

# **Vergleich der „Train of four“**

**Messungen des M. adductor pollicis und des M. corrugator  
supercilii in Bezug auf die Wiederherstellung der  
pulmonalen Funktion nach neuromuskulärer Blockade**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Lukas Peter Raczeck**

aus Telgte

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Olaf Boehm
2. Gutachter: Professor Dr. med. Guido Fechner

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.05.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Für meine Eltern, Ruth und Bruno Raczeck



## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	8
1.1 Allgemeinanästhesie .....	8
1.2 Synaptische Übertragung.....	12
1.3 Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung .....	14
1.3.1 Monitoring der Neuromuskulären Blockade .....	15
1.3.2 Die pharmakologische und pathophysiologische Wirkung auf das Atemsystem und die Beeinträchtigung der pulmonalen Erholung .....	18
1.4 Die aktuelle Problematik.....	23
1.5 Die resultierende Fragestellung.....	26
2. Material und Methoden .....	27
2.1 Studiendesign.....	27
2.1.1 Einschluss der Patienten, Erfassung der präoperativen Patientendaten und Bestimmung der pulmonalen Funktion.....	27
2.1.2 Die perioperative „train of four“ – Messung .....	29
2.1.3 Die postoperative spirometrische Erfassung der pulmonalen Erholung ...	35
2.2 Statistische Methodik.....	35
2.2.1 Berechnung der Stichprobengröße .....	35
3. Ergebnisse .....	38
3.1 Deskriptive Statistik: Patienteneinschluss und Ausfallquote .....	38
3.2 Spirometrische Lungenfunktionserfassung und Auswertung.....	41
3.3 Relaxometrie: Erholungszeit von M. adductor pollicis vs. M. corrugator supercilii .....	43
4. Diskussion.....	46
4.1 Signifikante Abnahme der postoperativen pulmonalen Leistung nach NMB	46
4.2 Eine Akzeleromyographie mit TOF $\geq 0,95$ ist kein Indikator für pulmonale Erholung.....	49
4.3 Einschränkungen.....	52
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick.....	52
5. Zusammenfassung.....	53
6. Abbildungsverzeichnis .....	54
7. Tabellenverzeichnis .....	55
8. Literaturverzeichnis .....	56
9. Danksagung.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AN	Allgemeinanästhesie
AP	Muskulus adductor pollicis
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATPS	aus dem Englischen: <i>ambient temperature pressure saturated</i>
Bias	verursachte Verzerrung des Ergebnisses einer Repräsentativerhebung
BIS	Bispektral – Index
BTPS	aus dem Englischen: <i>body temperature pressure saturated</i>
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CS	Muskulus corrugator supercilii
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	aus dem Englischen: <i>continuous positive airway pressure</i> (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
DRG	Dorsale respiratorische Gruppe
EKG	Elektrokardiogramm
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GABA	Gamma - Aminobuttersäure
HF	Herzfrequenz
Hz	Herz
KI	Konfidenzintervall
LA	Lokalanästhesie
nAChR	nikotinerger Acetylcholinrezeptor
NIBP	aus dem Englischen: <i>non-invasive blood pressure</i> (Nicht-invasive Blutdruckmessung)
NMB	Neuromuskuläre Blockade
NYHA	New York Heart Association
PAW	Perioperatively Acquired Weakness
PACU	post anesthesia care unit
PPC	aus dem Englischen: <i>postoperative pulmonary complications</i> (postoperative pulmonale Komplikationen)

P <sub>CO2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PORC	aus dem Englischen: <i>postoperative residual curarisation</i> (postoperativer Relaxansüberhang)
P <sub>O2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
RA	Regionalanästhesie
RR	Nicht-invasive Blutdruckmessung nach Riva Rocci
rCRI	revised Cardiac Risk Index nach Lee
Review	Systematische wissenschaftliche Übersichtsarbeit
SpO <sub>2</sub>	Periphere Sauerstoffsättigung
TEP	Totalendoprothese
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TOF	aus dem Englischen: <i>train of four</i>
mA	Milliampere

