

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Vergleich von Akzeleromyographie und Elektromyographie zur Vermeidung einer postoperativen residuellen Curarisierung

Fabian Ripke

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. H. Lewald
2. Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 17.05.2016 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Muskelrelaxierung	5
1.2.	Neuromuskuläre Restblockaden	6
1.3.	Messverfahren der neuromuskulären Übertragung	6
1.3.1.	Nervenstimulation und Stimulationsmuster	6
1.3.2.	Qualitative Monitoringverfahren	8
1.3.3.	Quantitative Monitoringverfahren	8
1.4.	Reversierung einer neuromuskulären Blockade	10
1.4.1.	Spontanerholung	10
1.4.2.	Cholinesteraseinhibitoren	10
1.4.3.	Muskelrelaxans-Enkapsulatoren	11
2.	Problemstellung	12
3.	Material und Methodik	13
3.1.	Patienten und Studiendesign	13
3.1.1.	Einschlusskriterien	13
3.1.2.	Ausschlusskriterien	13
3.2.	Studienablauf	15
3.2.1.	Vorbereitung der Patienten und Platzierung der Elektroden	15
3.2.2.	Narkoseeinleitung	16
3.2.3.	Installation der Messgeräte	16
3.2.4.	Applikation des Muskelrelaxans (Rocuronium)	18
3.2.5.	Applikation des Muskelrelaxans-Reversors (Sugammadex)	19
3.2.6.	Aufwachraum	19
3.3.	Statistische Analyse	20
3.3.1.	Übereinstimmung und Präzision der Messtechniken	20
3.3.2.	Vergleich der Messwerte bei $TOF(AMG) \geq 90\%$	21
3.3.3.	Wahrscheinlichkeitsansatz	21
3.4.	Ermittlung der Sicherheit	22
3.4.1.	Adverse events	22
3.4.2.	Serious adverse events	22
4.	Ergebnisse	23
4.1.	Demografische Daten und Einstellung der Messgeräte	23
4.2.	Qualität der Messung	24

Inhaltsverzeichnis

4.3.	Patientensicherheit.....	24
4.4.	Auswertung der TOF-Messungen	25
4.4.1.	Übereinstimmung der Messtechniken	26
4.4.2.	Wiederholpräzision der Messtechniken.....	28
4.4.3.	Vergleich der Messwerte bei $TOF(AMG) \geq 90\%$	29
4.4.4.	Negativ prädiktiver Wert für das Vorhandensein einer NMRB.....	30
4.4.5.	Analyse zweier beispielhafter Einzelfälle.....	31
5.	Diskussion	32
5.1.	Methode	32
5.2.	Vergleich der Messergebnisse	34
5.3.	Ausblick.....	38
6.	Zusammenfassung	39
7.	Literaturverzeichnis.....	41
8.	Abbildungsverzeichnis	44
9.	Danksagung.....	45
10.	Lebenslauf.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

AMG	Akzeleromyographie
AMG1D	Eindimensionale Akzeleromyographie
AMG3D	Dreidimensionale Akzeleromyographie
ASA	American society of anesthesiologists
CRF	Case report form
EMG	Elektromyographie
HF	Herzfrequenz
KG	(Reales) Körpergewicht
MMG	Mechanomyographie
MW	Mittelwert
NMRB	Neuromuskuläre Restblockade
NPV	Negativ prädiktiver Wert
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PORC	Postoperative residuelle Curarisierung
PTC	Post tetanic count
r	Repeatability coefficient
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
RSI	Rapid sequence induction
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SpO ₂	Periphere Sauerstoffsättigung
T1/T2/T3/T4	Anzahl der Muskelantworten nach TOF-Stimulation
T1%	T1 im Verhältnis zum Ausgangswert von T1 bei Kalibration
TOF	Train of four

Verwendete Maßeinheiten

C	Celsius
g	Gramm
h	Stunde
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
m	Meter
min	Minute
mA	Milliampere
s	Sekunde

1. Einleitung

1.1. Muskelrelaxierung

Die Muskelrelaxierung bildet neben Analgesie und Hypnose einen integralen Bestandteil einer balancierten Anästhesie. Die endotracheale Intubation gelingt nach Muskelrelaxierung sicherer, einfacher und schonender (Combes et al., 2007). Klinisch bemerken dies Patienten durch postoperativ deutlich weniger Halsschmerzen und Heiserkeit (Mencke et al., 2003). Darüber hinaus verringert der Gebrauch von Muskelrelaxanzien zur Narkoseeinleitung den Einsatz von Hypnotika und Opiaten und erhält damit eine größere hämodynamische Stabilität bei den Patienten (Combes et al., 2007). Es gibt außerdem Operationen, bei denen jede Bewegung des Patienten vermieden werden muss, z.B. intraokuläre oder neurochirurgische Operationen. Dies kann nur bei einem tief relaxierten Patienten gewährleistet werden.

Die zur Muskelrelaxierung eingesetzten Substanzen werden nach ihrem Wirkmechanismus in depolarisierende und nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien eingeteilt. Das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin wird aufgrund der kurzen Anschlagzeit vorwiegend zur Intubation (rapid sequence induction, RSI) angewendet. Aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums verliert es zunehmend an Bedeutung (Lee & Katz, 2009).

Unter den nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wird entsprechend der chemischen Struktur unterschieden zwischen Benzylisochinolinen (Mivacurium, Atracurium und Cis-Atracurium) und Aminosteroiden (Pancuronium, Vecuronium und Rocuronium). Sie wirken als kompetitiver Antagonist am nikotinischen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte.

1.2. Neuromuskuläre Restblockaden

So wichtig jedoch die Muskelrelaxierung während der Narkoseeinleitung und ggf. intraoperativ ist, so unerwünscht ist eine Restwirkung der Muskelrelaxanzien über das Operationsende hinaus. In diesem Fall spricht man von einer neuromuskulären Restblockade (NMRB) oder einer postoperativen residuellen Curarisierung (PORC). NMRB sind eine häufige unerwünschte Wirkung beim Einsatz von Muskelrelaxanzien (Murphy & Brull, 2010). Dabei stehen vor allem respiratorische Komplikationen, wie verminderte Schutzreflexe (Eriksson et al., 1997; Sundman et al., 2000), eine Obstruktion der oberen Atemwege (Eikermann et al., 2003; Herbstreit et al., 2009) und eine verminderte reflektorische respiratorische Antwort auf Hypoxämien im Vordergrund (Eriksson et al., 1993). NMRB führen daher zu einer erhöhten Inzidenz an Hypoxämien und respiratorischen Komplikationen (Bissinger et al., 2000; Murphy et al., 2004; Sauer et al., 2011). Darüber hinaus kommt es häufig zu subjektivem Unwohlsein durch Schluckbeschwerden sowie Artikulations- und Sehstörungen (Kopman et al., 1997).

1.3. Messverfahren der neuromuskulären Übertragung

1.3.1. Nervenstimulation und Stimulationsmuster

Mit neuromuskulärem Monitoring kann die Tiefe einer neuromuskulären Blockade bestimmt werden. Dazu wird ein motorischer Nerv elektrisch gereizt und die dadurch ausgelöste motorische Antwort beurteilt. Die motorischen Reizantworten können entweder qualitativ (visuell oder taktil) vom Untersucher oder mithilfe von Messgeräten quantitativ beurteilt werden.

Am häufigsten wird der Nervus ulnaris stimuliert und die Adduktion des Daumens beurteilt. Typischerweise erfolgt die Reizung des Nervs nach dem sog. Train-of-four (TOF) Prinzip. Dabei wird der Nerv mit vier elektrischen Reizen im Abstand von 0,5 Sekunden stimuliert. Nach Gabe eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans kommt es zur Ermüdung der Reizantworten (sog. Fading).

Quantitative Messverfahren erzeugen aus den vier Reizantworten die sog. TOF-Ratio (Syn.: TOF-Quotient oder TOF-Wert). Sie ist der Quotient aus der

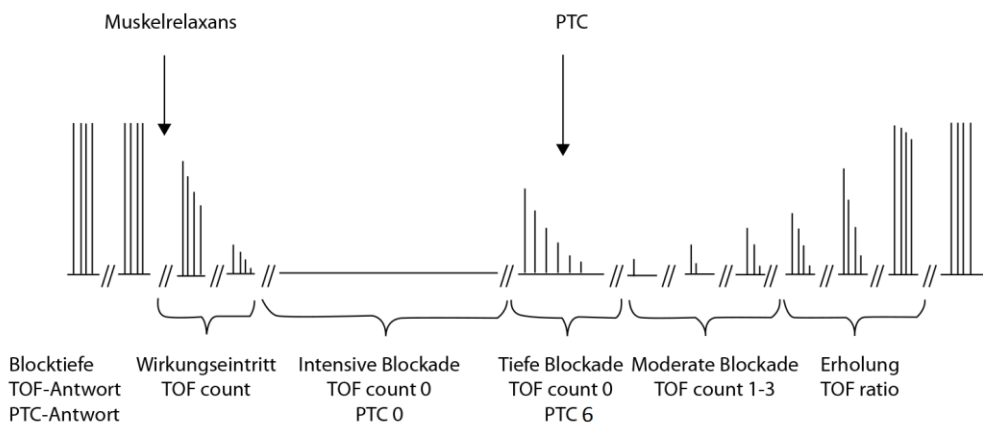
Einleitung

Amplitude der 4. und der 1. Reizantwort (T_4/T_1) und kann Werte zwischen 0 und 1 bzw. 0% und 100% annehmen.

Ab einer gewissen Tiefe der Muskelrelaxierung werden von den vier Einzelreizungen nur noch drei oder weniger mit einer Muskelkontraktion beantwortet. Die Anzahl der Reizantworten wird dann durch die sog. TOF-Zahl (engl. TOF-Count) ausgedrückt, abgekürzt als T1, T2, T3 oder T4.

Tiefe Muskelrelaxierungen, bei denen nach TOF-Stimulation keine Muskelkontraktionen mehr ausgelöst werden (TOF-Zahl = 0), können anhand der post tetanic count (PTC) Messung weiter quantifiziert werden. Dazu wird ein tetanischer Reiz (50 Hz über 5 s) appliziert, gefolgt von 20 Einzelreizen. Der tetanische Reiz bewirkt eine kurzzeitige, erhöhte Freisetzung von Azetylcholin in den synaptischen Spalt. Dies verschiebt den kompetitiven Mechanismus am Azetylcholinrezeptor zugunsten des Azetylcholins und der neuromuskulären Übertragung. Daher führen nach dem tetanischen Reiz manche Einzelreize wieder zur neuromuskulären Übertragung und Muskelkontraktion. Die Anzahl der ausgelösten Muskelkontraktionen wird als PTC-Zahl angegeben (z.B. PTC=2). Je mehr Einzelreize nach tetanischer Stimulation eine Muskelantwort auslösen, desto oberflächlicher ist die Muskelblockade (vgl. Abbildung 1).

Abbildung 1: Verlauf der neuromuskulären Blockade und entsprechende Messung (Mencke et al., 2013)



Eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ gilt allgemein als Zeichen für eine komplette Erholung von einer neuromuskulären Blockade (Viby-Mogensen, 2001). Neben dem TOF-Wert wird auch das Verhältnis zwischen der Amplitude der ersten Reizantwort und initialer Amplitude der Reizantwort beim Kalibrationsvorgang angegeben und als T1% bezeichnet.

