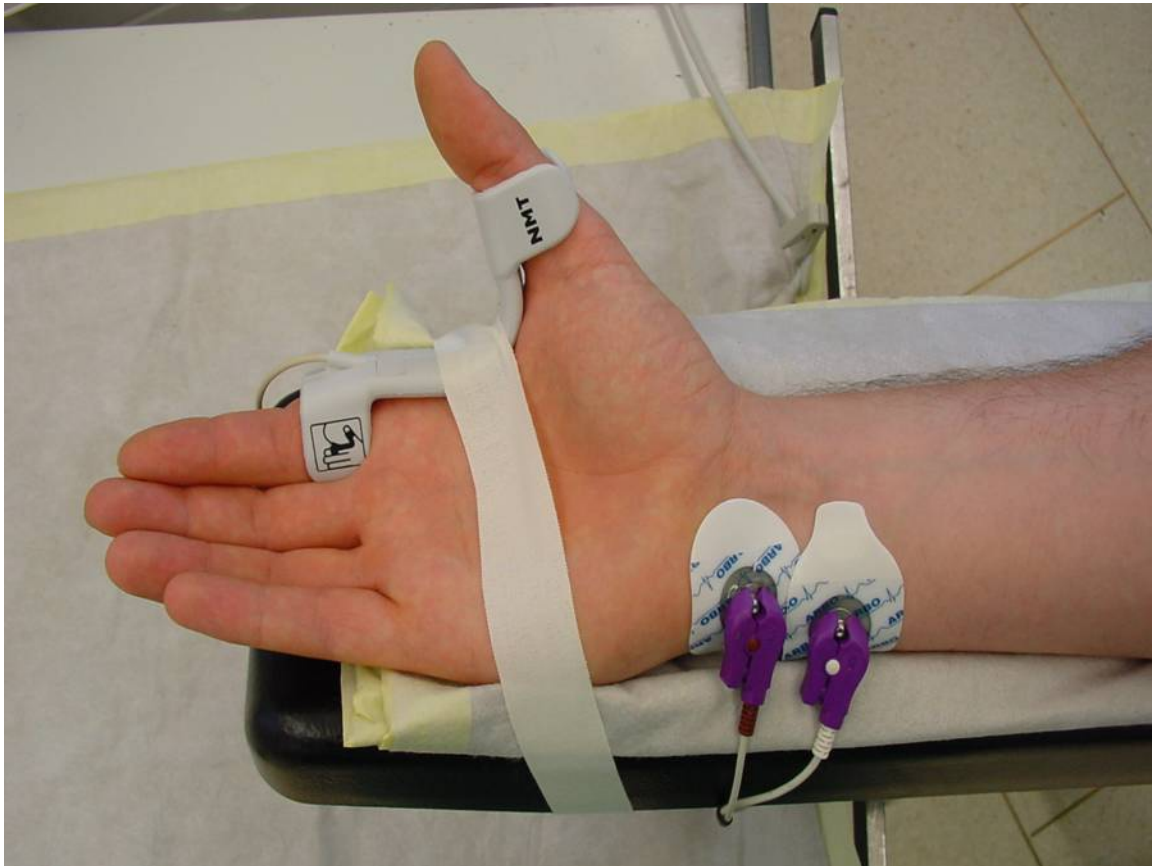


Abbildung 1: Messung der Muskelaktion mittels modifizierter Acceleromyografie (Kinemyografie). Die Klebeelektroden sind zur Nervenstimulation über dem N. ulnaris aufgeklebt. Die "Spange" bremst die Beschleunigung des Daumenendgliedes, sodass die Kraft am ehesten mit dem Geschwindigkeitsmaximum korreliert.

Als Testmuskel dient meist der Musculus adductor pollicis, stimuliert wird dabei der Nervus ulnaris. Dieser unterscheidet sich im Verlauf der neuromuskulären Blockade in seinen Eigenschaften allerdings von anderen, klinisch relevanten Muskelgruppen (Zwerchfell, Kehlkopfmuskulatur). Bessere Übereinstimmung zeigt der Musculus orbicularis oculi (über Nervus facialis stimuliert). Möglich ist auch die Nutzung des M. flexor hallucis brevis (Nervus tibialis posterior), wenn ein Monitoring am Handgelenk nicht möglich ist.^{22,23}

Stimulationsmuster

Train-of-Four

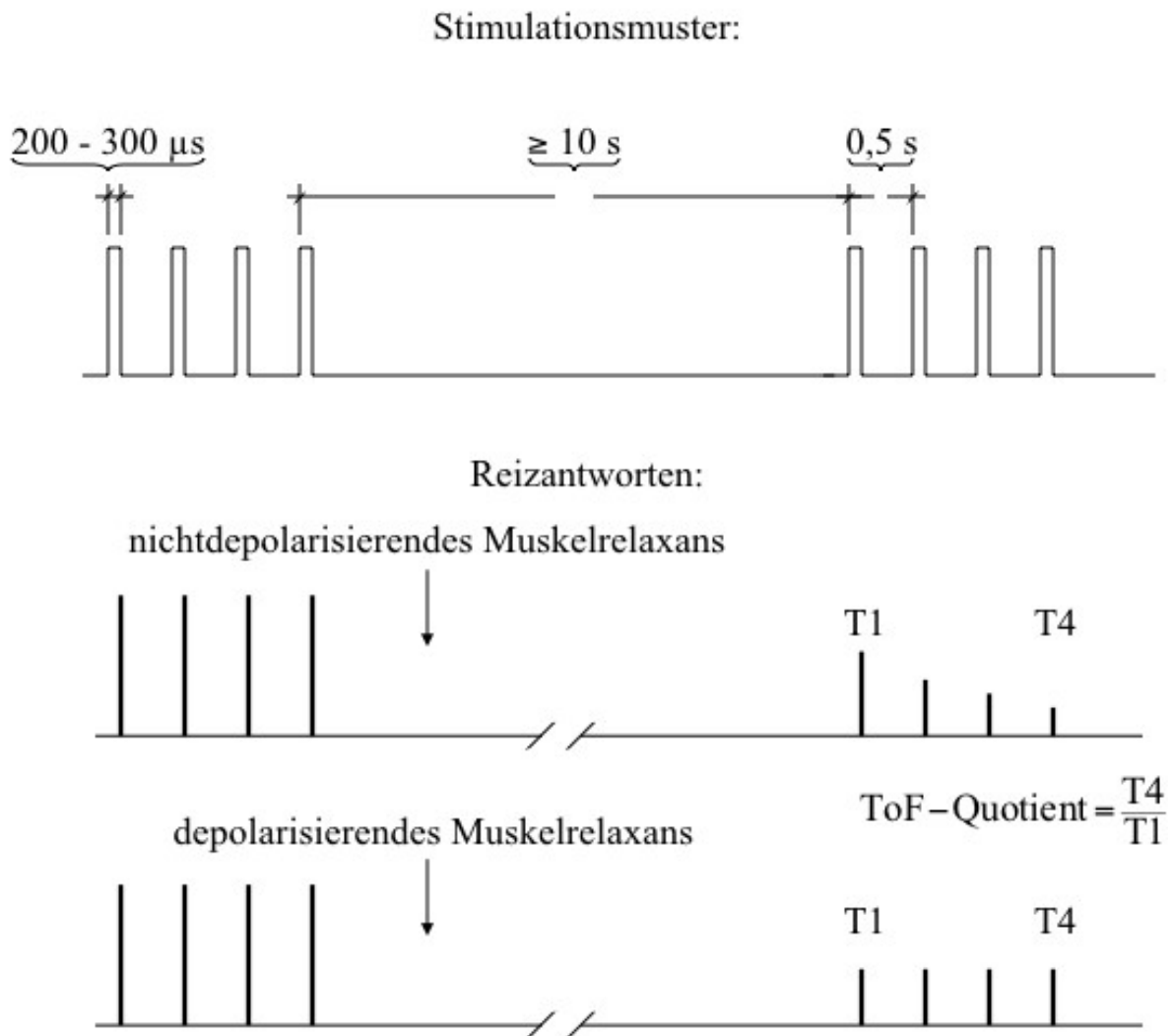


Abbildung 2: Schematische Übersicht über Train-of-Four Stimulationsmuster und die zugehörigen Muskelantworten beim Einsatz nicht depolarisierender bzw. depolarisierender Muskelrelaxanzien.

Train-of-Four (TOF) ist das am weitesten verbreitete Stimulationsmuster der Relaxometrie und Standard bei der Überwachung der Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien.²² Dabei wird eine Serie von vier Reizen mit einer Frequenz von 2 Hz abgegeben. Neben dem Ausmaß kann damit auch die Art

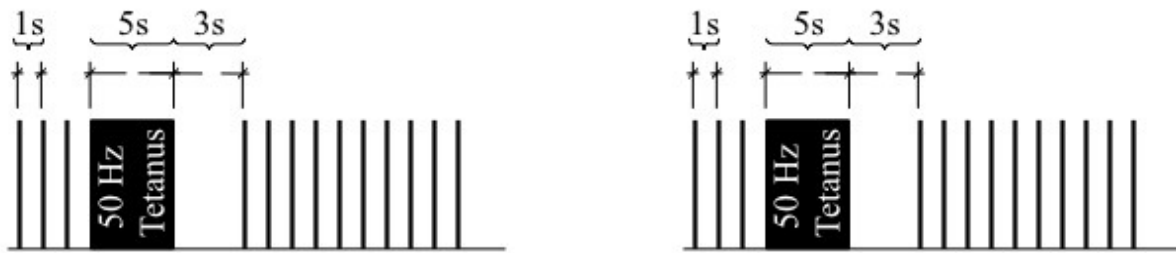
der neuromuskulären Blockade bestimmt werden. Die TOF-Stimulation eignet sich zur Überwachung während aller Phasen der Narkose.²²

Bei einer Relaxierung mit depolarisierenden Muskelrelaxanzien (Succinylcholin) sind die Reizantworten dabei gleichmäßig vermindert, beim Einsatz von nicht depolarisierenden Substanzen lässt sich mit zunehmender Wirkung eine Abnahme (Ermüdung, Fading) von der ersten bis zur vierten Antwort feststellen. Dieses Verhältnis (T4/T1) wird als TOF-Quotient oder TOF-Ratio bezeichnet und beträgt beim nicht relaxierten Muskel 1,0. Bei zunehmender Relaxierung wird dieser Quotient kleiner, bei tiefer Relaxierung lassen sich unter Umständen nur noch einzelne oder überhaupt keine Reizantworten mehr hervorrufen (TOF-Zahl: Bei zwei verbleibenden Antworten resultiert die TOF-Zahl 2).^{22,23}

Tetanische Stimulation

Eine hochfrequente Nervenstimulation führt zur Verschmelzung der zugehörigen Muskelkontraktionen (Tetanus). Nach einer kurzen Reizserie mit 50 Hz kommt es durch die erhöhte Transmitterausschüttung an der motorischen Endplatte zu einer vorübergehenden Verstärkung der Muskelreaktionen, die mit nachfolgenden Einzelstimulationen festgestellt werden kann. Dieses Verfahren wird als Post Tetanic Count (PTC) bezeichnet und ermöglicht die Überwachung bei sehr tiefer Relaxierung, wenn eine TOF-Stimulation keine Antwort mehr erzeugen kann.²³

Stimulationsmuster:



Reizantworten:

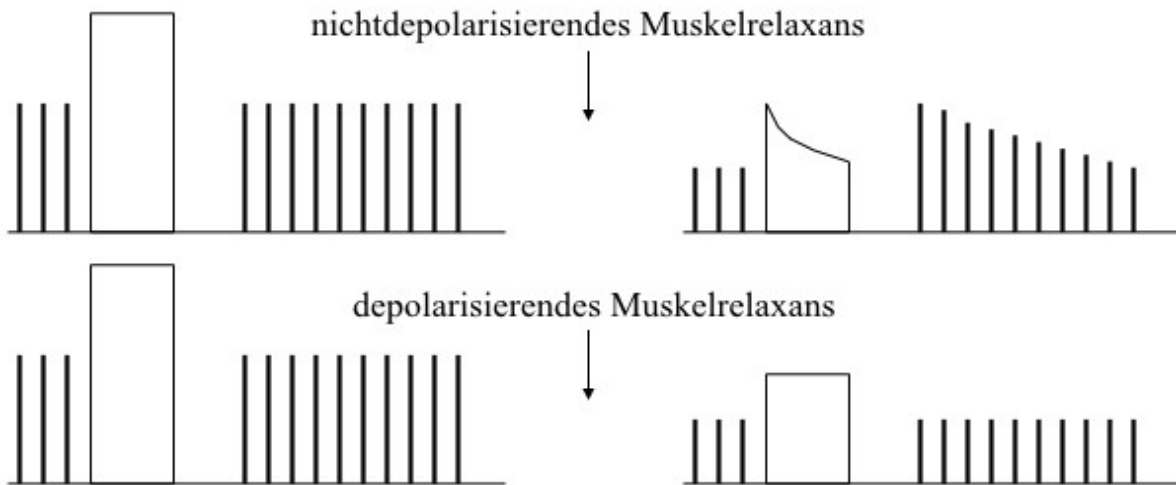


Abbildung 3: Schematische Übersicht über das Post Tetanic Count Verfahren und die zugehörigen Muskelantworten beim Einsatz nicht depolarisierender bzw. depolarisierender Muskelrelaxanzien.