## 1. Einleitung

Die Anzahl an chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie (AN) steigt jährlich entsprechend der wachsenden Weltbevölkerung an. Im Rahmen der modernen Medizin werden global, nach Einschätzung der WHO, jährlich ca. 300 Millionen chirurgische Eingriffe in Allgemeinanästhesie durchgeführt (Weiser et al., 2015). Um hier ein hohes Maß an perioperativer Sicherheit und chirurgischer Qualität zu ermöglichen, ist häufig eine neuromuskuläre Blockade erforderlich. Die Gabe von Muskelrelaxantien ist mit postoperativen pulmonalen Komplikationen assoziiert, wobei eine Inzidenz von ca. 1-23% beschrieben ist. Aufgrund einer uneinheitlichen Definition fällt die Zuordnung unerwünschter Ereignisse und die damit verbundene Inzidenz sehr heterogen aus (Butterly et al., 2010; Canet et al., 2010; Kumar et al., 2012; Lachmann et al., 2019; McLean et al., 2015; Miskovic und Lumb, 2017; Thilen et al., 2012). Neben einem Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) nach der Extubation sind eine anhaltende partielle neuromuskulärer Blockade unmittelbar nach der Anästhesie durch das Relaxans (Postoperativ residual curarisation, PORC) und längerfristige muskuläre Schwäche (Perioperatively Acquired Weakness PAW) mit der medikamentösen Gabe von Muskelrelaxans assoziiert (Kumar et al., 2012), (Lien and Kopman, 2014).

### 1.1 Allgemeinanästhesie

Die Mehrzahl der großen operativen Eingriffe wird in Allgemeinanästhesie (AN) durchgeführt, wobei der Patient vor der Operation einen präoperativen Vorbereitungsalgorithmus, mit dem Ziel einer Risikostratifizierung, durchläuft. Dazu gehören die ausführliche Anamnese, die klinische Untersuchung mit ggf. präoperativer Diagnostik (laborchemische Untersuchung, EKG, Röntgenaufnahme des Thorax, ggf. Lungenfunktionsdiagnostik, usw.) und die Aufklärung über die Narkoseform und mögliche Komplikationen. Risikoscores und Klassifikationssysteme, wie z.B. nach der American Society of Anesthesiologists (ASA), Mallampati, New York Heart Association (NYHA) oder die Klassifikation des revised Cardiac Risk Index nach Lee (rCRI) sollen, als valide Instrumente, früh mögliche Risiken erkennen und so einen möglichst optimalen intra- als auch postoperativen Verlauf ermöglichen.

Die ASA-Klassifikation ist ein seit 1963 klinisch etabliertes Verfahren, um das Mortalitätsrisiko, anhand der systemischen Vorerkrankungen von Patienten,



einzuschätzen (Wolters et al., 1996). Mit steigender ASA-Klassifikation von ASA I – ASA V konnten Wolters et al. Mortalitätsraten von 0,1 % (ASA I), 0,7 % (ASA II), 3,5 (ASA III)%, 18,3% (ASA IV) und 93,3% (ASA V) nachweisen.

Die New York Heart Association (NYHA) führte 1994, zur Abschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz anhand der Leitsymptome Belastungsdyspnoe, Zyanose und Angina – Pectoris - Beschwerden, die NYHA-Klassifikation ein (Chacko, 1995). Dabei zeigen neuere Studien, dass diese klinisch gut praktikable Klassifikation prognostische Signifikanz für die Einschätzung der Lebenserwartung und des Operationsrisikos hat (Bredy et al., 2018).

Ein weiterer Risiko-Index für perioperative kardiale Komplikationsraten bildet der revised Cardiac Index nach Lee (rCRI) ab. Lee et al. konnten unter der Ermittlung von sechs unabhängigen Risikofaktoren das perioperative Risiko für schwere kardiale Komplikationen bei nicht kardiochirurgischen Eingriffen ermitteln.

Dabei stieg die Inzidenz der Komplikationen proportional mit der Anzahl der präoperativ bestimmten Risikofaktoren 0,4 % (1 RF), 0,9 % (2 RF), 7 % (3 RF) und 11 % (4 RF) mit einer Sensitivität von 0,65 und Spezifität von 0,55 an (Lee et al., 1999).

Bei Narkosefähigkeit erfolgt die weitere standardisierte Vorbereitung für die AN. Dazu muss der Patient vor Operationsbeginn nüchtern sein. Das heißt, die letzte feste Mahlzeit sollte mindestens sechs Stunden und die letzte Flüssigkeitsaufnahme von klaren Flüssigkeiten mindestens zwei Stunden vor Operationsbeginn erfolgt sein (Sarin et al., 2017, Powers et al., 2017).