1.3.2. Qualitative Monitoringverfahren

Qualitative Messverfahren beruhen auf der vom Untersucher abhängigen (subjektiven) Einschätzung der Reizantwort. Diese kann visuell oder taktil sein. Ab einer Erholung der neuromuskulären Blockade über eine TOF-Ratio >40% ist jedoch auch der geübte Untersucher nicht in der Lage, diese Restblockade zu erkennen (Viby-Mogensen et al., 1985). Sie sind daher nicht geeignet, um Restblockaden auszuschließen, oder den Erfolg einer Reversierung zu beurteilen (Cammu et al., 2006; Claudius & Viby-Mogensen, 2008; Murphy et al., 2008). Dies ist nur mit quantitativen Methoden möglich, weswegen diese zur routinemäßigen Überwachung der neuromuskulären Blockadetiefe bei Patienten eingesetzt werden sollten.

1.3.3. Quantitative Monitoringverfahren

1.3.3.1. Mechanomyographie

Der Goldstandard unter den quantitativen Monitoringverfahren ist die Mechanomyographie (MMG). Nach Reizung des Nervus ulnaris wird die isometrische Kontraktionskraft des Musculus adductor pollicis mithilfe eines Kraftwandlers direkt gemessen. Der Messaufbau erfordert eine konstante Vorspannung des Daumens von 2-3 Newton und eine strenge Abduktion des Armes. Der Messaufbau ist sehr zeitaufwendig und stör anfällig. Für klinische Zwecke ist die MMG daher ungeeignet und bleibt rein wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten.

1.3.3.2. Akzeleromyographie

Das am häufigsten verwendete neuromuskuläre Monitoring ist die Akzeleromyographie (AMG). Dabei werden die ausgelösten Muskelkontraktionen über einen Beschleunigungswandler registriert (Fuchs-Buder et al., 2008). Grundlage der AMG ist das 2. Gesetz von Newton:

$$\text{Kraft} = \text{Masse} \times \text{Beschleunigung}$$

Da die Masse (des Daumens) während der Messung gleich bleibt, kann aus der gemessenen Beschleunigung auf die Kraft des stimulierten Muskels geschlossen werden. Während die Beschleunigung ursprünglich in einer Dimension registriert wurde (z.B. TOF-Watch®, MIPM Mammendorfer Institut für Physik und Medizin GmbH, Mammendorf, Deutschland, Abbildung 2),

Einleitung

können neuere Geräte Bewegungen in allen drei Dimensionen erkennen (z.B. ToFScan®, IDMED, Marseille, Frankreich, Abbildung 3).

Abbildung 2: TOF-Watch SX® (LifeMed, 2015)

Abbildung 3: TOFscan® (IDMED, 2015)



Akzeleromyographisch gemessene TOF-Quotienten können je nach Gerätemodell auch Werte über 100% annehmen, da hier die Amplitude der ersten Reizantwort typischerweise erniedrigt ist. Diese Werte können aber manuell „normalisiert“ werden. Das bedeutet, dass man den Ausgangswert nach Kalibration, beispielsweise 125%, mit einem individuellen Faktor x multipliziert, um 100% zu erhalten. In diesem Fall gilt $x = \frac{100}{125} = 0,8$. Alle folgenden Messwerte werden dann mit dem errechneten Faktor (im Beispiel $x=0,8$) multipliziert. Mit diesem Manöver können TOF-Werte zwischen 0% und 100% erzeugt werden, wie sie auch andere Messverfahren anzeigen.

1.3.3.3. Elektromyographie

Eine weitere Methode des neuromuskulären Monitorings ist die Elektromyographie (EMG). Sie basiert auf der Messung von summierten Aktionspotenzialen der evozierten Muskelkontraktionen (z.B. NMT-Modul®, GE Healthcare, Solingen, Deutschland). Da diese Potenziale der Muskelkontraktion vorausgehen, sind die Werte unabhängig von der Muskelkontraktion. Häufig verwendete Messorte sind der Thenar oder der Hypothenar. Die Messwerte sind vergleichbar mit dem Goldstandard, der Mechanomyographie (MMG) (Engbaek et al., 1994). Die EMG ist daher als geeignete Messmethode für wissenschaftliche Untersuchungen anerkannt.

1.4. Reversierung einer neuromuskulären Blockade

1.4.1. Spontanerholung

Muskelrelaxanzien werden auf unterschiedliche Weise im Körper metabolisiert, womit sich jeder Patient über die Zeit spontan von seiner neuromuskulären Blockade erholt. Die jeweilige Wirkdauer beim Patienten unterliegt einer großen interindividuellen Variabilität (Maybauer et al., 2007). Sollte am Ende einer Operation noch eine neuromuskuläre Restblockade vorliegen und die zeitlichen, räumlichen oder personellen Voraussetzungen für eine Spontanerholung nicht vorliegen, kann die Restwirkung des Muskelrelaxans antagonisiert oder reversiert werden.

1.4.2. Cholinesteraseinhibitoren

Cholinesteraseinhibitoren hemmen die Hydrolyse von Azetylcholin. Dadurch kommt es zu einer steigenden Konzentration von Azetylcholin an der motorischen Endplatte und zu einer kompetitiven Verdrängung von Muskelrelaxansmolekülen vom Azetylcholin-Rezeptor. Aufgrund cholinergischer Nebenwirkungen werden Cholinesterasehemmer mit einem Parasympatholytikum kombiniert (Cozanitis et al., 1980). Infolge ähnlicher Anschlags- und Wirkungszeiten hat sich die Kombination aus Neostigmin und Glycopyrrolat (Mischverhältnis 5:1) bewährt (Mirakhur et al., 1981). Mit einer Dosis zwischen 40 und 70 µg/kg KG Neostigmin ist die Azetylcholinesterase komplett gehemmt. Eine höhere Dosierung von Neostigmin hat daher keine Wirkung im Sinne einer Reversierung einer neuromuskulären Blockade (Ceiling-Effekt). Für die Reversierung mittellang wirkender Muskelrelaxanzien mit Cholinesterasehemmern gilt daher, dass sie erst nach begonnener Spontanerholung oder nach Wiederkehr der 4. Reizantwort nach TOF-Stimulation geeignet sind (Plaud et al., 2010).

1.4.3. Muskelrelaxans-Enkapsulatoren

Bei dem Muskelrelaxans-Enkapsulator Sugammadex handelt es sich um ein modifiziertes γ -Cyclodextrin, das eine Eins-zu-Eins-Bindung mit Muskelrelaxanzien vom Steroid-Typ (Rocuronium und Vecuronium) eingeht. Das Muskelrelaxans wird in dem Sugammadexmolekül enkapsuliert, damit inaktiviert und der Muskelrelaxans-Sugammadex-Komplex renal ausgeschieden. Sugammadex wirkt rein intravasal und senkt damit rezeptorfern die Konzentration an aktiven Muskelrelaxansmolekülen durch Bindung. Es kann daher bei jeder Tiefe einer neuromuskulären Blockade eingesetzt werden. Neuromuskuläre Restblockaden können damit deutlich schneller aufgehoben werden als mit Cholinesteraseinhibitoren (Blobner et al., 2010; Jones et al., 2008; Khuenl-Brady et al., 2010).

2. Problemstellung

Es existieren bereits einige Studien, die akzeler- und elektromyographische Verfahren miteinander verglichen haben (Kopman et al., 2005; Liang et al., 2013). Zusammenfassend scheint das akzeleromyographische Messverfahren weniger präzise zu sein und die mit der EMG gemessene TOF-Ratio regelhaft zu überschätzen.

In der aktuellen Studie sollen die Messtechniken AMG und EMG ebenfalls verglichen werden, jedoch unter klinisch realen Bedingungen und nach der Anwendung von Reversierungsmedikamenten. Ziel ist die Beantwortung der Frage, welches Messverfahren besser geeignet ist, um neuromuskuläre Restblockaden nach Reversierung zu detektieren. Dabei wird ein eindimensionales sowie ein neu entwickeltes, dreidimensionales akzeleromyographisches Messgerät (TOF-Watch® und TofScan®) mit der Elektromyographie als Referenzmethode verglichen.

3. Material und Methodik

3.1. Patienten und Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, prospektive, klinische Studie. Sie erhielt eine zustimmende Bewertung durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Projektnummer: 85/14). Eine Registrierung im internationalen Studienregister ClinicalTrials.gov erfolgte unter dem Identifier NCT02126852. Eingeschlossen wurden Patienten, die elektiv am Klinikum rechts der Isar operiert werden sollten. Ferner galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

3.1.1. Einschlusskriterien

- ASA-Klassifikation I bis III
- Personen ≥ 18 Lebensjahre
- Patienten, bei denen eine Vollnarkose mit Rocuronium für die Intubation geplant ist
- Patienten mit einer erwarteten OP-Dauer von >2 Stunden
- Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben

3.1.2. Ausschlusskriterien

- Anatomische und funktionelle Malformation, bei welcher eine schwierige Intubation erwartet wird
- Bekannte oder vermutete neuromuskuläre Erkrankung
- Bekannte oder vermutete Vorgeschichte oder Familienanamnese mit maligner Hyperthermie
- Bekannte oder vermutete Allergie gegen Sugammadex, Anästhetika, Muskelrelaxanzien oder andere Medikamente, die während einer Allgemeinnarkose verwendet werden
- Patienten, die einen Betreuer in medizinischen Angelegenheiten besitzen
- Patienten, bei welchen Rocuronium oder Sugammadex kontraindiziert ist
- Frauen, die schwanger sind
- Frauen, die stillen
- BMI >35 kg KG/m^2

Material und Methodik

Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurde den Patienten eine Studiennummer zugeteilt und eine Randomisierung auf eines der beiden akzeleromyographischen Messverfahren (AMG1D oder AMG3D) sowie die Seite der EMG-Messung (rechts oder links) vorgenommen (Tabelle 1). ASA-Klassifikation, Körpergröße, Gewicht sowie Vitalparameter (RR, HF, SpO₂) wurden ebenfalls im case report form (CRF) dokumentiert.