Registriermethoden

Es existieren verschiedene Methoden, die Reizantwort des stimulierten Muskels zu messen. Die visuelle oder taktile Beurteilung erlaubt die Überprüfung einer tiefen Relaxierung, ist in der Erholungsphase jedoch ungenau, eine Unterscheidung von TOF-Quotienten $> 0,5$ ist nicht möglich. Bei der Mechanomyografie (MMG) wird die Kraftentwicklung des Muskels mittels eines Kraftwandlers gemessen. Sie stellt die wissenschaftliche Referenzmethode dar, ist für die klinische Praxis jedoch nicht geeignet. Die Elektromyografie (EMG) misst die über dem Testmuskel ausgelösten

Aktionspotenziale, was mittels zweier Messelektroden durchgeführt wird. Nachteilig ist eine Beeinflussung durch Bewegungen, elektrische Artefakte und Kälte. Die Acceleromyografie (AMG) misst die Beschleunigung eines Piezosensors, der z. B. am Endglied des Daumens befestigt wird, und stellt durch die hinreichende Genauigkeit und gute Praktikabilität eine klinische Routinemethode dar. Neben diesen existieren noch weitere Messmethoden, die hier nicht näher erörtert werden sollen.²²

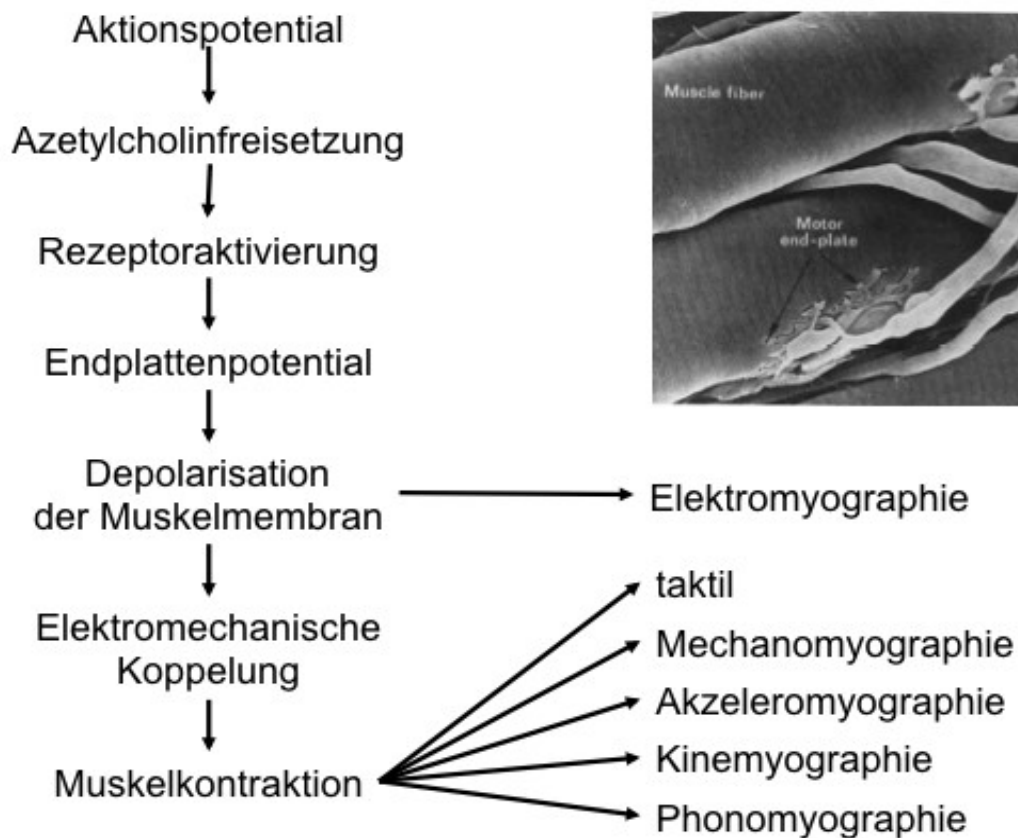


Abbildung 4: Unterschiedliche Registrierverfahren zur Messung der Reizantwort auf Stimulation peripherer Nerven.

Klinischer Einsatz

Die Relaxometrie kommt schwerpunktmäßig bei Eingriffen zum Einsatz, bei denen eine Muskelrelaxierung obligat ist (Baucheingriffe, Augenoperationen etc.). Sie ermöglicht dabei die Kontrolle der Wirkstärke und -dauer von Muskelrelaxanzien, die so dosiert werden können, dass eine ausreichende neuromuskuläre Blockade vorliegt, eine Überdosierung mit verlängerter Narkosedauer hingegen vermieden werden kann.²²

Durch routinemäßige Relaxometrie bei sämtlichen Narkosen mit Verabreichung von Muskelrelaxanzien kann ein Relaxansüberhang (Restblockade der Muskeln) nach einer Narkose nahezu ausgeschlossen werden. Obwohl von manchen Autoren gefordert, hat sich eine solche breite Anwendung in der Praxis gegenüber einer rein klinischen Beurteilung durch den Anästhesisten noch nicht durchgesetzt.²²

2. Ziel der Arbeit

Neuromuskuläres Monitoring verbunden mit Antagonisierung von Muskelrelaxanzien kann die Inzidenz der postoperativen residuellen Curarisierung (PORC) im Aufwachraum (AWR) ankommender Patienten reduzieren, vor allem wenn quantitatives Monitoring angewandt wird.^{24,25}

Leider ist dieses quantitative Monitoring zum einen in vielen Operationssälen technisch nicht verfügbar und wird darüber hinaus auch weltweit nicht regulär genutzt.^{26,27,28,29} Da die anästhesiologischen Fachgesellschaften neuromuskuläres Monitoring nicht forcieren und nicht an eine routinemäßige Verwendung appellieren, wird sich diese Situation in der näheren Zukunft nicht ändern.^{30,31,32,33,34}

Daher werden weiterhin Patienten mit postoperativer Restrelaxierung in Aufwächrräumen anzutreffen sein.

Die Begründung neuromuskuläres Monitoring im AWR nicht zu verwenden ist jedoch verständlicher als die Nichtanwendung während der Operation, da neuromuskuläres Monitoring bisher noch nicht für den wachen Patienten validiert wurde.

Konkret kann nicht erwartet werden, dass ein Anästhesist, der sich anstatt auf neuromuskuläres Monitoring während der Narkose lieber auf seine klinische Evaluation der neuromuskulären Funktion verlässt, dieses Verhalten nach der Narkose ändert.

Trotzdem haben Studien, welche postoperative neuromuskuläre Restblockaden untersuchten, neuromuskuläres Monitoring postoperativ durchgeführt, wobei jedoch zwei grundlegende Bedingungen nicht erfüllt werden konnten, nämlich die

Kalibrierung vor der Anwendung von Muskelrelaxanzien sowie die vollständige Fixierung der Hand, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.^{18,23,35,36,37,38}

Obwohl diese Studien Übereinstimmungen zwischen der Acceleromyographie (AMG) und den klinischen Zeichen der Muskelschwäche aufzeigen konnten, gibt es kein standardisiertes diagnostisches Instrument für die postoperative residuelle Relaxierung.^{18,35,36,37,38}

Deswegen entwickelten und validierten wir in dieser prospektiven, Assessor kontrollierten Multicenter-Doppelblindstudie einen Leitfaden für klinische Muskelfunktionstests um Restrelaxierung bei wachen Patienten nach der Narkose zu erkennen.

Zuerst korrelierten wir eine Zusammenstellung von klinischen Muskelfunktionstests mit gleichzeitig durch kalibrierte Elektromyographie (EMG) gemessenen TOF Werten am M. adductor pollicis, um Muskelschwäche bei wachen Patienten in verschiedenen Stadien der neuromuskulären Erholung zu identifizieren.

Als Nächstes wurde die Testbatterie zu einem Leitfaden reduziert, welcher die Anwendung in klinischem Umfeld erlaubt, jedoch so wenig wie möglich an Qualität verliert verglichen mit der nicht kalibrierten AMG am kontralateralen M. adductor pollicis.

Schließlich testeten wir das entwickelte Verfahren an einer anderen Gruppe postoperativer Patienten und verglichen seine Qualität mit nicht kalibrierter AMG und qualitativem taktilem neuromuskulärem Monitoring.

3. Methode

Patienten

Nach Anerkennung der sechs teilnehmenden Studienzentren durch die lokalen Ethikkommissionen und nach schriftlicher Einwilligungserklärung wurden 300 Patienten der ASA-Klassifizierung 1-2 in die Studie aufgenommen.

Bei den Patienten waren elektive chirurgische Eingriffe mit niedrigem Risiko geplant (laparoskopische Chirurgie, orthopädische sowie kleine visceralchirurgische Eingriffe).

Die demografischen Daten wurden im Studienprotokoll erhoben bestehend aus einer Patientenevaluation mit Daten zu Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht, BMI, ASA-Status sowie der geplanten Operation und der Anamnese früherer Krankheiten und Langzeitmedikation.

Ferner wurde nach Allergien, Alkohol- und Nikotinkonsum gefragt und die Vitalparameter Blutdruck, Puls und Atemfrequenz zum Zeitpunkt der Aufklärung in Ruhe erhoben.

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- eine geplante Operationsdauer unter einer Stunde
- Eingriffe mit geringem operativem Risiko
- die Notwendigkeit einer Vollnarkose
- ein ASA-Status des Patienten von I oder II

- eine unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Allergie gegen die Studienmedikamente Atracurium, Propofol, Remifentanil und Desfluran
- Schwangerschaft
- BMI über 30
- eine vorbestehende neuromuskuläre Erkrankung
- Patienten, die aktuell bereits an anderen klinischen Studien zum Zeitpunkt des Eingriffs teilnahmen
- Patienten, die an einem gastroösophagealem Reflux litten

Eine Gruppe von 200 Patienten diente als Datengrundlage um den Index der neuromuskulären Funktion zu entwickeln, bei weiteren 100 Patienten wurde der Index dann getestet.

Vorgehen

Nach Ankunft des Patienten im Operationssaal wurde ein intravenöser Zugang in einer Vene der Ellenbeuge gelegt und eine Infusion mit Ringer Acetat zugeführt. Nach Anlage des Standardanästhesiemonitorings wurde die Anästhesie mit Remifentanil und Propofol Perfusoren eingeleitet und aufrechterhalten. Die Patienten wurden mit einer Maske unter 100 % Sauerstoff beatmet, als die Kalibrierung des elektromyografischen neuromuskulären Monitorings gestartet wurde.