Medikamente mit entsprechend narkoseunverträglichem Nebenwirkungsprofil müssen vorher, unter Einhaltung der entsprechenden Fristen, abgesetzt werden. Entkleidung, Ablegen von Schmuck und Zahnprothesen, Kürzung des Haarwuchses im Operationsgebietes und eine Prämedikation zur Beruhigung des Patienten erfolgen, bevor der Patient in den Operationstrakt gebracht wird (Park et al., 2019).

Dort erfolgt die erneute Verifizierung der Identität des Patienten, des Eingriffs, Nüchternheit und Vorliegen von Allergien in Anlehnung an Sicherheitschecklisten zur Patientensicherheit (Boyd et al., 2017). Es erfolgt die apparative Vorbereitung des Patienten in Form einer nicht invasiven Messung des Blutdrucks (RR), dem Ableiten einer Elektrokardiographie (EKG), der Messung der Temperatur- und der Sauerstoffsättigung im peripheren kapillären Blut (SpO<sub>2</sub>). Außerdem wird eine periphere Venenverweilkanüle gelegt.

In der Allgemeinanästhesie muss beim Patienten eine Ausschaltung des Bewusstseins, der Reflexe, der Muskelspannung und die Herstellung von Schmerzfreiheit in Form einer Allgemeinanästhesie erfolgen.

Die Schmerzfreiheit wird durch Opioide, wie z. B. repetitive Gabe von Fentanyl® (1 – 8,4 µg/kg/KG als Initialdosis) oder kontinuierliche Remifentanyl®-Infusion mit Perfusor erreicht. Die Überwachung der adäquaten Analgesie erfolgt anhand klinischer Parameter (RR, HF, Schwitzen und gezielte Abwehrreaktionen). Hierbei spielt klinische Erfahrung und gute pharmakologische Kenntnisse über die verwendeten Substanzen eine essentielle Rolle, da die oben genannten Zeichen unspezifische Anzeichen für Schmerzen sind und bei Fieber, Schock, Infektionen, Medikamentenunverträglichkeit ebenfalls als Alarmsignale gelten. Ein standardisiertes intraoperatives Schmerzmonitoring ist derzeit nicht etabliert.

Der Bewusstseinsverlust wird durch Hypnotika wie Propofol (z. B. Disoprivan® 1%) mit der Dosierung von 2 mg/kg/KG erzielt und ist, abgesehen von seinen kreislaufdepressiven Nebenwirkungen, gut steuerbar (Sridharan und Sivaramakrishnan, 2019). Anschließend wird die Tiefe der Narkose entweder mit Inhalationsnarkotika oder mit Propofol als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) gesteuert und aufrechterhalten (Sridharan und Sivaramakrishnan, 2019). Über das Beatmungsgerät werden die Beatmungsparameter überwacht, kalibriert, die Konzentration der Narkosegase dosiert und die Narkose beendet. Dabei kann die Narkosetiefe klinisch und quantitativ mit dem Bispektral - Index (BIS) überwacht werden. Hierbei handelt es sich um ein validiertes EEG-basiertes Monitorverfahren zur Messung der Hypnosetiefe und Erweckbarkeit unter Verwendung von Isofluran, Sevofluran, Desfluran und Propofol (Punjasawadwong et al., 2014).

In diesem Review wurden 36 Studien auf die Fragestellung überprüft, ob die BIS-Methode in das Standardmonitoring implementiert werden sollte, das Risiko der intraoperativen „Awareness“ verringert würde und ob ein BIS-Monitoring den Verbrauch von Narkotika und die Dauer des Aufwachprozesses günstig beeinflussen könnte. Das Ergebnis zeigt eine signifikante Reduktion von Awarenessereignissen (7761 Patienten, welche sich Interventionen mit einem hohen Risiko der Awareness unterziehen mussten). Ferner konnte gezeigt werden, dass der Verbrauch von Propofol und Inhalationsnarkotika unter BIS-Monitoring gesenkt und die Aufwachraumzeit deutlich verkürzt werden konnten (Punjasawadwong et al., 2014).

