

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
(Direktorin: Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg)

**Der Einfluss minimaler neuromuskulärer Restblockaden auf
die Inzidenz pulmonaler Komplikationen**

Eine prospektive randomisierte doppelblinde Studie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Alexander Stahn

geboren in Hamburg

Rostock 2009

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Mencke
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thea Koch
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

3. Gutachter: PD Dr. med. Berthold Bein
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Tag der Verteidigung: 20.01.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1. Muskelrelaxierung in der Anästhesie.....	1
2. Neuromuskuläres Monitoring.....	2
2.1. Testmuskel.....	3
2.2. Stimulationsmuster.....	4
2.3. Nervenstimulatoren.....	6
3. Neuromuskuläre Restblockaden.....	9
4. Postoperative pulmonale Komplikationen.....	12
5. Fragestellung.....	17
6. Patienten, Material und Methoden.....	19
6.1. Ethikvotum.....	19
6.2. Studiendesign.....	19
6.3. Patientenauswahl.....	19
6.4. Randomisierung.....	21
6.5. Studienablauf.....	23
6.5.1. Präoperativer Teil.....	24
6.5.2. Neuromuskuläres Monitoring.....	25
6.5.3. Narkoseeinleitung und Narkoseführung.....	29
6.5.4. Narkoseausleitung.....	31
6.5.5. Aufwachraum.....	32
6.5.6. Normalstation.....	33
6.6. Datenerfassung.....	34
6.7. Statistik.....	34

7. Ergebnisse.....	36
7.1. Demographische Daten.....	36
7.2. Pulmonale Vorerkrankungen und ASA Klassifikation.....	37
7.3. Narkosemedikamente, OP- und Narkosezeiten.....	38
7.4. Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv.....	39
7.5. Neuromuskuläre Messdaten und Schmerzskala (NRS).....	40
7.6. Paretische Symptome im AWR.....	43
7.7. Blutgasanalyse und pulmonale Störungen im AWR.....	45
7.8. Klinischer Verlauf in der ersten postoperativen Woche.....	47
7.9. Ergebnisse Studienarm II und III.....	47
8. Diskussion.....	48
8.1. Einführung.....	48
8.1.1. Neuromuskuläres Monitoring.....	49
8.1.2. Allgemeine postoperative pulmonale Komplikationen.....	53
8.1.3. PORC und pulmonale Komplikationen.....	56
8.2. Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie.....	62
8.2.1. Demographische Daten.....	62
8.2.2. Pulmonale Vorerkrankungen und ASA Klassifikation.....	62
8.2.3. Narkosemedikamente, OP- und Narkosezeiten.....	63
8.2.4. Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv.....	63
8.2.5. Neuromuskuläre Messdaten und Schmerzskala (NRS).....	63
8.2.6. Paretische Symptome im AWR.....	65
8.2.7. Blutgasanalyse und pulmonale Störungen im AWR.....	66
8.2.8. Klinischer Verlauf in der ersten postoperativen Woche.....	67
8.3. Limitierungen der Studie.....	70
9. Zusammenfassung.....	71

Literaturverzeichnis.....	72
Danksagung.....	89
Lebenslauf.....	90
Erklärung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiology
AWR	Aufwachraum
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	cirka
cm	Zentimeter
DBS	double burst stimulation
EKG	Elektrokardiogramm
ED ₉₅	Einzeldosis für 95%ige neuromuskuläre Blockade
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KGr	Körpergröße
µg	Mikrogramm
Max	Maximum
Med	Median
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Muskelrelaxanzien
MW	Mittelwert

NDMR	Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien
NRS	Numerische Rangskala
PetCO ₂	endtidaler CO ₂ -Partialdruck
PORC	Postoperative Restcurarisierung
PPC	Postoperative pulmonale Komplikationen
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
T1	erste Reizantwort
TOF	train of four
Vol%	Volumenprozent
vs.	Versus
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Muskelrelaxierung in der Anästhesie

Die Muskelrelaxierung gehört neben der Hypnose und der Analgesie zu den Säulen der modernen Allgemeinanästhesie. Muskelrelaxanzien (MR) sind Substanzen, die eine reversible, schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur hervorrufen. Die Lähmung entsteht durch die Hemmung der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte des Muskels (Larsen 1998). Die Verwendung von Muskelrelaxanzien erleichtert dem Anästhesisten die Durchführung der endotrachealen Intubation und verringert die Inzidenz von postoperativer Heiserkeit (Mencke et. al 2003). Außerdem erleichtern MR die manuelle oder maschinelle Beatmung. Für den Operateur bietet sich durch die verringerte Muskelspannung eine Verbesserung der Operationsverhältnisse (Larsen 1998).

Aufgrund des Wirkmechanismus lassen sich zwei Gruppen neuromuskulär blockierender Substanzen unterscheiden:

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (NDMR) konkurrieren mit Acetylcholin (kompetitive Hemmung) um die Bindung am nikotinergen Rezeptor der postsynaptischen Membran. Die Rezeptorbesetzung durch NDMR bewirkt keine Depolarisation der postsynaptischen Membran.

Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Im Gegensatz zu den NDMR kommt es hier, vergleichbar der Wirkung von Acetylcholin, zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran. Succinylcholin ist der einzige klinisch gebräuchliche Depolarisationsblocker und gilt seit seiner klinischen Einführung vor fast 50 Jahren als „goldener Standard“ für die Rapid sequence induction (RSI) in der Anästhesie.

Eine weitere Einteilung der Muskelrelaxanzien kann nach der klinischen Wirkdauer erfolgen (Tabelle 1; Motsch et al. 2001).

Tabelle 1: Einteilung der klinisch verwendeten Muskelrelaxanzien nach der Wirkdauer.

Wirkdauer	Muskelrelaxanzien		
	Depolarisierend	Nicht-depolarisierend	
		Benzylochinoline	Aminosteroide
Ultrakurz	Succinylcholin	GW280430A	
Kurz	-	Mivacurium	
Mittellang	-	Atracurium	Vecuronium
		Cis-Atracurium	Rocuronium
Lang	-	Doxacurium	Pancuronium
			Pipecuronium

2. Neuromuskuläres Monitoring

Die Beurteilung einer neuromuskulären Blockade hat eine besondere Relevanz in drei verschiedenen klinischen Phasen:

- **Präoperativ:** Beurteilung des optimalen Intubationszeitpunktes, d.h. vollständiger Wirkungseintritt des MR.
- **Intraoperativ:** Steuerung der Muskelrelaxation, d.h. Management einer ggf. notwendigen Nachrelaxierung in Abhängigkeit von Operationserfordernissen und unter Berücksichtigung der noch zu erwartenden Operationszeit.
- **Postoperativ:** Beurteilung der neuromuskulären Erholung, d.h. Detektieren des Zeitpunktes einer gefahrlosen Extubation unter Vermeidung von neuromuskulären Restblockaden.

Während die neuromuskuläre Funktion postoperativ im anästhesiologischen Alltag häufig anhand klinischer Zeichen eingeschätzt wird (z.B. Kopfheben über einen Zeitraum von fünf Sekunden, Händedruck), gibt es für die prä- und intraoperative Muskelrelaxanzwirkung keine klinischen Tests die eine vorausschauende und planbare Beurteilung ermöglichen. In diesen Phasen sind sämtliche klinischen Zeichen letztlich nur ein Ausdruck unzureichender Muskelrelaxation. Dennoch wurde die Beurteilung der neuromuskulären Funktion neben persönlichen Erfahrungswerten und festen Zeitintervallen, größtenteils anhand solcher klinischen Zeichen durchgeführt. Diese Vorgehen ist auch heutzutage noch weit verbreitet was eine Umfrage an über 2000 anästhesiologischen Einrichtungen in Deutschland zeigt (Fuchs-Buder et al. 2003), obgleich die neuromuskulären Blockade durch das Auslösen eines Depolarisationsvorgangs mittels elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven in allen drei klinischen Phasen sicher überwacht werden kann. Dafür wurde bereits 1958 der St. Thomas's Hospital Nerve Stimulator vorgestellt, und war damit der erste Nervenstimulator, der speziell für die Überwachung der Wirkung von Muskelrelaxanzien entwickelt wurde (Christie et al. 1958).

Die Beurteilung der muskulären Antwort auf die elektrische Stimulation des entsprechenden motorischen Nervs wird in der Anästhesie mit dem von Kronschwitz eingeführten und im folgenden verwendeten Terminus Relaxometrie bezeichnet (Kronschwitz 1966).

2.1. Testmuskel

Für die neuromuskuläre Überwachung bieten sich oberflächlich verlaufende Nerven, so z.B. der N. tibialis posterior, der N. peroneus communis, der N. facialis und der N. ulnaris durch ihre gute Zugänglichkeit an (Diefenbach 1999). Der N. ulnaris mit dem M. adductor pollicis als Testmuskel sind die am häufigsten zum neuromuskulären Monitoring verwendete Nerv-Muskel-Einheit. Die Gründe dafür sind, dass sich hier die Reizantwort gleichermaßen zur taktilen, visuellen und auch objektiven Beurteilung eignet und dass die Nerv-Muskel-Einheit

bei ausgelagertem Arm intraoperativ gut erreichbar ist. Darüber hinaus befindet sich der M. adductor pollicis auf der lateralen Seite des Armes, während der N. ulnaris auf der medianen Seite verläuft, daher ist das Risiko einer direkten Muskelstimulation bei korrekter Platzierung der Stimulationselektroden weitestgehend ausgeschlossen.

2.2. Stimulationsmuster

Zu Beginn der Arbeit mit Nervenstimulatoren erfolgte die Beurteilung der neuromuskulären Blockade anhand von Einzelreizen (Single Twitch). In der folgenden Zeit wurden unterschiedliche Stimulationsmuster entwickelt, die eine genauere Aussage ermöglichten. Zu den wichtigsten und im klinischen Routinebetrieb regelmäßig angewandten, zählt die Train-of-Four- Stimulation (TOF) und die Double-Burst-Stimulation (DBS; Fuchs-Buder et al. 2001). Die TOF Stimulation wurde in den frühen 1970iger Jahren während Untersuchungen der Zusammenhänge von Reizfrequenz und Muskelantwort entwickelt und in die Klinik eingeführt (Ali et al. 1970). Sie ist seit 3 Jahrzehnten das Standardreizmuster zur intraoperativen Überwachung einer neuromuskulären Blockade. Hierbei handelt es sich um 4 Einzelreize, die im Abstand von 0,5 s den betreffenden motorischen Nerv stimulieren. Im unrelaxierten Zustand werden alle vier Reizantworten einzeln und in gleicher Intensität wahrgenommen. Anhand der Abschwächung der einzelnen Reizantworten (Fading) kann die Wirkung von MR subjektiv überprüft werden (Fuchs-Buder et al. 2001).

Der Vorteil gegenüber der Einzelreizbeurteilung liegt in der unkomplizierteren Anwendung, da bei der TOF-Stimulation kein Ausgangswert der Muskelkontraktion bestimmt werden muss. Die Beurteilung der Reizantwort hat auch ohne Aufzeichnungsgerät eine höhere Aussagekraft. Dennoch war mit diesem Stimulationsmodus selbst durch erfahrene Untersucher eine TOF-Ratio über 0,5 nicht mehr zuverlässig zu erkennen (Fuchs-Buder et al. 2001).

Mit dem DBS- Modus der 1989 erstmals vorgestellt wurde (Engbaek et al. 1989), konnten auch Restblockaden entsprechend einer TOF-Ratio von 0,6-0,7 noch zuverlässig taktil oder visuell erkannt werden.

Klinische Bedeutung von TOF- und DBS-Stimulation:

Ab Mitte der 1980er Jahre wurden die Grenzen der TOF-Stimulation deutlich, was das Detektieren von Restblockaden anbetraf (Viby-Mogensen et al. 1985). Man fand heraus, dass das TOF- Fading nach taktiler Beurteilung zwar besser zu erkennen war als nach visueller, jedoch ab einer TOF- Ratio von 0,5 konnten auch erfahrene Untersucher damit kein Ermüdungsphänomen mehr feststellen. In anderen Untersuchungen wurde zwar festgestellt, dass man mit dem DBS neuromuskuläre Restblockaden sensitiver detektieren konnte (Drenck et al. 1989), aber auch hier konnte man jenseits einer TOF-Ratio von 0,6 keine Restblockaden aufdecken (Ueda et al. 1991). Auch einige Jahre später wurde erneut bestätigt, dass die Inzidenz von neuromuskulären Restblockaden durch DBS zwar verringert, aber nicht komplett verhindert werden konnte (Fruergaard et al. 1998).

Keine der beiden Stimulationsformen (TOF oder DBS) erlaubt also eine Aussage über das Ausmaß der neuromuskulären Erholung jenseits einer TOFR von 0.7. Lediglich durch den Einsatz objektiver Messverfahren – wie der Akzelerometrie – lassen sich auch Restblockaden jenseits einer am Adductor pollicis gemessenen TOFR von 0.7 zuverlässig erkennen (Fuchs-Buder et al. 2001).

2.3. Nervenstimulatoren

Qualitative Nervenstimulatoren

Bei den sogenannten einfachen Nervenstimulatoren (Abb. 1; qualitative Messung) wird die Reizantwort des entsprechenden Muskels nach einer elektrischen Nervenstimulation ausschließlich subjektiv gemessen, d.h. mit den Sinnen des Untersuchers entweder visuell oder taktil (Fuchs-Buder et al. 2001). Solche Geräte sind im klinischen Alltag häufig vorzufinden, da sie einfach gebaut sind und die Durchführung unkompliziert erfolgen kann. Da hier ein Ausgangswert vor Gabe des Muskelrelaxanzes nicht notwendig ist, kann der Anästhesist bei Unklarheit bezüglich der neuromuskulären Erholung, zu jedem Zeitpunkt der Narkose eine Messung durchführen. Über Jahre war ein solches Monitoring als ausreichend angesehen worden und es wurde auch nachgewiesen, dass die perioperative Nutzung dieses Geräts die Häufigkeit postoperativer Restblockaden zumindest reduzieren kann (Kopman et al. 1996).

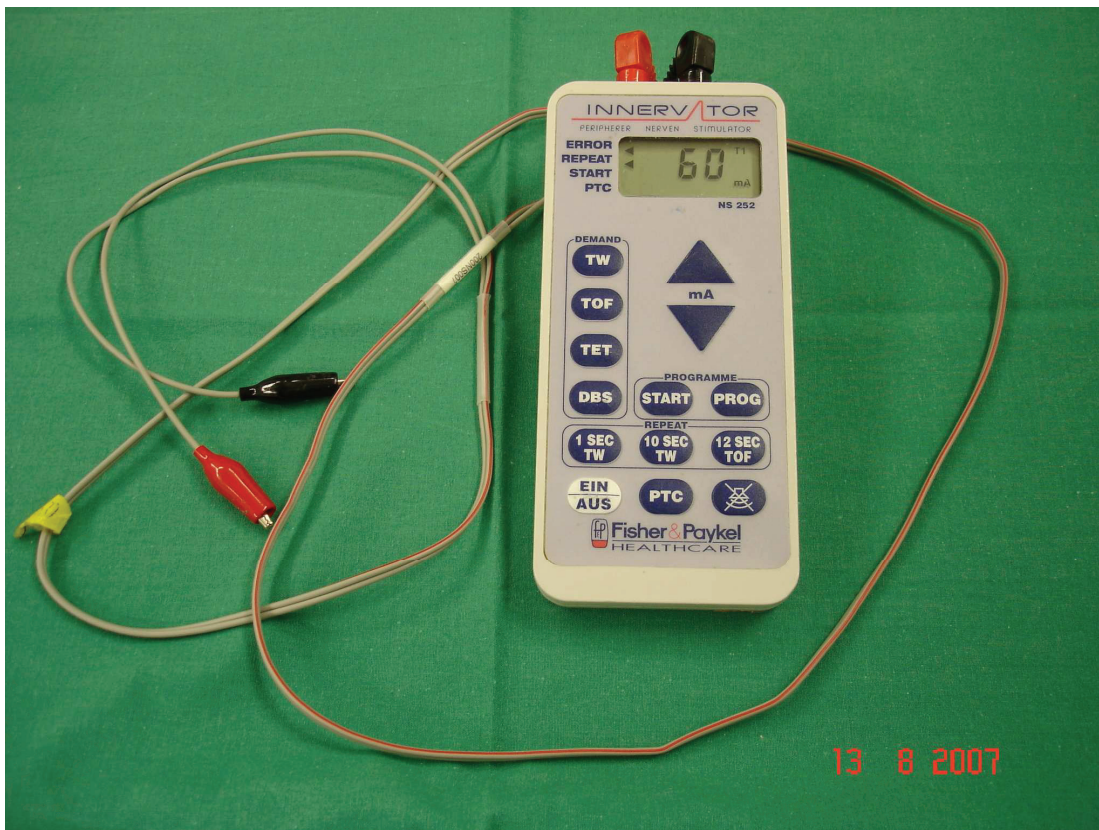


Abb. 1: Einfacher Nervenstimulator von Fisher Paykel

Quantitative Nervenstimulatoren

Mit diesen Geräten, welche ursprünglich für wissenschaftliche Zwecke entwickelt wurden, ist eine objektive Messung der Reizantwort möglich. Bei Beachtung einer sachgerechten Anwendung erlauben sie eine exakte Bestimmung der neuromuskulären Erholung. Entsprechend der Wahl des Nerven, wird die Antwort der zugehörigen Muskelgruppe apparativ aufgezeichnet. Als mögliche Verfahren prinzipiell ähnlicher Wertigkeit stehen die Elektromyographie, die Mechanomyographie und die in dieser Studie angewendete Akzeleromyographie zur Verfügung (Diefenbach 1999, Fuchs-Buder et al. 2001).

Die **Mechanomyographie** (MMG) misst als einzige Methode direkt die Muskelkraft. Aufgrund technischer Voraussetzungen, wie z.B. vollständige Immobilisierung und konstanten Vorspannung des gewählten Testmuskels, ist dieses Verfahren sehr aufwendig und stör anfällig und somit für die klinische Routineanwendung ungeeignet. Obgleich pharmakodynamische Referenzdaten der jeweiligen Muskelrelaxanzen normalerweise mittels Mechanomyographie ermittelt werden, verliert dieses Verfahren auch im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen zunehmend an Bedeutung.

Mit der **Elektromyographie** (EMG) wird das Summenaktionspotential des Muskels im Versorgungsgebiet eines Nervs abgeleitet. Da die elektrische Aktivität eines Muskels proportional zu seiner Kraftentfaltung ist, kann somit die neuromuskuläre Blockade indirekt bestimmt werden. Die EMG ist deutlich weniger aufwendig als die MMG und kommt neben wissenschaftlichen Untersuchungen auch unter klinischen Bedingungen zum quantitativen neuromuskulären Monitoring zum Einsatz. Aufgrund der komplexen elektronischen Verarbeitung des EMG-Signals, ist das Verfahren jedoch anfällig für elektrische Artefakte (Hochfrequenzgeräte, Netzeinstrahlungen).

Die **Akzeleromyographie** (AMG) ist ein Verfahren zur Registrierung der evozierten Muskelkontraktion das anstelle der Kontraktionskraft die Kontraktionsbeschleunigung erfasst. Hierbei wird ein piezoelektrischer Sensor am Daumen des Patienten befestigt (Abb. 2). Die bei der Muskelzuckung entstehende Beschleunigung führt in diesem Sensor zu einer ihr proportionalen elektrischen Spannung. Das 2. Newtonsche Gesetz ($\text{Kraft} = \text{Masse} \times \text{Beschleunigung}$) beschreibt die mathematische Beziehung zwischen Kraft und Beschleunigung, d.h. bei konstanter Masse kann aus der gemessenen Beschleunigung und der dadurch aufgebauten Spannung auf die Kraft des stimulierten Muskels geschlossen werden. Das erste Gerät dieser Art wurde 1988 entwickelt und als Accelograph bezeichnet. Bei Untersuchungen im Vergleich zu der Referenzmethode, d.h. der Mechanomyographie waren identische TOF-Antworten festgestellt worden (Ueda et al. 1989). Auch im direkten Vergleich der AMG zur EMG wurden nahezu gleiche Werte festgestellt, bei jedoch deutlich aufwendigerer klinischer Handhabung der EMG (Ansermino et al. 1996). Es folgten technische Weiterentwicklungen, wobei die kompakten und batterie-betriebenen Modellen TOF-Watch[®] und TOF-Watch S[®] die Anwendung im klinischen Routineeinsatz deutlich vereinfachten. Erst mit der neusten Entwicklung der TOF-Watch-Serie, dem TOF-Watch SX[®], steht ein Gerät zur Verfügung welches auch die aktuellsten Anforderungen für wissenschaftliche Studien erfüllt (Abb. 2; Fuchs-Buder 2007).