Das neuromuskuläre Monitoring wurde nach international anerkannten Richtlinien durchgeführt.²³ Benutzt wurde die evozierte EMG des m. adductor pollicis mit einem

NMT-Modul in einem S/5 GE Datex Light Monitor (GE Datex Medical Instrumentation, Inc., Tewksbury, MA) durch einen nicht verblindeten Untersucher. Die Daten wurden kontinuierlich von einem kommerziellen Laptop Computer mit dem Betriebssystem Windows XP (Microsoft, Redmond, Oregon, USA) und dem Aufzeichnungsprogramm Datex-Ohmeda S/5 collect 4.0 (GE Datex Medical Instrumentation, Inc., Tewksbury, MA). Der begleitende Anästhesist konnte die Daten auf dem Monitor nicht einsehen.

Die neuromuskuläre Übertragung und ihre Unterdrückung werden durch die TOF-Werte beschrieben, d. h. die Antwort auf den ersten und den vierten Reiz (T1 und T4) wird in Bezug zu den Baseline-Werten (T0) gesetzt und der TOF-Wert durch das Verhältnis der vierten zur ersten Reizantwort ($T4/T1$) berechnet.

Zum praktischen Vorgehen: Der Unterarm war befestigt und Klebeelektroden waren auf der Haut über dem N. ulnaris am Handgelenk angebracht. Bei jedem Patienten fand vor dem Beginn der Messungen eine Kalibrierung der Geräte statt. Dazu wurde für fünf Sekunden eine tetanische Stimulation mit 70 mA, 100 μ s durchgeführt, gefolgt von einer Minute Pause. Anschließend erfolgte für drei Minuten eine TOF-Stimulation in zwölfsekündigem Intervall, ebenfalls 70 mA, 100 μ s. Daraufhin wurde kalibriert und weitere drei Minuten TOF-Stimulation durchgeführt. Wenn in dieser Zeit nach der Kalibrierung die Messwerte stabil waren, also $T1/T0$ zwischen 0,9 und 1,0 lag und der TOF zwischen 0.95 und 1.05, wurde das Muskelrelaxans appliziert, zwischenbeatmet und intubiert. Bei nicht stabilen Messwerten wurde der Versuchsaufbau neu angeordnet und die Kalibrierung wiederholt.

Nach erfolgreicher Kalibrierung wurde der N. ulnaris mit supramaximalen Train-of-

Four (TOF) Stimulationen nunmehr in 20-sekündlichen Intervallen stimuliert und das evozierte Elektromyogramm des M. adductor pollicis wurde aufgezeichnet.

Nach einer weiteren dreiminütigen Stabilisierungsphase der elektromyografischen Aufzeichnung wurde 0,5 mg/kg KG Atracurium verabreicht und der Patient intubiert. Die Anästhesie wurde von jetzt an mit Remifentanil 0,05-1,0 µg/kg KG/min und die Inhalation von 0,9-1,1 MAC Desflurane sowie 40-50 % Sauerstoff aufrechterhalten. Es erfolgte eine kontrollierte Ventilation um eine Normokapnie (35-45 mmHg CO₂) zu gewährleisten.

Während der Operation verabreichte der verblindete Anästhesist Erhaltungsdosen von 0,1 mg/kg KG Atracurium nach klinischem Ermessen, d. h. ohne die TOF-Werte des neuromuskulären Monitorings zu kennen. Während der Narkose wurde die oropharyngeal gemessene Körpertemperatur mittels Heizdecken über 36 °C gehalten.

Während der Operation liefen die Messungen weiter, der Narkose führende Anästhesist jedoch bekam die Werte nicht zu sehen und benutzte seinerseits auch kein neuromuskuläres Monitoring, das heißt, er entschied am Ende des Eingriffes allein aufgrund seiner subjektiven Bewertung und auf Grundlagen pharmakologischer Überlegungen, also anhand des Zeitpunktes der letzten Applikation des Muskelrelaxans und dessen Dosis.

Nach der Hautnaht beendete der Anästhesist die Remifentanil Infusion und Desflurane Inhalation. Der Anästhesist entschied nach klinischen Gesichtspunkten den Patienten in aufrechter Oberkörperhaltung zu extubieren, wenn er der Ansicht war, dass der Patient ausreichend wach und kooperativ war sowie eine suffiziente Spontanatmung aufwies, d. h. der Anästhesist wusste wiederum die gemessenen

elektromyografischen Werte nicht, die von einem nicht verblindeten Untersucher dokumentiert wurden.

Innerhalb der ersten drei Minuten nach der Extubation führte der verblindete Anästhesist die zur Studie gehörenden klinischen Tests und neuromuskulären Messungen durch. Acht Tests wurden zur postoperativen Bewertung der neuromuskulären Funktion von einem verblindeten Anästhesisten durchgeführt: Augenöffnen, Zunge herausstrecken, Kopf anheben, Arme anheben, Händedruck, 20 ml Wasser schlucken, Spateldruckprüfung der Zunge und Vorhandensein von Doppelbildern. Die Tests wurden in zufälliger Reihenfolge durchgeführt (Tabelle 1).

Danach wurde eine unkalibrierte acceleromyografische Messung des M. adductor pollicis durch Stimulation des N. ulnaris (60 mA, 2 Hz, 200 ms) am kontralateralen Arm mit dem TOF-Watch Monitor (MIPM GmbH, Mammendorf, Deutschland) durchgeführt. Bei der Bewertung des neu entwickelten Scores musste der Anästhesist durch Palpation taktil beurteilen, ob ein Fading vorlag, bevor der Beschleunigungssensor an der distalen Phalanx des Daumens angewendet wurde.

Der Test wurde in identischer Form eine halbe Stunde nach der Extubation im Aufwachraum wiederholt und dort ebenfalls wieder eine Messung durch Acceleromyografie durchgeführt.

Tabelle 1: Klinische Tests zur Evaluation der Muskelfunktion

Die Tests wurden nach der Extubation und im AWR beim wachen, orientierten und kooperativen Patienten durchgeführt.

Test	Evaluation	Werte
Augenöffnen	Fähigkeit die Augen offen zu halten in [s]	0-5
Doppelbilder	Auftreten von Doppelbildern [Ja = 0; Nein = 1]	0-1
Zunge herausstrecken	Fähigkeit die Zunge herauszustrecken in [s]	0-5
Spateldruck	Subjektiver Kraftaufwand einen Holzspatel aus dem Mund zu nehmen, auf den der Patient beißt	0-3
Kopf anheben	Fähigkeit den Kopf vom Kissen aktiv anzuheben in [s]	0-5
Arm anheben	Fähigkeit zur 45° Anteversion des Armes im Liegen in [s]	0-5
Händedruck	Subjektive Kräfteinschätzung des Händedrucks des Patienten	0-3
20 ml Wasserschluck	Unfähig = 0 Möglich mit Würgen/Verschlucken = 1 Möglich mit kleinen Schwierigkeiten = 2 Uneingeschränkt möglich = 3	0-3

Während der klinischen Bewertung der neuromuskulären Funktion überwachte der nicht verblindete Untersucher den anderen Arm mit dem elektromyografischen Monitoring. Da Patienten während des Aufwachens oft ihre Arme bewegten, kontrollierte ein zweiter verblindeter Anästhesist sorgfältig die EMG-Aufzeichnungen.

In Fällen, in denen entweder keine Daten gewonnen werden konnten oder der TOF mindestens zweimal um mehr als 20 % während der klinischen Tests absank, mussten die Daten des betreffenden Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Wenn der Patient irgendwelche Zeichen einer neuromuskulären Funktionsstörung zeigte, wurde eine Antagonisierung mit Neostigmin 0,04 mg/kg nach Voraussgabe von Glycopyrrolat 0,007 mg/kg durchgeführt. Aus Sicherheitsgründen wurden die klinischen Tests und acceleromyografischen Messungen im Aufwachraum nach 30 Minuten wiederholt. Für zwei Stunden postoperativ wurden Kreislauf, Herz und Lungenfunktion überwacht und kontrolliert, bevor der Patient den Aufwachraum verlassen durfte.

Vor und während des Eingriffs und in der postoperativen Phase im Aufwachraum wurden die Dosis, Applikationsbeginn und -ende aller Medikamente, insbesondere Remifentanyl, Propofol und Atracurium sowie die Dauer der Beatmung mit Desfluran protokolliert. Ebenfalls notiert wurden die fallweise notwendigen Schmerzmittel Diclofenac, Paracetamol und Piritramid.

Datenmanagement und statistische Analysen

Die Studie wurde entwickelt um die Korrelation zwischen zwei Faktoren zu errechnen, nämlich einer klinischen Methode (nicht kalibrierte AMG, auf Nervenstimulation eines peripheren Nerven folgende taktile Evaluation sowie ein Leitfaden von Muskelfunktionstests) und dem Goldstandard (kalibrierte Elektromyografie). Der empfohlene Stichprobenumfang für Regressionsmodelle mit einer abhängigen und einer unabhängigen Variable ist 50. Da die Entwicklung des Regressionsmodelles viele Schritte beinhaltete, entschieden wir uns für 200 Patienten. Zur Validierung entschieden wir uns, die drei relevanten Instrumente an einer Gruppe von 100 Patienten zu testen. Basierend auf Erfahrungswerten der Entwicklung mit einem Ausschuss von 17,5 % entschieden wir uns nur die Patienten einzuschließen, deren EMG Signal nach Extubation stabil blieb.

Das Ziel der mathematischen und statistischen Verfahren war es, die Fähigkeit der klinischen Muskelfunktionstests zu identifizieren, die elektromyografisch gemessene neuromuskuläre Funktion vorherzusagen, sowie einen Vergleich zwischen diesen Verfahren und den Werten der nicht kalibrierten Acceleromyografie zu erlauben.

Die einfachste Form der Kombination der acht Tests ist die Addition der verschiedenen Testergebnisse, um dieses dann mit dem TOF-Wert der elektromyografischen Kontrollwerte zu korrelieren. Das würde aber die unterschiedlichen Gewichte und Bedeutungen der Test nicht gerecht werden.

Daher wurden die acht Muskelfunktionstests in mehreren Kategorien von 2 bis 6 Klassen abhängig vom spezifischen Test eingeteilt. Die daraus resultierenden 36 Kategorien wurden in zwei Schritten reduziert und damit auch gewichtet. Im ersten

Schritt wurde die Anzahl der Kategorien eines jeden spezifischen Tests durch die Zusammenlegung von benachbarten Kategorien reduziert. Dieses Verfahren wurde mithilfe einer Reihe von Mann-Whitney-Tests zwischen allen möglichen angrenzenden Kategorien eines spezifischen Tests durchgeführt. Die angrenzenden Kategorien wurden in einer neuen Kategorie kombiniert, wenn der korrespondierende höchste p-Wert größer als das vorgegebene Level war ($p > 0,10$). Das Verfahren musste für jeden Test wiederholt werden, bis der höchste p-Wert unter dem vorgegebenen Level lag.

In einem zweiten Schritt wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um die EMG-Messung anhand der acht Tests mit deren reduzierter Anzahl an Kategorien als unabhängige Variablen vorhersagen zu können. Wir verwendeten ein schrittweises Ausschlussverfahren basierend auf der F-Statistik ausgehend von einem gesättigten Modell. Der p-Wert war 0,05 für einen Einschluss und 0,10 für einen Ausschluss. Das resultierende Modell wurde verglichen mit der Acceleromyografie und den taktilen TOF-Messungen.

Ein radikalerer Ansatz zur Verringerung der Anzahl von Kategorien und Funktionstests als Vorhersage für die Elektromyografie ist die CART-Technik (**C**lassification **A**nd **R**egression **T**ree).

Kurz gesagt ist in einem CART die gesamte Probe in zwei Untergruppen unterteilt, die alle möglichen Splits untersucht. Der Split mit der besten Trennung im Bezug auf die abhängige Variable wird verwendet.³⁹ Beide Untergruppen werden in der gleichen Weise unabhängig voneinander untersucht bis entweder kein signifikanter Split mehr durchgeführt werden kann oder die Probe zu klein wird. Die abhängige

Variable war der TOF-Wert der EMG-Messung.