Um die Muskelspannung und Abwehrreflexe für optimale Intubations- und Operationsbedingungen auszuschalten, wird eine neuromuskuläre Blockade (NMB) durch die Gabe von Muskelrelaxantien durchgeführt (Lee et al., 2009). Die Muskelrelaxantien werden nach Wirkdauer, Wirkprinzip und Verstoffwechslung unterschieden und entsprechend eingesetzt (Butterly et al., 2010). Repetitive Dosen von Relaxantien zur Gewährleistung einer Vollrelaxierung der quergestreiften Muskulatur können dabei, nach entsprechender Indikation, zur Anwendung kommen. Bei Beendigung der Narkose müssen vor Extubation adäquate Schutzreflexe und eine ausreichende Spontanatmung sichergestellt sein. Die gleichzeitige qualitative und quantitative Erfassung der Muskelerholung, und somit auch des pulmonalen Status, stellt hier für den Anästhesisten eine Herausforderung dar: Trotz schlechter Messbarkeit der o.g. Größen, sind sie gleichzeitig die Grundlage zur Erfassung des optimalen Extubationszeitpunktes (Eikermann et al., 2003).

In der Studie von Eikermann et al., 2003 wurde an wachen gesunden Probanden gezeigt, dass bereits eine geringe Dosis von Muskelrelaxantien klinische Zeichen wie die Adduktion des Daumens, Händedruck oder das Kopfhoben über 5 Sekunden, keine sensitive Methode zur Messung der pulmonalen Funktion oder adäquate Indikatoren einer wiedererlangten Muskelfunktion darstellen. Eine, im folgenden Abschnitt 2.1.2 genau erläuterte, „train of four“ – Messung, stellt hier die einzige praktikable und sensitive Methode zur Messung der Erholung der peripheren Muskulatur dar, um eine Extubation des Patienten bei noch bestehender neuromuskulärer Blockade, auch als „Relaxansüberhang“ bezeichnet, zu vermeiden. Ein „Relaxansüberhang“ beschreibt dabei in der Anästhesie die noch anhaltende Wirkung muskelrelaxierender Medikamente mit bestehender partieller Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung und einer daraus resultierenden insuffizienten Spontanatmung des Patienten. Dies zeigt sich in unkoordinierter Schaukelatmung. Außerdem besteht oft eine Problematik zu schlucken, die Augen zu öffnen oder den Kopf zu heben (Eikermann et al., 2003, Eikermann et al., 2005, Miskovic and Lumb, 2017).

Im Folgenden werden kurz die Grundlagen der neuromuskulären Erregungsübertragung, der synaptischen Übertragung, des Monitorings der neuromuskulären Blockade und der Auswirkung der einzelnen Medikamente auf das Atemsystem und deren regulatorische Zentren erläutert, die für das Verständnis der Problematik und das Ziel der Studie von Bedeutung sind.

## 1.2 Synaptische Übertragung

Nervenzellen kommunizieren über Synapsen mit chemischen Botenstoffen (Transmitter) miteinander. Von dem Nervenzellkörper, dem Soma, geht das Axon als Fortleitungsorgan der Nervenzelle in Richtung anderer Nervenzellen aus. Es kann sich mehrfach verzweigen und somit eine Erregung auf mehrere, unterschiedliche Nervenzellen übertragen. Am Ende des Axons sitzen die Synapsen, die räumlich im Abstand von 50 nm an einen Dendriten oder die Zellmembran eines zweiten Neurons grenzen. Der 50 nm breite Raum zwischen Synapse (1. Neuron) und Dendrit (2. Neuron) wird als synaptischer Spalt bezeichnet. Die, ein Aktionspotential einspeisende Synapse, wird als Präsynapse bezeichnet. Ihre Funktion ist die Speicherung und aktivitätsabhängige Freisetzung von Neurotransmittern, die in Vesikeln gespeichert werden. Einlaufende Aktionspotentiale an der Präsynapse bewirken die Depolarisation der Zellmembran und die Öffnung spannungsgesteuerter R-Typ Kalziumkanäle. Der Kalziumeinstrom ( $\text{Ca}^{2+}$ ) führt zur Fusion der gespeicherten Vesikel mit der Zellmembran und zur Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt. Dieser gelangt durch das Prinzip der Diffusion zur Postsynapse, also die Zellmembran des 2. Neurons, und aktiviert dort transmitterspezifische, ligandengesteuerte Ionenkanäle. Der Ioneneinstrom (Natrium) in die Postsynapse bewirkt eine Depolarisation und den Aufbau eines erneuten elektrischen Aktionspotentials. Abbildung 1 stellt die hier sehr vereinfacht beschriebene elektrophysiologische Erregungsübertragung dar. Das in den synaptischen Spalt freigesetzte Acetylcholin (Ach) wird durch das Enzym Cholinesterase in Acetat und Cholin gespalten und ist somit inaktiv. Die Spaltprodukte werden resorbiert und der Resynthese zur Verfügung gestellt. (Huxley, 1964; Sakmann, 1992).