Tabelle 1: Studiengruppen

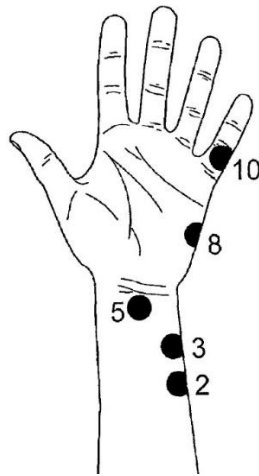
<i>Studiengruppen</i>	
<i>1D</i>	<i>3D</i>
<i>EMG (rechter oder linker Arm) + AMG1D (auf der Gegenseite)</i>	<i>EMG (rechter oder linker Arm) + AMG3D (auf der Gegenseite)</i>

3.2. Studienablauf

3.2.1. Vorbereitung der Patienten und Platzierung der Elektroden

Die Patienten wurden nach Eintreffen im OP standardmäßig mit EKG, Pulsoxymetrie und nicht-invasiver Blutdruckmessung überwacht. Das Anbringen des neuromuskulären Monitorings und die anschließende Messung erfolgte nach den anerkannten Richtlinien der *Good Clinical Research Practice* für neuromuskuläres Monitoring (Fuchs-Buder et al., 2007): Unmittelbar vor der Narkoseeinleitung wurden an beiden Armen die Elektroden für die Messgeräte angebracht. Die Haut wurde vorher entfettet und ggf. rasiert. Die Stimulationselektroden für das AMG- als auch für das EMG-Messgerät wurden jeweils über dem Nervus ulnaris angebracht, während die negative Elektrode auf Höhe des Ulnaköpfchens und die positive Elektrode etwa 3 Zentimeter proximal davon platziert wurde. Für die EMG-Messung wurden drei weitere Elektroden zur Ableitung der Aktionssummenpotenziale angebracht: Die erste Messelektrode mittig über dem Hypothenar, die zweite am Grundgelenk des 5. Fingers (Lateralseite) sowie die Masse-Elektrode in der Mitte der Volarseite des distalen Unterarms. Diese Elektrodenpositionierung entspricht der optimalen Anordnung für die EMG (vgl. Abbildung 4). Alle Elektroden wurden schließlich mit Kanülenfixierpflastern gesichert. Die Hauttemperatur wurde mittels spezieller Hauttemperatursonden kontinuierlich an der Handinnenfläche gemessen und über 32 °C gehalten. Die Körpertemperatur wurde mittels nasaler Temperatursonde gemessen und unter kontinuierlicher Wärmezufuhr durch eine Oberkörper-Wärmedecke über 35 °C gehalten.

Abbildung 4: Elektrodenpositionierung EMG
(2: positive Stimulationselektrode, 3: negative Stimulationselektrode, 5: Masse-Elektrode,
8: Erste Messelektrode, 10: Zweite Messelektrode) (Smans et al., 1996)



3.2.2. Narkoseeinleitung

Die Narkose wurde mit Fentanyl (2-3 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$) und Propofol (2-4 $\text{mg}/\text{kg KG}$) eingeleitet und mit kontinuierlicher Remifentanyl- (0,1-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) und Propofolinfusion (4-8 $\text{mg}/\text{kg KG}/\text{h}$) aufrecht erhalten. Die Dosierung richtete sich nach der klinischen Einschätzung des Anästhesisten.

3.2.3. Installation der Messgeräte

Nach endgültiger Lagerung der anästhesierten Patienten auf dem Operationstisch wurden die Arme in Supinationsstellung auf Armschienen fixiert und die TOF-Messgeräte an die bereits am Patienten angebrachten Elektroden angeschlossen (vgl. Abbildung 5-7). Bei Verwendung der eindimensionalen Messtechnik wurde der optionale TOF-Watch Handadapter angebracht. Dieser übt eine Vorlast von 75-150 Gramm auf den Daumen aus und erzielt damit eine verbesserte Messgenauigkeit (Kopman et al., 2005). Zudem wurde hier darauf geachtet, dass die motorische Antwort des Daumens in einer horizontalen Ebene stattfindet.

Abbildung 5: EMG Messaufbau



Abbildung 6: AMG1D Messaufbau

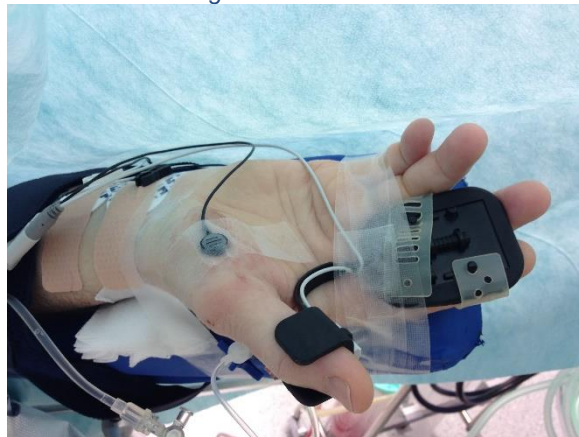


Abbildung 7: AMG3D Messaufbau



Bei jedem Patienten wurde an einem Arm mit EMG und am anderen Arm mit AMG (je nach Randomisierung mit ein- oder dreidimensionaler Technik) gemessen. Stimuliert wurde auf beiden Seiten mit der gleichen Stromstärke (mindestens 50 mA). Das EMG- und das AMG1D-Messgerät bestimmen während der Kalibration auch die supramaximale Stimulationsstromstärke.

Dabei wird die Stimulationsstromstärke in 5 mA Schritten erhöht, bis eine weitere Erhöhung nicht zu einer verstärkten Reizantwort führt. Dem ermittelten Stimulationsstrom werden 10% addiert, wodurch man die supramaximale Stimulationsstromstärke erhält. Die gemessenen Supramax-Werte wurden im CRF dokumentiert. Falls die supramaximale Stromstärke größer 50 mA war, wurde die Stimulationsstromstärke beidseits auf 60 mA erhöht, um stets eine supramaximale Stimulation auf beiden Seiten zu gewährleisten. Sowohl AMG als auch EMG erfordern eine Stabilisierungsphase der neuromuskulären Reizantwort. Während bei der EMG-Technik nach zwei Minuten eine stabile Reizantwort mit einer Schwankung <5% erreicht wird, dauert dies bei der AMG-Technik bis zu 20 Minuten. Um diese Wartezeit zu verkürzen, wurde unmittelbar nach Anlage der AMG-Messgeräte ein tetanischer Reiz (5 s, 50 Hz) appliziert. Dadurch ließ sich auch für die AMG-Technik ein stabiles Messsignal nach zwei Minuten erreichen (Lee et al., 1997). Sofern die Schwankung der Reizantwort in der zweiminütigen Stabilisationsphase unter 5% lag, konnte anschließend mit der eigentlichen Messung begonnen werden.

Die Messdaten der eindimensionalen Akzeleromyographie (TOF-Watch SX®) wurden via TOF-Link® Kabel und mittels TOF-Monitor® Software aufgezeichnet. Für die anderen beiden Messgeräte, EMG und AMG3D, wurde eine eigene Software zur Aufzeichnung der Messdaten verwendet (Programmierung durch Dipl.-Ing. Sebastian Berger, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München). Die Daten wurden im Abstand von 15 Sekunden von den Messgeräten ausgelesen.

3.2.4. Applikation des Muskelrelaxans (Rocuronium)

Nach mindestens zweiminütiger Dokumentation stabiler Messsignale wurde der Patient mit 1,2 mg/kg KG Rocuronium relaxiert. Die Injektion erfolgte innerhalb von fünf Sekunden in eine Venenverweilkanüle mit schnell laufender kristalloider Infusion.

3.2.5. Applikation des Muskelrelaxans-Reversors (Sugammadex)

Die Tiefe der neuromuskulären Blockade wurde dann im Abstand von drei Minuten mittels PTC gemessen. Sofern es die chirurgische Situation erlaubte, wurde ab $PTC \geq 2$ Sugammadex zur Reversierung der Muskelblockade injiziert. Die Dosierung erfolgte nach dem Ermessen des Anästhesisten. Der Zeitpunkt der Reversorgabe wurde definiert als $t=0$. Danach wurde für eine Stunde die Erholung von der neuromuskulären Blockade aufgezeichnet. Bei $t=60$ (eine Stunde nach Reversorgabe) wurde eine Komplettierungsdosis des Reversors Sugammadex appliziert, um evtl. noch bestehende Restrelaxierungen endgültig aufzuheben. Die TOF-Messung wurde bis zum Ende der Operation und der Narkose fortgesetzt.

3.2.6. Aufwachraum

Die postoperative Überwachung erfolgte für mindestens eine Stunde im Aufwachraum. Dort wurde neben den Vitalparametern auch die neuromuskuläre Funktion anhand klinischer Tests überwacht. Diese Tests umfassten das Augenöffnen, das Anheben des Kopfes, das Anheben beider Arme sowie das Schlucken von 20 ml Wasser. Zusätzlich wurde der Aldrete Score bestimmt (Aldrete, 1995). Vor Verlegung musste eine Mindestpunktzahl von 8 (von maximal 10) erreicht werden.

3.3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der gesammelten Messdaten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel 2013® sowie IBM SPSS Statistics 23®. Ausgewertet wurden ausschließlich die TOF-Werte, die zwischen der ersten Gabe des Reversors und der zweiten Gabe (Komplettierungsdosis) nach 60 Minuten gemessen wurden. In dieser Studie wurde eine etablierte Messmethode (EMG) verglichen mit zwei alternativen Messmethoden, die klinisch häufig zur Anwendung kommen (AMG1D und AMG3D). Ab dem Zeitpunkt der Reversorgabe wurden pro Minute vier TOF-Werte über das elektromyographische Messgerät sowie vier TOF-Werte über das akzeleromyographische Messgerät (ein- oder dreidimensional) am kontralateralen Arm gewonnen. Bei einer Messung über 60 Minuten konnten somit $4 \times 60 = 240$ Wertepaare pro Patient gewonnen werden. Diese Wertepaare bilden die Grundlage zur Beantwortung folgender Fragestellungen:

3.3.1. Übereinstimmung und Präzision der Messtechniken

Bei jedem Wertepaar wurde die Differenz aus den beiden Messwerten berechnet: $TOF_{AMG} - TOF_{EMG}$. Je nach TOF-Ratio im EMG wurden diese Differenzen einem der folgenden TOF-Bereiche zugeordnet: 20-39%, 40-59%, 60-79%, 80-99%. Pro TOF-Bereich und Patient wurde dann ein Mittelwert gebildet. Aus den Mittelwerten der Gesamtheit der Patienten wurde wiederum der Mittelwert und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle gebildet. Sie zeigen die Übereinstimmung (engl. *agreement*) oder umgekehrt die Diskrepanz (engl. *bias*) zwischen elektromyographisch und akzeleromyographisch gewonnenen Messwerten.

Die gemessenen Werte innerhalb *eines* Messgerätes wurden zudem hinsichtlich Ihrer Wiederholpräzision (repeatability) untersucht. Der repeatability coefficient r ist definiert als die 1,96fache Standardabweichung der Differenzen aus zwei aufeinanderfolgenden Messungen (Bland & Altman, 2007).

3.3.2. Vergleich der Messwerte bei $TOF_{AMG} \geq 90\%$

Untersucht wurden die in der EMG angezeigten Messwerte, wenn in der AMG erstmalig in drei aufeinanderfolgenden Messungen eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ angezeigt wurde. Die EMG-Messwerte (maximal ein Wert pro Patient) wurden gemittelt und die 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Außerdem wurde die Zeitdifferenz gemessen, die zwischen dem Erreichen einer TOF-Ratio $\geq 90\%$ in der AMG und einer TOF-Ratio $\geq 90\%$ in der EMG liegt.

3.3.3. Wahrscheinlichkeitsansatz

Wird in der EMG eine TOF-Ratio $< 90\%$ angezeigt, so ist von einer neuromuskulären Restblockade auszugehen. Wird in der AMG zum selben Zeitpunkt eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ angezeigt, so ist die Testung auf eine neuromuskuläre Blockade falsch negativ. Entsprechend wurde der negativ prädiktive Wert (NPV) für AMG anhand folgender Formel berechnet:

$$NPV = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Neben dem Schwellenwert von 90% wurden ergänzend die negativ prädiktiven Werte für $TOF_{AMG} \geq 95\%$ und $TOF_{AMG} \geq 100\%$ berechnet.