Um den Vergleich zwischen den Modellen zu erlauben, welche auf den Funktionstests mit den metrischen TOF-Werten der EMG oder AMG basieren, dichotomisierten wir die TOF-Werte derart, wie klinische Entscheidungen typischerweise getroffen werden. Wir definierten bei einem TOF-Wert von 0,7 eine Grenze, ab der eine klinisch akzeptable neuromuskuläre Funktion besteht und eine weitere Grenze bei einem TOF-Wert von 0,3, unter welcher eine schwere neuromuskuläre Restblockade besteht. Wenn die qualitativ niedrigeren TOF-Werte der nicht kalibrierten AMG genutzt wurden, war die Grenze für eine akzeptable neuromuskuläre Funktion bei einem TOF von 0,9 definiert.⁵⁴ Der taktile TOF wurde eingeteilt in „Fading spürbar“ oder „Fading nicht spürbar“. Die Leistungsfähigkeit der Modelle wurde in Form von ROC-Kurven (receiver operated characteristics) dargestellt. Das Integral der ROC-Kurven wurde als Maß für die Diskriminanz der Modelle benutzt.

Um die entwickelten Methoden (nicht kalibrierte AMG, taktile Evaluation der Nervenstimulation sowie den Leitfaden der Muskelfunktionstests) zu validieren, wurden Sensitivität und Spezifität auf Basis eines neuen Patientenkollektives mit der Konstruktion von exakten binomischen Konfidenzintervallen errechnet.

Das Risiko, Patienten mit Restrelaxierung unter Verwendung dieser drei Methoden nicht zu erkennen hängt von der Sensitivität (sens) und Spezifität (spec) der Methoden und deren Prävalenz ($p(\varepsilon)$) beim entsprechenden TOF-Level ε ab. Da der Validierungspart der Studie nicht entwickelt worden war, um die Prävalenz der Restrelaxierung zu evaluieren, ist das Risiko residuelle Blockaden als Funktion

der unbekanntem Prävalenz beschrieben:

$$P(\text{TOFEMG} < \varepsilon | \text{TOFinstrument} > \varepsilon) = \frac{p(\varepsilon) \times (1 - \text{sens})}{p(\varepsilon) \times (1 - \text{sens}) + (1 - p(\varepsilon)) \times \text{spec}}$$

Die statistischen Berechnungen wurden unter Verwendung von STATA (StataCorpLP, Texas, USA) und SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY) durchgeführt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und als 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

4. Ergebnisse

Für die Entwicklung des Scores wurden 200 Patienten eingeschlossen (Alter: 41 ± 14 Jahre; Gewicht: 79 ± 23 kg; BMI 25 ± 3 kg/m²). Bei 26 Patienten zeigte das EMG-Signal signifikante ruckartige Sprünge, bei 9 Patienten wurden Operationen innerhalb der Mundhöhle durchgeführt, sodass Wasserschlucktest und Spateldrucktest nicht durchgeführt werden konnten. Bei 165 Patienten zeigte das EMG-Signal keine Fehler. Die Werte der beiden Arten des neuromuskulären Monitorings und die dazugehörigen Zeiten sind in Tabelle 2 dargestellt. Entsprechend der klinischen Beurteilung erhielten 24 der 165 Patienten eine Antagonisierung mit Neostigmin. Nach 30 Minuten im Aufwachraum hatte kein Patient irgendwelche klinischen Zeichen neuromuskulärer Schwäche, d. h. alle klinischen Tests konnten ohne Einschränkung durchgeführt werden.

Patienten mit höherer Muskelkraft und besserer Koordination während der ersten klinischen Testphase hatten eine Tendenz zu höheren TOF-Werten (Abbildung 5).

Auf den ersten Blick ist kein Test für sich alleine genommen zu einer angemessenen Vorhersage der durch EMG gemessenen TOF-Werte geeignet. Der erste Schritt der Datenreduktion basierend auf der Serie von Mann-Whitney Tests ergab die Zusammenlegung derjenigen Kategorien, die in 22 Kategorien der acht Tests mündeten, welche in den grauen Boxen der Abbildung 5 dargestellt werden.

Tabelle 2: Neuromuskuläres Monitoring

Durchschnittswerte \pm STD; EMG: Elektromyografie; AMG: Acceleromyografie; AWR:

Aufwachraum; ^a: T2/T0 > 0, z.B. Wiederauftreten des zweiten TOF-Signals;

^b: (n=133)

	Leitfaden-Entwicklung (n=165)	Score-Evaluation (n=100)
T1/T0 nach Kalibrierung (EMG)	0,96 \pm 0,02 (0,90 – 1,01)	0,96 \pm 0,02 (0,91 – 1,00)
T1/T0 bei Extubation (EMG)	0,64 \pm 0,24 (0,10 – 1,08)	0,62 \pm 0,20 (0,11 – 1,02)
TOF bei Extubation (EMG)	0,57 \pm 0,33 (0,00 ^a – 1,03)	0,47 \pm 0,25 (0,00 ^a – 1,00)
T1/T0 beim Test (EMG)	0,68 \pm 0,22 (0,12 – 1,11)	0,66 \pm 0,19 (0,23 – 1,20)
TOF beim Test (EMG)	0,61 \pm 0,31 (0,00 ^a – 1,15)	0,53 \pm 0,25 (0,00 ^a – 0,99)
TOF beim Test (AMG)	0,63 \pm 0,32 (0,00 ^a – 1,20)	0,57 \pm 0,25 (0,00 ^a – 1,00)
TOF nach 30min AWR ^b (AMG)	0,96 \pm 0,09 ^b (0,66 – 1,26)	0,97 \pm 0,09 (0,92 – 1,02)

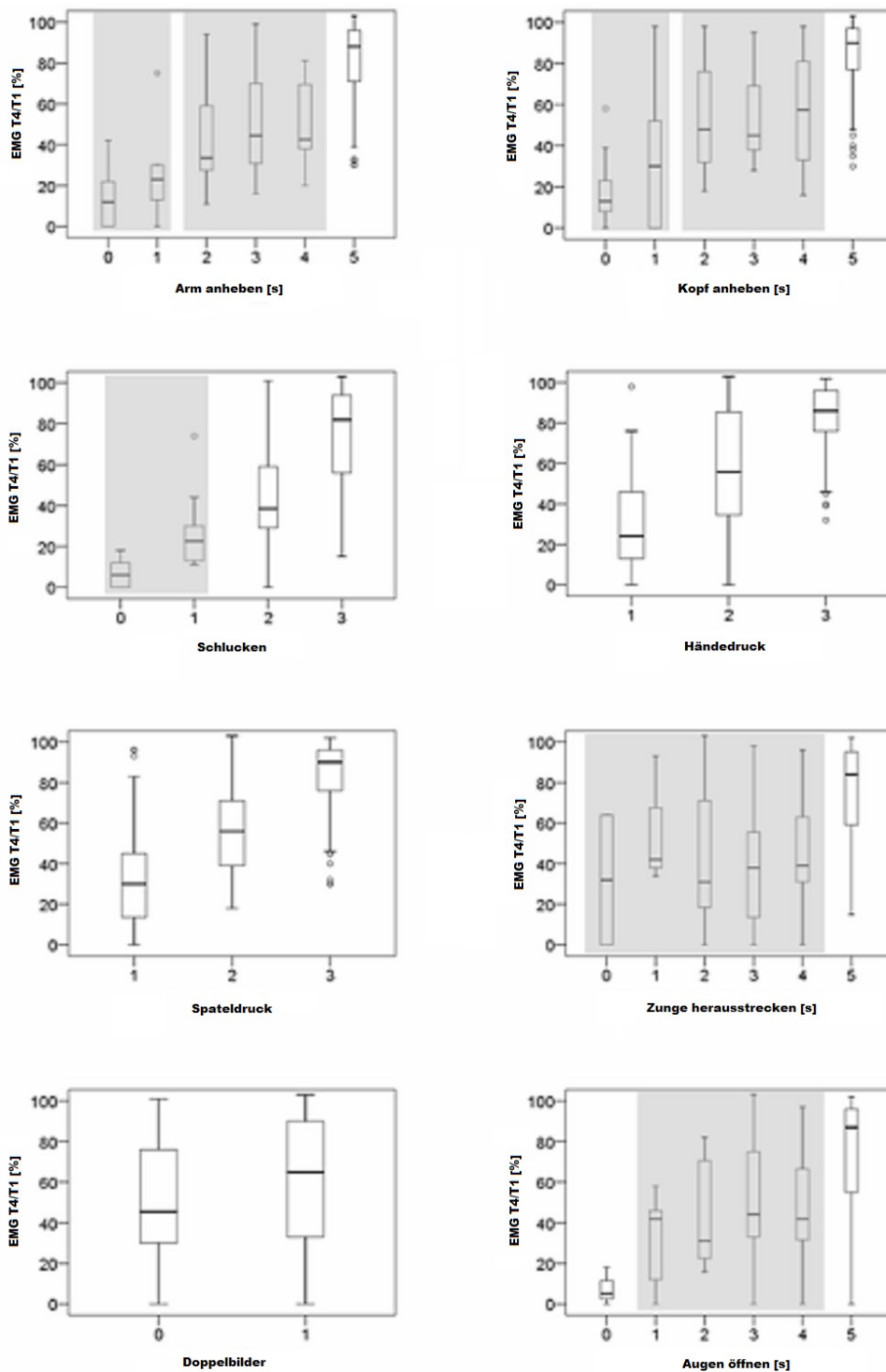


Abbildung 5: Verteilung der EMG-TOF-Werte in Subgruppen als Funktion der erreichten Werte bei den acht durchgeführten Muskelfunktionstests. Die grau hinterlegten Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant. Daher wurden sie für die weiteren Überlegungen aggregiert.