Abb. 2: Akzeleromyographie TOF-Watch SX®

3. Neuromuskuläre Restblockaden

Über viele Jahre wurde die Gefahr einer nicht ausreichenden neuromuskulären Erholung ausschließlich in einer Funktionsstörung der Lunge gesehen, somit folgten klinische Untersuchungen sowohl an narkotisierten Patienten als auch an wachen teilrelaxierten Probanden, um die Auswirkung neuromuskulärer Restblockaden auf die Atemmuskulatur zu überprüfen (Ali et al. 1975). Da im Rahmen dieser Untersuchungen bei einem TOF- Quotient von mindestens 0,6 die spirometrischen Parameter der Spontanatmung auf klinisch akzeptable Werte zurückgekehrt waren, wurde dieser Wert jahrelang als Zeichen einer ausreichenden neuromuskulären Erholung angesehen. Auch konnten Patienten bei diesem TOF-Wert den Kopf anheben, die Zunge herausstrecken und die Augen öffnen (Brand et al. 1977). Somit schien es, dass durch diese klinischen Tests eine ausreichende Sicherheit für die Erkennung neuromuskulärer Restblockaden vorhanden war.

1979 fanden jedoch Viby-Mogensen et al. heraus, dass bei fehlendem neuromuskulären Monitoring trotz unauffälligen klinischen Test, 20 bis 40% aller Patienten die ein

langwirksames MR erhalten hatten, mit einer klinisch relevanten Restrelaxierung in den Aufwachraum gebracht worden waren (Viby-Mogensen et al. 1979). Weiterhin wurden Daten gesammelt, um die Häufigkeit von neuromuskulären Restblockaden zu erfassen und insbesondere auch deren klinischen Konsequenzen. So wurde bei ca. 50% der Patienten die postoperativ unplanmäßig auf eine Intensivstation verlegt werden mussten, ein inkomplettes Abklingen der Muskelrelaxation als Ursache angegeben (Cooper et al. 1989).

Einige Jahre später publizierten Berg et. al., dass residuale neuromuskuläre Blockaden mit einer erhöhten Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen wie Atelektasen und Pneumonien einhergehen (Berg et al. 1997).

Auch die Mechanismen des unter residualer neuromuskulärer Blockade möglicherweise erhöhten respiratorischen Komplikationsrisikos, waren Gegenstand klinischer Studien. Es wurde insbesondere der Zusammenhang von relevanten funktionellen Störungen in Abhängigkeit einer bestimmten TOF- Ratio untersucht. Somit sollte festgestellt werden, bei welcher TOF-Ratio eine ausreichende neuromuskuläre Erholung gewährleistet ist. Während Tidalvolumen und Atemfrequenz unauffällig waren, zeigten sich abhängig von der Ausprägung der neuromuskulären Restblockade, relevante Beeinträchtigungen der forcierten Vitalkapazität, der pharyngealen Funktion, der Integrität des oberen Atemweges und der hypoxischen Atemantwort. So besteht bei einer TOF-Ratio von 0,6-0,7 sowohl eine Beeinträchtigung der Koordination der pharyngealen Muskulatur als auch eine verkürzte Bolustransitzeit (Eriksson et al. 1997). Weiterhin wurden neben einer Verminderung des Ruhetonus des oberen Ösophagusphinkters auch Schluckstörungen festgestellt, welche sich videoradiographisch selbst bei einer TOF-Ratio von 0,9 als in den oberen Glottisbereich fehlgeleitetes Kontrastmittel darstellten (Sundman et al. 2000, Eikermann et al. 2003). Eine Hypoxie-bedingte Atemsteigerung wird durch Restblockaden (TOF 0,7-0,8) sowohl im Tierexperiment (Wyon et al. 1998) als auch beim wachen Patienten deutlich abgeschwächt (Eriksson 1996). Dieses Ergebnis wird zumindest teilweise dadurch erklärt, dass NDMR

prinzipiell auch an neuronalen nikotinergen Acetylcholinrezeptoren wirksam sind und somit eine Blockade der nikotinerg induzierten Chemorezeptorantwort des Glomus caroticum hervorrufen (Jonsson et al. 2004). Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse, wurde die zur sicheren Extubation als ausreichend angesehene TOF-Ratio im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte sukzessive angehoben. Aktuell wird eine TOF-Ratio $\geq 0,9$ als ausreichende neuromuskuläre Erholung angesehen (Fuchs-Buder et al. 2001).

Auf Grundlage der erhobenen Daten wird die neuromuskuläre Restblockade folgendermaßen eingeteilt (Fuchs-Buder 2006):

- **Ausgeprägte neuromuskuläre Restblockade**, d.h. TOF-Ratio $< 0,5$,
d.h. mittels TOF- und DBS-Stimulation detektierbar.
- **Minimale neuromuskuläre Restblockade**, d.h. TOF-Ratio $\sim 0,7-0,8$,
d.h. nicht mittels TOF- und DBS-Stimulation detektierbar, nur durch quantitatives Monitoring wie z.B. Akzeleromyographie.
- **Ausreichende neuromuskuläre Erholung**, d.h. TOF-Ratio 1,0 bei Verwendung der Akzeleromyographie.

Es wird auch bei einer TOF-Ratio von 1,0 nicht von einer »kompletten«, sondern von einer »ausreichenden« neuromuskulären Erholung gesprochen. Der Grund dafür liegt in der sogenannten Sicherheitsreserve („Eisbergphänomen“). Als Sicherheitsreserve bezeichnet man den Anteil der Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte der durch das MR besetzt sein muss, bevor erste Zeichen der neuromuskulären Blockade wahrnehmbar sind. Dieser Anteil beträgt physiologischerweise mindestens 70%. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden kann ab einem Anteil von 30% freier Acetylcholinrezeptoren keine weitere Differenzierung der neuromuskulären Erholung beurteilt werden. Da also selbst bei einer TOF-Ratio von 1,0 noch bis zu 70% der Rezeptoren besetzt sein können, ist der Begriff »vollständige« neuromuskuläre Erholung möglicherweise irreführend (Fuchs-Buder 2008).

4. Postoperative pulmonale Komplikationen

Prinzipiell sind postoperative pulmonale Komplikationen (PPC) definiert als alle Arten pulmonaler Störungen, die in der postoperativen Phase eine signifikante Beeinträchtigung oder Erkrankung des Patienten verursachen und sich nachteilig auf den klinischen Verlauf auswirken können (O'Donohue 1992). Pulmonale Komplikationen bestimmen maßgeblich das peri- und postoperative Risiko und stehen in ihrer Bedeutung für die Morbidität und Mortalität kardialen Komplikationen nicht nach (Lawrence et al. 2002).

PPC sind insbesondere in der direkten postoperativen Phase (Frühform), also von der Extubation bis einschließlich der Überwachung im AWR, ein nicht selten beobachtetes Ereignis. In verschiedenen größeren prospektiven Studien wird eine Inzidenz von 1.3%–6.9% angegeben (Pedersen et al. 1992, Hines et al. 1992, Rose et al. 1994). PPC können als singuläres Problem auftreten oder auch als Kombination von Lungenproblemen, wobei diese insbesondere in der Frühphase potenziell lebensbedrohlich sind und intensivmedizinisch behandelt werden sollten (Barash et al. 1991, Litwack et al. 1991).

Aber auch im weiteren stationären Verlauf (Spätform) sind pulmonale Komplikationen die häufigste Ursache für die postoperative Morbidität und Letalität (Davies et al. 1991, Ferreyra et al. 2005). PPC führen nicht nur zu Beeinträchtigungen des Patienten sondern erhöhen auch die Kosten der medizinischen Versorgung durch zusätzliche Diagnostik und Therapie (Gardner et al. 1990, Taylor et al. 1990, Ephgrave et al. 1993). Es wird geschätzt, dass 24% aller Todesfälle innerhalb der ersten sechs postoperativen Tage durch pulmonale Komplikationen verursacht sind (Lunn et al. 1983). Außerdem führen pulmonale Komplikationen nicht nur zu einer Erhöhung von Morbidität und Mortalität, sondern auch zu einer durchschnittlichen Verlängerung der Krankenhausverweildauer um etwa 2-3 Wochen (Lawrence et al. 1995, Girish et al. 2001).

Zu den wichtigsten postoperativen pulmonalen Komplikationen gehören Atelektasen, Pneumonien (Pesola et al. 1990, Peper et al. 1990) und Aspiration bzw. Pneumonitis (Sakai et al. 2006, Warner et al. 1993, Olsson et al. 1986).

Es muss jedoch erwähnt werden, dass sich klinischen Symptome dieser pulmonalen Komplikationen (Dyspnoe, Tachypnoe, anhaltender Husten, Bronchospasmus, Hypoxämie) insbesondere zu Beginn kaum unterscheiden und so eine genaue Differenzierung oft nicht möglich ist. Weiterhin gibt es erhebliche Überschneidungen zwischen den verschiedenen Formen pulmonaler Störungen da sie ineinander übergehen können (Tisi 1979).

Atelektasen

Als Atelektasen wird ein Kollaps von Alveolen bezeichnet und damit eine Abnahme der für den Gasaustausch zur Verfügung stehenden Oberfläche. Die Folge ist ein unmittelbar postoperativ auftretender Rechts-Links-Shunt, der sich klinisch – je nach Größe und Persistenz – in einer arteriellen Hypoxämie äußern kann. Die Diagnose wird aufgrund von klinischen Zeichen (Dypnoe, Tachypnoe, Abfall der Sauerstoffsättigung) und einem radiologischem Korrelat im Röntgen-Thorax gestellt (Johnson et al. 1986).

Pasteur beschrieb bereits 1910, kurz nach Einführung der Vollnarkose, eine Atelektasenbildung in den basalen Lungenabschnitten als physiologische Ursache postoperativer pulmonaler Veränderungen (Pasteur 1910). Und einige Jahre später, im Jahre 1918, konnte ein radiologisches Korrelat auf Thoraxaufnahmen bei Patienten mit ungeklärtem Temperaturanstieg am ersten und zweiten postoperativen Tag durch Whipple nachgewiesen werden (Whipple 1918). Die Annahme, dass eine Einschränkung der Lungenfunktion ätiologisch durch eine Infektion bedingt sei, konnte jedoch erst 1973 durch Schlenker widerlegt werden (Schlenker et al. 1973). Nach wie vor bleibt es allerdings schwierig eine adäquate Definition klinisch relevanter Atelektasen zu finden, da letztlich nur größere – z.B. segmental betroffene Lungengebiete – im Röntgenbild sicher detektiert werden können.

Mehrere kleinere Atelektasen hingegen müssen im Röntgenbild nicht erkennbar sein, obgleich sie den Patienten klinisch ebenso beeinträchtigen können.

Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheit bei der Diagnosestellung, wird daher ihre Inzidenz nach Abdominaloperationen, in Abhängigkeit von den zur Diagnose benutzten Kriterien, in der Literatur zwischen 16 und 76% angegeben (Crozier et al. 1992). Obgleich persistierende Atelektasen häufig als ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Pneumonie angesehen werden, konnte dieser Einfluss bisher nicht an Patienten nachgewiesen werden (Ephgrave et al. 1993, Platell et al. 1997, Rothen et al. 1995).

Aspiration/Pneumonitis

Gelangen feste oder flüssige Bestandteile aus dem Pharynx oder dem Magen-Darm-Trakt in die oberen und/oder tiefen Atemwege, wird dieser Umstand als Aspiration bezeichnet. Insgesamt werden 10–30% der anästhesiebedingten Todesfälle den Komplikationen einer Aspiration zugeschrieben, obgleich sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zur Inzidenz des pulmonalen Aspirationssyndroms finden (Sakai et al. 2006, Warner et al. 1993, Olsson et al. 1986). Gründe hierfür sind das Fehlen einer einheitlichen Definition und die Untersuchung unterschiedlicher Patientenpopulationen. So kann eine Aspiration bei Narkoseeinleitung, intraoperativ und postoperativ im AWR auftreten.

Insbesondere die postoperative (stille) Aspiration im AWR könnte aufgrund verminderter Schutzreflexe durch neuromuskuläre Restblockaden mitverursacht sein. In Untersuchungen an wachen teilrelaxierten Patienten konnten auch Einschränkungen des Schluckaktes nachgewiesen werden (Eriksson et al. 1997). Eine postoperativ durch den Einfluss von Analgetika und Anästhetika eingeschränkte Vigilanz, könnte ein weiteres Risiko darstellen, da der Grad der Vigilanzstörung mit dem Risiko einer Aspiration eng verknüpft ist (Adnet et al. 1996). Jedoch führt die Aspiration von bakteriell kontaminierten, oropharyngealen Sekret bei ausreichender Immunkompetenz zu keiner Infektion. Etwa 50% der Erwachsenen

aspirieren im Schlaf ohne eine Inflammation oder Infektion zu entwickeln (Huxley et al. 1978).

Die Pneumonitis ist eine abakterielle Inflammation nach Aspiration, wobei das aspirierte Sekret zu einer physiko-chemischen Schädigung der Atemwege führt, in deren Folge sich ein akutes Lungenversagen einstellen kann (Marik 2001). Die Pneumonitis ist ein prädisponierender Faktor für die Pneumonie (Van Westerloo et al. 2005).

Pneumonie

Dringen Mikroorganismen in die Lunge ein und verursachen dort eine Infektion, bezeichnet man dies als Pneumonie. Ebenso wie bei den zuvor genannten pulmonalen Störungen, gibt es auch hier unterschiedliche Definitionen und somit auch verschieden Angaben bezüglich der Inzidenz.

In unserer Untersuchung mussten für die Diagnose einer Pneumonie folgende Kriterien – in Anlehnung an die „Centers for disease control and prevention“ (CDC) – erfüllt sein (Garner et al. 1988):

Klinik I:

- neues Auftreten von eitrigem Sputum oder
- Veränderung des Sputums (Farbe, Konsistenz, Geruch) oder
- neuer bzw. zunehmender Husten oder
- Dyspnoe oder Tachypnoe oder
- Rasselgeräusche
- erhöhter Sauerstoffbedarf bei Verschlechterung des Gasaustauschs

und eines der folgenden Kriterien

Klinik II:

- Leukozytose ($>12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie, oder
- Fieber $>38\text{ °C}$ oder
- bei Patienten > 70 Jahre Verwirrtheit ohne andere Ursache

und eines der folgenden Kriterien

Radiologie/Mikrobiologie:

- Nachweis eines neuen Infiltrats oder persistierender Verdichtung im Röntgen-Thorax
oder
- kultureller Nachweis eines ätiologisch in Frage kommenden Erregers aus dem Trachealsekret, bzw. bronchoalveoläre Lavage (BAL) oder
- positive Blutkultur (nicht assoziiert zu anderer Infektion)

5. Fragestellung

Die Fragestellung dieser Studie war, ob Patienten mit minimaler neuromuskulärer Restblockade zum Zeitpunkt der Extubation, vermehrt pulmonale Komplikationen im Verlauf der ersten postoperativen Woche aufweisen. Die minimale Restblockade wurde definiert als TOF-Ratio $< 1,0$ im quantitativen Monitoring mittels Akzeleromyographie, bei jedoch unauffälligen DBS (kein Fading) im qualitativen Monitoring.

Folgende postoperative pulmonale Komplikationen wurden im zeitlichen Verlauf unterschieden:

a) **Frühformen pulmonaler Komplikationen** (der Zeitraum von der Extubation bis zwei Stunden postoperativ im AWR)

- milde Hypoxämie: kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO_2) 90 – 93%
- ausgeprägte Hypoxämie: kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO_2) < 90 %
- Pulmonale Störungen wie z.B. Dyspnoe, Tachypnoe ($>20/\text{min}$), anhaltender Husten, oder Zeichen einer Obstruktion (Giemen, Brummen), die eine ungeplante diagnostische bzw. therapeutische Intervention zur Folge haben

b) **Spätformen pulmonaler Komplikationen** (der Zeitraum von der Verlegung aus dem AWR bis zum 7. postoperativen Tag)

- Pneumonien
- Pulmonale Störungen, die nicht die Kriterien einer Pneumonie erfüllen, die jedoch ein ungeplantes diagnostisches bzw. therapeutisches Vorgehen oder eine Verlängerung des Klinikaufenthaltes zur Folge haben.

Endpunkt der Studie

Primärer Endpunkt der Studie war die Bestimmung der Inzidenz von pulmonalen Komplikationen bis zum 7. postoperativen Tag.

Als Nebenzielkriterien wurden periphere Symptome im Aufwachraum (Seh-, Schluck- und Sprachstörungen) untersucht.

6. Patienten, Material und Methoden

6.1. Ethikvotum

Das Studienprotokoll orientierte sich an den aktuellen Richtlinien der „Good clinical research practice“ (GCRP) für pharmakodynamische Studien von Muskelrelaxanzien (Fuchs-Buder et al. 2007). Die Studie wurde der unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Rostock zur Begutachtung angezeigt und für positiv befunden.

6.2. Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde im klassischen Design prospektiv, kontrolliert randomisiert, mit zwei parallelen Gruppen konzipiert und doppelblind durchgeführt. Verblindet war die anästhesiologische Pflegefachkraft, die im Aufwachraum die Befragung nach paretischen Symptomen durchführte. Auch dem Arzt, der die Patienten im weiteren Verlauf am 1. 3. und 7. postoperativen Tag laut Studienprotokoll befragte und untersuchte, war die Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt. Des Weiteren waren die Patienten bezüglich der Gruppenzugehörigkeit ebenso verblindet.

6.3. Patientenauswahl

Alle Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Rostock operiert. Die Klinik verfügt über zwei gleichwertig ausgestattete Operationssäle und einem von der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie betreuten Aufwachraum.

Die Prämedikation erfolgte nach den allgemeinen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesie und Intensivmedizin (DGAI): Neben einer gründlichen Anamneseerhebung erfolgte die eingehende körperliche Untersuchung sowie eine Auswertung der vom Patienten mitgebrachten oder im Krankenhaus erhobenen Vorbefunde. Im Rahmen der Prämedikationsvisite erfolgte auch die Risikostratifizierungen (ASA Klassifikation I – V) aufgrund einer von der American Society of Anesthesiologists vorgeschlagenen Einteilung

(ASA 1963). Entsprechend dem Studienprotokoll wurden neben dem Raucherstatus auch chronische Lungenerkrankungen dokumentiert. Das Vorhandensein weiterer therapiebedürftiger Erkrankungen beispielsweise einer arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus wurden ebenfalls erfasst. Die Auswahl der Patienten als Studienteilnehmer erfolgte anhand der individuellen Risikoprofile und der unten genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Bejahte der Patient die Studienteilnahme, erfolgte die ausführliche Information über den Ablauf der Studie und die jeweiligen Messverfahren. Erklärte sich der Patient damit einverstanden, erfolgte die freiwillige, schriftliche und jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufbare Einwilligungserklärung. Ein Informationsbogen mit allen wichtigen relevanten Daten wurde den Patienten zum Verbleib übergeben.

Folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Lebensalter 18 – 80 Jahre
- elektiver Eingriff
- American Society of Anesthesiologists (ASA) Status I – III
- Eingriffe in Rückenlage des Patienten und ungehinderter Zugang an beiden Unterarmen.
- Body Mass Index (BMI) 18,5 – 29,9 kg/m²
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation gegen eines der verwendeten Studienmedikamente
- eine zu erwartende schwierige Masken-Beatmung
- Schwere COPD bzw. Asthma Bronchiale

- Schlafapnoe-Syndrom
- bestehende neuromuskuläre Erkrankung
- Body Mass Index (BMI) < 18,5 und > 29,9 kg/m²
- Gestörte Leberfunktion (Transaminasen mehr als 2-fach erhöht)
- Gestörte Nierenfunktion (Serumkreatinin mehr als 2-fach erhöht)
- Ablehnung des Patienten an der Studie teilzunehmen
- Einnahme von Medikamenten, die die neuromuskuläre Übertragung beeinflussen (z.B. Magnesium, Diuretika, Aminoglykoside)

Darüber hinaus bestand die Option, Patienten von der Teilnahme der Studie und der Auswertung bei intraoperativen Komplikationen und Zwischenfällen oder fehlender Compliance auszuschließen.

6.4. Randomisierung

Die Patienten wurden unter Verwendung des Zufallgenerators „research randomizer“ (Urbaniak 1997, 2007) in zwei Gruppen randomisiert.