3.4. Ermittlung der Sicherheit

3.4.1. Adverse events

Unerwünschte Ereignisse (englisch: adverse events) sind Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern. Alle unerwünschten Ereignisse sind - unabhängig von einer Beurteilung des Zusammenhangs mit der Studie - zu bewerten und im Prüfbogen zu dokumentieren. Für jedes Ereignis ist die Ausprägung festzuhalten sowie eine Kausalitätsbewertung in Bezug auf die Studie vorzunehmen.

3.4.2. Serious adverse events

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (englisch: serious adverse event) schließt jedes Ereignis ein, das einen unvorhergesehenen, nicht geplanten Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erfordert, unmittelbar lebensbedrohend ist, dauernde Invalidität zur Folge hat oder tödlich ist. Dazu zählt, unabhängig von der Todesursache, jeder Todesfall, der innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der protokollgerechten Therapie eintritt.

4. Ergebnisse

4.1. Demografische Daten und Einstellung der Messgeräte

Insgesamt wurden 105 Patienten untersucht. Fünf Patienten wurden sekundär ausgeschlossen: Bei drei Patienten endete die Operation unerwartet früh, sodass die Reversor-Kompletierungsdosis vorgezogen, die Messung abgebrochen und die Narkose beendet werden musste. Zwei Patienten wurden aufgrund von technischen Problemen mit den Messgeräten ausgeschlossen.

Die demografischen Daten der 100 ausgewerteten Patienten sind Tabelle 2 zu entnehmen:

Tabelle 2: Demografische Daten

Demografische Daten			
	AMG1D	AMG3D	
Alter (Jahre) – MW ± SD	63 ± 9	63 ± 12	$p > 0,05$
Geschlecht (männlich:weiblich)	42:8	40:10	$p > 0,05$
BMI (kg KG/m ²) – MW ± SD	26,6 ± 3,2	26,0 ± 3,4	$p > 0,05$

Bei den Operationen handelte es sich um 59 retropubische radikale Prostatektomien, 15 Zystektomien, 14 Längs-Laparatomien bei Cervixkarzinom und 12 andere Operationen.

Die Kalibration und Einstellung der Messgeräte erfolgte wie im Methodenteil beschrieben. Die Zuteilung der Messgeräte sowie die Höhe der Stimulationsstromstärken sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Einstellung der Messgeräte (*: Supramax-Bestimmung mit AMG3D nicht möglich)

Zuteilung der Messgeräte und Stimulationsstromstärken		
	AMG1D	AMG3D
Patientenanzahl	50	50
Seite der EMG-Messung (rechts:links)	25:25	25:25
Erfolgreiche Kalibration	50	50
AMG Supramax [mA] – MW ± SD	43 ± 12,5	NA *
AMG Stimulationsstromstärke [mA] – MW ± SD	52 ± 4,0	50 ± 2,0
EMG Supramax [mA] – MW ± SD	27 ± 9	34 ± 12
EMG Stimulationsstromstärke [mA] – MW ± SD	52 ± 3,9	51 ± 3,0

Die gemessenen Supramax-Werte lagen in 16 von 100 Fällen über 50 mA. Die Stimulationsstromstärken beider Messgeräte (AMG und EMG) wurden in diesen Fällen erhöht, sodass die Nervenstimulation bei allen Patienten mit

Ergebnisse

mindestens supramaximaler und an beiden Armen gleich großer Stromstärke erfolgte.

4.2. Qualität der Messung

Als Qualitätsparameter für die gesamte TOF-Messung eines Patienten wurde die initial nach Kalibrierung gemessene TOF-Ratio sowie der T1%-Wert verglichen mit den entsprechenden Werten nach der Komplettierungsdosis zum Ende der Studienmessungen (Tabelle 4). Eine möglichst geringe Diskrepanz zwischen den jeweiligen Werten zeigt eine hohe Qualität der stattgehabten Messung an.

Tabelle 4: Qualitätsparameter der TOF-Messung (:AMG1D: In drei Fällen betrug die relative Änderung zwischen initialem und finalem T1% mehr als 20% (-40%, -25% und -28%). Diese Diskrepanz wird zurückgeführt auf eine veränderte Position des Messarmes durch intraoperatives Kippen des OP-Tisches. Die TOF-Messwerte blieben davon unberührt)*

Initiale TOF-Ratio sowie T1%-Werte vor Relaxierung und am Ende der Messung						
	TOF-Ratio MW (SD) [%]			T1% MW (SD) [%]		
	Initial	Final	Rel. Änd. [%]	Initial	Final	Rel. Änd. [%]
EMG	100 ± 1,1	99 ± 1,65	-1 ± 1,44	100 ± 2,2	98 ± 5,3	-2 ± 5,1
AMG1D	109 ± 5,3	107 ± 5,3	-1,4* ± 2,9	96 ± 8,5	93 ± 14,5	-3,4 ± 10,8
AMG3D	100 ± 0,1	100 ± 0,6	-0,2 ± 0,7	90 ± 8,5	87 ± 14	-3,4 ± 11,5

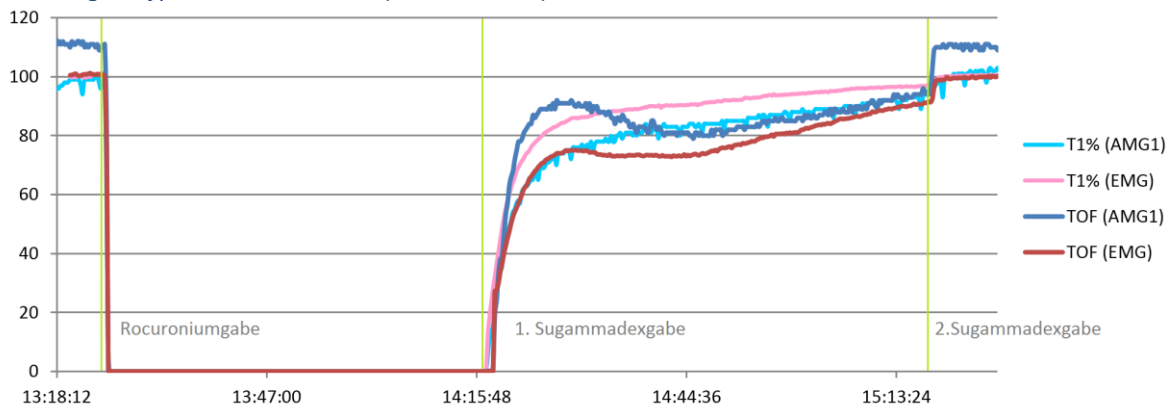
4.3. Patientensicherheit

Nach Erreichen einer TOF-Ratio von 90% in der EMG wurde das neuromuskuläre Monitoring für durchschnittlich 79 Minuten fortgesetzt. Bei keinem der Patienten konnte nach Gabe der Komplettierungsdosis ein Wiederauftreten einer neuromuskulären Blockade beobachtet werden. Auch in der anschließenden Überwachung im Aufwachraum gab es keine Hinweise auf eine neuromuskuläre Restblockade. Bei keinem der 105 Patienten kam es zu einem adverse oder einem serious adverse event.

4.4. Auswertung der TOF-Messungen

Der typische Verlauf einer TOF-Messung ist anhand eines Patientenbeispiels in Abbildung 8 dargestellt. Die hellgrünen Linien markieren die Zeitpunkte der Medikamentengaben (1x Muskelrelaxans, 2x Reversor). Die folgenden statistischen Auswertungen beziehen sich auf den Bereich zwischen der ersten und der zweiten Reversorgabe mit einer Dauer von 60 Minuten.

Abbildung 8: Typischer TOF-Verlauf (Patient n° 104)

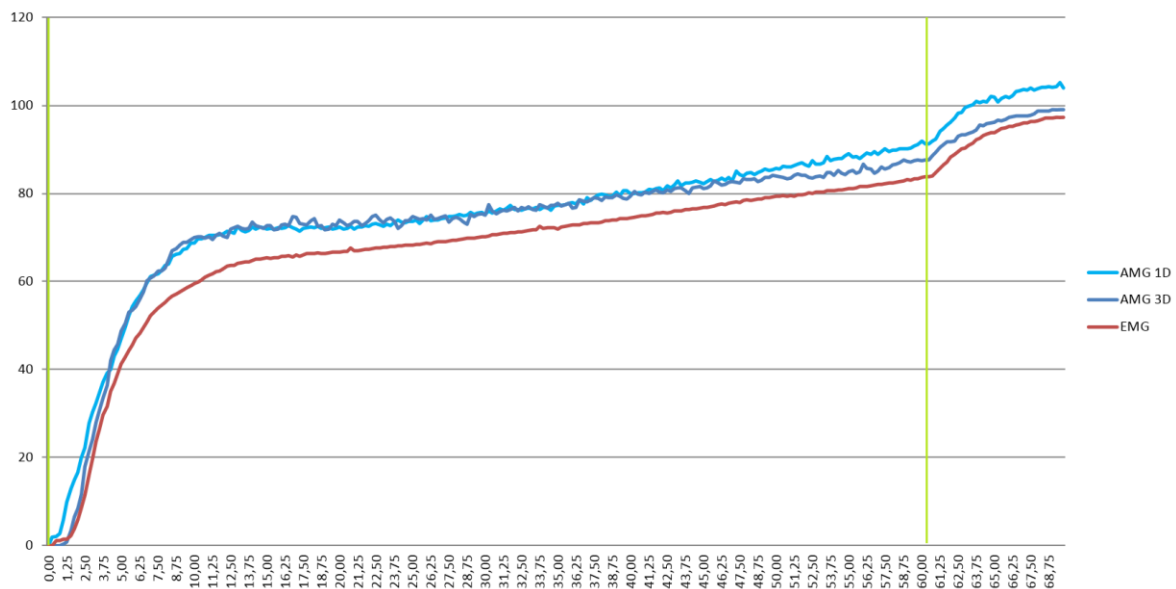


Ergebnisse

4.4.1. Übereinstimmung der Messtechniken

Nach Mittelung der TOF-Werte aller 100 Patienten ergibt sich der in Abbildung 9 dargestellte Verlauf der neuromuskulären Erholung nach Gabe eines Reversors.

Abbildung 9: Gemittelte TOF-Werte aller Patienten



Bereits hier lässt sich erkennen, dass die mit AMG gemessenen TOF-Quotienten im Durchschnitt höher sind als die mit EMG gemessenen Werte. Während die Kurve der eindimensionalen AMG auch nach der 2. Reversorgabe in nahezu gleichem Abstand zur EMG-Kurve bleibt, nähern sich die Werte der dreidimensionalen AMG mit der Zeit der EMG-Kurve.