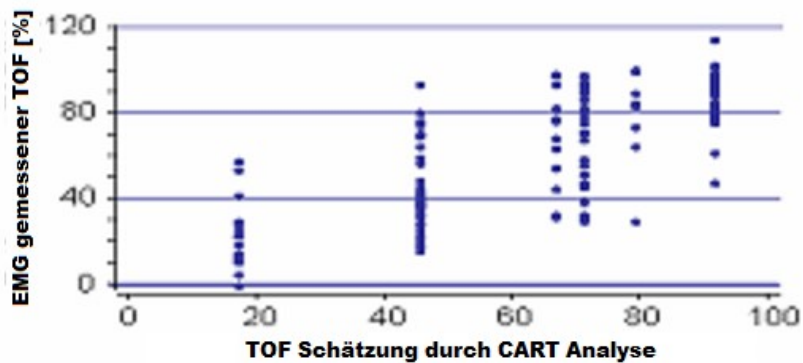
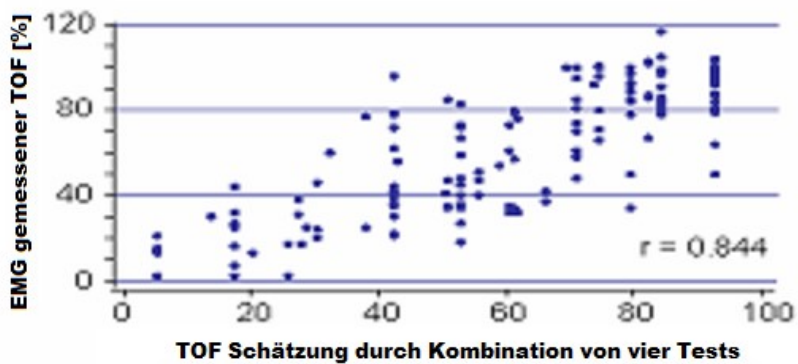
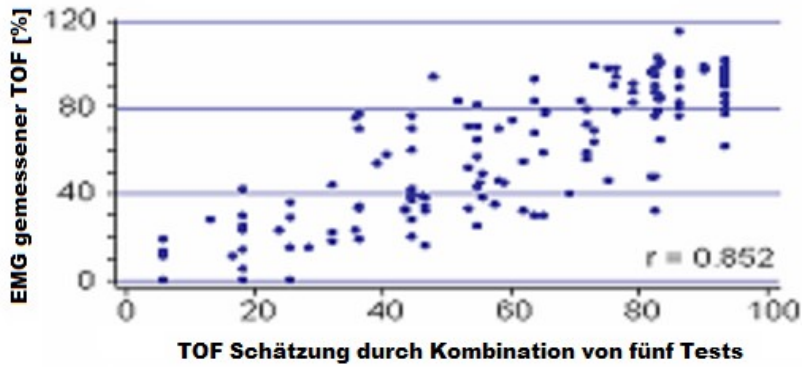
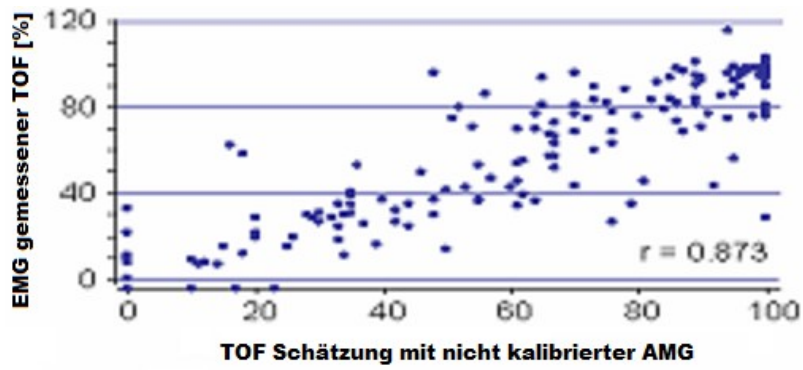
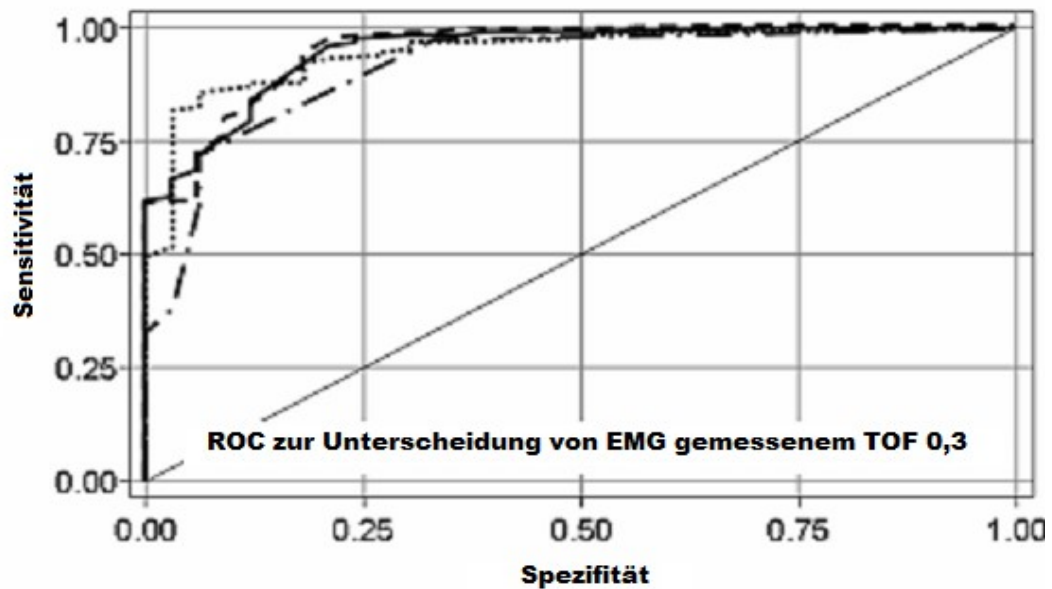
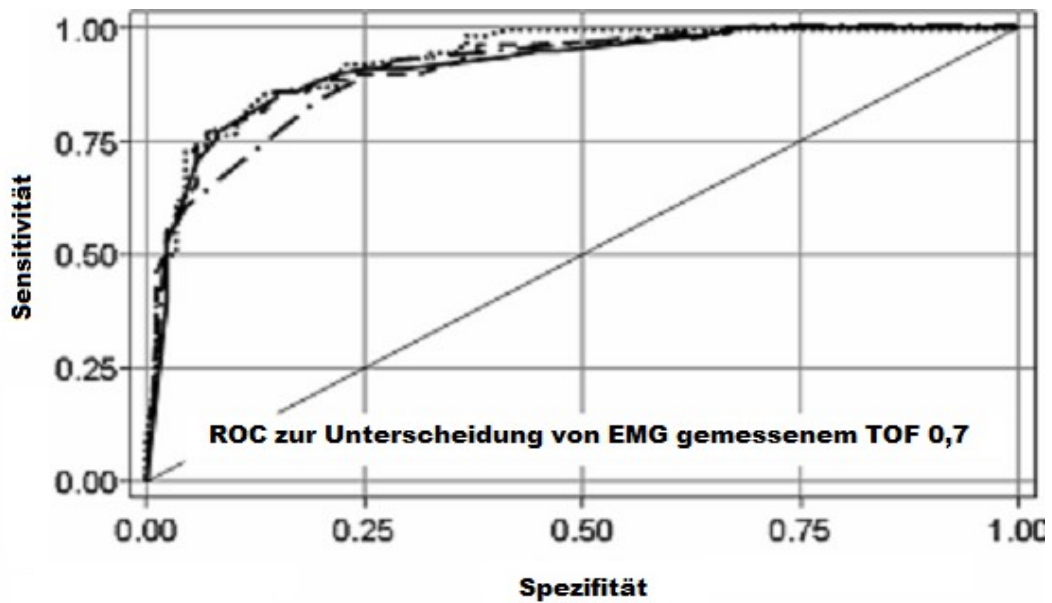


Abbildung 6: Regressionsanalysen zwischen den mit dem EMG gemessenen TOF-Werten und den Schätzungen durch Kombinationen von vier oder fünf Tests sowie den durch die CART-Analyse erzielten Testkombinationen.

Die Regressionsanalyse, auf der Grundlage aller klinischen Tests mit der reduzierten Anzahl der Kategorien der acht Tests, zeigte eine gute Korrelation mit den durch EMG gemessenen TOF-Werten ($r=0,855$). Im Rückwärtsverfahren konnten spezifische Tests beseitigt werden, ohne die Vorhersagequalität zu verlieren: Die (subjektive) Kraft des Händedrucks wurde zuerst beseitigt ($p=0,72$), das Auftreten von Doppelbildern als zweites ($p=0,64$), gefolgt von der Zeit des Zunge Herausstreckens ($p=0,14$). In dem Modell mit den verbliebenen fünf Tests zeigte sich der (subjektive) Spateldrucktest als der Test mit dem höchsten p-Wert ($p=0,033$).

Um einen Score mit so wenig wie möglich Tests vorzuschlagen, wurde ein Modell mit fünf und eines mit vier Tests weiter evaluiert. Die Korrelationen zwischen den EMG gemessenen TOF-Werten und den Vierer- ($r=0,844$) oder den Fünfer-Test-Scores ($r=0,852$) waren ähnlich zu denen zwischen den TOF-Werten der kalibrierten EMG und der nicht-kalibrierten AMG ($r=0,873$) (siehe auch die Regressionsintegrale Abbildung 6).



—	Score von 4 Tests	- - -	Score von 5 Tests
.....	Nicht kalibrierte AMG	- · -	CART Analyse

Abbildung 7: ROC-Kurven für die Vorhersage eines TOF-Wertes bei den klinisch sehr kritischen Grenzen von 0,3 und 0,7. Erneut wurden die geschätzten Scores basierend auf 4 bzw. 5 Tests, der durch CART-Analyse gefundene Algorithmus und jetzt auch die unkalibrierte AMG-Messung mit dem Goldstandard kalibrierte EMG-Messung verglichen.

Die höheren Werte der Regressionskoeffizienten wurden für das Heben des Armes und Kopfes für fünf Sekunden berechnet. Die Koeffizienten der Regressionsanalyse und deren Konfidenzintervalle zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Koeffizienten der Regressionsanalyse

Die Koeffizienten und ihr 95 %-Konfidenzintervall des Modells basieren auf der Kombination von vier klinischen Tests. Die Basis der Regression war die jeweilig niedrigste Kategorie.

Kombination von vier Tests			
Konstante	5	5	5
Arm heben	0 - 1s	2 - 4s	≥ 5s
	0	15	33
Kopf heben	0 - 1s	2 - 4s	≥ 5s
	0	10	23
20 ml Wasser schlucken	n. mögl. / würgen	möglich mit Schwierigkeiten	uneingeschränkt
	0	12	23
Augen öffnen	0 - 4s	-	≥ 5s
	0	-	8

Die Regressionsanalyse mit CART zeigte, dass nur drei Tests (Arm heben, Kopf heben und entweder Wasser schlucken oder Augenöffnen) benutzt wurden, um das EMG vorherzusagen (Abbildung 8).

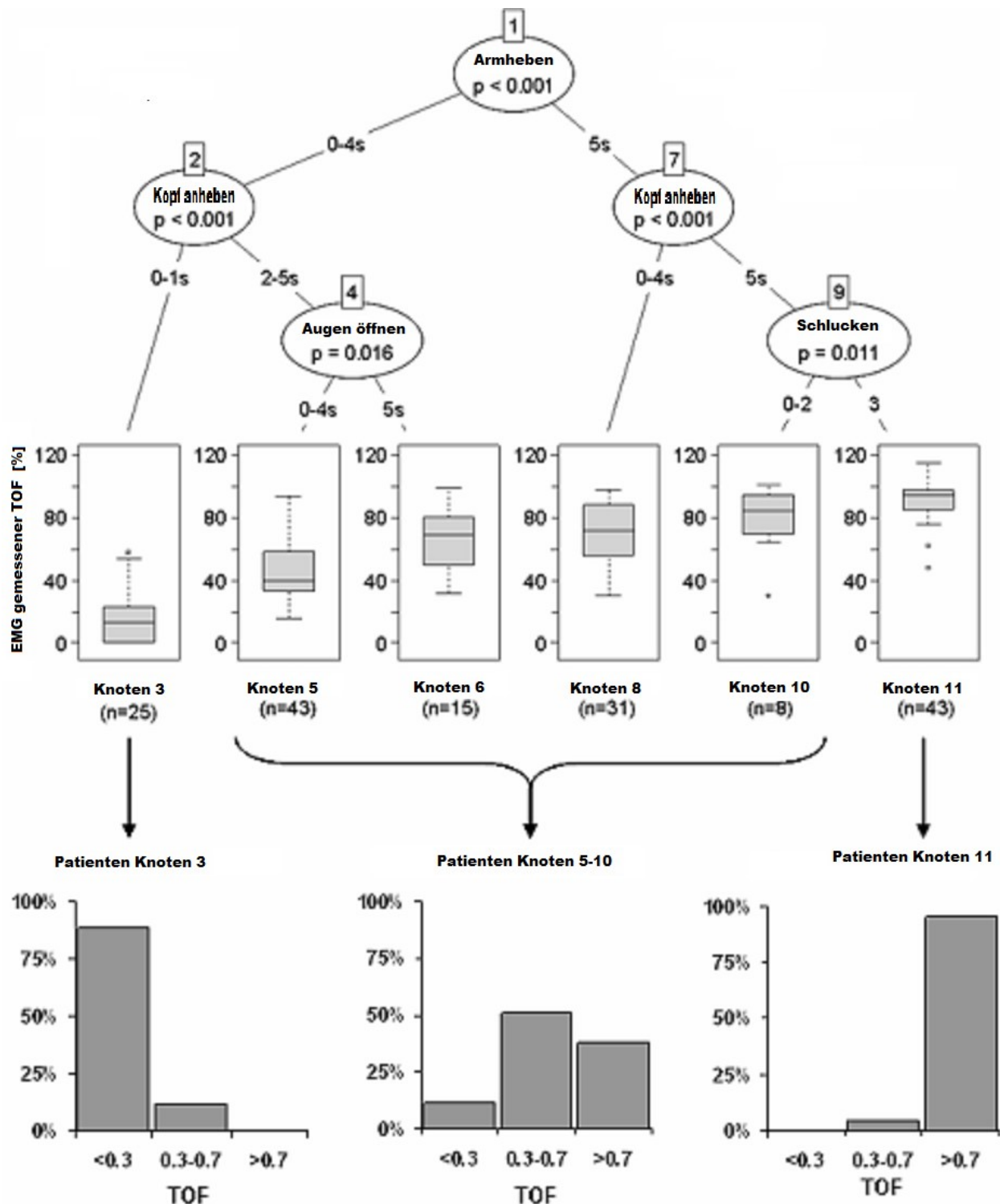


Abbildung 8: Grafische Darstellung der CART-Analyse mit ihren Entscheidungsknoten. Die Verteilungen der Subpopulationen nach Knoten 3, Knoten 11 und deren aggregierten Gruppen nach den Knoten 5-10 unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$).