Die Zuteilung zu den Untersuchungsgruppen erfolgte am OP-Tag *intraoperativ* folgendermaßen: Um randomisiert zu werden, musste beim Patienten am „Nicht-Studienarm“ visuell ein unauffälliger TOF und DBS vorliegen, d.h. es lag kein Fading vor. Weiterhin musste dann auch im parallel gemessenen quantitativem Monitoring (Akzeleromyographie mittels TOF-Watch SX[®]) am Studienarm eine TOF Ratio von < 1,0 vorhanden sein. Nur wenn beide Bedingungen zutrafen wurde der Patient randomisiert.

Einschluss der Patienten zur Randomisierung

10 Minuten vor geplantem OP –Ende wurden TOF und DBS am „Nicht-Studienarm“ visuell und taktil gemessen und somit der qualitative Relaxierungsgrad erhoben:

Bei unauffälligem Ergebnis, d.h. TOF taktil 4/4 und kein Fade im DBS, wurde am Studienarm der exakte, quantitative Relaxierungsgrad abgelesen und es erfolgte dann je nach gemessener TOF-Ratio (mit dem TOF-Watch SX[®]) folgende Zuordnung:

Gruppe I (= Randomisierungsgruppe): beim TOFR < 1,0 erfolgte die Randomisierung und je nach Zugehörigkeit entweder:

- a) die Verabreichung von Neostigmin (20 µg / kg) und Atropin (0,5 mg; **Neostigmingruppe**) oder
- b) die Verabreichung von NaCl als Placebo (**Placebogruppe**)

Gruppe II: beim TOFR 1,0 (mind. 3 aufeinanderfolgende Werte mit Abweichungen <5%) erfolgte keine Randomisierung und der Patient wurde zum OP-Ende extubiert.

Gruppe III: Bei noch vorhandenem Fading im TOF oder/und DBS wurde von einer ausgeprägten neuromuskulären Blockade ausgegangen (d.h. TOF Ratio < 0,5) und es erfolgte keine Randomisierung. Um eine Gefährdung des Patienten auszuschließen, wurde der neuromuskuläre Block mittels Acetylcholinesterase antagonisiert: Neostigmin (40 µg / kg) und Atropin (15 µg / kg).

Es wurden somit also nur Patienten aus der Gruppe I randomisiert (in Neostigmin- bzw. Placebo-Gruppe) und statistisch miteinander verglichen. Die Patienten die nicht randomisiert werden konnten, da sie bereits eine ausreichende neuromuskulären Erholung aufwiesen (Gruppe II) oder bei denen eine Antagonisierung aufgrund ausgeprägter neuromuskulärer

Blockade notwendig war (Gruppe III), wurden ebenso im weiteren Verlauf klinisch beobachtet. Diese Daten wurden jedoch statistisch nicht weiter ausgewertet, da sie aufgrund der fehlenden Randomisierung keine relevante Aussagekraft zur Folge hatten.

6.5. Studienablauf

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen den beispielhaften zeitlichen Verlauf des kontinuierlichen, quantitativ-neuromuskulären Monitorings (mit dem TOF-Watch SX[®]) in der Randomisierungsgruppe (Neostigmin vs. Placebo). Ergänzend wurden die jeweiligen Interventionen (Art und Zeitpunkt) eingefügt.

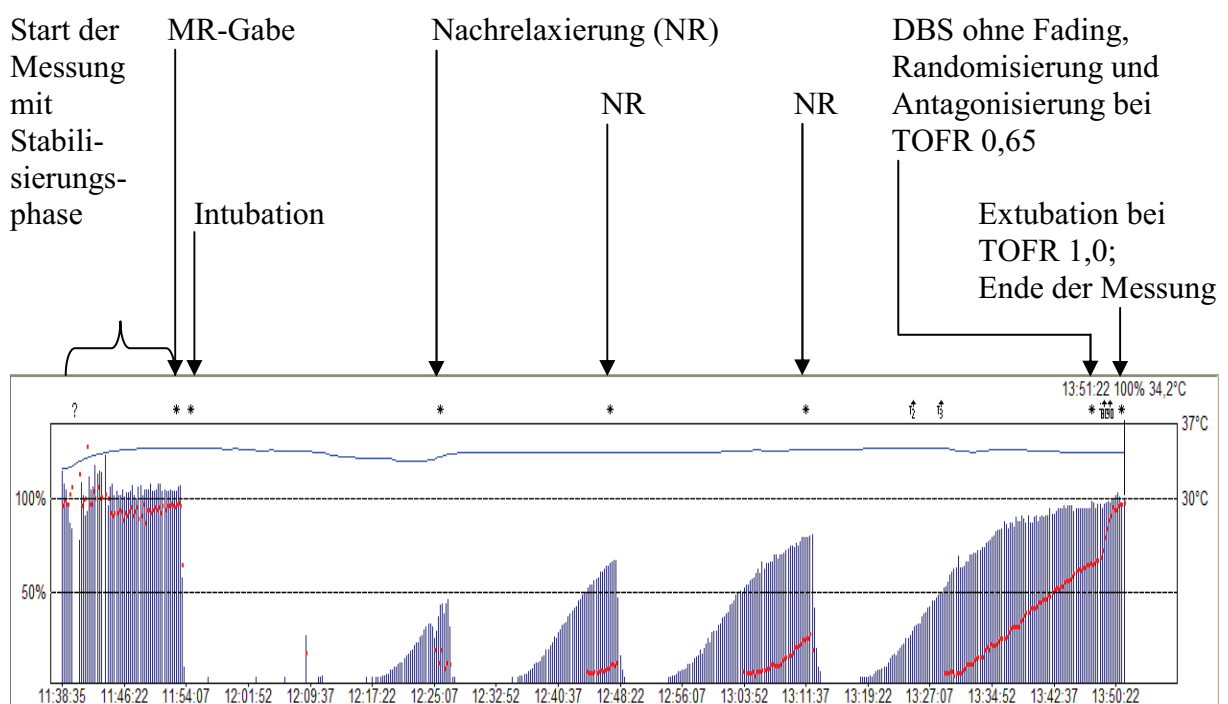


Abb. 3: Kontinuierliche Datenerfassung eines Patienten aus der **Neostigmin-Gruppe**; Zeitlicher Verlauf von Start bis zum Ende der akzeleromyographischen Messung.

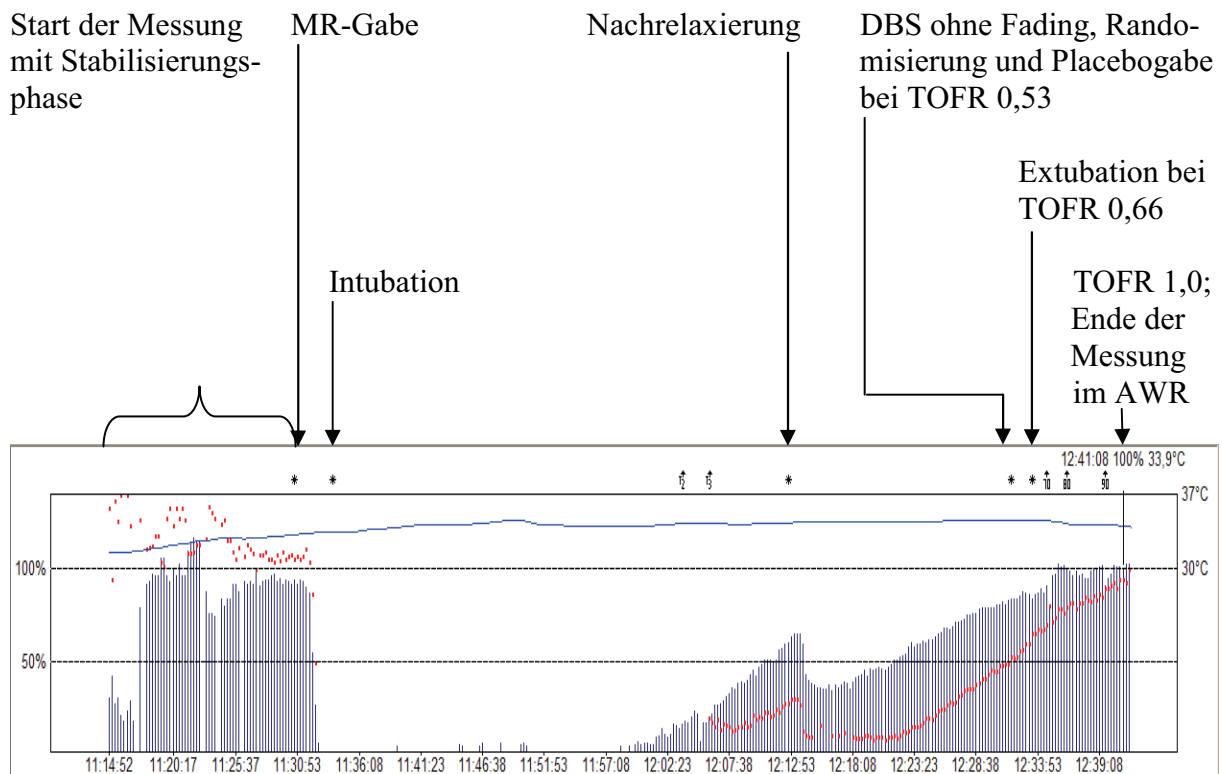


Abb. 4: Kontinuierliche Datenerfassung eines Patienten aus der **Placebo-Gruppe**; Zeitlicher Verlauf von Start bis zum Ende der akzeleromyographischen Messung.

6.5.1. Präoperativer Teil

Die Narkoseführung erfolgte standardisiert und wurde vom selben Anästhesisten nach einem festen Narkoseschema durchgeführt.

Alle Patienten erhielten 30 Minuten präoperativ eine orale Prämedikation in Form von 3,75 bzw. 7,5 mg Midazolam (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach, Wyhlen).

Nach Ankunft im Einleitungsraum des Operationssaales bekamen alle Probanden zur Überwachung der vitalen Funktionen ein kontinuierliches Monitoring mittels 3-Pol-Elektrokardiogramm, Pulsoximetrie und nicht invasiver, oszillometrische Blutdruckmessung. Sowohl die Blutdruckmessung als auch ein peripher-venöser Zugang (Unterarm oder Handrücken) wurden an der nicht untersuchten Extremität platziert und es wurde den Patienten eine 2/3 Elektrolytlösung infundiert. Zur Vermeidung von späteren Bewegungsartefakten wurde der Patient in Zusammenarbeit mit den Operateuren schon vor

Narkoseinduktion und Kalibration des TOF-Watch SX[®] - Relaxometers entsprechend den Operationserfordernissen gelagert.

6.5.2. Neuromuskuläres Monitoring

Das neuromuskuläre Monitoring (NMM) erfolgte durch elektrische Stimulation des Nervus ulnaris und Messung der Reizantwort am Musculus adductor pollicis. Dafür wurden nach gründlicher Hautreinigung zwei Elektroden (selbstklebende Gel-beschichtete Ag / AgCl-Elektroden, Kendall, Arbo[®], Neustadt) volar am supinierten Unterarm, unmittelbar proximal des Handgelenkes im Verlauf des N. ulnaris aufgeklebt und mit dem Relaxometer konnektiert. Dies erfolgte an beiden Unterarmen, wobei an dem einen Unterarm (Nicht-Studienarm) ein einfaches qualitatives neuromuskuläres Monitoring (Nervenstimulator, Fisher Paykel; d.h. visuelle und taktile Beurteilung der Reizantwort) in Form von TOF und DBS durchgeführt wurde (Abb 5).

Am zweiten Unterarm (Studienarm) erfolgte mit der Akzeleromyographie durch das TOF-Watch SX[®] - Relaxometer ein quantitatives Monitoring (Abb 6, 7, 8). Der piezoelektrische Sensor wurde volar am Daumenglied und der Temperatursensor am Thenar fixiert. Hand und Unterarm wurden in Supinations- und Abduktionsstellung in der dafür modifizierten Organon-Unterarmschiene gelagert und fest fixiert, so dass der Daumen in horizontaler Richtung frei beweglich blieb. Wir achteten sowohl im Vorbereitungsraum als auch im Operationssaal auf eine ausreichende Abdeckung und Wärmung des Patienten, um ein Abkühlen der untersuchten Extremität vor und während der Messung zu vermeiden. Um eine günstige Perfusion sicherzustellen, wurde der Unterarm horizontal in Herzhöhe gelagert.

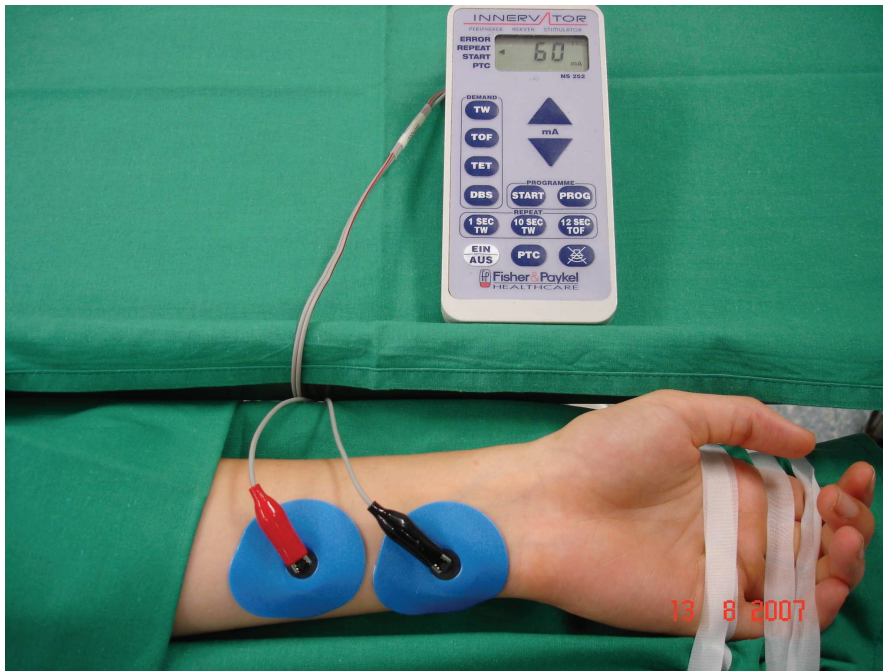


Abb.5: Konventionelles, qualitatives neuromuskuläres Monitoring



Abb.6: Fixierung des Armes bei der Akzeleromyographie

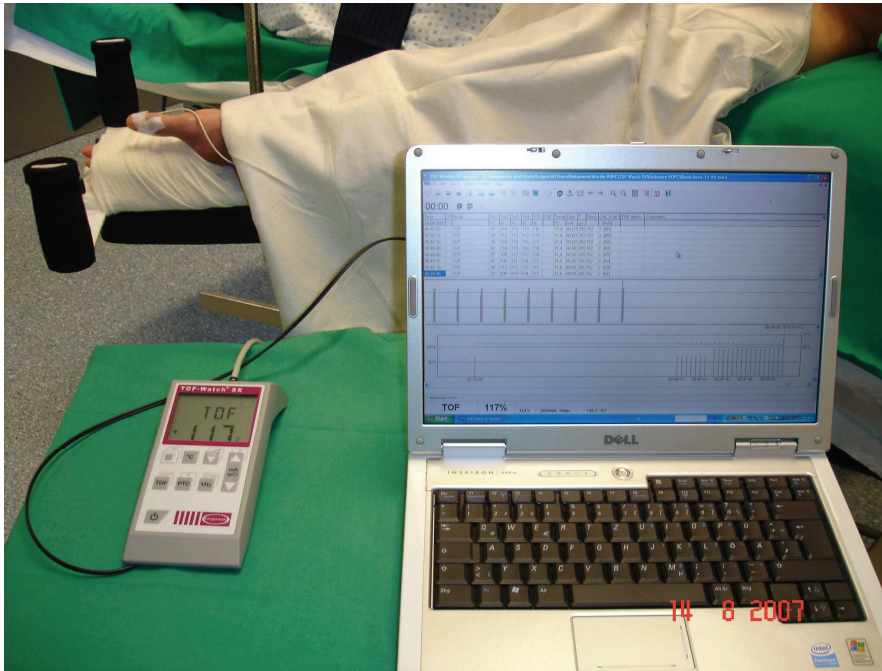


Abb.7: Stabilisierungsphase beim quantitativen neuromuskulären Monitoring mit TOF-Watch SX[®]

Vor Gabe des Muskelrelaxanz und dem Start der eigentlichen Messung müssen wesentliche messtechnische Anforderungen erfüllt sein. Während dieser Zeit muss der Patient mit der Maske manuell beatmet werden. Diese messtechnischen Voraussetzungen sind im Einzelnen:

1. Ermittlung der zur supramaximalen Stimulation notwendigen Stromstärke
2. Kalibration des Nervenstimulators
3. Stabilisation der Reizantwort

Supramaximale Stimulation

Um intraoperativ unterschiedliche Reizantworten miteinander vergleichen zu können, sollten bei jeder Nervenstimulation möglichst alle Muskelfasern des entsprechenden Muskels aktiviert und so die maximal mögliche Muskelantwort ausgelöst werden (maximale Stromstärke) (Fuchs-Buder 2008). Eine Abnahme der Reizantwort dieses Muskels nach Gabe eines Muskelrelaxanz und der damit verbundenen Blockierung von Muskelfasern, spiegelt

dann direkt das Ausmaß der neuromuskulären Blockade wider. Voraussetzung dafür ist eine gleichbleibende Stimulationsstromstärke. Um intraoperative Störfaktoren der Aktivierung aller Muskelfasern auszuschließen (z.B. Änderung des Hautwiderstandes) werden dann auf die maximale Stromstärke ca. 10% dazuaddiert und dies dann als supramaximale Stimulation bezeichnet.

Kalibration des Nervenstimulators

Kalibration bedeutet, dass die Reizantwort nach einer Einzelstimulation (T1) gemessen wird und durch einen speziellen Faktor entweder verstärkt (bei $T1 < 100\%$) oder reduziert (bei $T1 > 100\%$) wird, bis sie exakt 100% (mind. 3 aufeinanderfolgende Werte mit Abweichungen $< 5\%$) beträgt.

Die Ermittlung der supramaximalen Stromstärke und die Kalibration werden durch den TOF-Watch SX[®] automatisch durch das werksseitig vorgewählte Cal-2-Programm innerhalb von ca. 10–20 Sekunden durchgeführt.

Stabilisation der Reizantwort

In dieser Phase wird geprüft, ob der zuvor ermittelte und kalibrierte T1-Wert über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten konstant bei 100% (Abweichungen $< 5\%$) bleibt.

Es wurde im Rahmen von Untersuchungen beobachtet, dass die TOF-Kontrollwerte vor Gabe des MR teilweise größer als 100% sind (Suzuki et al. 2007). Die Ursachen hierfür scheinen darin zu liegen, dass der Daumen nach Stimulation nicht exakt in seine ursprüngliche Lage zurückkehrt. Dieses Phänomen lässt sich nur dadurch beheben, indem eine Stabilisierungsphase eingehalten wird mit anschließend erneuter Kalibration. Erst danach sollen sich die elastischen Komponenten der Nerv-Muskel-Einheit eingespielt haben, und dieses Phänomen verschwindet.

6.5.3. Narkoseeinleitung und Narkoseführung

Die Präoxygenierung erfolgte mit einem Frischgasfluß von 8 l/min Sauerstoff und es wurde über den periphervenösen Zugang die Narkose bei allen Patienten mit einer Bolusinjektion von Sufentanil (Sufenta-mite, Janssen-Cilag, Neuss; 0,3 µg/kg KG) und Propofol (Disoprivan[®], B. Braun, Melsungen; 1–2 mg/kg KG) eingeleitet. Nach Erlöschen des Lidreflexes und etablierter Maskenventilation wurde das TOF-Watch SX[®]- Relaxometer aktiviert, kalibriert und die Stabilisationsphase abgewartet. Nach dem Ende der Stabilisationsphase erfolgte die intravenöse Applikation von Esmeron[®] (Rocuronium-Bromid, N.V. Organon, NL; 0,6 mg/kg KG) über 5 Sekunden und die Zeitmessung wurde gestartet.