Die Auslösung einer willkürlichen oder reflektorischen Kontraktion der Skelettmuskulatur erfordert eine Verbindung zwischen Muskelfaser und Nervensystem. Die Kontaktstelle zwischen efferent innervierenden  $\alpha$ -Motoneuron und der Gesamtheit der dazugehörigen Muskelfaser wird als neuromuskuläre Endplatte bezeichnet.

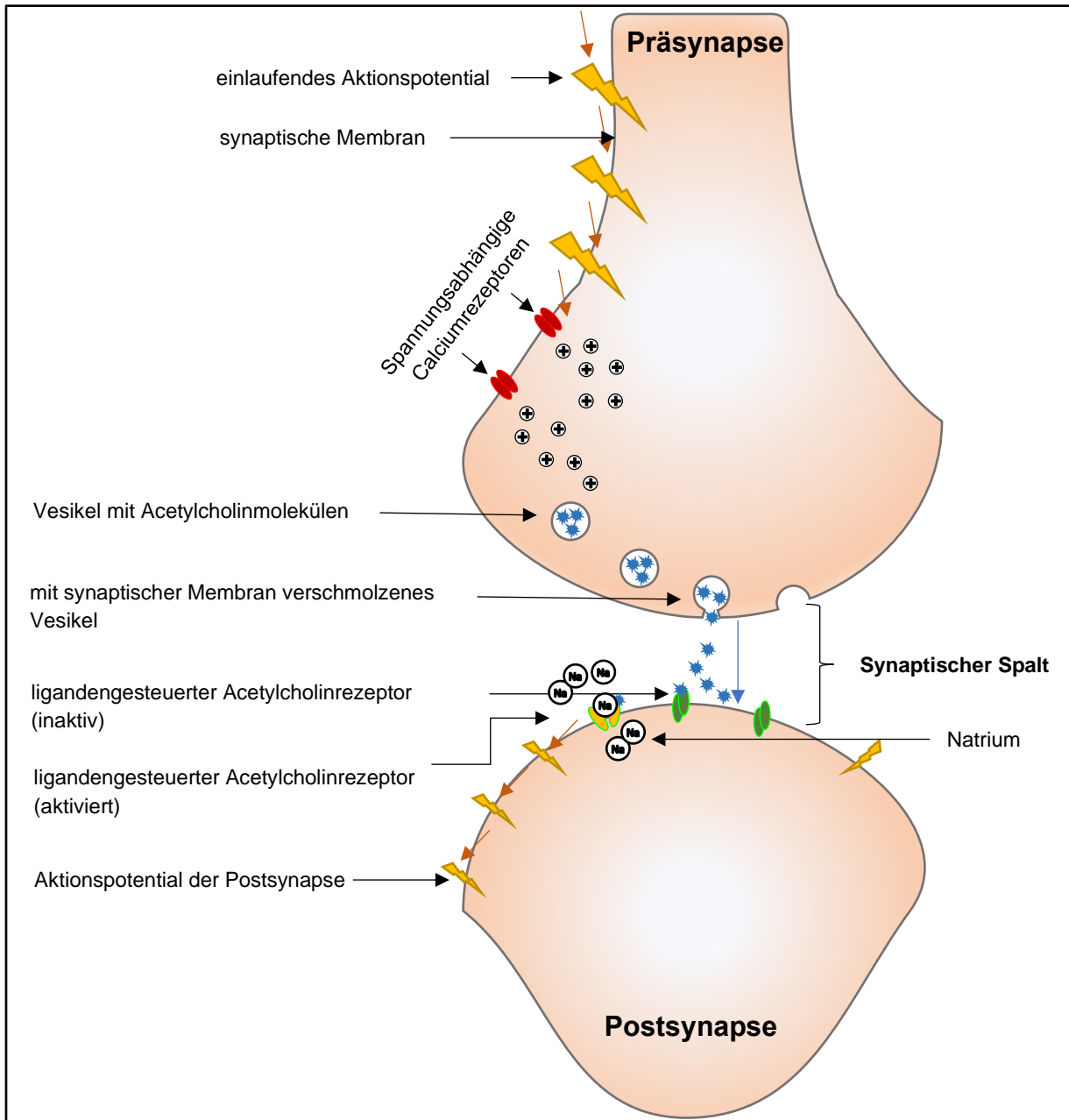


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der neuromuskulären synaptischen Übertragung zwischen zwei Synapsen