Im ersten Schritt wurde die Probe bei einem Grenzwert von 5 s geteilt durch die Variable Arm heben. Alle Patienten, die in der Lage waren ihren Arm mindestens 5 s anzuheben, bildeten eine Gruppe ("Knotenpunkte" in Abbildung 8);

diejenigen, die dazu nicht fähig waren, bildeten die andere Gruppe. In der Gruppe, die den Arm für 0-4 s heben konnten, wurde die nächste Unterteilung basierend auf das Kopfanheben getroffen (0-1 s und 2-5 s). Diejenigen Patienten, die ihren Arm weniger als 5 s und ihren Kopf weniger als 2 s anheben konnten, bildeten die Endgruppe 3 mit den niedrigsten TOF-Werten. Die Gruppe von Patienten mit Armheben von 0-4 s und Kopfanheben von 2-5 s wurden entsprechend ihrer Fähigkeit die Augen zu öffnen weiter unterteilt (0-4 s vs. 5 s) in die Endgruppen 5 und 6. Die Patienten, die ihren Arm für 5 s anheben konnten, wurden wiederum unterteilt mithilfe des Kopfanheben-Tests, von 0-4 s (Endgruppe 8) vs. 5 s (Endgruppe 9). Die Patienten, die ihren Arm für 5 s und Kopf für 5 s heben konnten, wurden in die Endgruppen 10 und 11 mithilfe des Wasserschlucktests eingeteilt.

Die Patienten, die ihren Arm für 5 s und Kopf für 5 s heben, und darüber hinaus ohne Probleme 20 ml Wasser schlucken konnten, hatten die höchsten elektromyografisch gemessenen TOF-Werte. Die Testkombinationen zwischen den Endgruppen 3 und 11 waren retrospektiv in der Lage zwischen Patienten mit $TOF < 0,3$ und $TOF > 0,7$ zu unterscheiden. Patienten, die nicht in der Lage waren ihren Arm für 5 s zu heben und ihren Kopf für 2 s oder länger anzuheben (Endgruppe 3) hatten in 22 von 25 Fällen (88 %) einen elektromyografisch gemessenen TOF-Wert unter 0,3. Die Patienten, die ihren Arm für 5 s und den Kopf für 5 s heben, sowie ohne Probleme 20 ml Wasser schlucken konnten (Endgruppe 11), hatten in 41 von 43 Fällen (95 %) einen EMG TOF-Wert von über 0,7 und in 30 Fällen (74 %) einen EMG TOF $> 0,9$.

Für diagnostische Zwecke wurde der EMG-Wert bei Werten von TOF < 0,9, < 0,7 und < 0,3 unterteilt. Für die drei Grenzwerte wurden ROC-Kurven berechnet, grafisch dargestellt und die korrespondierenden Werte mit der AMG verglichen (Tabelle 4). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der AMG-Messung und den Ergebnissen der Regressionsanalyse mit vier Tests betreffend dem Integral unter den ROC-Kurven (Abbildung 6). Das Integral für die Muskeltests (Tabelle 4) wich nicht signifikant von den Modellen und dem nicht kalibrierten AMG gemessenen TOF bei der Vorhersage des EMG gemessenen TOF-Wertes <30 ab (χ^2 -test: p = 0.2342).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Um diejenigen drei Tests zu validieren, welche zwischen TOF < 0,9, TOF < 0,7 und TOF < 0,3 unterscheiden können, wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen (Alter: 39 ± 12 Jahre; Gewicht: 76 ± 14 kg; BMI: 25 ± 3 kg/m²), welche nach Extubation ein stabiles EMG-Signal hatten, sowie wach, ansprechbar und kooperativ genug für die Tests waren (126 Patienten hatten zur Teilnahme eingewilligt, 8 Operationen wurden abgesetzt bzw. verschoben, 18 Patienten erfüllten nicht die oben genannten Einschlusskriterien für die Validierung des Leitfadens).

Die neuromuskuläre Blockade zum Zeitpunkt der Untersuchung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Im Anschluss an die klinische Untersuchung erhielten 62 von 100 Patienten eine Relaxansantagonisierung mit Neostigmin. Nach 30 min im Aufwachraum hatte kein Patient irgendwelche Anzeichen einer neuromuskulären Schwäche, d. h. alle klinischen Tests konnten ohne jegliche Einschränkung durchgeführt werden.

Vorhersagekoeffizienten der Tests und die nicht kalibrierte AMG zeigten die höchste

Spezifität, um die in der EMG gemessenen TOF Werte <0,3, <0,7 und <0,9 verglichen mit dem Leitfaden der Muskelfunktionstests und dem Fading nach Nervenstimulation zu identifizieren (Tabelle 4).

Tabelle 4: Integrale (Area under the curves / AUC) des Leitfadens der Muskelfunktionstests, des Regressionsmodells und der nicht kalibrierten Acceleromyografie (AMG).

Die vergleichende Statistik wurde für die Kurven der TOF-Messungen errechnet, einmal mit den Messungen der kalibrierten EMG und einmal mit den Messungen der nicht kalibrierten AMG.

Unter- scheidung	Modell	Integral (AUC)			Vergleich mit AMG
		Mittel	95% Konfidenzintervall		
EMG gemessener TOF = 0,9	nicht kal. AMG	0,924	0,882	0,966	-
	Muskelfunktionstests	0,880	0,829	0,930	p = 0,136
	Regressionsmodell	0,890	0,840	0,940	p = 0,269
EMG gemessener TOF = 0,7	nicht kal. AMG	0,939	0,904	0,974	-
	Muskelfunktionstests	0,896	0,850	0,942	p = 0,094
	Regressionsmodell	0,894	0,847	0,942	p = 0,093
EMG gemessener TOF = 0,3	nicht kal. AMG	0,964	0,938	0,989	-
	Muskelfunktionstests	0,943	0,912	0,974	p = 0,193
	Regressionsmodell	0,963	0,934	0,992	p = 0,959

Die Vorhersagekoeffizienten für das taktile Monitoring hatten lediglich eine hohe Spezifität um einen TOF <0,3 zu identifizieren.

Abbildung 9 zeigt das errechnete Risiko, eine Restrelaxierung mit TOF <0,3, <0,7 und <0,9 mit jeder der drei Methoden zu übersehen.

Ein TOF > 0,9 wird mit peripheren Nerven stimulierenden Techniken (aufgrund der Spezifität von 0 dieses Instrumentes bei diesen TOF-Werten) immer übersehen (Risiko 100 %), und ist daher im oberen Diagramm der Abbildung 9 nicht dargestellt.

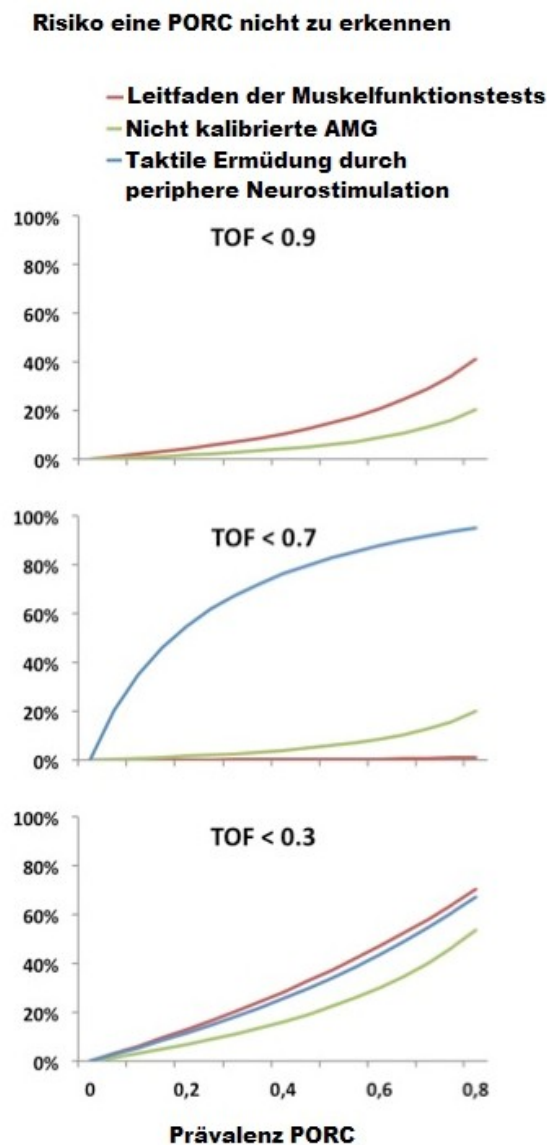


Abbildung 9: Risiko eine neuromuskuläre Restblockade bei wachen und extubierten Patienten zu übersehen, dargestellt als Funktion der Prävalenz der neuromuskulären Restblockade.

Demzufolge hat ein Patient mit AMG gemessenem TOF > 0,9 das niedrigste Risiko

einen tatsächlichen (durch kalibrierte EMG gemessenen) TOF < 0,9 zu haben.

Die Spezifität des Muskelfunktionsleitfadens für TOF < 0,7 (100 %) reduziert das Risiko auf 0 % für Patienten, die erfolgreich den Kopf anheben, den Arm anheben und schlucken konnten, tatsächlich einen TOF < 0,7 zu haben.

5. Diskussion

In dieser Studie haben wir gezeigt, dass sich postoperative Muskelschwäche bei wachen Patienten durch klinische Muskelfunktionstests auf residuelle Lähmung durch Muskelrelaxanzien zurückführen lässt.

Die Kombination der vier Tests (Dauer des Armhebens, des Kopfanhebens, des Augenöffnens und die Fähigkeit 20 ml Wasser zu schlucken) bietet eine Einteilungsmöglichkeit bei wachen Patienten vergleichbar mit dem TOF-Wert durch eine neu gestartete und daher unkalibrierte Acceleromyografie. Basierend auf diesen Tests wurde ein Entscheidungsdiagramm entwickelt, das in der Lage ist Patienten mit TOF-Werten $\leq 0,7$ und $\leq 0,3$ - sowie mit einigen Einschränkungen TOF-Werte $\leq 0,9$ - mit drei klinischen Prüfungen zu identifizieren.

Berichten zufolge zeigen ca. 30 % aller relaxierten Patienten Zeichen einer postoperativen residuellen Curarisierung bei Ankunft im Aufwachraum.^{10,17,24,40} Gefährlich an einer großen neuromuskulären Restblockade ist, dass die Integrität der oberen Atemwege, die Rachenfunktion und die hypoxische Atemregulation signifikant gestört sein können.^{9,10,12,15,41}

Bei nicht adäquater Behandlung sind die Patienten gefährdet für eine Hypoventilation und Aspiration, die in einer postoperativen Pneumonie enden kann, vor allem bei älteren Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen.^{12,16,24}

Daher ist es nicht überraschend, dass die postoperative residuelle Curarisierung in unserer Fachrichtung als lebensbedrohlich für die Patienten angesehen wird.⁴² Deswegen wurden Strategien entwickelt um entweder auf Muskelrelaxanzien

komplett zu verzichten oder aber um ihre Wirkung am Ende der Operation zu antagonisieren, zum Beispiel mit Cholinesterasehemmern.⁴³ Sogar hohe Dosen der antagonisierenden Medikamente jedoch schützen Patienten nicht vor postoperativer Restlähmung.⁴⁴

Die Anwendung von quantitativer neuromuskulärer Überwachung und gut kontrollierbaren Muskelrelaxanzien ist in der Lage die Inzidenz der postoperativen residuellen Curarisierung signifikant zu reduzieren.^{45,46} Unglücklicherweise ist die quantitative neuromuskuläre Überwachung weder in den meisten Operationssälen vorhanden noch weltweit regulär genutzt.^{25,26,27}

Da Anästhesistenvereinigungen neuromuskuläre Überwachung nicht durchsetzen und - anstatt eine reguläre Anwendung zu empfehlen - ihr sogar eher widersprechen als zustimmen, wird sich diese Situation in naher Zukunft nicht wesentlich ändern.^{30,31,32} Daher werden Patienten mit muskulärer Schwäche weiterhin in Aufwächrräumen angetroffen werden, eine Situation, die adäquate Diagnoseinstrumente erfordert um zwischen Restrelaxierung und anderen Ursachen zu differenzieren.