Bei Vorliegen einer kompletten neuromuskulären Blockade (keine Reizantwort auf Stimulation sichtbar) erfolgte die endotracheale Intubation und kontrollierte Beatmung. Der Frischgasfluss am Narkosegerät wurde nach dem Erreichen der erwünschten endtidalen Sevoflurankonzentration (0,7-1,0 Vol%) Sevorane[®] (Sevoflurane, Firma Abbot, Wiesbaden) auf 1 l/min Sauerstoff-Luft-Gemisch reduziert und es erfolgte die kontinuierliche intravenöse Applikation von Ultiva[®] (Remifentanil, GlaxoSmithKline; 0,20-0,50 µg/kg/min) in Orientierung an klinischen Erfordernissen. Es wurde durchgehend eine Normoventilation durch Messung der endtidalen CO₂-Konzentration angestrebt und Blutdruckabfälle (definiert als Abfall des systolischen Blutdrucks unter 100 mmHg) wurden mit Akrinor[®] (Cafedrinhydrochlorid, AWD pharma GmbH & Co. KG, Dresden) behandelt, um Veränderungen der Messergebnisse in Folge hämodynamischer Schwankungen ausschließen zu können. Ein PEEP von 5 mmHg wurde bei jedem Patienten zur Verhinderung von Atelektasen eingesetzt. Zur Narkoseführung und maschinellen Beatmung wurde das Narkosegerät Cato[®] (Dräger) verwendet und das Monitoring der Vitalwerte (Herzfrequenz, Blutdruck, O₂-Sättigung, PetCO₂) erfolgte mit einem AS/3TM Anästhesie-Monitor (Fa. Datex-Engström, Helsinki, Finnland).

Alle Patienten erhielten während der Operationsvorbereitung eine Infektionsprophylaxe mit 1,5g Cefuroxim. Perioperativ wurde als Nichtopiodanalgetikum Metamizol (Novaminsulfon-ratiopharm[®], ratiopharm GmbH, Ulm), oder bei Unverträglichkeit Perfalgan[®] (Paracetamol, Bristol-Myers-Squibb, München) verabreicht. Ca. 15 min. vor geplantem Operationsende erhielten alle Patienten 0,1 mg/Kg/KG Dipidolor[®] (Piritramid, Janssen-Cilag, Neuss).

Intraoperativ erfolgte gegebenenfalls eine Nachrelaxierung. Die Indikation hierfür wurde nach üblichen Kriterien gestellt, unter Beachtung der noch zu erwartenden OP-Dauer. Hierbei zeigt eine T1-Erholung auf 25% des Ausgangswertes das Ende der chirurgischen Relaxation an und ist ein geeigneter Zeitpunkt zur Nachrelaxation. Dies korreliert bei Verwendung eines einfachen qualitativen Nervenstimulators sehr gut mit dem Wiederauftreten der vierten TOF-Antwort (Fuchs-Buder 2008).



Abb. 8: Duales neuromuskuläres Monitoring; links quantitative Akzeleromyographie mit dem TOF-Watch SX[®]; rechts visuell-taktiler Monitoring mit einem konventionellen Nervenstimulator

6.5.4. Narkoseausleitung

Die Narkoseausleitung erfolgte nach Abschluss der Operation unter oralem Absaugen und Extubation bei adäquater Spontanatmung, Oxygenierung und Reaktion auf Ansprache in Rückenlage. Bei Patienten der **Neostigmingruppe** musste vor Extubation sicher eine TOF-Ratio von 1,0 (mind. 3 aufeinanderfolgende Werte mit Abweichungen <5%) gewährleistet sein und die Messung wurde dann beendet.

Gehörte der Patient in die **Placebogruppe** wurde die exakte TOF-Ratio bei Extubation dokumentiert und die Messung wurde bis zur TOF-Ratio von 1,0 (mind. 3 aufeinanderfolgende Werte mit Abweichungen <5%) kontinuierlich fortgeführt. Dieses Zeitintervall zwischen Extubation und Erreichen der TOF-Ratio von 1,0 wurde gemessen und als PORC-Zeit (postoperative Restcurarisierung) bezeichnet. Diese beinhaltete auch den Zeitraum des Herausschiebens des wachen Patienten aus dem Operationssaal, die Umlagerung ins Bett und die weitere Überwachung im Aufwachraum (AWR). Um exakte Werte im Vergleich zur Einleitungs- und Kalibrierungsphase zu erhalten, wurde die kommerziell erhältliche Armschiene von Organon eigens dafür so modifiziert, dass sie mit dem Unterarm des Patienten eine Einheit bildet. So wurde sichergestellt, dass auch nach zwangsläufiger Positionsänderung durch Umlagerung des Patienten wieder eine vergleichbare Stellung erzielt werden konnte. Sobald der Patient seine endgültige Position im Bett erreicht hatte, wurde mittels einer Wasserwaage die exakt horizontale Lage der Armschiene überprüft und es erfolgte die Verwertung der kontinuierlich gemessenen Daten.

6.5.5. Aufwachraum

Die postoperative Überwachung der Patienten wurde für 2 Stunden im Aufwachraum sichergestellt, anschließend erfolgte die geplante Verlegung auf eine Wachstation (hier weiteres Monitoring der Vitalparameter und ggf. Fortführung der Sauerstoffinsufflation) bzw. die Rückverlegung auf die periphere Station.

Erfassung von paretischen Symptomen und Blutgasanalyse (BGA)

Bei Ankunft im AWR wurden bei alle Patienten Tests zur neuromuskulären Erholung (Hand drücken, Zunge herausstrecken und Kopf halten für 5 sek.) durch die betreuende Pflegekraft durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten standardisiert nach folgenden paretischen Symptomen befragt:

- Sehen von Doppelbildern,
- Sprachstörung,
- Schluckstörung und
- subjektive Luftnot

Ebenfalls erfolgte umgehend nach Ankunft im AWR eine kapilläre Blutentnahme unter Raumlufbedingungen, bevor eine Sauerstoffinsufflation von 3 l/min via Nasenonde appliziert wurde. Die BGA wurde nach der Abnahme noch im AWR mit dem I-STAT-Analyzer (Abbott, Wiesbaden, Deutschland) durchgeführt, um Veränderung der Proben durch unterschiedliche Transportzeiten zu verhindern. Vor Verlegung, d.h. 2 h nach Ankunft im AWR, wurde erneut eine kapilläre BGA unter Raumlufbedingungen durchgeführt.

Folgende Parameter wurden mittels BGA bestimmt:

- Sauerstoffsättigung SaO₂ in %
- Sauerstoffpartialdruck pO₂ in KPa,
- Kohlendioxidpartialdruck pCO₂ in KPa,
- pH-Wert.

Erfassung von pulmonalen Komplikationen

Folgende postoperative pulmonale Komplikationen wurden während der zweistündigen Aufenthaltsdauer im AWR unterschieden:

- milde Hypoxämie: kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO₂) 90 – 93%
- ausgeprägte Hypoxämie: kapilläre Sauerstoffsättigung (SaO₂) < 90 %
- unspezifische respiratorische Probleme: Dyspnoe, Tachypnoe (>20/min), Zeichen einer Obstruktion (Giemen, Brummen), anhaltender Husten

Erfassung von Schmerzen

Bei der Beschreibung der Intensität postoperativer Schmerzen wurden die Patienten gebeten, eine numerische Rangskala (NRS) zu benutzen. Die NRS ermöglicht eine subjektive Algesiometrie mittels Selbsteinschätzung der Schmerzintensität. Dabei wurde den Patienten eine Zahlenreihe von 0-10 angeboten, wobei der Wert „0“ keinem Schmerz und der Wert „10“ dem stärksten vorstellbaren Schmerz entsprechen sollte (Lehmann et al. 1993).

6.5.6. Normalstation

Respiratorische Beschwerden, Körpertemperatur, laborchemische Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP) zur Diagnose einer Pneumonie (Kriterien siehe 2.3., Seiten 22 - 23) und allgemeine Komplikationen wurden bei der Untersuchung der Patienten am 1., 3. und 7. postoperativen Tag durch den an der Gruppenzugehörigkeit verblindeten Arzt dokumentiert. Am 7. postoperativen Tag wurde der Patient letztmalig aufgesucht und die Erhebung der Daten abgeschlossen. Bei Patienten mit zwischenzeitlicher Entlassung aus der stationären Behandlung wurde eine telefonische Befragung durchgeführt und bei pulmonalen Beschwerden wurde eine Wiedervorstellung zur körperlichen Untersuchung vereinbart.

6.6. Datenerfassung

Alle studienrelevanten Relaxometriedaten (supramaximale Reizstromstärke sowie alle erhaltenen Muskelantworten sowie Hauttemperatur) wurden mit Hilfe des Programms TOF-Watch[®] SX Monitor registriert und zeitgleich auf einem Rechner vom Typ Compaq der Firma Hewlett-Packard aufgezeichnet. Die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, O₂-Sättigung, PetCO₂) wurden in Form eines Narkoseprotokolls alle fünf Minuten aufgezeichnet. Für jeden Patienten wurde ebenfalls ein handschriftliches Protokoll geführt. Darin wurden patientenspezifische Daten wie Alter, Körpergröße und -gewicht, Laborergebnisse, Relaxantiendosierungen, Injektionszeitpunkte, Intubationsbedingungen sowie alle relevanten klinischen Ereignisse während der Untersuchung vermerkt. Die Eingabe der Rohdaten in tabellarischer Form erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms MS Excel[®] 2003 für Windows[®], die Erstellung der Arbeit mithilfe des Textbearbeitungsprogramms MS Word[®] 2003 für Windows[®] (Microsoft GmbH, Unterschleissheim, BRD).

6.7. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Sigma Stat[®] für Windows Version 3.5. (Jandel Corporation, St. Rafael, CA, USA). Alle graphischen Darstellungen wurden mithilfe des Graphikprogramms Sigma Plot[®] für Windows (SPSS Corporation, Chicago IL, USA) durchgeführt.

Zur Berechnung der erforderlichen Größe des Studienkollektivs wurde vor Beginn der Untersuchung eine Poweranalyse basierend auf Ergebnissen der Studie von Berg et al. durchgeführt (Berg et al 1997). 111 Patienten waren erforderlich, um eine Reduktion der absoluten Inzidenz der pulmonalen Komplikationen um 16 % bei einer Power von 80% und $\alpha = 0,05$ zu erzielen. Um mögliche Ausfälle von Patienten im Verlauf der Studie zu kompensieren, wurden insgesamt 114 Patienten eingeschlossen, d.h. 57 Patienten pro Randomisierungsarm.

Die demographischen Daten wurden mit dem t-Test oder Mann-Whitney U-Test verglichen. Die Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben. Der Vergleich der erhobenen Daten zwischen den Gruppen erfolgte mit dem χ^2 Test, Fisher's exact Test oder Kruskal-Wallis ANOVA-Test. Zur Prüfung der Normalverteilung diente der Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei normalverteilten Daten wurden parametrische Tests, ansonsten nichtparametrische Tests angewandt. Als statistisch signifikanter Unterschied wurde ein $p < 0,05$ angesehen.

7. Ergebnisse

7.1. Demographische Daten

Im Zeitraum vom 01.07.2007 bis zum 30.04.2008 wurden 132 Patienten in die prospektive Studie aufgenommen, von denen 114 randomisiert werden konnten (siehe Abb. 9).

Alle 114 Patienten durchliefen die Studie, es kam zu keinem Ausschluss.

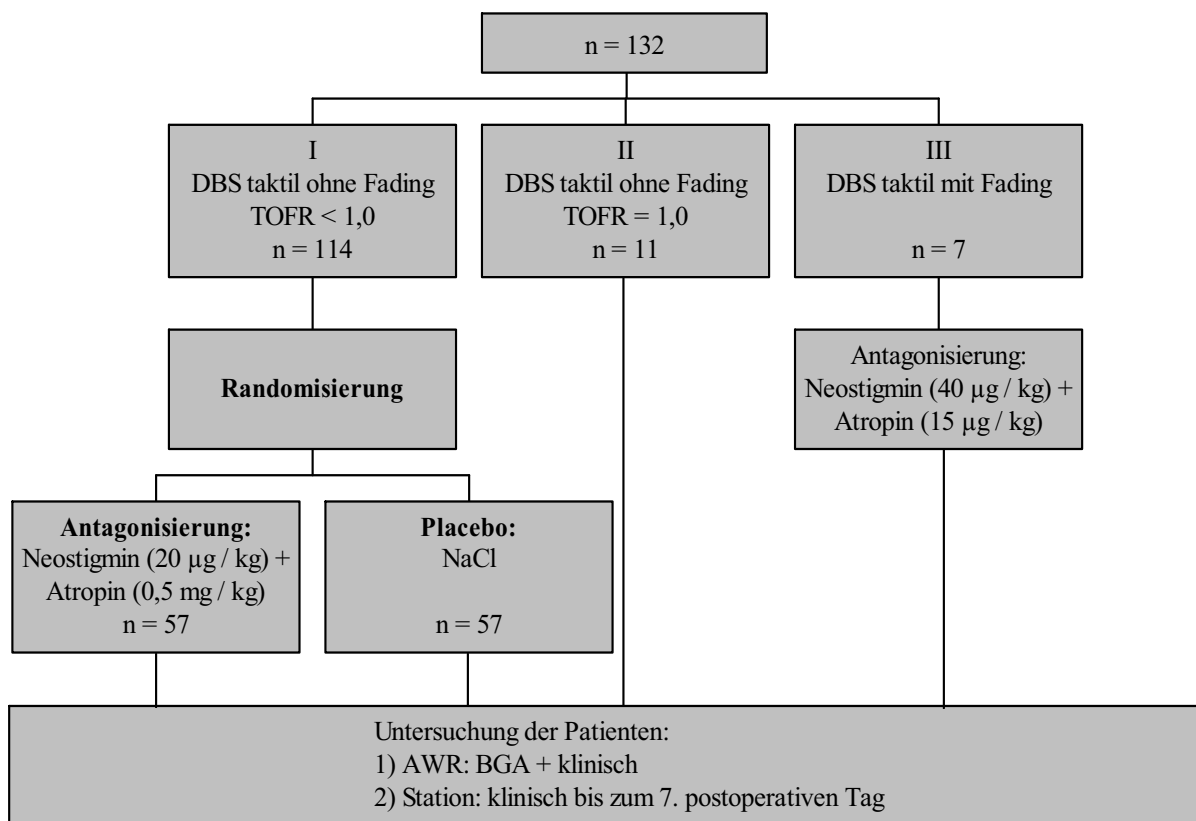


Abb. 9: Patientenauswahl und Randomisierung

68 % der Patienten (n= 39) waren weiblichen, 32% (n= 18) waren männlichen Geschlechts.

Die Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen (Neostigmin vs. Placebo) war gleich (nicht signifikant; n.s.).

Das mittlere Alter der Patienten betrug in der Neostigmin-Gruppe 54,4 Jahre, während die Patienten in der Placebo-Gruppe im Mittel 61,7 Jahre alt waren. Das höhere Alter der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Neostigmin-Gruppe ist statistisch signifikant. Die weiteren demographischen Daten ergaben keinen signifikanten Unterschied wie Tab. 2 zeigt.

Tabelle 2: Demographische Daten

	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	Signifikanz (p-Wert)
Alter (Jahre)	54,4 ± 17,5	61,7 ± 15,1	0,015
Geschlecht (w - m)	39 - 18	39 - 18	0,840
Gewicht (kg)	73,8 ± 12,2	72,7 ± 11,9	0,621
Größe (cm)	170,0 ± 9,0	167,4 ± 10,0	0,149
BMI (kg/m²)	25,5 ± 3,1	25,9 ± 3,2	0,488

Mittelwert (± Standardabweichung) und Anzahl (Geschlecht); Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

7.2. Pulmonale Vorerkrankungen und ASA Klassifikation

Zur Einschätzung des Anästhesierisikos wurden unsere Patienten gemäß der ASA-Klassifizierung in Risikogruppen eingeteilt. Die 114 randomisierten Patienten der Gruppe I gehörten den ASA Einteilung I-III an. Entsprechend der Vorgabe des Studienprotokolls wurden keine Patienten der Risikogruppen ASA IV und ASA V in die Untersuchung aufgenommen. Die Auswertung ergab eine Prädominanz des ASA-Score II in beiden Gruppen. Weiterhin zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an ASA II und III klassifizierten Patienten in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Neostigmin-Gruppe (siehe Tabelle 3).

Die anamnestischen Angaben bezüglich Nikotinstatus, und vorbestehender COPD ergab eine identische Verteilung in beiden Gruppen. Jeweils 11 (19,3%) Patienten aus beiden Gruppen gaben an regelmäßig zu rauchen und bei jeweils 3 (5,3%) Patienten bestand eine COPD als Diagnose. Auch bezüglich eines vorbestehenden Asthma bronchiale gab es keine signifikanten Unterschiede (ein Patient in der Neostigmin-Gruppe und zwei Patienten in der Placebo-Gruppe; siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Pulmonale Vorerkrankungen und ASA Klassifikation

	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	Signifikanz (p-Wert)
ASA (1 - 2 - 3)	19 - 36 - 2	9 - 41 - 7	0,011
Nikotin	11 (19,3)	11 (19,3)	0,812
COPD	3 (5,3)	3 (5,3)	0,675
Asthma	1 (1,8)	2 (3,5)	1,0

Anzahl der Patienten (%); Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

7.3. Narkosedikamente, OP- und Narkosezeiten

Bei der OP- und der Narkosedauer gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Gemessen wurde die Zeit von Zufuhr des ersten Narkosemittels bis zur Extubation (Narkosedauer), bzw. die Schnitt-Naht-Zeit (OP-Dauer). Bezüglich der Gesamtmenge des verabreichten Sufentanils und des Rocuroniums gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Aus Tabelle 4 sind die exakten Angaben ersichtlich.

Tabelle 4: Narkosedikamente, OP- und Narkosezeiten

	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	Signifikanz (p-Wert)
Sufentanil (µg)	21 (15-30)	21 (15-25)	0,244
Rocuronium (mg)	48 (31-101)	48 (29-96)	0,995
Anästhesiezeit (min)	122 (62-335)	113 (66-191)	0,448
OP-Zeit (min)	65 (18-235)	66 (29-140)	0,894

Median (Spannweite), Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

7.4. Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv

Alle in die Auswertung aufgenommenen und randomisierten 114 Patienten mussten sich einem elektiven operativen Eingriff aus dem orthopädischen Bereich unterziehen. Der überwiegende Anteil (62%) wurde mit einer Endoprothese im Bereich des Hüft- oder Kniegelenks versorgt. Bei insgesamt 19 (17%) der Patienten wurde eine Arthroskopie im Bereich der unteren Extremitäten durchgeführt. Unter "Sonstige" wurden verschieden operative Eingriffe zusammengefasst (z.B. Metallentfernung, Resektionsarthroplastik, Arthrodesen) denen sich 24 (21%) Patienten unterziehen mussten.

Abbildung 10 gibt eine genaue Übersicht über die Verteilung der operativen Eingriffe auf die beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede ergaben sich hierbei nicht.

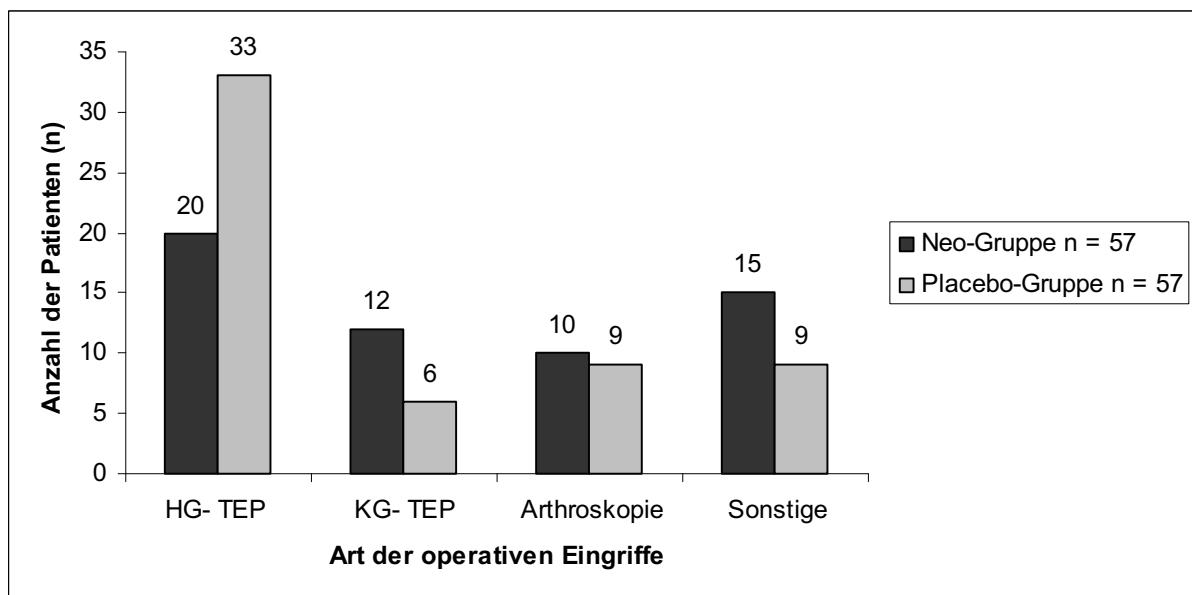


Abb. 10 Art und Anzahl der operativen Eingriffe

HG: Hüftgelenk, KG: Kniegelenk, TEP: Totalendoprothese, Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

7.5. Neuromuskuläre Messdaten und Schmerzskala (NRS)

Die Wirkdauer (Erholung des T-Werts auf 25%) nach präoperativer Relaxierung mit der 2x ED₉₅ betrug in der Neostigmin-Gruppe 46 min und in der Placebo-Gruppe 47 min (n.s.). 21 Patienten aus der Neostigmin-Gruppe und 30 Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden intraoperativ nachrelaxiert. Signifikante Unterschiede ergaben sich hierbei nicht. Bezüglich der Schmerzangabe auf der numerischen Ratingskala (NRS) gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden randomisierten Gruppen (n.s.).