Im Bereich der neuromuskulären Endplatte bildet das schon mehrfach verzweigte Axon des Motoneurons nochmals multiple Auftreibungen, die präsynaptischen Endknöpfchen, und steht dort, über den synaptischen Spalt, in engem Kontakt mit der innervierten Muskelfaser. Hier erfolgt die Übertragung der Aktionspotentiale vom Motoneuron auf die Muskelfaser mit Hilfe des chemischen Transmitters Acetylcholin (ACh) (Huxley, 1964). Dabei verläuft der präsynaptische Vorgang wie oben im Detail beschrieben. Zusammenfassend führt ein, über das Motoneuron einlaufendes AP, zum Kalziueinstrom in die Präsynapse mit resultierender Vesikelfusion und

Acetylcholinfreisetzung in den synaptischen Spalt. Durch Diffusion werden die ligandengesteuerten nAChR der subsynaptischen Membran der Muskelzelle aktiviert. Es erfolgt ein Natriumeinstrom in die Muskelzelle und die Depolarisation der Muskelzellmembran. Dieser Vorgang wird als Endplattenpotential oder auch exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) bezeichnet. Dieses EPSP breitet sich über die gesamte Zellmembran der Muskelzelle aus und aktiviert weitere spannungsabhängige Natriumkanäle mit resultierendem intrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$ Einstrom. Das intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$  führt schließlich zur eigentlichen Muskelkontraktion, durch Aktivierung der Myosin-Aktin-Querbrücken. Dabei erfolgt die Signaltransduktion auf die Muskelfaser nach dem Alles-oder-Nichts Prinzip. (Huxley, 1964), d.h. jedes AP eines  $\alpha$ -Motoneurons führt stets zur Kontraktion aller diesem  $\alpha$ -Motoneuron zugehörigen Muskelfasern (Huxley, 1964; Sakmann, 1992)).

### 1.3 Blockade der neuromuskulären Erregungsübertragung

Die Applikation von Muskelrelaxanzien führt zu einer iatrogenen Unterbrechung der neuromuskulären Erregungsübertragung von somatomotorischen  $\alpha$ -Motoneuronen (zentral, im Vorderhorn der grauen Substanz im Rückenmark liegend) auf die muskuläre Endplatte der quergestreiften Muskulatur, also auch zur Funktionseinschränkung der Atemmuskulatur. Die Herzmuskelzellen sind nicht betroffen.

Die zur Anwendung kommenden Medikamente sind Derivate des Pfeilgiftes *Curare*, die aus der südamerikanischen tropischen Kletterpflanze *Chondrodendron tomentosum* gewonnen wird. Die Substanz besetzt kompetitiv die Bindungsstellen am nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR) der postsynaptischen Membran, aktiviert diesen ionotropen Rezeptor also nicht, aber blockiert ihn für Acetylcholin. Infolge kann die Membran, durch fehlende Rezeptoraktivierung, nicht depolarisieren und die neuromuskuläre Erregungsübertragung wird gehemmt (neuromuskuläre Blockade, NMB). Sämtliche Muskelrelaxanzien, die nach diesem Mechanismus funktionieren, werden als nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien bezeichnet (Barclay, 2015; Zafirova and Dalton, 2018; Kim et al 2017, Clar and Liu, 2020).

Alternativ kommen Agonisten, wie zum Beispiel Succinylcholin zur Anwendung, die durch die Pseudochoolinesterase Typ II gespalten und somit abgebaut werden können. Diese verursachen, nach kurzer Erregung des nAChRs, eine Inaktivierung der ligandengesteuerten Ionenkanäle, sodass eine Erregung der Muskelzelle nicht mehr

möglich ist (Barcley, 2015; Errando et al., 2016). Die nach diesem Wirkprinzip arbeitenden Substanzen bezeichnet man als depolarisierende Muskelrelaxanzien.

Der Wirkungseintritt erfolgt dabei rasch innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten (Gulenay and Mathai, 2020).

Acetylcholin (ACh) ist der Transmitter der neuromuskulären Endplatte, vegetativer Ganglien, postsynaptischer sympathischer und parasympathischer Neurone sowie von zahlreichen Neuronen des ZNS. Die zentral-neuronalen nAChR sind jedoch aus anderen Rezeptoruntereinheiten aufgebaut und unterscheiden sich pharmakologisch von denen der neuromuskulären Endplatte. Sie werden nur schwach bis gar nicht von Muskelrelaxanzien blockiert (Sakmann, 1992; Zafirova and Dalton, 2018).