Ergebnisse

Nach Berechnung der mittleren Abweichung pro Patient und TOF-Bereich ergeben sich die folgenden mittleren Abweichungen (Tabelle 5, Tabelle 6 und Abbildung 10):

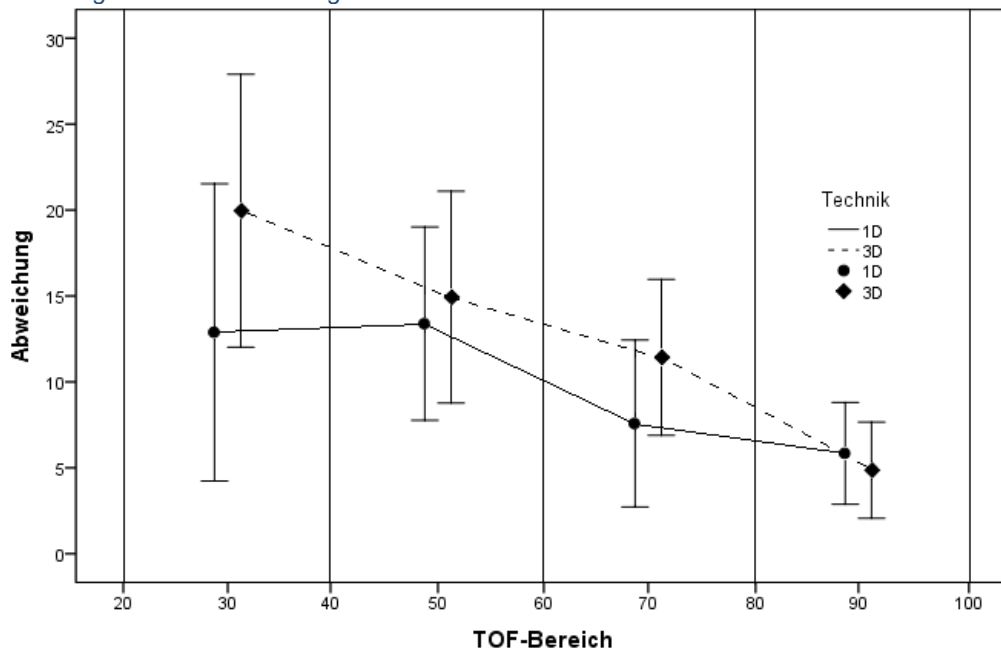
Tabelle 5: Übereinstimmung zwischen AMG1D und EMG

Übereinstimmung zwischen AMG1D und EMG				
TOF-Bereich (EMG)	Anzahl Patienten	Anzahl Wertepaare	Abs. Abweichung der TOF-Ratio [%] ($TOF_{AMG} - TOF_{EMG}$)	95%-CI [%]
20-39%	26	949	+12,9	4,2 – 21,5
40-59%	41	1922	+13,4	7,8 – 19,2
60-79%	45	2658	+7,6	2,7 – 12,4
80-99%	38	5508	+5,8	2,9 – 8,8
20-99%	50	11323	+6,3	3,1 – 9,5

Tabelle 6: Übereinstimmung zwischen AMG3D und EMG

Übereinstimmung zwischen AMG3D und EMG				
TOF-Bereich (EMG)	Anzahl Patienten	Anzahl Wertepaare	Abs. Abweichung der TOF-Ratio [%] ($TOF_{AMG} - TOF_{EMG}$)	95%-CI [%]
20-39%	26	1106	+20,0	12,0 – 27,9
40-59%	42	1456	+14,9	8,8 – 21,1
60-79%	42	2438	+11,4	6,9 – 16,0
80-99%	36	5161	+4,9	2,1 – 7,7
20-99%	50	10330	+8,2	5,1 – 11,4

Abbildung 10: Übereinstimmung zwischen AMG und EMG



Ergebnisse

Sowohl die ein- als auch die dreidimensionale AMG überschätzen die wahre TOF-Ratio, welche in der EMG angezeigt wird. Betrachtet man die Abweichung über den gesamten TOF-Bereich, weicht die dreidimensionale Technik mit 8,2 Prozentpunkten stärker ab als die eindimensionale Technik mit 6,3 Prozentpunkten. Bei beiden Messtechniken ist eine Abnahme der Abweichung mit zunehmender Höhe der TOF-Quotienten zu erkennen.

4.4.2. Wiederholpräzision der Messtechniken

Der repeatability coefficient r (siehe Tabelle 7) ist ein Maß für die Wiederholpräzision der jeweiligen Verfahren. Je geringer der Wert, desto geringer ist die Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen.

Tabelle 7: Wiederholpräzision

Wiederholpräzision	
	<i>repeatability coefficient r</i>
AMG1D	7,19%
AMG3D	5,18%
EMG	2,71%

Ergebnisse

4.4.3. Vergleich der Messwerte bei $TOF_{AMG} \geq 90\%$

Folgende mittlere TOF-Quotienten werden in der EMG angezeigt zu dem Zeitpunkt, an dem die AMG eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ anzeigt (Tabelle 8 und Tabelle 9).

Tabelle 8: TOF-Ratio (EMG) bei TOF-Ratio (AMG1D) $\geq 90\%$

TOF-Ratio (EMG) bei TOF-Ratio (AMG1D) $\geq 90\%$			
	n	TOF-Ratio (MW)	95%-CI
EMG	34	76,5%	71,9 – 81,1
AMG1D		91,8%	91,1 – 92,4

Tabelle 9: TOF-Ratio (EMG) bei TOF-Ratio (AMG3D) $\geq 90\%$

TOF-Ratio (EMG) bei TOF-Ratio (AMG3D) $\geq 90\%$			
	n	TOF-Ratio (MW)	95%-CI
EMG	34	68,6%	63,0 – 74,1
AMG3D		91,9%	91,3 – 92,5

Beide AMG-Messverfahren überschätzen die Erholung von der neuromuskulären Blockade. Zeigt die eindimensionale AMG eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ an, liegt die TOF-Ratio in Wirklichkeit im Bereich von 75%. Bei Verwendung der dreidimensionalen Technik beträgt die TOF-Ratio zu diesem Zeitpunkt erst etwa 70%.

Im Schnitt wird eine TOF-Ratio von 90% in der EMG erst 15 Minuten nach Anzeige in der eindimensionalen AMG und 19 Minuten nach Anzeige in der dreidimensionalen AMG erreicht (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Zeitintervall zwischen TOF(AMG) $\geq 90\%$ und TOF(EMG) $\geq 90\%$

Zeitintervall zwischen TOF(AMG) $\geq 90\%$ und TOF(EMG) $\geq 90\%$			
	n	MW $\Delta t(\text{EMG} \geq 90\% - \text{AMG} \geq 90\%)$	95%-CI
AMG1D	27	15,0 Minuten	8,5 – 21,6
AMG3D	22	18,8 Minuten	12,7 – 25,0

4.4.4. Negativ prädiktiver Wert für das Vorhandensein einer neuromuskulären Restblockade

Der negativ prädiktive Wert (engl.: negative predictive value, NPV) entspricht dem Anteil der Patienten, die bei einer akzeleromyographisch gemessenen TOF-Ratio $\geq 90\%$ keine Restblockade aufweisen, also wenn auch in der EMG eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ angezeigt wird. Legt man einen höheren Schwellenwert als 90% zugrunde, erhöht sich der NPV für das entsprechende Verfahren (vgl. Tabelle 11).

Eindimensionale AMG: Der NPV für das Vorliegen einer neuromuskulären Restblockade beträgt für die eindimensionale AMG 13,9%. Nach Erhöhung des AMG-Schwellenwertes auf eine TOF-Ratio von 100% errechnet sich ein NPV von 36,0%. Eine Normalisierung der mit AMG1D gemessenen TOF-Werte führt ebenfalls zu einer Erhöhung des NPV auf 34,6% (TOF-Ratio 90%) und 70% (TOF-Ratio 100%).

Dreidimensionale AMG: Der NPV für das Vorliegen einer neuromuskulären Restblockade beträgt für die dreidimensionale AMG 5,9% bei einem Schwellenwert von 90% und 69,6% bei einem Schwellenwert von 100%. Eine Normalisierung kann bei dreidimensionaler AMG nicht vorgenommen werden, da es keine TOF-Werte über 100% anzeigt.

Tabelle 11: Negativ prädiktive Werte für verschiedene Schwellenwerte

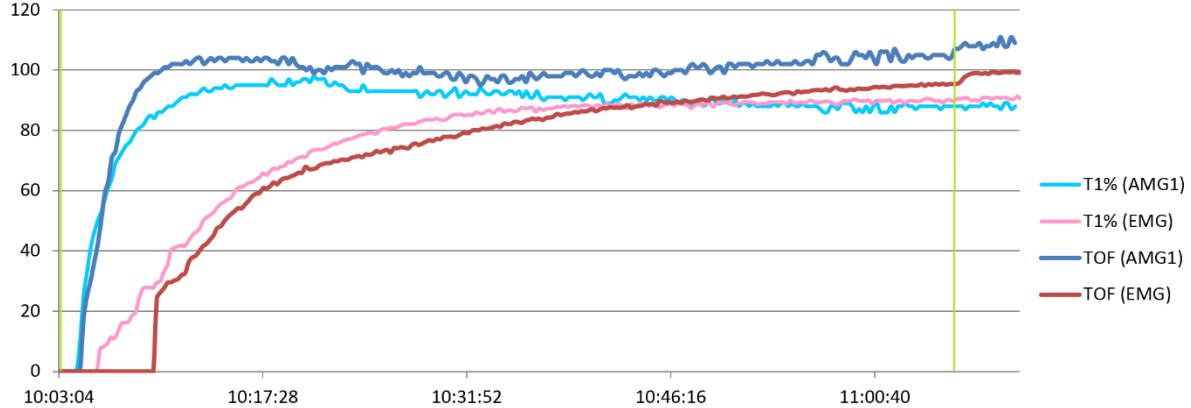
NPV und Konfidenzintervall in Prozent			
Schwellenwert AMG-TOF	AMG1D	AMG1D (normalisiert)	AMG3D
90%	13,9 (4,5-29,7)	34,6 (17,1-55,8)	5,9 (0,6-20,0)
95%	23,3 (9,8-42,5)	47,4 (24,2-71,4)	19,4 (7,3-37,7)
100%	36,0 (17,8-57,7)	70,0 (34,1-93,9)	69,6 (46,9-87,0)

Ergebnisse

4.4.5. Analyse zweier beispielhafter Einzelfälle

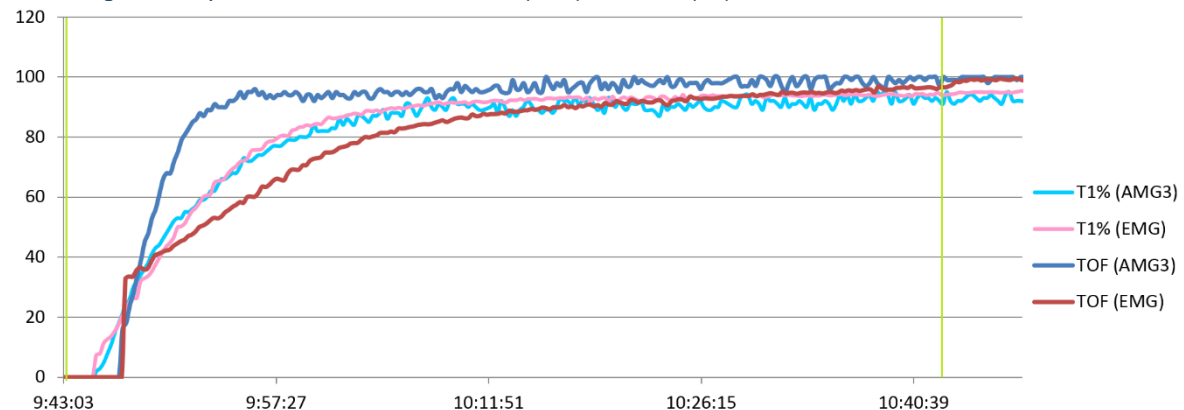
Anhand der folgenden zwei Beispiele sollen Extremfälle der Diskrepanz zwischen akzeler- und elektromyographisch gemessenen TOF-Werten veranschaulicht werden (Abbildung 11 und Abbildung 12):

Abbildung 11: Beispiel 1, Patient n° 22, AMG1D (blau) vs. EMG (rot)



In diesem Fall wird in der eindimensionalen AMG eine TOF-Ratio von 90% 5,6 Minuten nach der Gabe von Sugammadex erreicht. In der EMG sind zu diesem Zeitpunkt erst drei Reizantworten vorhanden (T3, TOF=0%). Es dauert weitere 40 Minuten, bis auch in der EMG eine TOF-Ratio von 90% erreicht wird.