Tabelle 5: Klinische Wirkdauer, Häufigkeit der Nachrelaxierung und NRS

	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	Signifikanz (p-Wert)
Klinische Wirkdauer (min)	46 (26-72)	47 (14-92)	0,579
Nachrelaxierung (n)	21	30	0,132
NRS	0 (0-8)	0 (0-8)	0,298

Median (Spannweite), Anzahl der Patienten (n); Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe; NRS: Numerische Rangskala, Klinische Wirkdauer = Zeit vom Beginn der Injektion des MR bis zur Erholung von T1-Wert auf 25%.

Zur besseren Visualisierung der Ergebnisse bezüglich der notwendigen Stromstärke zur supramaximalen Stimulation, der TOF-Ratio zum Zeitpunkt der Extubation und der PORC – Zeit (Abb. 11-13) ist jeweils ein Boxplot als Darstellungform ausgewählt worden.

Aus Abbildung 11 ist ersichtlich, wie hoch die vom TOF-Watch SX[®] selbständig ermittelte – für eine supramaximale Nervenstimulation notwendige – Stromstärke war (Kalibration).

Bei 95 (83,3%) Patienten musste mehr als 50mA aufgewendet werden, um eine sichere supramaximale Stimulation zu erzielen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

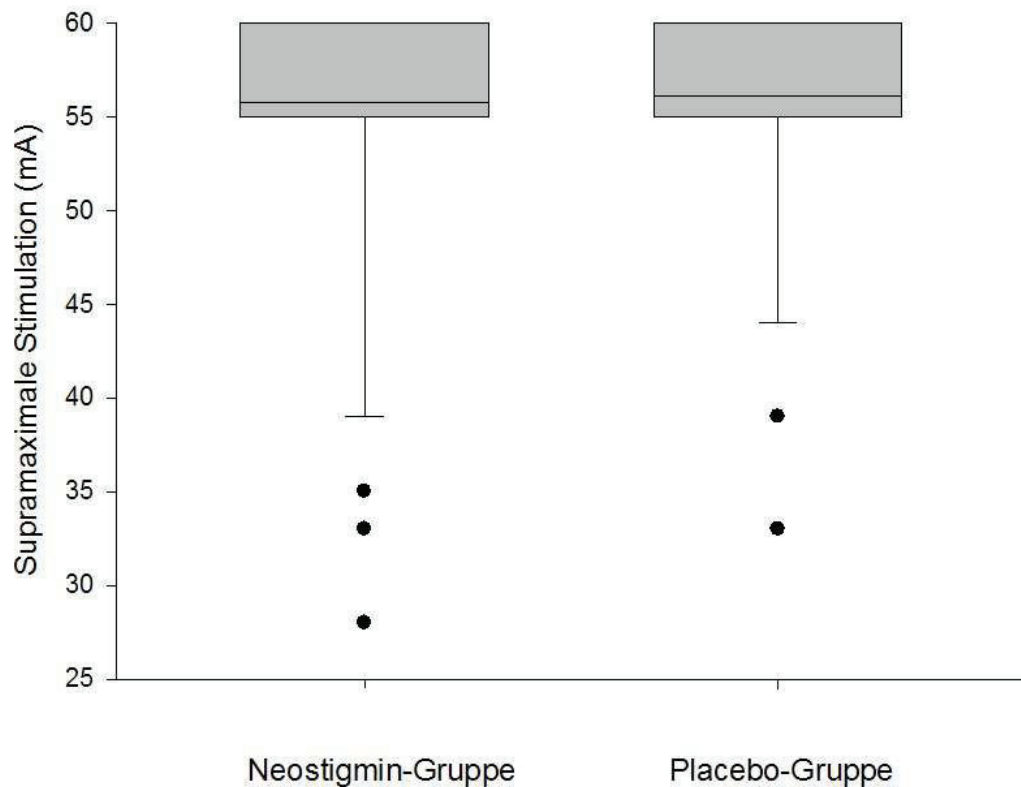


Abb. 11: Vom TOF-Watch SX[®] selbständig ermittelte - für eine supramaximale Nervenstimulation notwendige - Stromstärke (Kalibration).
 Boxplot: Der Strich innerhalb der Box entspricht dem Median, die durch die Box vorgegebenen Grenzen entsprechen der 25/75 Perzentile. Durch die Whiskers () wird das Minimum angegeben. Ausreißer, die diese Grenze unterschritten, wurden mit einem Kreis gekennzeichnet.

Die Abbildung 12 zeigt die Höhe der TOF-Ratio zum Zeitpunkt der Extubation. In der Neostigmin-Gruppe wurden alle Patienten bei einer TOFR von 1,0 extubiert, während in der Placebo-Gruppe die Patienten im Mittel eine TOFR von 0,7 aufwiesen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Die niedrigste TOF-Ratio betrug 0,46 und die höchste 0,9.

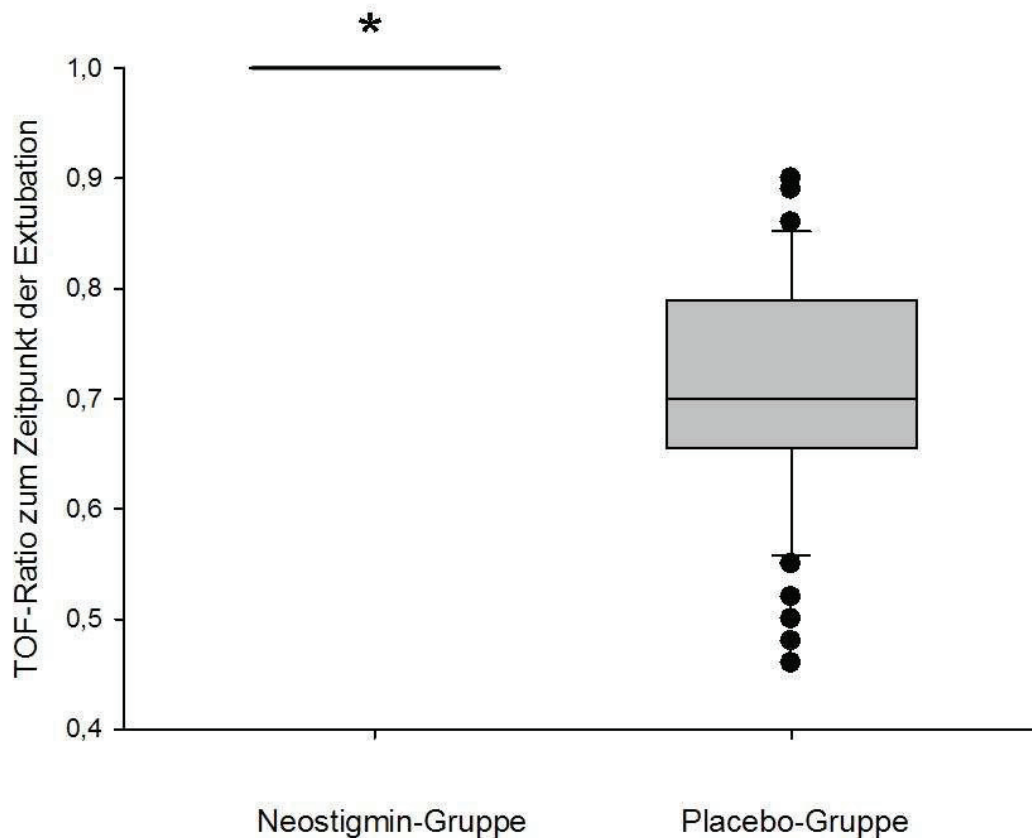


Abb. 12 TOF- Ratio zum Zeitpunkt der Extubation in den beiden Gruppen. * $p < 0,001$ vs. Placebo-Gruppe;

Boxplot: Der Strich innerhalb der Box entspricht dem Median, die durch die Box vorgegebenen Grenzen entsprechen der 25/75 Perzentile. Durch die Whiskers () werden Minimum und Maximum angegeben. Ausreißer, die diese Grenze über- bzw. unterschritten, wurden mit einem Kreis gekennzeichnet.

Die PORC- Zeit, also die Zeit von der Extubation bis zum Erreichen einer TOF-Ratio von 1,0 war in der Placebo-Gruppe signifikant länger als in der Neostigmin-Gruppe (0 min vs. 16 min; Spannweite 3-49 min; $p < 0,001$. Bei allen Patienten der Neostigmin-Gruppe betrug die PORC-Zeit 0 min, da alle Patienten dieser Studiengruppe erst bei Erreichen einer TOF-Ratio von 1,0 extubiert wurden. Die genaue Verteilung kann man dem Boxplot der Abbildung 13 entnehmen.

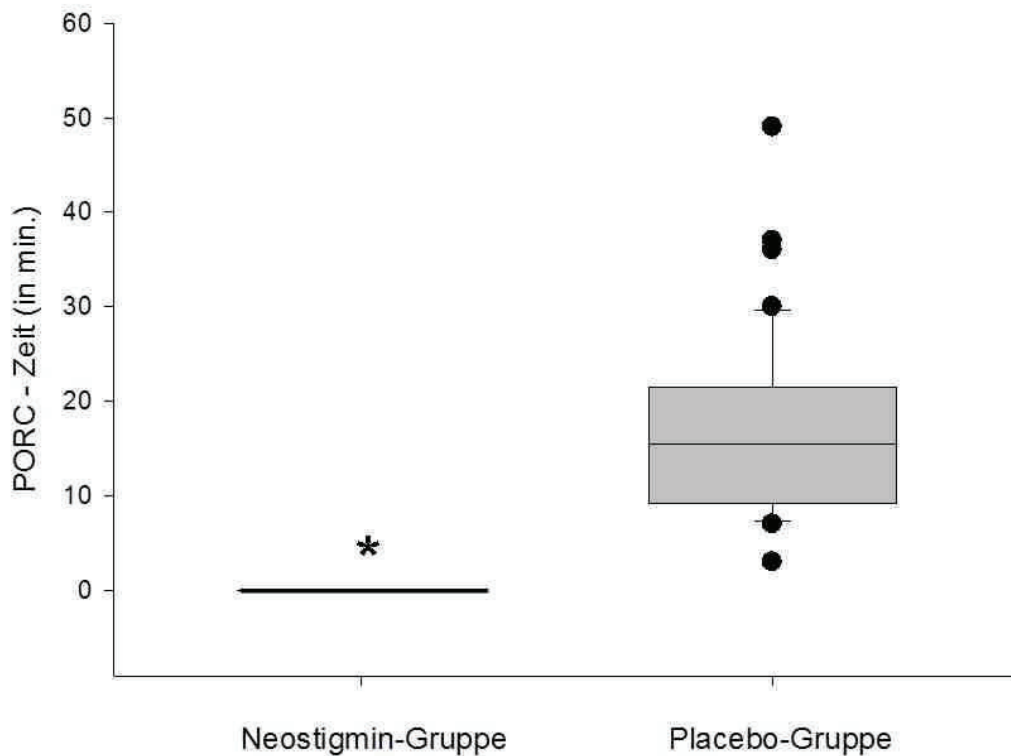


Abb. 13 PORC-Zeit; die Zeit von der Extubation des Patienten bis zum Erreichen einer TOFR von 1,0. * $p < 0,001$ vs. Placebo-Gruppe;
 Boxplot: Der Strich innerhalb der Box entspricht dem Median, die durch die Box vorgegebenen Grenzen entsprechen der 25/75 Perzentile. Durch die Whiskers () werden Minimum und Maximum angegeben. Ausreißer, die diese Grenze über- bzw. unterschritten, wurden mit einem Kreis gekennzeichnet.

7.6. Paretische Symptome im AWR

Bei den umgehend nach Ankunft im AWR durchgeführten Tests bezüglich klinischer Zeichen einer neuromuskulären Erholung fanden sich beim überwiegenden Anteil der Patienten keine Zeichen einer PORC. Waren die Patienten aus Gründen eines offensichtlichen Nichtverstehens nicht in der Lage der Aufforderung nachzukommen, wurde hier “keine Angabe“ (k.A.) notiert.

Alle Patienten wurden nach paretischen Symptomen befragt. Hier fand sich bei den von Schluckstörungen betroffenen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied. Aus der

Placebo-Gruppe gaben 8 (14%) der Patienten an, unter Schluckstörungen zu leiden, während dies nur 1 (1,8%) Patient aus der Neostigmin-Gruppe bejahen konnte. Auch hier wurden Patienten, die die Frage offensichtlich nicht verstanden hatten, mit “keine Angabe“ registriert. Tabelle 6 gibt eine genaue Übersicht über die Verteilung der Angaben bezüglich der neromuskulärer Erholung und paretischer Symptome auf die beiden Gruppen.

Tabelle 6: Neromuskuläre Erholung und Inzidenz paretischer Symptome

	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	Signifikanz (p-Wert)
<u>Neuromuskuläre Erholung</u>			
Kopf anheben und halten	54 (2)	47 (3)	0,062
Zunge herausstrecken	55 (2)	53 (3)	0,993
Hand drücken	54 (2)	51 (3)	0,597
Dyspnoe	1 (1)	1 (0)	0,483
<u>Paretische Symptome</u>			
Schluckstörungen	1 (2)	8 (7)	0,025
Sprachstörungen	2 (2)	0 (6)	0,509
Sehstörungen	5 (2)	5 (5)	0,811

Anzahl der Patienten, (keine Angaben), Mehrfachnennung möglich; Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

7.7. Blutgasanalyse und pulmonale Störungen im AWR

Zur Beurteilung der postoperativen Lungenfunktion wurden die kapillären Blutgase (O_2 -Partialdruck PaO_2 , CO_2 -Partialdruck $PaCO_2$) sowie Sauerstoffsättigung SaO_2 und pH-Wert an zwei verschiedenen Zeitpunkten analysiert.

Hypoxämien ($SaO_2 < 93\%$) traten in der Placebo-Gruppe bei Ankunft im AWR signifikant häufiger auf als in der Neostigmin-Gruppe: 29 Patienten (50,9%; Placebo-Gruppe) vs. 16 Patienten (28,1%; Neostigmin-Gruppe; $p < 0,021$). Hinsichtlich der Schwere der Hypoxämie hatten 20 Patienten (35,1%) aus der Placebo-Gruppe, aber nur 8 Patienten (14%) aus der Neostigmin-Gruppe eine *milde* Hypoxämie (SaO_2 90-93%; $p < 0,017$). Dieser signifikante Unterschied bestand nur direkt bei Ankunft im AWR und war zwei Stunden später zwischen den Gruppen nicht mehr nachzuweisen. Bezüglich der Anzahl *ausgeprägter* Hypoxämien ($SaO_2 < 90\%$) gab es sowohl bei Ankunft im AWR als auch nach zwei Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid sowohl bei Ankunft als auch nach zwei Stunden im AWR. Die exakten Werte der BGA kann man der Tabelle 7 und 8 entnehmen. Unspezifische pulmonale Beschwerden, die ein ungeplantes diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen zur Folge hatten, traten in beiden Gruppen nicht auf.

Tabelle 7: Hypoxämien bei Ankunft im AWR und nach zwei Stunden

Messwerte	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	p-Wert
bei Ankunft im AWR			
SaO₂ < 93%	16 (28,1)	29 (50,9)	0,021
• SaO₂ 90-93%	8 (14,0)	20 (35,1)	0,017
• SaO₂ < 90%	8 (14,0)	9 (15,8)	0.793
vor Verlegung (= 2 h postop.)			
SaO₂ < 93%	17 (29,8)	23 (40,4)	0,326
• SaO₂ 90-93%	16 (28,0)	20 (35,1)	0,924
• SaO₂ < 90%	1 (1,8)	3 (5,3)	0,611

Anzahl der Patienten (%); alle Messungen wurden unter Raumluftbedingungen durchgeführt; Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

Tabelle 8: Partialdrücke und pH-Wert bei Ankunft im AWR und nach zwei Stunden

Messwerte	Neo-Gruppe n = 57	Placebo-Gruppe n = 57	Signifikanz (p-Wert)
bei Ankunft im AWR			
pO₂ (kPa)	10,5 ± 2,1	9,9 ± 1,9	0,116
pCO₂ (kPa)	5,6 ± 0,8	5,7 ± 0,8	0,269
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,434
vor Verlegung (= 2 h postop.)			
pO₂ (kPa)	10,9 ± 2,6	10,2 ± 2,1	0,236
pCO₂ (kPa)	5,2 ± 0,8	5,3 ± 0,8	0,670
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,509

Mittelwerte ± Standardabweichung; alle Messungen wurden unter Raumluftbedingungen durchgeführt; Neo-Gruppe = Neostigmin-Gruppe

7.8. Klinischer Verlauf in der ersten postoperativen Woche

Alle Patienten wurden am 1. 3. und 7. postoperativen Tag aufgesucht und bezüglich pulmonaler Beschwerden befragt und untersucht (bei zwischenzeitlich bereits erfolgter Entlassung geschah dies telefonisch). Eine Pneumonie trat in beiden Gruppen innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht auf.

Zusätzliche diagnostische Untersuchungen waren nur bei einer Patienten (aus der Placebo-Gruppe; n.s.) erforderlich. Diese Patientin hatte, bei initial problemlosen postoperativen Verlauf, am 3. postoperativen Tag akut Dyspnoe mit auch objektivierbarem Abfall der Sauerstoffsättigung (SpO_2 unter Raumluft bei ca. 88-90%). Hier fielen zusätzliche Kosten an für weitere notwendige Untersuchungen (EKG, kardiale Enzyme, Röntgen-Thorax, Duplex-Sonographie der Beinvenen, Spiral-CT). Sämtliche Untersuchungen führten letztlich zu keiner Diagnosesicherung. Die Beschwerden der Patientin bildeten sich noch am selben Tag vollständig zurück.

Bei keinem weiteren Patienten gab es zusätzliche diagnostische oder therapeutische Kosten aufgrund pulmonaler Beschwerden. Zu einer Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer wegen pulmonaler Probleme kam es ebenfalls bei keinem Patienten.

7.9. Ergebnisse der Gruppen II und III

Aufgrund des Studiendesigns wurden die Randomisierungskriterien (Kriterien siehe 6.4., Seite 28 - 29) von den primär in die Studie eingeschlossenen Patienten der Gruppen II und III nicht erfüllt und konnten daher statistisch nicht verwertet werden. Wir haben jedoch auch diese Patienten bis zum 7. postoperativen Tag bezüglich pulmonaler Probleme beobachtet. Es soll hier erwähnt werden, dass sowohl Patienten der Gruppe I (bereits intraoperativ TOFR 1,0) als auch die der Gruppe II (notwendige intraoperative Antagonisierung, da DBS mit Fading), im Verlauf der ersten postoperativen Woche keine pulmonalen Komplikationen nach unseren Kriterien aufwiesen.

8. Diskussion

8.1. Einführung

Ziel der vorliegenden klinischen, prospektiven, doppelblind randomisierten Studie war es herauszufinden, ob Patienten mit einer minimalen neuromuskulären Restblockade, d.h. unauffälliger Reizantwort im üblichem qualitativem Monitoring (DBS ohne Fading) aber einer TOF-Ratio $< 1,0$ in der Akzeleromyographie zum Zeitpunkt der Extubation, vermehrt pulmonale Komplikationen im Verlauf der ersten postoperativen Woche aufweisen.

Zwei wichtige Voraussetzungen mussten für diese Untersuchung erfüllt werden:

Es mussten Patienten mit einer *minimalen* Restblockade detektiert werden, um sie mit den Patienten zu vergleichen, die eine ausreichende neuromuskuläre Erholung zum Zeitpunkt der Extubation aufwiesen (TOFR = 1,0).

Die Bestimmung der TOF-Ratio musste mittels quantitativem neuromuskulären Monitorings genau erfolgen, um die vollständige neuromuskuläre Erholung (TOFR = 1,0) exakt bestimmen zu können.