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien können nicht von dem Enzym Cholinesterase abgebaut werden. Die Muskelerregbarkeit tritt erst nach Abtransport der Substanz über die Lymphe und Blut wieder ein, bis ein ausreichender Konzentrationsgradient zwischen Muskelrelaxans und ACh zugunsten von ACh vorliegt. Die Wirkung kann außerdem schneller durch Antagonisierung beendet werden, indem die Konzentration des ACh erhöht und das Muskelrelaxans vom Rezeptor verdrängt wird. Die Indikation für die Gabe von carbamylierenden Inhibitoren (Acetylcholinesteraseinhibitoren) sind dabei vielfältig und kommen nicht nur in der Anästhesie zum Einsatz. So sind Cholinesteraseinhibitoren sowohl zur Behandlung von Magen-Darm- als auch Blasenatonien, des Galukoms, Myasthenia gravis und der Alzheimer-Demenz zugelassen. In der Anästhesie kommen sie überwiegend zur Decurarisation nach nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien zum Einsatz. Die Nebenwirkungen werden aus den Angriffspunkten des Acetylcholins bzw. der Acetylcholinrezeptoraktivierung abgeleitet und sind zusammengefasst Bradykardien und Blutdruckabfall, die Provokation eines Asthmaanfalls, . (Südhof et al., 2012; Cook and Simons, 2020).

### 1.3.1 Monitoring der Neuromuskulären Blockade

Die Erholung der neuromuskulären Blockade wird teilweise immer noch anhand klinischer Parameter ermittelt. Der Patient gilt dabei als extubationsfähig, wenn er nach Aufforderung Folgendes umsetzen kann: Mindestens ein Anheben des Kopfes über fünf Sekunden, das Öffnen der Augen, das Herausstrecken der Zunge oder ein Händedruck. In der bereits im Abschnitt 1.1 kurz erwähnten Studie von Eikermann

(Eikermann et al., 2003) konnte die fehlende Objektivität dieser klinischen Tests nachgewiesen werden und wird im späteren Verlauf noch genauer erläutert.

Zur objektiveren und spezifischeren Beurteilung erfolgt eine apparative Überwachung des Relaxationsgrades mithilfe eines peripheren Nervenstimulators. Das Prinzip basiert darauf, gezielt einen peripheren Nerv elektrisch zu stimulieren (Depolarisation der Nervenzellmembran) und die folgende Muskelantwort (neuromuskuläre Erregungsübertragung) zu messen. Die Muskelantwort kann visuell und taktil (qualitativ), als auch technisch-apparativ (quantitativ) beurteilt werden. Dabei ist die taktile Methode zur Messung der Reizantwort der visuellen Methode überlegen und gilt zur intraoperativen Steuerung der Relaxationstiefe als ausreichend. Zur genauen Beurteilung der Erholungsphase ist jedoch das taktile Auflösungsvermögen nicht genau genug, da die Reizantworten als gleich stark empfunden und nicht mehr differenziert werden können (Eikermann et al., 2003; Hemmerling et al., 2000; Plaud et al. 2001). Daher wird die Reizantwort bevorzugt durch Akzeleromyographie gemessen.

Die Akzeleromyographie ist ein Verfahren, bei der die Beschleunigungsbewegung über einen Sensor am Muskel, in Form von vordefinierten Stimulationsmustern, gemessen, verglichen, verrechnet und in einem quantitativen relativen Wert (Prozent) angezeigt wird. Für die Stimulation des Nerven werden 2 EKG-Elektroden oder 2 Gelelektroden auf die Haut über den Verlauf des zu stimulierenden Nerven geklebt. Als Stimulationsort wurden in dieser Studie der auch im klinischen Alltag standardmäßig gemessene Nervus (N.) ulnaris und zeitgleich der N. facialis verwendet (Abb. 2 und 3). Der N. ulnaris innerviert am Daumen nur den Musculus (M.) adductor pollicis (Schünke et al., 2011, p. 368), die anderen Muskeln des Daumenballens werden vom N. medianus innerviert, sodass eine isolierte und gezielte Nerven- als auch Muskelantwort provoziert werden kann. Der N. ulnaris verläuft parallel zur Arteria (A.) ulnaris, medial der Sehne des M. flexor carpi ulnaris und ist somit im klinischen Alltag leicht zu identifizieren (Schünke et al., 2011, p. 368). Die Reizantwort wird akzeleromyographisch, durch einen am Daumen befestigten Bewegungssensor, gemessen