Abbildung 12: Beispiel 2, Patient n° 41, AMG3D (blau) vs. EMG (rot)



Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich auch unter Verwendung der dreidimensionalen AMG. Bei diesem Patienten wird die TOF-Ratio von 90% (AMG) 10,5 Minuten nach Reversierung angezeigt, während in der EMG zu diesem Zeitpunkt erst eine TOF-Ratio von 54% vorliegt. Die TOF-Ratio von 90% wird in der EMG erst 23 Minuten später erreicht.

5. Diskussion

5.1. Methode

In der vorliegenden Studie wurden zwei akzeleromyographische Messverfahren (AMG1D und AMG3D) mit der Referenzmethode EMG verglichen. Dazu wurde das EMG-Messgerät je nach Randomisation am rechten oder linken Arm des Patienten angebracht. Das AMG-Messgerät (je nach Randomisierung 1D- oder 3D-Verfahren) wurde am kontralateralen Arm angebracht. Dieses Vorgehen ermöglichte die kontinuierliche und simultane Messung der Relaxierungstiefe mit zwei verschiedenen Messverfahren.

Obwohl die Messdaten an einem Patienten mit einer bestimmten Relaxierungstiefe erhoben wurden, können von der Körperseite abhängige Faktoren die Messungen beeinträchtigen. Zu diesen Faktoren gehören beispielsweise die Positionierung der Stimulationselektroden, die Hauttemperatur, Rechts- oder Linkshändigkeit, Venenverweilkanülen oder Blutdruckmanschetten (Kirkegaard-Nielsen et al., 1998). In anderen Studien zu diesem Thema wurde daher eine ipsilaterale Messung bevorzugt und die zu vergleichenden Messgeräte im Wechsel angeschlossen (Kopman et al., 2005; Liang et al., 2013). Ein solches Vorgehen war für die aktuelle Untersuchung ungeeignet, da die Messwerte hier über einen deutlich längeren Zeitraum und mit einer höheren Frequenz erhoben wurden. Zudem lag der Fokus auf einem klinischen Szenario, bei dem jene Messwerte ebenfalls durch die genannten Faktoren beeinflusst werden können. Um die Seitenunterschiede auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Venenverweilkanülen möglichst proximal der Messregionen platziert, beide Arme mit einer Wärmedecke versehen, die Hauttemperatur beidseits kontrolliert und die Stimulationselektroden entsprechend der anatomischen Landmarken seitengleich angebracht. Durch Randomisierung der Körperseite und eine adäquate Fallzahl pro Gruppe ist der Einfluss der Arm-zu-Arm Differenz vernachlässigbar. Zudem wurde auf beiden Seiten mit der gleichen Stromstärke (≥ 50 mA und mindestens supramaximal) stimuliert, um eine bessere Vergleichbarkeit einerseits und eine ausreichende Präzision und Genauigkeit der Messung andererseits zu erzielen (Helbo-Hansen et al., 1992).

Zur Reversierung der neuromuskulären Blockade wurde aufgrund der guten Steuerbarkeit, der schnellen Wirkung und des günstigen Nebenwirkungsprofils der Muskelrelaxansreversor Sugammadex verwendet. Die Dosierung erfolgte

Diskussion

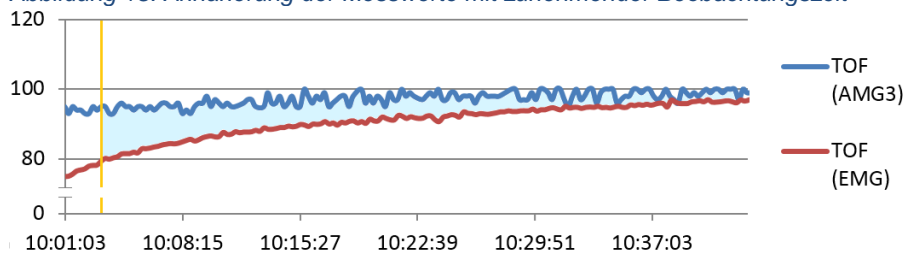
nach dem klinischen Ermessen des Anästhesisten. Dadurch ergaben sich sowohl Fälle, in denen die neuromuskuläre Blockade kurz nach Gabe des Reversors aufgehoben wurde, als auch Fälle, in denen weiterhin eine mehr oder weniger ausgeprägte Restblockade vorgelegen hat. Somit wurde ein klinisch relevantes Szenario nachempfunden, in dem eine unvollständige Reversierung zu einer neuromuskulären Restblockade (PORC) führt. Bei allen Patienten wurde vor Beendigung der Narkose die zugelassene Gesamtdosis von 4 mg/kg KG verabreicht.

5.2. Vergleich der Messergebnisse

Ausgewertet wurden die Messdaten von zwei gleichzeitig angewendeten Messverfahren (EMG+AMG1D oder EMG+AMG3D). Die Mittelwerte der Differenzen $TOF_{AMG} - TOF_{EMG}$ sind in beiden Studiengruppen und in allen TOF-Bereichen positiv. Beide Verfahren (AMG1D und AMG3D) überschätzen demnach die in der EMG gemessene, d. h. als Standard definierte, neuromuskuläre Erholung. Die absolute Abweichung zwischen AMG1D und EMG beträgt über den kompletten Messbereich betrachtet +6,3%. Dieses Ergebnis gleicht der von Kopman et al. gemessenen Abweichung von +6,9% (Kopman et al., 2005). Die Abweichung zwischen AMG3D und EMG ist mit +8,2% sogar noch größer. Damit hat die neu entwickelte, dreidimensionale Messtechnik ihr Ziel einer höheren Messgenauigkeit klar verfehlt und führt zu einer noch stärkeren Überschätzung der neuromuskulären Erholung.

Bei der Interpretation der so ermittelten Daten gilt es zu beachten, dass die Abweichungen zwischen AMG und EMG im zeitlichen Verlauf nicht konstant sind: Je weiter die neuromuskuläre Erholung fortgeschritten ist, desto geringer sind auch die gemessenen Abweichungen (AMG1D: Absolute Abnahme von +12,9% auf +5,8%; AMG3D: Absolute Abnahme von +20,0% auf +4,9%). Dies ist unter anderem auf die natürliche Dynamik einer neuromuskulären Erholung zurückzuführen: Da alle Messgeräte (früher oder später) ihren Maximalwert anzeigen, reduzieren sich die Abweichungen mit zunehmender Beobachtungszeit. In Abbildung 13 ist dieser Umstand anhand der Messergebnisse bei Patient n° 41 exemplarisch dargestellt:

Abbildung 13: Annäherung der Messwerte mit zunehmender Beobachtungszeit



Hier beträgt bei Erreichen einer TOF-Ratio von 80% in der EMG die TOF-Ratio in der AMG3D bereits 95%. Es ergibt sich eine Differenz von 15%. 35 Minuten später liegt die Differenz bei nur noch 2% (TOF EMG 97%, TOF AMG 99%). Gemittelt ergibt sich in diesem Einzelfall für den TOF-Bereich 80-99% eine Differenz von 6%, also nur etwa einem Drittel der maximalen Differenz.

Diskussion

Desweiteren fällt auf, dass die Abweichungen in der AMG1D regelhaft niedriger sind als in der AMG3D. Die Ausnahme bildet der TOF-Bereich von 80-99%: Dort scheint die AMG3D überlegen zu sein, da in dieser Darstellung eine niedrigere Abweichung zur EMG besteht als in der AMG1D (4,9% vs. 5,8%). Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass in der AMG1D auch Werte über 100% angezeigt werden können [vgl. Tabelle 4: Finale TOF-Ratio AMG1D nach Komplettierungsdosis: $107\% \pm 5,3$ (MW \pm SD)], während die Anzeige in der AMG3D bei TOF-Werten von 100% endet. Da in der EMG messtechnisch bedingt keine höheren TOF-Werte als 100% erreicht werden, führt dieser Umstand automatisch zu höheren Abweichungen zwischen EMG und AMG1D. Um dem Problem der unterschiedlich weiten Messskalen zu begegnen, müsste eine Normalisierung der in der AMG1D gemessenen TOF-Werte erfolgen (vgl. Kap. 1.3.3.2 Akzeleromyographie). Aufgrund einer zu erwartenden geringen Akzeptanz unter Anwendern wurde dieses Verfahren bei der aktuellen Auswertung nicht berücksichtigt.

Ein Vergleich der hier dargestellten Messergebnisse mit der Untersuchung von Liang et al. (Liang et al., 2013) ist aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Messgeräte und einer anderen Messmethodik nur eingeschränkt möglich: In der Vergleichsstudie wurde ein AMG Infinity® Trident® NMT SmartPod® (eindimensional) im Wechsel mit der EMG am ipsilateralen Arm angewendet. Die von den Autoren gemessenen Abweichungen zwischen AMG und EMG waren durchschnittlich doppelt so hoch wie in der aktuellen Studie [15% vs. 6,3% (AMG1D) und 8,2% (AMG3D)]. Auch die Wiederholpräzision war in der Vergleichsstudie geringer, was in höheren repeatability coefficients zum Ausdruck kommt (EMG: 4,9% vs. 2,7% und AMG1D: 9,7% vs. 7,2%). Die in der vorliegenden Studie gemessene Wiederholpräzision der AMG3D lag mit 5,2% (AMG3D) zwischen der von AMG1D und EMG.

In einem weiteren Ansatz wurde untersucht, welche TOF-Werte in der EMG vorliegen, wenn in der AMG ein TOF-Wert von mindestens 90%, und damit die vermeintliche Voraussetzung zur Extubation, erstmals erreicht wird. In der Gruppe mit eindimensionaler AMG betrug der in der EMG angezeigte TOF-Wert zu diesem Zeitpunkt im Mittel 76,5%, in der Gruppe mit dreidimensionaler AMG sogar nur 68,6%. In der Gruppe AMG1D vergingen im Durchschnitt weitere 15 Minuten, bis eine elektromyographisch gemessene TOF-Ratio $\geq 90\%$ erreicht wurde. In der Gruppe AMG3D waren dies 19 Minuten. Die vorliegende Studie bestätigt erneut, dass die Akzeleromyographie die tatsächliche

neuromuskuläre Erholung überschätzt (Kopman et al., 2005; Liang et al., 2013). Patienten mit einer TOF-Ratio $<90\%$ sind nach Extubation durch respiratorische Komplikationen gefährdet (Bissinger et al., 2000; Murphy et al., 2004; Sauer et al., 2011).