Bei allen Patienten erfolgte die Narkoseführung standardisiert vom selben Anästhesisten, so dass eine optimale Einarbeitung und Durchführung des Narkoseschemas gewährleistet war. Wechselnde Anästhesisten hätten aufgrund des komplexen neuromuskulären Messverfahrens unbewusst individuelle Fehler einfließen lassen können.

Alle Patienten wurden von der Gabe des MR bis zum 7. postoperativen Tag beobachtet und in Hinblick auf postoperative pulmonale Probleme ausgewertet.

8.1.1. Neuromuskuläres Monitoring

Die Besonderheit der vorliegenden Untersuchung liegt darin, dass alle Patienten ein kontinuierliches, quantitativ- neuromuskuläres Monitoring, d.h. die Akzeleromyographie mittels TOF Watch SX®, einschließlich der Kalibration vor Beginn der Gabe des MR bis zur ausreichenden neuromuskulären Erholung, d.h. einer TOF-Ratio von 1,0, erhalten haben.

Dies erfolgte unter konsequenter Umsetzung der aktuellen Richtlinien der „Good clinical research practice“ (GCRP), für pharmakodynamische Studien von Muskelrelaxanzien (Fuchs-Buder et al. 2007). Wir gaben in der vorliegenden Studie der AMG den Vorzug, da sie im Vergleich zur MMG und EMG auch unter klinischen Bedingungen Anwendung finden kann. Die AMG war auch in den aktuelleren klinischen Studien der letzten Jahre die Standardmethode (Bissinger et al. 2000, Debaene et al. 2003, Murphy et al. 2004,2005,2008). Da jedoch die Aussagekraft der AMG ganz entscheidend von der Art der Anwendung abhängt (Capron et al. 2004), werden für die wissenschaftliche Verwendung der Messdaten verschiedene messtechnische Voraussetzungen gefordert, die mit einem besonderen zeitlichen Aufwand verbunden sind. So wurde bei Untersuchungen beobachtet, dass die TOF-Kontrollwerte vor Gabe des MR teilweise größer als 100% sind (Suzuki et al. 2007). Die Ursachen hierfür scheinen darin zu liegen, dass der Daumen nach Stimulation nicht exakt in seine ursprüngliche Lage zurückkehrt. Dieses Phänomen lässt sich nur dadurch beheben, indem eine ca. 10-minütige Stabilisierungsphase eingehalten wird mit ggf. anschließend erneuter Kalibration. Erst danach sollen sich die elastischen Komponenten der Nerv-Muskel-Einheit eingespielt haben und somit dieses Phänomen verschwinden. Unter Umständen jedoch kann diese Phase auch länger dauern. Das bedeutet, dass der Patient während dieser Zeit durchgehend manuell beatmet werden muss und erst im Anschluss die Gabe des MR erfolgen darf.

Weiterhin setzen exakte akzeleromyographischen Untersuchungsergebnisse konstant bleibende Untersuchungsbedingungen voraus (GCRP; Fuchs-Buder et al. 2007). Es musste somit eine simultane Messung mit einem konventionellen Nervenstimulator am zweiten Arm durchgeführt werden, da es nicht möglich ist, den am AMG eingestellten und kalibrierten TOF- Stimmulationsmodus für eine Double-Burst-Stimulation zu unterbrechen. Für unsere Fragestellung war der DBS-Modus jedoch entscheidend, da er als das am besten geeignete Stimulationsmuster zum visuellen bzw. taktilen Erfassen der Reizantwort angesehen wird (Engbaek et al. 1989). In der üblichen klinischen Routine sind weitgehend einfache (qualitative) Nervenstimulatoren im Einsatz. Die Train-of-Four-(TOF) Stimulation ist das am häufigsten angewandte Stimulationsmuster. Allerdings werden bei taktiler oder visueller Beurteilung der Reizantwort bereits ab einer TOF-Ratio von 0,4 bis 0,5 alle vier Reizantworten vom Beobachter als gleich intensiv wahrgenommen (Fuchs-Buder et al. 2001). Restblockaden jenseits dieses Werts können folglich taktil oder visuell nicht mehr mit dem TOF-Stimulationsmuster differenziert werden. Demgegenüber können mit der Double-burst-Stimulation (DBS) auch noch Restblockaden entsprechend einer TOFR von 0,6–0,7 zuverlässig taktil oder visuell erkannt werden (Fuchs-Buder et al. 2001). So wurde in der Studie zur Identifizierung der Studiengruppen das DBS-Verfahren verwendet, da es im klinischen Alltag das am häufigste und empfindlichste Verfahren zur Detektion von ausgeprägten neuromuskulären Blockaden darstellt. Allerdings können bei fehlendem Fading im DBS-Modus noch minimale Restblockaden bei Patienten bestehen; ob diesen minimalen Restblockaden eine klinische Bedeutung hinsichtlich pulmonaler Komplikationen zukommt, sollte in der vorliegenden Untersuchung geklärt werden.

Dass ein sorgfältiges und standardisiertes Vorgehen bei der Relaxometrie notwendig ist, zeigte eine 2007 veröffentlichte Metaanalyse (Naguib et al. 2007). Die Autoren kommen nach Auswertung aller relevanter Studien (von 1964 bis Juni 2006) zum Schluss, es fehle bisher der

Nachweis, dass die intraoperative Nutzung eines Nervenstimulators (unabhängig ob konventionell-qualitativ oder quantitativ) mit einer Reduktion von neuromuskulären Restblockaden (PORC) assoziiert ist. (Naguib et al. 2007). Diese Ergebnisse können nicht so interpretiert werden, dass es keine Reduktion von PORC mit einem intraoperativen neuromuskulären Monitoring gibt, sondern dass – trotz der großen Zahl an Studien – aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweisen (Studiendesign) und Messparameter bei der Studiendurchführung, dieser Nachweis bisher nicht gelingen konnte (Brull et al. 2008). Um die hier genannten Schwierigkeiten des fehlenden Nachweises einer PORC -Reduktion trotz neuromuskulären Monitorings zu erläutern, werden im Folgenden einige Studien aufgeführt und diskutiert.

So kann man, wenn es um die Frage “minimaler“ PORC geht, beispielsweise nicht die bei der Untersuchung von Baillard et al. erhobenen Zahlen zitieren (Baillard et al. 2000). Hierbei wurden bei dem postoperativ im AWR durchgeführten neuromuskuläres Monitoring (Akzeleromyographie mittels TOF-Guard) bei 42% der insgesamt 568 Patienten eine neuromuskulären Restblockade (TOFR von $< 0,7$) festgestellt. Besonders erwähnenswert scheint jedoch die Tatsache zu sein, dass perioperativ in nur 11 Fällen überhaupt ein neuromuskuläres Monitoring durchgeführt wurde. Es war dem an der Anästhesie beteiligte (und über die Studie nicht informierten) Anästhesisten überlassen, ob er ein (konventionelles) neuromuskuläres Monitoring benutzt oder nicht. Von allen 568 Patienten wurde insgesamt nur ein einziger perioperativ antagonisiert. Sechs bereits extubierte Patienten zeigten dann bei Ankunft im AWR und der im Rahmen der Studie durchgeführten TOF-Stimulation überhaupt keine oder nur eine Antwort und mussten bei gleichzeitig deutlicher respiratorischer Insuffizienz reintubiert werden. Diese Tatsache lässt vermuten, dass auch bei anderen Patienten mit PORC eine ausgeprägte Restblockade vorhanden gewesen sein könnte, die eventuell auch mit einem einfachen, konventionellen Nervenstimulator detektiert worden wären. Diese Studie unterstreicht somit die Bedeutung eines vor Extubation durchgeführten

neuromuskulären Monitorings. Sie hat jedoch keine Aussagekraft im Zusammenhang mit minimalen neuromuskulären Restblockaden und der Forderung eines quantitativen Monitorings, da selbst ein einfacher Nervenstimulator nur bei <2% der Patienten genutzt wurde.

Auch bei einer weiteren, aufgrund einer größeren Patientenzahl häufig zitierte Studie entsprechen die unterschiedlichen Messverfahren und Messzeitpunkte bei der Bestimmung der TOF-Ratio nicht mehr dem aktuell geforderten Standard (GCRP; Fuchs-Buder et al. 2007). Hier wurde an 526 Patienten aus dem Jahr 2003 gezeigt, dass selbst 2 Stunden nach der Gabe einer einzigen Intubationsdosis (2x ED₉₅) eines mittellang wirksamen Muskelrelaxanz, immerhin noch 37% der Patienten eine TOF-Ratio unter 0,9 hatten (Debaene et al. 2003). Erwähnenswert ist, dass die TOF-Ratio nur punktuell (1. Messung bei Ankunft des Patienten im AWR, 2. Messung zwei Stunden später) durchgeführt wurde. Es erfolgte weder eine Kalibration vor Gabe des MR, noch wurde kontinuierlich gemessen. Dieses ist jedoch bedeutsam, da nur bei der Anwendung eines kalibrierten Akzeleromyographs kontinuierlich während der gesamten Eingriffs und nicht nur punktuell am Ende der Operation, minimale neuromuskuläre Restblockaden sicher ausgeschlossen werden können (Capron et al. 2004).

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Verwendung des Nervenstimulators erst punktuell am Ende des Eingriffes oder im AWR (ohne Bestimmung des Ausgangswerts vor Injektion des Muskelrelaxans), sich der Anteil der Patienten die bei einer akzeleromyographisch gemessenen TOF-Ratio von 1,0 auch tatsächlich keine neuromuskuläre Blockade aufweisen, auf unter 50 % reduziert (Fuchs-Buder et al. 2006).

Weiterhin wurde die TOFR- Bestimmung in unserer Untersuchung mit der notwendigen Stromstärke (supramaximale Stimulation) durchgehend durchgeführt, also auch an den dann postoperativ wachen Patienten. Bisher wurden auch hierbei bei der (meist nur ein bis dreimaligen) Stimulation an wachen Patienten im AWR unterschiedliche – und unterhalb der

für die supramaximale Stimulation notwendige – Stromstärken benutzt. Bei einer Stromstärke von 30 mA (Bailard et al. 2004) kann man von einer nur submaximalen Stimulation ausgehen. Jedoch auch bei einer Stromstärke von 40mA (Debaene et al. 2003) bzw. 50 mA (Murphy et al. 2004, 2005, 2008) ist nicht gewährleistet, dass alle Patienten die nach Studienrichtlinien notwendige supramaximale Stimulation erhalten (siehe 7.5, Abb. 11). Der Grund der niedrigen Stromwahl bei den bisher durchgeführten Studien, liegt in der Annahme, dass dies für die Patienten eine unzumutbare Schmerzsensation bedeuten würde. Dies konnte auch an wachen und freiwilligen Probanden nachgewiesen werden (Connelly et al. 1990). In einer weiteren Untersuchung hingegen tolerierten aus der Narkose erwachte Patienten eine Stimulation mit 50 mA im AWR problemlos (Murphy et al. 2005). Hierbei konnten sich nur 9 (8%) Patienten bei einer späteren Befragung an die Untersuchung erinnern und gaben bezüglich Schmerzen einen mittleren Wert von 25 auf der VAS (von 1 bis 100) an.

8.1.2. Allgemeine postoperative pulmonale Komplikationen

Das Ziel der vorliegenden Studie lag darin, einen Zusammenhang zwischen minimalen neuromuskulären Restblockaden und pulmonalen Komplikationen herzustellen.

Die Entstehung von postoperativen pulmonalen Störungen wie z.B. postoperative Hypoxämien ist ein multifaktorielles Geschehen, wobei hierbei sowohl patienten- als auch operationsassoziierte Risikofaktoren eine wesentliche Rolle spielen (Moller et al. 1990, Canet et al. 1989). In unserer Untersuchung sollten Faktoren die unabhängig von dem MR die Atemmechanik und/oder Gasaustausch beeinflussen, möglichst weitgehend reduziert werden. Wo dies nicht möglich war, sollte zumindest eine identische Verteilung auf die beiden Gruppen gewährleistet sein. Diese Überlegungen beeinflussten die Wahl des Patientenguts und die Ein- und Ausschlusskriterien.

Patientenassoziierte pulmonale Risikofaktoren

Mit einer Vielzahl von Modellen ist immer wieder versucht worden, für die VC, FEV1 und den Quotienten FEV1/FVC Grenzwerte als Risikoprediktoren festzulegen, um den Zusammenhang von pulmonalen Vorerkrankungen und postoperativer Morbidität und Krankenhausverweildauer zu validieren. Hierbei ist nur bei schweren Abweichungen vom Sollwert der VC (<50%), der FEV1 (<60 %) und der relativen Einsekundenkapazität (<50 %) mit einem deutlich erhöhten perioperativen Risiko zu rechnen (Kroenke et al. 1992, Fuso et al. 2000). In diesen Fällen besteht jedoch meist eine schon bekannte Lungenvorerkrankung.

Neben der Erfassung dieser bereits dem Patienten bekannten pulmonalen Diagnosen, haben wir besondere Aufmerksamkeit auf eine sorgfältige Anamnese gelegt und gezielt nach möglichen pulmonalen Auffälligkeiten gefragt. Wurden beispielsweise Fragen wie “regelmäßiger morgendlichen Husten“ bejaht, erfolgte die weitere Befragung und Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit in Hinblick auf weitere Symptome einer bisher nicht als solche diagnostizierten chronischen Lungenerkrankungen. Wiesen anamnestische Angaben, Risikoprofil und körperliche Untersuchung Auffälligkeiten auf, wurden weitere apparative Untersuchungen (Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsanalyse) angeordnet um ggf. eine Diagnose zu stellen. Ebenso wurde der Nikotinstatus erfasst, da der Nikotinabusus mit einer Erhöhung der Atemwegsreagibilität assoziiert ist und das Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen um das 2- bis 6fache erhöht (Bluman et al. 1998). Bei der Gruppeneinteilung wurden alle Patienten die mindestens 6 Monate präoperativ das Rauchen eingestellt hatten, als Nichtraucher klassifiziert, da bei ihnen – ohne weitere pulmonale Diagnose – das pulmonale Risiko vergleichbar ist mit dem eines Nichtrauchers (Warner et al. 1989).

Patienten mit vorbestehender schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden nicht in die Studie aufgenommen, da sie ein um ein 3- bis 4fach erhöhtes pulmonales Risiko aufweisen (Kroenke et al. 1993, Qaseem et al. 2006) und eine Gefährdung dieser

Patienten ausgeschlossen werden sollte. Ebenfalls wurden Patienten mit schwerem Asthma bronchiale nicht in die Studie aufgenommen, da eine Gefährdung aufgrund bronchospastischer Verläufe als Folge der Antagonisierung mit Acetylcholinesterasehemmern nicht ausgeschlossen werden kann. Patienten mit leichten Formen eines Asthma bronchiale (Einteilung in Anlehnung an Schmidt, 2006) hingegen wurden eingeschlossen, da Asthma nach den vorliegenden Studien kein Risikofaktor für perioperative pulmonale Komplikationen ist (Qaseem et al. 2006). Andererseits haben wir bei dem Einschlusskriterium "Alter" eine höhere Grenze gewählt, da bedingt durch die demographische Entwicklung westlicher Industriestaaten im Gesundheitswesen, der Anteil älterer Patienten stetig zunimmt. Das Risiko pulmonaler Komplikationen im höheren Alter scheint jedoch eher nicht durch das Alter selbst bestimmt zu sein, als vielmehr durch altersassoziierte Begleiterkrankungen (Wong et al. 1995).

Operationsassoziierte pulmonale Risikofaktoren

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die bedingt durch das Operationsverfahren, in unterschiedlichem und individuellem Ausmaß, die postoperative pulmonale Funktion beeinträchtigen können. In der Literatur ist dies insbesondere für Eingriffe im Bereich des Abdomens bzw. des Thorax diskutiert worden. So sind z.B. bei abdominalen Operationen, postoperative Funktionseinschränkungen des Diaphragmas beschrieben, die bis zu einer Woche anhalten können (Dureuil et al. 1987). Es ist beschrieben, dass die Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen insbesondere von der Nähe des operierten Gebietes zum Zwerchfell abhängig ist, d.h. je näher zum Zwerchfell, desto häufiger. Die am häufigsten genannten Zahlen postoperativer pulmonaler Komplikationen sind für den Bereich der Thoraxeingriffe 20% bis 75%, Herzeingriffe 20% bis 95%, Oberbauch 20% bis 79%, Bereich des Unterbauchs 2% auf 20% und für die nichtabdominelle und nichtthorakale Bereiche 0,2% auf 21% (Pesola et al. 1990, Peper et al. 1990, Miller et al. 1990, Tisi 1979).

Hinzu kommen besondere operative Abläufe, die zusätzlich Auswirkungen haben können. So können z.B. bei Thoraxeingriffen Belüftungsstörungen entstehen aufgrund der Anlage von Thoraxdrainagen als Folge der Thorakotomie. Auch kann ein schmerzbedingt abgeschwächter Hustenstoß bzw. eine schmerzbedingte Schonatmung zu einem Sekretverhalt führen, welcher dann ein optimalen Nährboden für dort ansässige oder sekundär eingewanderte Bakterien darstellen kann. Eine vom Umfang des operativen Eingriffs abhängige verminderte postoperative Mobilisierbarkeit kann diesen Prozess als weitere Variable beeinflussen. Außerdem kann es auch intraoperativ durch zusätzlichen Druck auf die Lunge über Haken und Sperrer zu einer direkten Traumatisierung der Lunge kommen.

Das Ziel war es, diese beeinflussenden operationsassoziierten Risikofaktoren, die aufgrund individuell unterschiedlicher Ausprägung nicht durch das Studiendesign standardisierbar sind, weitgehend zu minimieren. Daher wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich elektiven Eingriffen aus dem Bereich der Orthopädie unterziehen mussten, ohne Operationen am Abdomen und Thorax. Der überwiegende Teil der Patienten wurde mit Endoprothesen im Bereich der Hüfte und des Knies versorgt.

Außerdem gab es auf der Station ein standardisiertes physiotherapeutisches Programm, welches allen Patienten eine weitgehend identische und möglichst rasche Mobilisierung ermöglichte.

8.1.3. PORC und pulmonale Komplikationen

Klinische Folgen einer PORC für den Patienten waren Gegenstand einer Vielzahl klinischer Untersuchungen. Es wurden bei der Quantifizierung klinischer Effekte einer *minimalen* PORC sowohl Einschränkungen des Schluckaktes, als auch der hypoxischen Atemantwort und der Integrität des oberen Atemwegs festgestellt (Eriksson et al. 1996,1997, Eikermann et al. 2003,2005,2006). Diese Untersuchungen wurden jedoch an freiwilligen, wachen und gesunden Probanden während partieller neuromuskulärer Blockade durchgeführt. Solch ein

Vorgehen spiegelt die klinische Situation des Aufwachens aus einer Narkose nur unvollständig wider, bei dem die Patienten durch die zusätzliche Wirkung von Anästhetika und Analgetika in unterschiedlicher Ausprägung beeinträchtigt sein können. Somit scheint die alleinige Beurteilung einer muskulären Restblockade anhand von Funktionsstörungen bei wachen Probanden unzureichend zu sein.

Es wurden auch Studien an Patienten durchgeführt, die anhand klinischer Parameter überprüft haben, ob sich diese oben erwähnten Funktionseinschränkungen auch klinisch relevant auswirken. Hierbei wurden postoperativ im AWR – meist anhand von Messungen der Sauerstoffsättigung – überprüft, ob Patienten mit einer PORC auch entsprechend niedrigere Werte aufweisen und dies als Komplikation gewertet (Bissinger et al. 2000, Murphy et al. 2008). Ob eine unzureichende neuromuskuläre Erholung auch in der späteren postoperativen Phase klinische Konsequenzen impliziert, d.h. eine höhere Inzidenz an postoperativen Pneumonien auftritt, wurde bisher nur in einer Studie untersucht (Berg et al. 1997). Im Folgenden werden diese Studien und ihre Ergebnisse aufgeführt und diskutiert:

So untersuchte die Arbeitsgruppe um Bissinger in einer prospektiven, doppelblinden Studie 83 ASA I-III Patienten, die sich einem geplanten operativen Eingriff unterziehen mussten (Bissinger et al. 2000). Dabei erhielten die Patienten als Muskelrelaxanz entweder Pancuronium oder Vecuronium. Bei allen Patienten wurde am Ende der Operation eine Antagonisierung mit Neostigmin durchgeführt. Die Extubation erfolgte schließlich bei unauffälligen üblichen klinischen Zeichen, d.h. ohne konventionelles neuromuskuläres Monitoring. Hierbei konnte festgestellt werden, dass signifikant vermehrt Hypoxämien in der Pancuronium-Gruppe vorhanden waren, die eine TOFR $< 0,7$ bei Ankunft im AWR aufwiesen. Aufgrund des genannten Studiendesigns zeigen diese Ergebnisse, dass trotz einer postoperativen Antagonisierung vor Extubation, Patienten bei Gabe von langwirksamen MR dennoch Restblockaden aufweisen können (z.B. durch Recurarisierung). Bezüglich einer

Gefährdung des Patienten aufgrund *minimaler* Restblockaden kann man jedoch keine Aussage treffen, da zum Zeitpunkt der geplanten Extubation nur klinische Zeichen überprüft worden sind, ohne Verwendung eines Nervenstimulators. Hierbei wäre vielleicht eine deutliche Auffälligkeit im TOF oder DBS festgestellt worden und man hätte somit erkannt, dass hier eine ausgeprägte Restblockade vorliegt, die eventuell selbst durch eine medikamentöse Antagonisierung nicht ausreichend therapiert werden würde. Außerdem war das Narkosemanagement nicht standardisiert. Dabei kamen sowohl inhalative (Enfluran, Isofluran) als auch intravenöse Anästhetika (Propofol, Midazolam) zum Einsatz. Es ist jedoch seit Jahrzehnten bekannt, dass volatile Anästhetika die neuromuskulär blockierende Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien verstärken (Karis et al. 1966). Zahlreiche Untersuchungen neu eingeführter Inhalationsanästhetika und Muskelrelaxanzien bestätigten die synergistische Wirkung beider Substanzgruppen auf die neuromuskuläre Transmission (Kurahashi et al. 1996, Morita et al. 1994).