Es besteht kein Zweifel, dass die quantitative neuromuskuläre Überwachung der Goldstandard ist, um die neuromuskuläre Funktion während einer Narkose zu messen. Bei wachen Patienten jedoch gibt es keine Beweise für die Qualität aller verfügbaren Überwachungsmethoden. Zumindest für wissenschaftliche Belange wird eine postoperativ eingeleitete neuromuskuläre Überwachung die Anforderungen für eine gute klinische Forschungsmethode, nämlich Kalibrierung und Stabilisierung des Signals, nicht erfüllen.¹³

In dieser Studie haben wir große Anstrengungen unternommen, um inkorrekte EMG Messungen zu vermeiden, um diese als Standard in dieser Studie definieren zu können. Wir begannen die Überwachung während der Narkose, was eine korrekte Anwendung und Kalibrierung erlaubt. Das EMG wurde verwendet, da diese Technik aufgrund der elektrischen und nicht mechanischen Messmethode weniger anfällig für Bewegungen des Armes ist. Wir führten die Messungen im Operationssaal durch, um die transportbedingten Fehler zu reduzieren und die Überwachungsperiode auf die frühe postoperative Phase zu beschränken, wenn das EMG für eine kurze Zeit stabil sein musste.

Dennoch waren wir nicht in der Lage die EMG-Überwachung in einer gültigen Art und Weise bei 26 Patienten fortzuführen, d. h. bei 13 %. Bei diesen Patienten konnte die AMG ebenso wenig gestartet werden. Die vier klinischen Muskelfunktionstests jedoch konnten bei 95,5 % der Patienten angewendet werden.

Der am häufigsten limitierende Test war der Wasserschlucktest, was seine Ursache in jedem Fall bei Operationen in der Mundhöhle oder Rachenregion hatte. Die klinische Rate der Anwendbarkeit bei Verwendung des CART-Schemas ist wahrscheinlich höher, da der Test nur bei Patienten durchgeführt werden darf, die erfolgreich ihren Arm und Kopf jeweils 5 s anheben konnten.

Noch wichtiger ist, dass diese Muskelfunktionstests unabhängig von ihrem Einfluss auf die Vorhersage der Restrelaxierung integraler Bestandteil der klinischen Beurteilung der Muskelfunktion sind und in diesem Kontext verbindlich für die Entlassung des Patienten auf Normalstation.⁴⁵

In dieser Studie wurden zwei Muskelfunktionstests im Vergleich zu anderen Untersuchungen in einer modifizierten Weise verwendet: der Wasserschlucktest und

der Extremitäten Anhebetest.^{11,13,17} Wir entschieden uns aufgrund einiger praktischer Gründe einen 5s-Armhebe-Test und nicht einen 5s-Beinhebe-Test durchzuführen, um die Muskelfunktion der Extremitäten zu bewerten. Es ist einfacher in der Durchführung für den Untersucher und Patienten, da der Arm nicht unter einer Decke liegt, die entfernt werden müsste. Noch wichtiger ist, dass das Bein schwerer ist, sodass untrainierte Leute selbst ohne Narkose und Muskelrelaxanzien gar nicht in der Lage sind, es für 5 s anzuheben. Das Schlucken erwies sich als kritische Funktion selbst bei geringerer Ausprägung der Restrelaxierung.^{16,17,46} Wir provozierten den Schluckvorgang mit einem 20-ml-Wasserschluck, vergleichbar zu den Freiwilligenstudien, aber bewerteten die Funktion klinisch ohne technische Herangehensweise vergleichbar zu klinischen Studien.^{13,16,46}

Studien, die die Restrelaxierung untersuchten, beklagten die fehlende Übereinstimmung zwischen individuellen Muskelfunktionstests und einer nicht kalibrierten acceleromyografischen Überwachung.^{11,54}

Wir bestätigten diese Ergebnisse, als wir einzelne Tests benutzten (Abbildung 9) oder sogar als nicht gewichtete Testkombinationen mit dem EMG korreliert wurden.

Wir konnten jedoch solche Ergebnisse mit einer gewichteten Testkombination widerlegen. Im ersten Schritt der Wichtung reduzierten wir die Klassifikation der Tests. Dieses Anpassungsverfahren des Tests an die TOF-Werte und die folgenden Regressionsanalysen führten zu Koeffizienten, welche die gut bekannten verschiedenen Empfindlichkeiten der Muskeln an Arm, Rumpf, Rachen und Augen wiedergaben.^{35,47,48} In diesem Zusammenhang ist es nicht verwunderlich, dass die beste Übereinstimmung zwischen den Unterarm TOF-Werten und dem

Arm- und Kopfanhebetest gefunden wurde, da hier ähnliche Muskeln mit lediglich verschiedenen Verfahren, nämlich der EMG und der klinischen Muskelfunktion, getestet wurden.

Die Funktion der oberen Atemwege spielte eine Schlüsselrolle als der akzeptable TOF-Wert von 0,7 auf 0,9 angehoben wurde, da prinzipiell die Korrelation zwischen den Zuckungsantworten des M. adductor pollicis nach Stimulation des N. ulnaris und die vital viel wichtigere Funktion der Atem- und oberen Atemwegsmuskulatur zu schwach ist.^{16,46,54}

Als Teil des Klassifizierungsbaums ist die Schluckfunktion nur genutzt worden, um zwischen höheren TOF-Werten (0,8-1,0) zu unterscheiden. Im Prinzip gibt es zwei Auffassungen von dieser Feststellung. Einerseits bewiesen wir die Erkenntnis von Freiwilligentests, dass sich die Schluckfunktion bei Patienten erst bei höheren TOF-Werten zu erholen beginnt, andererseits jedoch waren wir in der Lage zu demonstrieren, dass ein Versagen der Schluckfunktion eine Restrelaxierung bei höheren TOF-Werten klinisch anzeigen kann.^{13,17,35} Allerdings konnte der sehr konservative Ansatz eine TOF-Ratio von 0,9 als Grenze für eine vollständig erholte Muskelfunktion vorzuschlagen – welcher von sehr präzisen Freiwilligenstudien abgeleitet wurde – in dieser klinischen Studie nicht bestätigt werden.⁵⁴ Sogar die Schluckfunktion war nicht in der Lage eine Unterscheidung bei TOF-Werten von 0,9 zu erlauben. Neue Daten jedoch, die Atemausfälle bei Patienten untersuchen, unterstützen die Annahme, dass für klinische Zwecke die Grenze von 0,7 weiter in Diskussion bleiben könnte.⁸

Neben dem Nachweis der Korrelation zwischen den elektromyografisch gemessenen

TOF-Werten und den Muskeltests war es ein wichtiges Ziel dieser Studie, nützliche Entscheidungsleitlinien vorzuschlagen. Zu diesem Zweck haben wir uns entschieden, die CART-Regressionsanalyse durchzuführen. CART teilt die gesamte Probe in zwei Untergruppen auf und sucht aus allen möglichen Kategorien die beste Unterteilung aus.³⁹ Da die resultierenden Untergruppen in derselben Weise unabhängig voneinander untersucht wurden, bis keine signifikante Aufteilung mehr gemacht werden kann oder die Probe zu klein wird, wurde ein hierarchisches Modell erzeugt. Dieses Modell hat den großen Vorteil, dass es ohne irgendwelche Berechnungen oder technische Messungen nur durch logische Kombination der Tests einfach anzuwenden ist. Daher ist ein minimaler aber nicht signifikanter Verlust der Unterscheidungsfähigkeit verglichen mit den Regressionsmodellen akzeptabel. Die Reduzierung auf drei Stufen der TOF-Erhölung (<0,3; 0,3-0,7; >0,7) bietet zudem eine therapeutische Entscheidungshilfe.

Die Reihenfolge des suffizienten Armhebens, Kopfanhebens und der Schluckfähigkeit erlaubt das Weglassen einer prophylaktischen Antagonisierung mit Neostigmin. Die Antagonisierung klinisch nicht relevanter Restrelaxierung kann, neben der möglichen Beeinträchtigung der Muskulatur der oberen Atemwege durch den Cholinesterasehemmer selbst, das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen fördern und auch die Sekretion der Atemwege erhöhen.⁴⁹

Da die Inzidenz für eine Inkongruenz zwischen Hautnaht und kompletter neuromuskulärer Erholung groß ist, wird folglich entweder eine Antagonisierung durchgeführt, verlängerte Ausleitzeiten oder eine Fortführung der Anästhesie im Aufwachraum in Kauf genommen, was teuer und potenziell gefährlich für die

Patienten ist.⁵⁰

Die Abfolge des Armhebetests (<5s) und Kopfanhebetests (<2s) konnte aufzeigen, dass Patienten mit schwerer Muskelschwäche sehr wahrscheinlich TOF-Werte < 0,3 haben, d. h. eine Restrelaxierung vorliegt. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass Cholinesterasehemmer wie Neostigmin, Pyridostigmin oder Edrophonium aufgrund ihres Wirkmechanismus nicht in der Lage sind, so tiefe neuromuskuläre Blockaden adäquat schnell zu antagonisieren.⁵¹ Klinische Daten unterstützen die unzureichenden Antagonisierungsmöglichkeiten von Neostigmin bei vergleichbaren Stadien neuromuskulärer Blockaden.⁵² Trotzdem waren die Patienten in dieser methodischen Studie in der Lage sich innerhalb von 30 min durch 40 µg/kg Neostigmin selbst bei so tiefen Restblockaden zu erholen. Sie waren jedoch darüber informiert worden, dass so eine Situation eintreten kann und dass ein Anästhesist sich persönlich um sie kümmern würde. Dementsprechend würden wir von solch einem Vorgehen abraten wollen.

Zu guter Letzt, ermöglicht das entwickelte Klassifikationsschema bei größeren Gruppen die Auswirkungen der postoperativen Restrelaxierung auf das Outcome der Patienten zu untersuchen. Studien, die sich auf postoperative Komplikationen der Restrelaxierung wie Pneumonie und anästhesiologisch bedingte Todesfälle oder Komata konzentrieren, benötigen eine höhere Anzahl untersuchter Patienten im Aufwachraum.^{41,53} Neben dem genannten Zweifel an der Qualität von postoperativ angewendeter neuromuskulärer Überwachung, sprach bisher der Aufwand AMG oder EMG Messungen in so großer Zahl durchzuführen und die schmerzhafteste Stimulation bei wachen Patienten gegen solche Studien.

6. Abstract

Introduction:

Quantitative monitoring of neuromuscular function is the gold standard for detecting postoperative residual curarization (PORC). Unfortunately, neuromuscular monitoring is neither generally available nor principally used during anaesthesia. This double-blinded study established a score composed of clinical tests to detect PORC and compared the score with non-calibrated acceleromyography in the immediate postoperative period in awaked patients.

Methods:

Neuromuscular function was continuously recorded by calibrated electromyography (EMG) in 165 patients anaesthetized with desflurane, remifentanyl and atracurium. Immediately after extubation a blinded anaesthetist performed eight clinical tests. These included assessing the ability to open the eyes, stick out the tongue, lift the head, lift the arm, press the investigator's hand, swallow 20 ml of water, and do the tongue depressor test and the diplopic image tests. The categories of the tests were independently correlated to the EMG TOF-values and to a postoperatively applied non-calibrated acceleromyography (AMG). A classification and regression tree analysis was performed to allow a most easy algorithm to identify PORC. The tests were validated in another group of 100 patients. Specificity and sensitivity as well as the risk to overlook patients with PORC as function of its prevalence were calculated.