Im letzten Schritt wurde eine Bewertung der Messverfahren anhand eines Wahrscheinlichkeitsansatzes vorgenommen. Dazu wurden die negativ prädiktiven Werte für AMG1D und AMG3D berechnet. Dieser Wert entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass keine neuromuskuläre Restblockade vorliegt, wenn im entsprechenden Messgerät eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ angezeigt wird. Anders gesagt wird damit die Fähigkeit des Messgerätes bewertet, neuromuskuläre Restblockaden auszuschließen. Für AMG1D liegt der negativ prädiktive Wert bei 13,9% und AMG3D bei 5,9%. Das bedeutet, dass in nur 13,9% bzw. 5,9% der Fälle davon ausgegangen werden kann, dass keine Restblockade vorliegt, wenn die Geräte einen TOF-Wert über 90% anzeigen.

Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf TOF-Werte $\geq 100\%$ zum Ausschluss neuromuskulärer Restblockaden mit AMG-Geräten wurde bereits gefordert (Capron et al., 2004). Unter Anwendung dieses erhöhten Schwellenwertes steigt der negativ prädiktive Wert für AMG3D auf knapp 70% und für AMG1D auf 36%. Durch eine Normalisierung der TOF-Werte (vgl. Kap. 1.3.3.2 Akzeleromyographie) erhöht sich der negativ prädiktive Wert für AMG1D auf ebenfalls 70%.

Die Erhöhung des Schwellenwertes von den etablierten 90% auf 100% würde damit die Aussagekraft der akzeleromyographischen Verfahren erhöhen. Ob dieser höhere Schwellenwert jedoch im klinischen Alltag umgesetzt wird, ist fraglich. Vor allem die bei AMG1D zusätzlich vorgeschlagene Normalisierung ist zu aufwendig, um im klinischen Alltag Anwendung zu finden.

Selbst unter optimalen Bedingungen (Schwellenwert 100% und Normalisierung bei AMG1D) würden bei beiden Messverfahren immer noch 30% der neuromuskulären Restblockaden unerkannt bleiben. Inwieweit dabei klinische Konsequenzen drohen, lässt sich anhand dieser Auswertung allein nur schwer bewerten, da nicht erkennbar ist, wie ausgeprägt die neuromuskulären Restblockaden sind (per definitionem gilt eine TOF-Ratio von $\leq 89\%$ in der EMG bereits als neuromuskuläre Restblockade). Außerdem ist die statistische Aussagekraft dieses Wahrscheinlichkeitsansatzes durch eine geringe Fallzahl stark

Diskussion

begrenzt, was sich auch in den breiten Konfidenzintervallen widerspiegelt. Dennoch sind diese Ergebnisse mehr als alarmierend.

5.3. Ausblick

Die Qualität eines Messverfahrens wird nicht nur bestimmt durch seine Genauigkeit, sondern auch durch die Anwendbarkeit in der klinischen Praxis. Dazu gehören eine einfache Bedienung, geringe Störanfälligkeit und eine leichte Interpretation der Messergebnisse.

In puncto Anwenderfreundlichkeit und Störanfälligkeit ist durch die Weiterentwicklung der AMG von eindimensionaler- auf die dreidimensionale Technik eine Verbesserung des Verfahrens gelungen. Eine Verbesserung der Messgenauigkeit im Sinne einer Annäherung der Messwerte an die Referenzmethode EMG konnte dadurch jedoch nicht erreicht werden. Beide akzeleromyographischen Messverfahren überschätzen die neuromuskuläre Erholung derart, dass von vermehrten klinischen Komplikationen aufgrund einer zu frühen Extubation (TOF-Ratio <90%) ausgegangen werden muss. Auch durch Anhebung des Schwellenwertes von TOF(AMG) $\geq 90\%$ auf $\geq 100\%$ als Zeichen der abgeschlossenen neuromuskulären Erholung konnten Restblockaden nicht sicher ausgeschlossen werden. Es ist daher zu hinterfragen, ob die akzeleromyographische Messtechnik ein geeignetes Verfahren zur Beurteilung der neuromuskulären Erholung darstellt.

Elektromyographische Messverfahren wurden bisher v.a. in wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet. Im Gegensatz zur Akzeleromyographie müssen drei weitere Elektroden zur Erkennung der motorischen Antwort aufgeklebt werden. Aufgrund eindeutiger anatomischer Landmarken sollte dies jedoch auch im klinischen Alltag keine großen Hindernisse darstellen. Nach korrekter Positionierung von fünf Elektroden liefert die EMG verlässliche Messwerte. Eine genau einzuhaltende Armlagerung wie bei der AMG1D entfällt ebenso wie eine langwierige Kalibration oder eine allenfalls nötige Normalisierung der Messwerte oder eine Anhebung der bereits etablierten TOF-Ratio von 90% auf 100% als Voraussetzung zur Extubation. Zudem erlaubt die grafische Darstellung der Trends eine bessere Einschätzung des Verlaufs einer neuromuskulären Spontanerholung oder der Wirkung einer Reversierung. Das hier angewendete NMT-Modul® von GE Healthcare ist in die Überwachungseinheit integriert und erlaubt damit auch eine Einspeisung in Patientendatenmanagementsysteme (PDMS). Die vorliegende Arbeit betont das Plädoyer, die EMG auch jenseits wissenschaftlicher Untersuchungen vermehrt im klinischen Alltag anzuwenden.

6. Zusammenfassung

Muskelrelaxanzien sind ein integraler Bestandteil von Intubationsnarkosen. Eine Wirkung über das Operationsende hinaus ist v.a. mit pulmonalen Komplikationen verbunden und wird als postoperative Restblockade (engl. PORC) bezeichnet. Zur Bemessung der Relaxierungstiefe werden in der Regel vier kurz aufeinanderfolgende, elektrische Reize auf einen motorischen Nerven abgegeben. Die darauf folgende, motorische Reizantwort kann mittels verschiedener Registrierverfahren quantifiziert werden. Am aussagekräftigsten gilt die Mechano- und die Elektromyographie (MMG und EMG). Aufgrund der einfacheren Handhabung kommen im klinischen Alltag vor allem akzeleromyographische Verfahren (AMG) zur Anwendung. Die motorische Antwort wird dabei mithilfe eines Beschleunigungswandlers, der meist am Daumen fixiert wird, gemessen. Alle quantitativen Verfahren drücken den Grad der Muskelrelaxierung in einer sog. TOF-Ratio (Train of four Ratio) aus. Sie ist der Quotient aus der Amplitude der 4. und der 1. Reizantwort und nimmt in der Regel Werte zwischen 0% und 100% an. Je nach Wirkdauer des verabreichten Muskelrelaxans dauert die Spontanerholung von einer neuromuskulären Blockade unterschiedlich lange. Zur beschleunigten Beendigung einer Muskelrelaxierung stehen Cholinesterasehemmer, wie Neostigmin, oder der Muskelrelaxans-Enkapsulator Sugammadex zur Verfügung. Auch nach Anwendung der genannten Reversoren ist es nötig, sich von der kompletten Aufhebung der neuromuskulären Blockade zu überzeugen.

In dieser Studie wurde untersucht, welches Messverfahren am besten geeignet ist, um neuromuskuläre Restblockaden, also eine unvollständige Erholung von einer Muskelrelaxierung, zu erkennen. Dazu wurden zwei akzeleromyographische Verfahren verglichen mit der Referenzmethode, der EMG. Bei den akzeleromyographischen Verfahren handelt es sich um ein Gerät mit eindimensionaler Messtechnik (AMG1D) und ein weiterentwickeltes Gerät, welches die motorische Reizantwort in allen drei Ebenen wahrnehmen kann (AMG3D). Die Patienten wurden randomisiert auf eines der beiden akzeleromyographischen Verfahren sowie auf die Körperseite der EMG-Messung. Das AMG-Messgerät wurde entsprechend auf der anderen Körperseite angebracht. Die Daten wurden anhand verschiedener statistischer Ansätze ausgewertet. Zunächst wurden die jeweiligen Abweichungen zwischen den in der AMG und in der EMG angezeigten Messwerten in den verschiedenen Stadien der neuro-

Zusammenfassung

muskulären Erholung dargestellt. In beiden AMG-Verfahren lagen die gemessenen TOF-Werte im Durchschnitt über denen der EMG. Über alle TOF-Bereiche betrachtet lag die absolute Abweichung bei AMG1D bei +6,3% (95%-CI 3,1 – 9,5) und bei AMG3D bei +8,2% (95%-CI 5,1 – 11,4). Der repeatability coefficient betrug für AMG1D 7,2%, für AMG3D 5,2% und für EMG 2,7%. Das bedeutet, dass die Messwerte am stärksten in der AMG1D und am wenigsten in der EMG streuen.

Gemeinhin gilt eine TOF-Ratio von $\geq 90\%$ als Zeichen für eine vollständige neuromuskuläre Erholung und damit als Voraussetzung für eine Extubation. Es wurde untersucht, welche TOF-Ratio in der EMG tatsächlich vorliegt zu dem Zeitpunkt, an dem in der AMG eine TOF-Ratio $\geq 90\%$ erstmalig angezeigt wird. Für AMG1D betrug der entsprechende Wert in der EMG 77% (95%-CI 71,9 – 81,1), für AMG3D sogar nur 69% (95%-CI 63,0 – 74,1). Das bedeutet, dass beide akzeleromyographischen Verfahren den Zeitpunkt der vollständigen neuromuskulären Erholung stark überschätzen. Es dauerte im Durchschnitt weitere 15 Minuten (AMG1D, 95%-CI 8,5 – 21,6) bzw. 19 Minuten (AMG3D, 95%-CI 12,7 – 25,0), bis auch in der EMG eine TOF-Ratio von $\geq 90\%$ erreicht wurde.

Schließlich wurde berechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit AMG1D oder AMG3D neuromuskuläre Restblockaden ausschließen können. Dazu wurden die negativ prädiktiven Werte für beide Verfahren berechnet. Unter Verwendung der üblichen Grenze von TOF-Werten $\geq 90\%$ betrug der negativ prädiktive Wert für AMG1D 13,9% und AMG3D 5,9%. Folglich wird mit beiden Verfahren in über 85% der Fälle eine falsch negative Aussage zum Vorliegen einer neuromuskulären Restblockade getroffen. Hebt man den Schwellenwert von TOF-Werten $\geq 90\%$ auf $\geq 100\%$, bleibt weiterhin ein zu schwacher negativ prädiktiver Wert von 36% (AMG1D) und 70% (AMG3D).

Akzeleromyographische Messverfahren überschätzen die neuromuskuläre Erholung. Dabei spielt es keine Rolle, ob die eindimensionale Messtechnik oder die neuere dreidimensionale Technik verwendet wird. Beide Verfahren sind nicht geeignet, um neuromuskuläre Restblockaden sicher auszuschließen. Elektromyographische Messverfahren erfassen neuromuskuläre Restblockaden besser und sollten nicht nur wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten bleiben, sondern vermehrt im klinischen Alltag zur Anwendung kommen.