Die Arbeitsgruppe um Murphy publizierte 2008 zwei Studien (Murphy et al. 2008). In der ersten Studie wurden in einem Zeitraum von einem Jahr alle Patienten, die eine Vollnarkose erhalten hatten (n: 7459), auf postoperative pulmonale Probleme beobachtet. Bei allen Patienten wurde intraoperativ ein konventioneller Nervenstimulator benutzt, und es wurden auch alle Patienten noch vor Extubation antagonisiert. Alle Patienten die nach Ankunft im AWR innerhalb von 15 min postoperative pulmonale Störungen zeigten, wurden mit einem quantitativen Monitoring (TOF-Watch SX®) auf neuromuskuläre Restblockaden untersucht. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die ebenfalls eine Vollnarkose bekommen hatten und keine postoperativen pulmonalen Komplikationen aufwiesen. Auch bei diesen Patienten wurde das gleiche neuromuskuläre Monitoring etabliert. Es hatten insgesamt 61 (0,8%) Patienten im Verlauf eines Jahres nach den festgelegten Kriterien postoperative pulmonale Komplikationen. Hiervon konnten nur 42 Patienten Kontrollpatienten zugeordnet werden.

Diese Patienten hatten signifikant niedrigere TOFR-Werte als die Kontrollgruppe. Folgende Besonderheiten beim Studiendesign erschweren die Bewertung dieser Aussagen:

Es wurde zwar intraoperativ ein konventioneller Nervenstimulator benutzt und auch alle Patienten antagonisiert, jedoch waren zahlreiche Anästhesisten mit unterschiedlichem Ausbildungsgrad an den Narkosen beteiligt, so dass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass eventuell die Beurteilung der visuellen Stimulationsantwort unzureichend war. Auch wurde die Ableitung der Stimulationsantwort sowohl im Bereich des N. ulnaris als auch im fazialen Bereich durchgeführt. Es ist beschrieben, dass eine Stimulationsantwort im fazialen Bereich deutlich früher erkennbar ist (Caffrey et al. 1986) als im Bereich des N. ulnaris, somit ist eventuell zu früh antagonisiert worden mit der möglichen Folge einer Recurarisierung. Es muss auch erwähnt werden, dass Patienten mit pulmonalen Komplikationen durch die AWR-Schwester detektiert wurden, während die Kontrollgruppe von den (unverblindeten) TOFR-Untersucher begutachtet wurde.

Hinzu kommt, dass bei der TOFR-Messung (im AWR) nur 50 mA als Stromstärke benutzt wurde, was nicht sicher ausreicht um supramaximal zu stimulieren. Auch wurden Patienten nur während ihres Aufenthaltes im AWR beobachtet. Somit fehlen Aussagen über das Outcome der festgestellten pulmonalen Komplikationen während des stationären Aufenthaltes.

Auch in der zweiten von Murphy et al. publizierten Studie wurden Patienten auf Restblockaden im AWR untersucht (Murphy et al. 2008). Hierbei wurden 185 Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Beide Gruppen wurden intraoperativ mit einem TOF-Watch SX® überwacht, wobei in einer Gruppe das Gerät nur wie ein konventioneller Nervenstimulator benutzt wurde. In der zweiten Gruppe hingegen erfolgte ein quantitatives Monitoring. Alle Patienten wurden intraoperativ antagonisiert und entweder bei unauffälligen TOF (in der konventionellen Gruppe) oder bei einer TOFR $>0,8$ (in der Gruppe mit quantitativen Monitoring) extubiert. Bei allen Patienten wurde nach Ankunft im AWR ein quantitatives

Monitoring etabliert und die TOFR bestimmt. Beobachtet wurden die Patienten pulsoximetrisch in Hinblick auf Hypoxämien (Anzahl und Dauer) während des Transportes aus dem OP in den AWR und die erste halbe Stunde im AWR. Die Patienten in der konventionellen Nervenstimulator-Gruppe hatten sowohl niedrigere TOFR-Werte, als auch vermehrt Hypoxämien im Vergleich zur Gruppe mit intraoperativem quantitativen Monitoring. Folgende Schwierigkeiten bei der Interpretation dieser Ergebnisse ergeben sich: Auch bei dieser Studie wurde wie in der vorherigen Studie nur 50 mA als Stimulationstromstärke benutzt und es erfolgte in beiden Gruppen kein kontinuierliches Monitoring. Außerdem wurden die Patienten nur bis zur ersten halben Stunde im AWR beobachtet, ohne den weiteren stationären Verlauf und somit die möglichen Folgen dieser passageren Hypoxämie zu erfassen.

Bezogen auf klinische Endpunkte wird seit über einem Jahrzehnt die Studie von Berg et al. (Berg et al. 1997) regelmäßig zitiert. Eine Begründung könnte sein, dass zwischenzeitlich keine weiteren Untersuchungen bezüglich der klinischen Verläufe neuromuskulärer Restblockaden über den Zeitraum des AWR- Phase hinaus durchgeführt wurden. In dieser Untersuchung wurden 691 Patienten über einen Zeitraum von 6 Tagen im Hinblick auf pulmonale Komplikationen (Atelektasen, Pneumonien) überwacht. Alle Patienten hatten Pancuronium, Atracurium oder Vecuronium als MR erhalten. Intraoperativ wurde ein konventioneller Nervenstimulator benutzt. Nach Extubation wurde mittels MMG die exakte TOF-Ratio bestimmt. Es wurde festgestellt, dass in der Pancuronium-Gruppe signifikant mehr Patienten eine neuromuskuläre Restblockade (definiert als $TOFR < 0,7$) hatten als in der Atracurium/Vecuronium-Gruppe (26% vs. 5,3%). Außerdem wurden in der Pancuronium-Gruppe bei den Patienten mehr postoperative pulmonale Komplikationen festgestellt, die ein $TOFR < 0,7$ hatten, als bei den Patienten ohne Restblockade (16,9 vs. 4,8%). In der Atracurium/Vecuronium-Gruppe hingegen, konnte keine signifikante Zunahme pulmonaler Komplikationen bei den Patienten mit und ohne neuromuskulärer Restblockade festgestellt

werden (4,2% vs. 5,4%). Die Zahlen verdeutlichen somit, dass bei Verwendung des langwirksamen Pancuronium vermehrt Restblockaden vorhanden sind und dass auch eine höhere Anzahl von pulmonalen Komplikationen vorkommt. Sie zeigen jedoch auch, dass bei den mittellangwirksamen Atracurium und Vecuronium diesbezüglich keine Unterschiede festgestellt werden konnten. Weiterhin sollte auch angemerkt werden, dass bei einer relativ hohen Zahl von Patienten auch ohne neuromuskulärer Restblockade (Pancuronium 4,8%, Atracurium/Vecuronium 5,4%) postoperative pulmonale Komplikationen vorkamen. Diese Zahlen bewegen sich im oberen Bereich anderer größerer prospektiver Studien die über Inzidenzen von 0,8% - 6,9% berichten (Murphy et al. 2008, Pedersen et al. 1992, Hines et al. 1992, Rose et al. 1994). Hierbei beziehen sich die Angaben jedoch auf ein Gesamtpatientenkollektiv ohne Differenzierung nach Restblockaden. Der Grund für die insgesamt hohe Anzahl pulmonaler Komplikationen – insbesondere Pneumonien – bei Berg, könnte in der Definition liegen. Eine Pneumonie wurde hierbei sowohl bei rein radiologischen Verschattungen ohne Nachweis von Infektionszeichen, als auch bei alleinigen Sättigungsabfällen diagnostiziert.

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass sich Studien sowohl über die Inzidenz als auch insbesondere über die klinische Bedeutung von unvollständiger neuromuskulärer Erholung nicht ohne weiteres miteinander vergleichen lassen. Weiterhin besteht Bedarf an prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studien um herauszufinden, ob eine intraoperative, objektive Messung der neuromuskulären Blockade, die Inzidenz von postoperativen respiratorischen Komplikationen senken kann (Brull et al. 2008).

8.2. Diskussion der Ergebnisse der vorliegenden Studie

8.2.1. Demographische Daten

Trotz Randomisierung konnte nicht verhindert werden, dass die Patienten der Placebo-Gruppe signifikant älter waren als die der Neostigmin-Gruppe (61,7 vs. 54,4 Jahre). Es ist bekannt dass die Blockadedauer von Rocuronium altersabhängig ist. In mehreren Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei älteren Patienten mit einer Verlängerung der neuromuskulären Blockade zu rechnen ist (De Almeida et al. 1996, Lien et al. 1991). Demnach würden dadurch bedingte Veränderungen der Ergebnisse eher eine Zunahme respiratorischer Beschwerden in der Placebo-Gruppe erwarten lassen. Wären die Patienten der Neostigmin-Gruppe älter gewesen, so wären die Ergebnisse unserer Studie in Hinblick auf den unauffälligen Verlauf in der ersten postoperativen Woche, eher zu hinterfragen gewesen.

8.2.2. Pulmonale Vorerkrankungen und ASA Klassifikation

Auch bei der ASA- Einstufung zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an ASA II und III klassifizierten Patienten in der Placebo-Gruppe. In der Literatur ist beschrieben, dass neben eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit auch ein ASA-Status ≥ 3 zu patientenbezogenen Risikofaktoren gezählt werden kann (Kroenke et al. 1993). Somit würde auch hier, ebenso wie beim Alter, eine dadurch bedingte Veränderung der Ergebnisse eher eine Zunahme pulmonaler Beschwerden in der Placebo-Gruppe erwarten lassen. Bei der Verteilung pulmonaler patientenassoziierter Risikofaktoren (Raucheranamnese und pulmonaler Vorerkrankungen) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

8.2.3. Narkosemedikamente, OP- und Narkosezeiten

Zwischen den beiden untersuchten Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der OP- und Narkosezeiten. Dies ist bedeutsam für eine Vergleichbarkeit, da bei längerer Operationsdauer ein höheres pulmonales Risiko besteht (Kroenke et al. 1992). Andererseits gilt auch; je kürzer die OP-Zeit, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die neuromuskuläre Blockade bis zum OP-Ende nicht vollständig erholen kann.

8.2.4. Art der operativen Eingriffe im Patientenkollektiv

Unsere Patienten stammen zu 100% aus dem orthopädisch-operativen Bereich, wobei es bei der Art der Eingriffe keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt. Bis auf Bissinger et al. (Bissinger et al. 2000), die ausschließlich Patienten untersucht haben mit intraabdominellen Eingriffen, hatten die anderen o.g. Studien ein gemischtes Patientenkollektiv, wobei der Anteil orthopädischer Patienten nicht unterrepräsentiert war. In der ersten 2008 von Murphy publizierten Studie (Murphy et al. 2008) waren dies 21,4% und damit der zweitgrößte Anteil der Patienten. In der zweiten Studie hatten orthopädische Patienten mit ca. 43% sogar den mit Abstand größten Anteil aller operativen Fächer. Somit ist zumindest annähernd eine gewisse Vergleichbarkeit möglich.

8.2.5. Neuromuskuläre Messdaten und Schmerzskala (NRS)

Die bei unserer Studie erhobenen Daten zeigen, dass die zur Kalibration des TOF-Watch SX-Gerätes notwendige Stromstärke bei 95 (83,3%) der Patienten bei über 50 mA lag.

Somit ist in allen bisher mit einem AMG durchgeführten Untersuchungen, einschließlich den beiden aktuellsten Studien von Murphy (Murphy et al. 2008) nicht gewährleistet, dass mit einer supramaximalen Stromstärke stimuliert wurde. Dies ist jedoch, entsprechend den aktuellen Richtlinien der „Good clinical research practice“ (GCRP), für pharmakodynamische Studien von Muskelrelaxanzien (Fuchs-Buder et al. 2007) Voraussetzung, um

unterschiedliche Reizantworten (einschließlich Vermeidung möglicher Störfaktoren) miteinander vergleichen zu können.

Wir führten in unserer Untersuchung erstmalig eine durchgehende, beginnend mit der Kalibration und bis zur TOFR von 1,0, Stimulation durch, somit war eine exakte Bestimmung der TOFR zum Zeitpunkt der Extubation möglich. Dies entspricht ebenfalls den aktuellen GCRP-Richtlinien. In allen anderen bisher durchgeführten Studien (Murphy et al. 2008,2005,2004, Debaene et al. 2007, Bissinger et al. 2000, Berg et al. 1997) wurde bei der Bestimmung der TOFR im AWR nur punktuell stimuliert, wobei meist 3x stimuliert und dann ein Mittelwert gebildet wurde. So konnten Baillard et al. teilweise erhebliche Abweichungen einzelner, unmittelbar aufeinander folgender TOFR beobachten, wenn zuvor auf eine Kalibration des Akzeleromyographen verzichtet wurde (Baillard et al. 2004). Somit sollten die in diesen Studien gemachten Angaben bezüglich der exakten quantitativen TOF-Ratio mit Vorsicht interpretiert werden.

Sowohl die supramaximale, als auch die durchgehende neuromuskuläre Stimulation tolerierten die Patienten postoperativ gut. Es gab keinen Unterschied in der Schmerzintensität bezüglich der schon vor Extubation beendeten Messung (Neostigmin-Gruppe) und der Placebo-Gruppe, die wach im AWR durchgehend bis TOFR 1,0 stimuliert wurde.

Auffällig ist, dass die PORC-Zeit, also die Zeit von Extubation bis zu einer TOFR von 1,0 in unserer Untersuchung verglichen mit anderen Studien deutlich kürzer war. Sie betrug bei uns im Mittel 16 Minuten. Im Gegensatz dazu berichtete Debaene (Debaene et al. 2003) dass selbst zwei Stunden nach Gabe einer 2x ED₉₅ eines mittellangwirksamen MR (in 76% der Fälle wurde Rocuronium verwendet) noch 37% eine TOFR < 0,9 und sogar 10% eine TOFR < 0,7 hatten. In den beiden Studien von Murphy (Murphy et al. 2008) wurden alle Patienten vor Extubation mit Neostigmin (50 µg/Kg) antagonisiert und dennoch hatten bei der im AWR

quantitativ bestimmten TOFR auffällig viele Patienten eine Restblockade. Gründe dafür sind nach der Durchführung unserer Studie nicht ersichtlich, insbesondere erstaunen die Ergebnisse von Murphy. In unserer Untersuchung war in allen Fällen eine einmalige Neostigmin-Applikation in einer Dosierung von nur 20 µg/Kg ausreichend, um eine TOF-Ratio von 1,0 zu erzielen. Eventuell sind die Ergebnisse eine Folge der bereits diskutierten unterschiedlichen messtechnischen Voraussetzungen. Hier muss insbesondere erwähnt werden, dass in der Studie von Debaene et al. zur quantitativen Messung der neuromuskulären Blockade der TOF-Watch benutzt wurde (Debaene et al 2003). Sowohl TOF-Watch, als auch sein Nachfolger TOF-Watch S, haben (im Gegensatz zu den von uns verwendeten TOF-Watch SX) einen speziellen TOF-Ratio-Algorithmus implementiert, der sobald die zweite TOF-Antwort (T2) größer ist als die erste (T1), automatisch einen Quotienten aus T4/T2, statt aus T4/T1 berechnet. Die klinischen Konsequenzen dieser gerätetechnischen Eigenart sind unklar, dennoch wird empfohlen, solche Geräte im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen nicht zu verwenden (Fuchs-Buder 2008).

8.2.6. Paretische Symptome im AWR

Bei der Untersuchung von paretischen Symptomen, konnten wir in unserer Studie nur bei den Schluckstörungen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Aus der Placebo-Gruppe gaben acht Patienten an, Schwierigkeiten beim Schlucken zu haben, während dies nur ein Patient aus der Neostigmin-Gruppe berichtete. Relativ hoch ist jedoch auch der Anteil der Patienten aus der Placebo-Gruppe (7 Patienten vs. 1 Patient aus der Neostigmin-Gruppe), die aufgrund eines offensichtlichen Nicht-Verstehens keine Angaben bezüglich solcher Störungen machen konnten. Eine Erklärung dafür ist nicht ersichtlich und Daten aus der neueren Literatur sind unsicher, da zum Teil Patienten, die postoperativ nicht vollständig wach, orientiert und kooperativ waren, aus der Studie ausgeschlossen wurden (Bissinger et al. 2000). In unserer Untersuchung waren alle genannten paretischen Störungen

ein nur vorübergehend auftretendes Ereignis, welches sich innerhalb kürzester Zeit zurückbildete.

Bisher gibt es auch keine gesicherten Daten die belegen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen paretischen Symptomen und klinisch relevanten pulmonalen Komplikationen besteht. Diskutiert wird jedoch, dass solche paretischen Symptome eventuell vom Patienten als ernsthaft störend empfunden werden könnten. Insbesondere mit zunehmendem Einsatz neuerer, die kognitiver Funktion weniger beeinträchtigender Anästhetika und somit insgesamt verbesserter Anästhesiesteuerung, könnte dies zu einer verstärkten Wahrnehmung von z.B. Artikulationsstörungen führen. Solche Beeinträchtigungen sind in einer Studie auch festgestellt worden (Kopman et al. 1997), wobei hier freiwillige, anrelaxierte Probanden untersucht wurden, was dem klinischen Bild eines aus der Narkose erwachten Patienten nicht entsprechen kann. Patienten im postoperativen Zustand können auch aufgrund der Wirkung von Anästhetika (in postoperativen subhypnotischen Restkonzentrationen) bezüglich der Integrität der oberen Atemwege gestört sein. Diese Wirkung wurde sowohl für Propofol, als auch für inhalative Anästhetika nachgewiesen (Sundman et al. 2001). Wenn man gleichzeitig auch eine mögliche Reizung durch In- und Extubation bzw. postoperativer Schmerzen betrachtet, so scheint es, dass die Bedeutung einer ernsthaft störenden minimalen Restblockade zumindest zu hinterfragen ist.

8.2.7. Blutgasanalyse und pulmonale Störungen im AWR

Üblicherweise wird die Pulsoximetrie als Standardmethode gewählt, um die pulmonale Funktion postoperativ zu überwachen. Dies war auch der Fall bei den beiden von Murphy et al. 2008 publizierten Studien (Murphy et al. 2008). Nur in der Untersuchung von Bissinger et al. wurden Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt (Bissinger et al. 2000). Auch wir wählten die Blutgasanalyse als Messmethode, da aufgrund unterschiedlicher Störmöglichkeiten bei der Pulsoximetrie, wie z.B. durch Abkühlung der Extremität oder Bewegungsartefakte, eventuell

falsche Werte erhoben worden wären. Ebenfalls wie bei Bissinger et al. wurde die Blutentnahme zur BGA bei jedem Patienten unter Raumluftbedingung durchgeführt, um eine Verfälschungen der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Auswirkung der nasalen Sauerstoffinsufflation zu vermeiden.