Results:

No test was an acceptable predictor of the EMG-measured TOF-values by itself. Omission of 16 out of 36 categories of the clinical tests based on Mann-Whitney tests revealed good correlation with EMG. After eliminating three specific tests with poor correlation, one model with five ($r = 0.852$), one with four tests ($r = 0.844$) and non-calibrated AMG ($r = 0.873$) were correlated to the electromyographical TOF-values without losing quality of prediction. CART regression analysis showed that just three tests (arm lift, head lift and either swallowing or eye open) are necessary to predict EMG. The risk to overlook patients with $\text{TOF} < 0.9$ increases with its prevalence and

is lower using AMG than using the clinical algorithm. The risk to overlook $\text{TOF} < 0.7$, however, is lower with the algorithm than with AMG monitoring.

Conclusions:

Postoperative muscle weakness in awaked patients can specifically be attributed to PORC (i.e. $\text{TOF} < 0.7$ or < 0.9) with an algorithm of three clinical muscle function tests: time to be able to lift the arm, lift the head, and ability to swallow 20 ml water. The algorithm has a discriminative power comparable to a TOF-value measured by a non-calibrated AMG.

7. Zusammenfassung

Einleitung:

Quantitatives Monitoring der neuromuskulären Funktion ist der Goldstandard um postoperative neuromuskuläre Restblockaden zu erkennen. Leider ist neuromuskuläres Monitoring weder überall verfügbar noch wird es standardmäßig während der Narkose verwendet. Diese Doppelblindstudie entwickelte einen Algorithmus aus verschiedenen klinischen Muskelfunktionstests, um postoperative neuromuskuläre Restblockaden klinisch erkennen zu können. In einem zweiten Schritt wurde der Algorithmus mit den Werten eines neuromuskulären Monitorings mit einer nicht kalibrierten Acceleromyografie validiert.

Methode:

Die neuromuskuläre Funktion wurde kontinuierlich bei 165 Patienten, die eine Narkose mit Desflurane, Remifentanil und Atracurium erhielten, mittels kalibrierter Elektromyografie (EMG) aufgezeichnet. Unmittelbar nach der Extubation führte ein verblindeter Anästhesist acht klinische Muskelfunktionstests beim Patienten durch. Diese umfassten die Fähigkeit die Augen zu öffnen, die Zunge herauszustrecken, den Kopf anzuheben, den Arm anzuheben, die Hand des Untersuchers zu drücken, 20 ml Wasser zu schlucken, den Spateldrucktest mit der Zunge sowie das Auftreten von Doppelbildern. Die Testkategorien wurden unabhängig voneinander mit den Train-of-Four Werten (TOF) der EMG-Messung verglichen. Sodann wurde durch schrittweisen Ausschluss solcher Testergebnisse und Testverfahren, die keinen Einfluss auf die Korrelation mit den EMG TOF-Werten hatten ein klinisch anwendbarer Algorithmus entwickelt. Zudem wurde mit einem Classification and regression tree – Verfahren (CART) eine noch weitergehende Testvereinfachung erreicht. Die Verfahren wurden sodann mit Receiver operated Curves verglichen. Der Algorithmus wurde im Vergleich zu unkalibrierter AMG-Messung an weiteren 100 Patienten validiert. Dazu wurden die Sensitivität, Spezifität und das Risiko, Patienten mit Restblockaden ($\text{TOF} < 0,7$ bzw. $\text{TOF} < 0,9$) als Funktion der Prävalenz der Restblockaden zu übersehen, berechnet und miteinander verglichen.

Ergebnisse:

Kein Test für sich alleine war ein akzeptabler Prädiktor der mit dem EMG gemessenen TOF-Werte. Das Weglassen von 16 der 36 Kategorien der klinischen Tests basierend auf Mann-Whitney-Tests und deren nachfolgende Kombination zu einem Gesamtscore zeigte jedoch eine gute Korrelation mit der EMG. Nachdem drei spezifische Tests mit geringer Korrelation entfernt wurden, wurde ein Modell mit fünf Tests ($r = 0.852$), eines mit vier Tests ($r = 0.844$) und die nicht kalibrierte AMG ($r = 0.873$) mit den elektromyografischen TOF-Werten korreliert ohne die Qualität der Vorhersage zu verschlechtern. Die CART Regressionsanalyse zeigte, dass lediglich drei Tests (Arm heben, Kopf anheben und Schlucken von 20 ml Wasser) notwendig sind, um TOF-Werte über 0,7 vorherzusagen. Etwas schlechter ist die Vorhersage des TOF-Wertes $> 0,9$. Hier hat das AMG auch unkalibriert angewendet weiterhin Vorteile.

Folgerungen:

Postoperative Muskelschwäche bei wachen Patienten kann mittels klinischer Muskelfunktionstests einer Restblockade mit Muskelrelaxanzien zugeordnet werden. Die Kombination der drei Tests Arm anheben, Kopf anheben und Schlucken von 20 ml Wasser hat eine Trennschärfe vergleichbar mit den TOF-Werten, welche mit einer nicht kalibrierten Acceleromyografie gemessen wurden. Wir entwickelten einen Algorithmus, der es ermöglicht, Patienten mit TOF-Werten $> 0,7$ mit drei klinischen Tests nahezu sicher zu erkennen. Das Risiko, Patienten mit TOF < 0.9 zu übersehen, ist jedoch weiterhin auch mit unkalibrierter AMG-Messung geringer.

8. Quellen

1. <http://de.wikipedia.org/wiki/Curare>
2. Bernard C: Etudes physiologiques sur quelques poisons americains. Rev. Deux Mondes 1864; 53: 164-190
3. Lawen A: Uber die Verbindung der Lokalananesthesie mit der Narkose, uber hohe Extraduralananesthesie und epidurale Injektionen ananesthesierender Losungen bei tabischen Magenkrise. Bruns. Beitr. klin. Chir. 1912; 80: 168-180
4. Blobner M, Busley R: Muskelrelaxanzien und ihre Antagonisten, Die Ananesthesiologie, 1.Auflage Edition. Edited by Rossaint, R, Werner, C, Zwiler, B. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2004, pp 327-51
5. Blobner M, Frick CG, Stauble RB, Feussner H, Schaller SJ, Unterbuchner C, Lingg C, Geisler M, Fink H: Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). Surg Endosc 2014
6. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T: Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. Anesthesiology 2003; 98: 1049-56
7. Viby Mogensen J, Chraemer Jorgensen B, Ording H: Residual curarization in the recovery room. Anesthesiology 1979; 50: 539 - 541
8. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. Anesthesiology 2000; 92: 977-84
9. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. Anesthesiology 1997; 87: 1035-43

10. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M: Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2009; 110: 1253-60
11. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333-7
12. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993; 78: 693-9
13. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71
14. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS: Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 98: 193-200, table of contents
15. Bissinger U, Schimek F, Lenz G: Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49: 455-62
16. Sauer M, Stahn A, Soltesz S, Noeldge-Schomburg G, Mencke T: The influence of residual neuromuscular block on the incidence of critical respiratory events. A randomised, prospective, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 842-8
17. Murphy GS: Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109
18. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8

19. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R: Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003; 99: 632-7
20. Waud BE, Waud DR: The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972; 37: 413-6
21. Paton WD, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191: 59-90
22. <http://de.wikipedia.org/wiki/Relaxometrie>
23. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II. The Stockholm revision. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51: 789-808
24. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM: Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622-6
25. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M: Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109: 389-98
26. Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M: Einsatz des neuromuskularen Monitorings in Deutschland. *Der Anaesthesist* 2008; 57: 908-14
27. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P: [French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 483-9
28. Grayling M, Sweeney BP: Recovery from neuromuscular blockade. A survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62: 806-9

29. Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA: [Does evidence lead to a change in clinical practice? Danish anaesthetists' and nurse anesthetists' clinical practice and knowledge of postoperative residual curarization]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3878-82
30. American Society of Anesthesiologists: Standards for basic anesthetic monitoring (approved by house of delegates on October 21, 1986, and last amended on October 15, 2003). *ASA Standards, Guidelines and Statements* 2003; October: 5-6
<http://www.ASAhq.org/publicationsAndServices/standards/02.pdf> - 2
31. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. und Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V: Mindestanforderungen an den anästhesio- logischen Arbeitsplatz. *Anästh Intensivmed* 2013; 54: 39-42
32. Eriksson LI: Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003; 98: 1037-9
33. Kempen PM: Obligate acceleromyography and pharmacologic reversal of all neuromuscular blocking agents: really, and where is the clinical outcome? *Anesthesiology* 2004; 100: 453; author reply 454-5
34. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302-16
35. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandepuut D, Foubert L, Vandembroucke G, Deloof T: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102: 426-9
36. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 107: 130-7
37. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC: Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312-8

38. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear T, Vender JS, Gray J, Landry E: Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery. *Anesth Analg* 2013; 117: 133-41
39. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A: Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 2006; 15: 651-674
40. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC: Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312-8
41. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-1103
42. Harrison GG: Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967--1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-6
43. Brain AI: The laryngeal mask--a new concept in airway management. *Br J Anaesth* 1983; 55: 801-5
44. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA: Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95: 1656-60, table of contents
45. Aldrete JA, Kroulik D: A postanesthetic recovery score. *Anesthesia and Analgesia* 1970; 49: 924-34
46. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhauser M, Beiderlinden M, Peters J: Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006; 102: 937-42
47. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greiff A, Peters J: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 9-15

48. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H: Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesth* 2000; 85: 856-60
49. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlin NL: Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth* 2008; 101: 344-9
50. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Puhlinger F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arndt C, Eikermann M: Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007; 62: 12-7
51. Bartkowski RR: Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987; 66: 594-8
52. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins M: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine: results of a randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 2009; submitted
53. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE: Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102: 257-68; quiz 491-2
54. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004; 100: 1119-24

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Manfred Blobner, der mir durch Überlassung des Themas und die fortwährende tatkräftige Unterstützung sowohl während der Phase der Datenerhebung als auch später in der statistischen Auswertung und in der Betreuung beim Schreiben dieser Arbeit diese Promotion ermöglichte.

Weiterhin gilt mein herzlicher Dank den Kollegen in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum rechts der Isar in München unter der Leitung von Herrn Univ. Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Eberhard Kochs, namentlich Frau PD Dr. med. Heidrun Lewald, Herrn Dr. med. Christoph Unterbuchner, Herrn Dr. med. Roland Stäuble sowie allen weiteren Kollegen, die mich als Narkose führende Anästhesisten beim experimentellen Teil dieser Studie sehr unterstützt haben und mit welchen ich persönlich große Freude an dieser Arbeit hatte.

Nicht zu vergessen ein sehr großes Dankeschön an meine Eltern, die mir nicht nur das Medizinstudium ermöglichten, sondern auch darüber hinaus mich und meine Familie tagtäglich unterstützen und mir somit zusammen mit meiner Frau Stephanie und unseren gemeinsamen vier Kindern den Rücken freihalten, damit all dies und meine bisherige berufliche Laufbahn überhaupt erst möglich waren.

10. Lebenslauf

Name	Viktor Johannes Pithamitsis
Geburtsdatum	01.09.1982
Geburtsort	Fürstenfeldbruck
Staatsangehörigkeit	Deutsch, Griechisch
Eltern	Dr. med. Athanasios Pithamitsis Dr. med. Doris Ziegler-Pithamitsis
Schulische Ausbildung	1988 – 1992 Grundschule Maisach 1992 – 2000 Gymnasium Olching 2000 – 2001 Karls gymnasium München
Zivildienst	2001 - 2002 Kreisklinik Fürstenfeldbruck
Studium	2002 – 2004 Ludwig Maximilian Universität München 2004 – 2008 Technische Universität München
Berufstätigkeit	01.01.2009 – 30.06.2013 Assistenzarzt in der Abteilung Unfallchirurgie/Orthopädie, Klinikum Fürstenfeldbruck 01.07.2013 - 30.09.2015 Assistenzarzt Orthopädische Kliniken der Hessing Stiftung Augsburg 01.10.2015 - dato Facharzt Orthopädie und Unfallchirurgie am Endoprothetikzentrum der Hessing Stiftung Augsburg
Sprachkenntnisse	Deutsch, Englisch, Neu-Griechisch, Latein