7. Literaturverzeichnis

- Aldrete, J. A. (1995). The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*, 7(1), 89-91.
- Bissinger, U., Schimek, F., Lenz, G. (2000). Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res*, 49(4), 455-462.
- Bland, J. M., Altman, D. G. (2007). Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*, 17(4), 571-582.
- Blobner, M., Eriksson, L. I., Scholz, J., Motsch, J., Della Rocca, G., Prins, M. E. (2010). Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 27(10), 874-881.
- Cammu, G., De Witte, J., De Veylder, J., Byttebier, G., Vandeput, D., Foubert, L., Vandembroucke, G., Deloof, T. (2006). Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*, 102(2), 426-429.
- Capron, F., Alla, F., Hottier, C., Meistelman, C., Fuchs-Buder, T. (2004). Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*, 100(5), 1119-1124.
- Claudius, C., Viby-Mogensen, J. (2008). Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*, 108(6), 1117-1140.
- Combes, X., Andriamifidy, L., Dufresne, E., Suen, P., Sauvat, S., Scherrer, E., Feiss, P., Marty, J., Duvaldestin, P. (2007). Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth*, 99(2), 276-281.
- Cozaniotis, D. A., Dundee, J. W., Merrett, J. D., Jones, C. J., Mirakhur, R. K. (1980). Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non-depolarizing neuromuscular blocking agents in a "true-to-life" situation. *Br J Anaesth*, 52(1), 85-89.
- Eikermann, M., Groeben, H., Husing, J., Peters, J. (2003). Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 98(6), 1333-1337.
- Engbaek, J., Roed, J., Hangaard, N., Viby-Mogensen, J. (1994). The agreement between adductor pollicis mechanomyogram and first dorsal interosseous electromyogram. A pharmacodynamic study of rocuronium and vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 38(8), 869-878.
- Eriksson, L. I., Sato, M., Severinghaus, J. W. (1993). Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*, 78(4), 693-699.
- Eriksson, L. I., Sundman, E., Olsson, R., Nilsson, L., Witt, H., Ekberg, O., Kuylenstierna, R. (1997). Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*, 87(5), 1035-1043.
- Fuchs-Buder, T., Claudius, C., Skovgaard, L. T., Eriksson, L. I., Mirakhur, R. K., Viby-Mogensen, J. (2007). Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II. The Stockholm revision. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(7), 789-808.

- Fuchs-Buder, T., Fink, H., Hofmockel, R., Geldner, G., Ulm, K., Blobner, M. (2008). [Application of neuromuscular monitoring in Germany]. *Anaesthetist*, 57(9), 908-914.
- Helbo-Hansen, H. S., Bang, U., Nielsen, H. K., Skovgaard, L. T. (1992). The accuracy of train-of-four monitoring at varying stimulating currents. *Anesthesiology*, 76(2), 199-203.
- Herbstreit, F., Peters, J., Eikermann, M. (2009). Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology*, 110(6), 1253-1260.
- IDMED. (2015). ToFScan IDMed. Retrieved from http://www.idmed.fr/Data/Image/Upload-Photos/large/article-tofscan_101.jpg
- Jones, R. K., Caldwell, J. E., Brull, S. J., Soto, R. G. (2008). Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*, 109(5), 816-824.
- Khuenl-Brady, K. S., Wattwil, M., Vanacker, B. F., Lora-Tamayo, J. I., Rietbergen, H., Alvarez-Gomez, J. A. (2010). Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*, 110(1), 64-73.
- Kirkegaard-Nielsen, H., Helbo-Hansen, H. S., Lindholm, P., Pedersen, H. S., Severinsen, I. K., Schmidt, M. B. (1998). New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput*, 14(1), 19-27.
- Kopman, A. F., Chin, W., Cyriac, J. (2005). Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49(3), 316-322.
- Kopman, A. F., Yee, P. S., Neuman, G. G. (1997). Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 86(4), 765-771.
- Lee, C., Katz, R. L. (2009). Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: so long, neostigmine! So long, sux! *J Crit Care*, 24(1), 43-49.
- Lee, G. C., Iyengar, S., Szenohradszky, J., Caldwell, J. E., Wright, P. M., Brown, R., Lau, M., Luks, A., Fisher, D. M. (1997). Improving the design of muscle relaxant studies. Stabilization period and tetanic recruitment. *Anesthesiology*, 86(1), 48-54.
- Liang, S. S., Stewart, P. A., Phillips, S. (2013). An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. *Anesth Analg*, 117(2), 373-379.
- LifeMed. (2015). TOF-Watch SX. Retrieved from http://lifemed.com.pl/wp-content/uploads/2012/05/tofwatch_sx.jpg
- Maybauer, D. M., Geldner, G., Blobner, M., Puhlinger, F., Hofmockel, R., Rex, C., Wulf, H. F., Eberhart, L., Arndt, C., Eikermann, M. (2007). Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia*, 62(1), 12-17.
- Mencke, T., Echternach, M., Kleinschmidt, S., Lux, P., Barth, V., Plinkert, P. K., Fuchs-Buder, T. (2003). Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 98(5), 1049-1056.
- Mencke, T., Schmartz, D., Fuchs-Buder, T. (2013). Neuromuscular monitoring. [Neuromuskulares Monitoring.]. *Der Anaesthetist*, 62(10), 847-861.

- Mirakhur, R. K., Dundee, J. W., Jones, C. J., Coppel, D. L., Clarke, R. S. (1981). Reversal of neuromuscular blockade: dose determination studies with atropine and glycopyrrolate given before or in a mixture with neostigmine. *Anesthesia and Analgesia*, 60(8), 557-562.
- Murphy, G. S., Brull, S. J. (2010). Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 111(1), 120-128.
- Murphy, G. S., Szokol, J. W., Franklin, M., Marymont, J. H., Avram, M. J., Vender, J. S. (2004). 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*, 98(1), 193-200, table of contents.
- Murphy, G. S., Szokol, J. W., Marymont, J. H., Greenberg, S. B., Avram, M. J., Vender, J. S., Nisman, M. (2008). Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*, 109(3), 389-398.
- Plaud, B., Debaene, B., Donati, F., Marty, J. (2010). Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 112(4), 1013-1022.
- Sauer, M., Stahn, A., Soltesz, S., Noeldge-Schomburg, G., Mencke, T. (2011). The influence of residual neuromuscular block on the incidence of critical respiratory events. A randomised, prospective, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 28(12), 842-848.
- Smans, J., Korsten, H. H., Blom, J. A. (1996). Optimal surface electrode positioning for reliable train of four muscle relaxation monitoring. *Int J Clin Monit Comput*, 13(1), 9-20.
- Sundman, E., Witt, H., Olsson, R., Ekberg, O., Kuylentierna, R., Eriksson, L. I. (2000). The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*, 92(4), 977-984.
- Viby-Mogensen, J. (2001). Neuromuscular monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*, 14(6), 655-659.
- Viby-Mogensen, J., Jensen, N. H., Engbaek, J., Ording, H., Skovgaard, L. T., Chraemmer-Jorgensen, B. (1985). Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*, 63(4), 440-443.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der neuromuskulären Blockade und entspr. Messung	7
Abbildung 2: TOF-Watch SX®.....	9
Abbildung 3: TOFscan®.....	9
Abbildung 4: Elektrodenpositionierung EMG	16
Abbildung 5: EMG Messaufbau	17
Abbildung 6: AMG1D Messaufbau	17
Abbildung 7: AMG3D Messaufbau	17
Abbildung 8: Typischer TOF-Verlauf (Patient n° 104).....	25
Abbildung 9: Gemittelte TOF-Werte aller Patienten	26
Abbildung 10: Übereinstimmung zwischen AMG und EMG	27
Abbildung 11: Beispiel 1, Patient n° 22, AMG1D (blau) vs. EMG (rot)	31
Abbildung 12: Beispiel 2, Patient n° 41, AMG3D (blau) vs. EMG (rot)	31
Abbildung 13: Annäherung d. Messwerte mit zunehmender Beobachtungszeit.....	34
Tabelle 1: Studiengruppen	14
Tabelle 2: Demografische Daten	23
Tabelle 3: Einstellung der Messgeräte.....	23
Tabelle 4: Qualitätsparameter der TOF-Messung.....	24
Tabelle 5: Übereinstimmung zwischen AMG 1D und EMG	27
Tabelle 6: Übereinstimmung zwischen AMG 3D und EMG	27
Tabelle 7: Wiederholpräzision	28
Tabelle 8: TOF-Ratio (EMG) bei TOF-Ratio (AMG1D)≥90%.....	29
Tabelle 9: TOF-Ratio (EMG) bei TOF-Ratio (AMG3D)≥90%.....	29
Tabelle 10: Zeitintervall zwischen TOF(AMG) ≥90% und TOF(EMG) ≥90%	29
Tabelle 11: Negativ prädiktive Werte für verschiedene Schwellenwerte	30

9. Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Eberhard Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die gute Zusammenarbeit und die lehrreiche Zeit als Assistenzarzt seiner Abteilung.

Ich bedanke mich bei Frau PD Dr. med. Heidrun Lewald für die Bereitstellung des Themas, die wertvollen Anregungen im Rahmen einiger Gespräche sowie die engagierte Unterstützung bei der Entstehung und Korrektur dieser Arbeit.

Weiters danke ich Herrn apl.-Prof. Dr. med. Manfred Blobner für die hilfreichen Hinweise während der Ausarbeitung des Studienprotokolls und des Ethikantrages sowie bei der Erhebung und Auswertung der Daten.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Dipl.-Ing. Sebastian Berger und Herrn Dipl.-Ing. Armin Podtschaske für die gemeinsame Entwicklung der Auswertungssoftware.

Ebenfalls sehr herzlichen Dank an Frau Uta Engler aus dem Chefsekretariat, die mich bei logistischen Belangen stets unterstützt hat.

Fabian Ripke

München, Mai 2016

10. Lebenslauf

Persönliche Daten	
Name	Fabian Ripke
Geburtsdatum, -ort	26.09.1984, Markt Rettenbach
Familienstand	Verheiratet
Vater	Dr. med. vet. Roderich Ripke, Tierarzt
Mutter	Hannelore Ripke, Lehrerin
Ausbildung	
06/03	Abitur am Simpert-Kraemer Gymnasium Krumbach
09/03 - 06/04	Zivildienst beim BRK Kempten, Rettungsdienst
07/04 - 01/05	Ausbildung zum Rettungssanitäter
08/05 - 06/11	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck
Diplomarbeit	
	„Die Auswirkungen von Achsabweichungen auf die Lockerung von Knieprothesen“, Beurteilung: sehr gut
Engagement	
07/04 - 07/05	Ehrenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst BRK Kempten
09/09 - 07/10	Leistungsstipendium der Mediz. Universität Innsbruck
Auslandserfahrung	
09/09 - 02/10	Auslandssemester an der Universidad de Sevilla, Spanien
Ärztliche Tätigkeit	
07/11	Approbation als Arzt
10/11	Anstellung als Assistenzarzt in Weiterbildung Anästhesie im Klinikum rechts der Isar, München
01/14	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
03/15	Diplom Höhenmedizin
11/15	Kursteilnahme DIVI-Intensivtransport
Publikationen	
11/14	Konzepte zur Vermeidung von neuromuskulären Restblockaden nach Gabe nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien; Ripke, F, Fink, H, Blobner, M; Anästhesiologie & Intensivmedizin; Volume 55, 564-576; Nov 2014