Bei der umgehend nach Ankunft im AWR durchgeführten BGA hatten 28,1% der Patienten aus der Neostigmin-Gruppe und 50,9% der Placebo-Gruppe eine Hypoxämie ($p = 0,021$). Diese Ergebnisse decken sich mit anderen zuvor durchgeführten Untersuchungen. So kommt es bei unproblematischen, nicht kardiochirurgischen Eingriffen in etwa 30–50% der Fälle zu postoperativer Hypoxämie (Arozullah et al. 2000)

Bei der Untersuchung der Schwere der Hypoxämie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nur bei der milden Form der Hypoxämie (SaO_2 93-90%) und auch nur direkt nach Ankunft im AWR. Bereits vor der Verlegung aus dem AWR waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennbar. In unserer Klinik erhalten alle Patienten regelhaft, unabhängig von Dauer und Länge des operativen Eingriffs, während des Aufenthaltes im AWR eine Sauerstoffinsufflation mit 3 L/min, so dass somit eine relevante Komplikation aufgrund der milden Hypoxämie eher gering scheint. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass aufgrund fehlender pulmonaler Störungen keinerlei ungeplante zusätzliche Untersuchungen bzw. eine zusätzliche Therapie während dieses Zeitraumes nötig waren.

8.2.8. Klinischer Verlauf in der ersten postoperativen Woche

Die Abwesenheit von klinisch relevanten pulmonalen Störungen im Verlauf der ersten Woche in der vorliegenden Studie kann zum einen damit erklärt werden, dass solche Störungen bei Patienten aus dem orthopädischen Bereich im Vergleich zu Patienten mit Eingriffen am Abdomen oder Thorax seltener sind (Peper et al. 1990). Auch die Operationsdauer spielt eine

Rolle; bei kurzen peripheren Eingriffen (bis zu einer Stunde) ist das pulmonale Komplikationsrisiko selbst bei lungenerkrankten Patienten kaum erhöht (Kroenke et al. 1992). Ein weiterer Grund könnte sein, dass die meisten der hier untersuchten Patienten aufgrund präoperativ altersentsprechend guter Lungenfunktion ein geringes pulmonales Risiko hatten. Außerdem ist es möglich, dass die hier verwendete konsequente Schmerztherapie das Vorkommen von pulmonalen Störungen minimieren konnte, weil die Patienten schmerzfrei waren und stets gut abhusten konnten. Dies wurde durch eine standardisierte und schnelle Mobilisierung durch Physiotherapeuten unterstützt. Rückenlage und schmerzbedingte Schonatmung sind als Gründe für eine eingeschränkte Lungenfunktion beschrieben (Miller et al. 1990).

Um Patienten zu erfassen, die eventuell trotz pulmonaler Beschwerden nicht die Kriterien einer Pneumonie erfüllten, haben wir alle Patienten nachuntersucht, ob zusätzliche Untersuchungen bzw. Therapien veranlasst wurden. Dieses Vorgehen wird auch in der Literatur beschrieben, da es bei der Bewertung pulmonaler Störungen letztlich um die klinischen und auch ökonomischen Folgen geht (O'Donohue et al. 1996, Olsen 1993).

Es entstanden nur in einem Fall (Patientin mit KG-TEP aus der Placebo-Gruppe, 3. postoperativer Tag) zusätzliche diagnostische Kosten bei dem klinischen Verdacht einer Lungenarterienembolie (akute Dyspnoe, SpO₂ 88-90% unter Raumluftbedingungen, diskrete Schwellung eines Unterschenkels). Diese zusätzlichen Untersuchungen (EKG, kardiale Enzyme, Röntgen-Thorax, Duplex-Sonographie der Bein- und Beckenvenen, Spiral-CT) führten letztlich zu keiner Diagnosesicherung, bei gleichzeitig kompletter Rückbildung der pulmonalen Beschwerden im Verlauf des gleichen Tages. Letztlich bleibt aber der Verdacht bestehen, dass es sich hierbei doch um eine nicht detektierte und möglicherweise, durch das kalkuliert intravenös verabreichte Heparin (5000 IE), bereits therapierte Lungenarterienembolie gehandelt habe. Dass Patienten mit operativen Eingriffen aus dem

orthopädischen Bereich eine höhere Inzidenz von Lungenarterienembolien haben als das restliche chirurgische Patientengut ist beschrieben (Soo Hoo et al. 1994).

Bei keinem weiteren Patienten gab es zusätzliche diagnostische oder therapeutische Kosten aufgrund pulmonaler Beschwerden.

Unter einem wirtschaftlichen Aspekt war bei fehlendem signifikantem Unterschied in der Dauer des Klinikaufenthaltes, auch keine Erhöhung der Behandlungskosten oder ein verlängerter Arbeitsausfall der Patienten aufgrund pulmonaler Komplikationen festzustellen.

8.3. Limitierungen der Studie

Limitiert wird die Studie dadurch, dass keine Patienten untersucht wurden, die sich einer abdominal- oder thoraxchirurgischen Operation unterzogen haben. Um gute Operationsbedingungen zu erzielen, müssen bei diesen Eingriffen oft (z.B. bis zum Peritonealverschluss) tiefe Muskelblockaden aufrechterhalten werden, mit der Notwendigkeit häufigerer Nachrelaxierung. Hierbei könnte es bei verstärkter pulmonaler Einschränkung aufgrund des invasiveren operativen Vorgehens und einer zusätzlichen Restblockade, additive Effekte geben, die sich dann eventuell negativ auf den postoperativen Verlauf auswirken könnten.

In der Studie von Murphy (Murphy et al. 2008) lag die Inzidenz respiratorischer Störungen bei über 7500 postoperativ im AWR beobachteten Patienten bei nur 0,8%. In Hinblick auf die also relativ seltenen Ereignisse wird deutlich, dass weiterführende Untersuchungen in Bezug auf klinisch relevante pulmonale Störungen mit einer größeren Anzahl von Patienten notwendig sind. Hierbei sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass bei der Definition pulmonaler Störungen möglichst klinisch relevante Parameter erfasst werden. Um vergleichbare Ergebnisse bei der neuromuskulären Messung zu erhalten, ist es weiterhin wichtig, dass sich das Studienprotokoll an den aktuellen Richtlinien der „Good clinical research practice“ (GCRP), für pharmakodynamische Studien von Muskelrelaxanzien (Fuchs-Buder et al. 2007) orientiert.

9. Zusammenfassung

Hintergrund: In der vorliegenden prospektiven, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersuchten wir den Einfluss einer minimalen neuromuskulären Restblockade auf postoperative pulmonale Komplikationen bei orthopädischen Patienten.

Methoden: Es wurden 114 Patienten, bei denen ein orthopädisch-operativer Eingriff durchgeführt wurde, in zwei Gruppen randomisiert. Beide Gruppen wurden mit einem quantitativen neuromuskulären Monitoring (TOF-Watch SX[®]) überwacht. Eine Gruppe wurde vor Extubation so antagonisiert, dass eine ausreichende neuromuskuläre Erholung gewährleistet war (TOFR 1,0). Die Patienten der zweiten Gruppe wurden nicht antagonisiert, sondern mit vorhandener minimaler Restblockade (DBS-Modus ohne Fading) extubiert. Alle Patienten wurden postoperativ im Aufwachraum (AWR) auf paretische Symptome untersucht. Weiterhin erfolgte die Erfassung pulmonaler Störung mit Hilfe von klinischen Symptomen und BGA. Die Verlaufsbeobachtung bezüglich pulmonaler Störungen umfasste den Zeitraum der ersten postoperativen Woche.

Ergebnisse: Schluckstörungen und milde Hypoxämien (SaO₂ 93-90%) waren bei Ankunft des Patienten im AWR in der Gruppe mit minimalen Restblockaden signifikant häufiger. Pneumonien oder andere klinisch relevante pulmonale Störungen im Verlauf der ersten postoperativen Woche konnten nicht festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Das Vorliegen einer postoperativen minimalen neuromuskulären Restblockade bei orthopädischen Patienten erhöht nicht die Inzidenz von klinisch relevanten pulmonalen Komplikationen.

Literaturverzeichnis

Adnet F, Baud F Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *Lancet* 1996;348:123-124

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

Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975;47:570-574

American Society of Anaesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111

Ansermino JM, Sanderson PM, Bevan JC, Bevan DR. Acceleromyography improves detection of residual neuromuscular blockade in children. *Can J Anaesth* 1996;43:589-594

Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000;Aug 232(2):242-253

Baillard C, Bourdieu S, Le Toumelin P, et al. Assessing residual neuromuscular blockade using acceleromyography can be deceptive in postoperative awake patients. *Anesth Analg* 2004;98:854-857

Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, et al. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000;84:394-395

Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Handbook of clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott, 1991:46-58, 59-73

Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, White DA. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005;127:1977-1983

Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1095-1103

Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000;49:455-462

Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883-889

Bonnet F, Blery C, Zatan M, Simonet O, Brage D, Gaudy J. Effect of epidural morphine on post-operative pulmonary dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:147-151

Brand JB, David J, Norman E, Ali HH. Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg* 1977;56:55-58

Brodie BC. Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. *Philos Trans R Soc* 1811;101:194-195

Brooks-Brunn J. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest* 1997;111:564-571

Brull SJ, Naguib M, Miller RD. Residual Neuromuscular Block: Rediscovering the Obvious. *Anesth Analg* 2008;Vol.107,No.1

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

Canet J, Ricos M, Vidal F: Early postoperative arterial oxygen desaturation: Determining factors and response to oxygen therapy. *Anesth Analg* 1989;69:207-212

Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0,9. *Anesthesiology* 2004;100:1119-1124

Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet* 1958;12:776-780

Connelly NR, Silverman DG, O'Connor TZ, Brull SJ. Subjective responses to train-of-four and double burst stimulation in awake patients. *Anesth Analg* 1990;70:650-653

Cooper AL, Leigh JM, Tring IC. Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years. *Anaesthesia* 1989;44:953-958

Crozier TA, Sydow M, Siewert JR, Braun U. Postoperative pulmonary complication rate and long-term changes in respiratory function following esophagectomy with esophagostomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:10-15

Davies JM. Preoperative respiratory evaluation and management of patients for upper abdominal surgery. *Yale J Biol Med* 1991;64:329-349

De Almeida MC, Latorre F, Gervais HW, Kleemann PP. Die Wirkung des Alters auf Anschlagzeit und Erholung nach Atracurium, Rocuronium und Vecuronium. *Anaesthesist* 1996;45:903-906

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;98:1042-1048

Diefenbach C. Neuromuskuläres Monitoring während Anästhesie und Operation. 2. Auflage. München, Wien, Urban und Schwarzenberg, 1999

Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: A comparison with train of four. *Anesthesiology* 1989;70:578-579

Dureuil B, Cantineau JP, Desmots JM. Effects of upper or lower abdominal surgery on diaphragmatic function. *Br J Anaesth* 1987;59:1230-35

Eikermann M, Groeben H., Hülsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003;98:1333-1337

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

Ephgrave KS, Kleiman-Wexler R, Pfaller M, Booth B, Werkmeister L, Young S. Postoperative pneumonia: A prospective study of risk factors and morbidity. *Surgery* 1993;114:815-821

Eriksson Li, Viby-Mogensen J, Lennmarken C. The effect of peripheral hypothermia on vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1991;35:387-392

Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:520-523

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;87:1035-1043

Ferreya G, Squadrone V, Ronierei M. Akute respiratory failure after abdominal surgery. In: Vincent JL (ed) Year book of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo 2005:10-18

Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1168-1174

Ford GT, Rosenal TW, Clergue F, Whitelaw WA. Respiratory physiology in upper abdominal surgery. *Clin Chest med* 1993;14:237-52

Fuchs-Buder T. Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008

Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical resarch practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789-808

Fuchs-Buder T, Eikermann M. Neuromuskuläre Restblockade: Klinische Konsequenzen, Häufigkeit und Vermeidungsstrategien. *Anaesthesist* 2006;55:7-16

Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Kulm K, Blobner M. Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland. *Anaesthesist* 2003;52: 522-526.

Fuchs-Buder T, Mencke T. Neuromuskuläres Monitoring. *Anaesthesist* 2001;50: 129-38

Fuchs-Buder T, Mencke T. Use of reversal agents in day care procedures (with special reference to postoperative nausea and vomiting). *Eur J Anaesthesiol* 2001;18 (Suppl. 23):53-9

Fuso L, Cisternino L, Di Napoli A, Di Cosmo V, Tramaglino LM, Basso S, et al. Role of spirometric and arterial gas data in predicting pulmonary complications after abdominal surgery. *Respir Med* 2000;94:1171-1176

Gal TJ, Smith TC. Partial paralysis with d-tubocurarine and the ventilatory response to CO₂: an example of respiratory sparing? *Anesthesiology* 1976;45:22-8

Gardner B, Palasti S. A comparison of hospital costs and morbidity between octogenarians and other patients undergoing general surgical operations. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:299-304

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections *Am J Infect Control* 1988;16:128-140

Girish M, Trayner E Jr, Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high-risk surgery. *Chest* 2001;120:1147-1151

Hedenstierna G, Strandberg , Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1985;62:247-254

Hines R, Barash PG, Watrous G, O'Connor T. Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey. *Anesth Analg* 1992;74:503-509

Huxley E, Viroslav J, Gray W Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-568

Johnson NT, Pierson DJ. The spectrum of pulmonary atelectasis: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Respir Care* 1986;31:1107-1120

Jonsson M, Wyon N, Lindahl SG, Fredholm BB, Eriksson LI. Neuromuscular blocking agents block carotid body neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2004;497:173-180

Karis, JH, Gissen, AJ, Nastuk, WL.: Mode of action of diethyl ether in blocking neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 1966;27:42-51

Kopman AF, Ng J, Zank LM, Neuman GG, Yee PS. Residual postoperative paralysis. Pancuronium versus mivacurium, does it matter? *Anesthesiology* 1996;85:1253-1259

Kopman AF, Yee PS, Neumann GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:761-765

Krayer S, Rehder K, Beck K, Vettermann J, Didier EP, Ritmann EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology* 1989;70:891-898

Krayer S, Vettermann J, Doenicke A, Kettler P, List WF, Radke J, Taenow J. Respiratorische Funktion während der Anästhesie. *Anästhesiologie Berlin, Heidelberg, New-York Springer* 1995;1124-1145

Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR, Hilsenbeck SG. Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest* 1993;104:1445-1451

Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152:967-971

Kronschwitz H. Relaxometrie. Methodik und Befunde. *Anaesthesist* 1966;15:88-91

Kurahashi K, Maruta H. The effect of sevoflurane and isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium continuous infusion. *Anesth Analg* 1996;82: 942-947

Larsen R: "Anästhesie", Muskelrelaxantien. Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 6. Auflage (1998) 119-156

Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, Poses RM, Carson LJ. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. Arch Intern Med 2002;162:2053-2057

Lawrence V, Dhanda R, Hilsenbeck S, Page C. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. Chest 1996;110:744-750

Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. J Gen Intern Med 1995;10:671-678

Lehmann KA: Schmerzmessung und -dokumentation. In: Lehmann KA (Hrsg): Der postoperative Schmerz. 2.Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1994, S.32-35

Litwack K, Saleh D, Schultz P. Postoperative pulmonary complications. Crit Care Nurs Clin North Am 1991;3:77-82

Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J. Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. Anesth Analg 1991;73:39-42

Lunn JN, Hunter AR, Scott DB. Anesthesia-related surgical mortality. Anaesthesia 1983;38:1090-1096

Marik P. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med 2001;344:665-671

Miller CF, Martin JL. Changes in lung function following anesthesia and surgery. In: Breslow MJ, Miller CF, Rogers M, eds. Perioperative management. St Louis: Mosby, 1990:194-211

Mitchell C, Smoger S, Pfeifer M, Vogel RL, Pandit MK, Donnelly PJ, et al. Multivariate analysis of factors associated with postoperative pulmonary complications following general elective surgery. Arch Surg 1998;133:194-198

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

Meretoja OA, Brown TC. Drift of the evoked thenar EMG-signal. Anesthesiology 1989;71:A825

Moller JT, Witttrup M, Johansen SH: Hypoxemia in the postanesthesia care unit: An observer study. Anesthesiology 1990;73:890-895

Morita T, Tsukagoshi H, Sugaya T, Yoshikawa D, Fujita T. The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. Br J Anaesth 1994;72:465-467

Motsch J, Böttiger BW, Bock M. Muskelrelaxanzien – Pharmakologie und klinischer Einsatz. Anaesthesiologie Intensivmedizin 2001;42:237-53

Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107:130-137

Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005;100:1840-1845

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 orthopaedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004;98:193-200

Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007;98:302-316

O'Donohue WJ. Postoperative pulmonary complications: when are preventive and therapeutic measures necessary? *Postgrad Med* 1992;91:167-70,173-175

Olsen GN. Preface. *Clin Chest Med* 1993;14:xi-xii.

Olsson G, Hallen B, Hambræus-Jonzen K. Aspiration during anesthesia: a computer aided study of 185358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:84-92

Pasteur W. Active lobar collapse of the lung after abdominal operation: A contribution to the study of post operative lung complications. *Lancet* 1910; II:1080-1083

Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:812-818

Peper EA, Conrad SA. Respiratory complications of surgery and thoracic trauma. In: George R, Light R, Matthay M, Matthay R, eds. *Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins 1990:453-473.

Pesola G, Nashaat E, Kvetan V. Pulmonary complications and respiratory therapy. In: Frost E, Goldiner P, Bryan-Brown C, eds. *Postanesthetic care*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1990:63-79

Platell C, Hall JC. Atelectasis after abdominal surgery. *J Am Coll Surg* 1997;185:584-592

Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:575-580

Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP, Math M. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit: patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology* 1994;81:410-418

Rothen H, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anesthesia. *Lancet* 1995;345:1387-1391

Rupp SM, Castagnoli KP, Fisher DM, Miller RD. Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. *Anesthesiology* 1987; 67: 45-49
Russell GB, Graybeal JM: Hypoxemic episodes in patients in a postanesthesia care unit. *Chest* 1993;104:899-903

Sakai T, Planisic R, Quinlan J et al. The incidence and outcome after pulmonary aspiration in a university hospital. *Anesth Analg* 2006;103:941-947

Schlenker JD, Hubay CA. The pathogenesis of postoperative atelectasis. *Arch Surg* 1973;107:846-50

Schmidt M. Asthma bronchiale Update 2006. *Internist* 2006;47:835-852

Selsby DS. Chest physiotherapy may be harmful in some patients. *Br Med J* 1989;289:42-54

Smith DC. Central enhancement of evoked electromyographic monitoring of neuromuscular function. *British Journal of Anaesthesia* 1991;66:562-565

Smith DC. Recording electrode impedance has no effect on evoked EMG responses. *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:535-536

Soo Hoo GW, Stein M. Pulmonary embolism. In: Hanowell LH, Junod FL, eds. *Pulmonary care of the surgical patient*. Mount Kisco, New York: Futura, 1994:315-391

Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Constitutional factors promoting development of atelectasis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:21-24

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;92:977-984

Sundman E, Witt H, Sandin R, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001;95:1125-1132

Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saecki S, Ogawa S. Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2007;96:44-47

Taylor GJ, Mikell FL, Moses HW, et al. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications. *Am J Cardiol* 1990;65:309-313

Tisi GM. Preoperative evaluation of pulmonary function: validity, indications, and benefits. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:293-310

Ueda N, Muteki T, Poulsen A, Espensen JL. Clinical Assessment of a new neuromuscular transmission monitoring system (Accelograph) – a comparison with the conventional method. *J Anaesth* 1989;3:90-93

Ueda N, Muketi T, Tsuda H, Inoue S, Nishina H. Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double-burst nerve stimulation? *Eur J Anaesthesiol* 1991;8:208-213

Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizier. (1997, 2007) copyright (verfügbar unter URL: <http://www.randomizer.org>. Zugriff am: 15.05.2007).

Vacanti CJ, van Houten RJ, Hill RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesth Analg* 1970;49: 564-566

Van Westerloo D, Knapp S, Van't Veer C et al. Aspiration pneumonitis primes the host for an exaggerated inflammatory response during pneumonia. *Crit Care Med* 2005;33:1770-1778

Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarisation in the recovery room. *Anesthesiology* 1979;50:539-541

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

Warner MA, Warner ME, Weber J. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993;78:56-62

Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989;64:609-616

Whipple AO. A study of post operative pneumonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1918;41:4-29

Wong D, Weber E, Schell M, Wong A, Anderson C, Barker S. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 1995;80:276-284

Wightman JAK. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1968;55:85-91

Wyon N, Joensen H, Yamamoto Y, Lindahl SG, Eriksson LI. Carotid body chemoreceptor function is impaired by vecuronium during hypoxia. *Anesthesiology* 1998;89:1471-1479

Zollinger A, Pasch T. The pulmonary risk patient. In: List W, Metzler H, eds. *Clinical Anaesthesiology. International Practice and Research: Pre-anaesthetic care*. Vol. 12. London Philadelphia Sydney Tokyo Toronto: Baillière Tindall;1998:391-403.

Zollinger A, Hofer CK, Pasch T. Preoperative pulmonary evaluation: facts and myths. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:59-63

Danksagung

Lebenslauf

Erklärung