Der N. facialis dient als Alternative, wenn aus operationstechnischen Gründen der N. ulnaris nicht verwendet werden kann. Die Elektroden werden an der Wurzel des N. facialis positioniert. Dabei wird eine gedachte Hilfslinie zwischen Nasenrückenmitte und Tragus des Ohres gezogen. Die Elektroden werden nahe der Ohrmuschel



oberhalb und unterhalb dieser Linie positioniert (Abb. 3). Die Reizantwort wird am M. corrugator supercilii ebenfalls mittels Bewegungssensor gemessen.

Als verlässlichste Methode, eine adäquate Muskelantwort mittels Nervenstimulator zu provozieren, wird das Vierfachstimulationsmuster, auch „train of four“- (TOF) Reizung genannt, angewendet. Bei der TOF-Reizung werden vier elektrische Reize (Stromstärke in mA) mit einer Frequenz von 2 Hertz (Hz) und der Dauer von 200  $\mu$ s gesetzt und die vier Muskelantworten auf diese Stimuli, beispielsweise die Adduktion des Daumens, in Form der Ausschlaggeschwindigkeit gemessen. Das Gerät berechnet anschließend das Verhältnis, also den Quotienten aus der Amplitude der vierten Muskelantwort (T4) und der ersten Antwort (T1) und stellt dieses Ergebnis relativ (in Prozent) auf dem Display dar (TOF-Ratio T4/T1 in %). Entsprechende Messintervalle können eingestellt werden, um die Dynamik der Relaxationstiefe oder der neuromuskulären Erholung besser beurteilen zu können.

Die apparative und quantitative Messung ist einer rein visuellen oder taktilen Erhebung des Relaxationsstatus des Patienten deutlich überlegen, da sie dem Anästhesisten ermöglicht, den aktuellen Relaxationsgrad bei unkooperativen oder bewusstlosen Patienten zu beurteilen (Eikermann et al., 2003), den Wirkungsbeginn einer Relaxans für den optimalen Intubationszeitpunkt zu erfassen (Lee et al., 2009), intraoperativ nachlassende Relaxation rechtzeitig zu erkennen (Thilen et al., 2012), das Vorliegen eines Relaxansüberhangs am Narkoseende zu entdecken und den Erfolg einer Antagonisierung/Reversierung zu überprüfen (Lien and Kopman, 2014).

Als sichere Erholung der NMB und Prädiktor für sichere Extubationsbedingungen gilt ein TOF  $>0,9$  (Eikermann et al., 2003). Eine Re-Analyse der POPULAR-Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine sichere Ausleitung der AN bei einem TOF  $> 0,95$  das Risiko von PPC um weitere 3,5% reduziert (Blobner et al., 2020). Ohne quantitatives neuromuskuläres Monitoring zeigen Studien eine Inzidenz von PORC zwischen 22% und 30% (Butterly et al., 2010). Rückschließend auf die Datenlagen wird das quantitative Monitoring zur Vermeidung von PORC und daraus resultierenden PPC in vielen internationalen Leitlinien empfohlen. (Butterly et al., 2010; Eikermann et al., 2003; Kirmeier et al., 2019; Lien and Kopman, 2014).

### 1.3.2 Die pharmakologische und pathophysiologische Wirkung auf das Atemsystem und die Beeinträchtigung der pulmonalen Erholung

Im Folgenden werden die Atemregulation und ihre zugrundeliegenden Regulationsstrukturen kurz zusammengefasst und auf die Beeinträchtigung durch Medikamente in der Anästhesie eingegangen.

Aufgabe der Atemregulation ist die Aufrechterhaltung möglichst konstanter Gaspartialdruckwerte (Sauerstoff = ( $P_{O_2}$ ) und Kohlendioxid = ( $P_{CO_2}$ )), trotz schwankendem  $O_2$ -Verbrauch und  $CO_2$ -Produktion. Dies geschieht im Wesentlichen nach dem klassischen Prinzip eines Regelkreises, der aus zentraler Steuerungseinheit (Atemzentrum), Sensor (periphere und zentrale Chemorezeptoren, Mechanorezeptoren in der Lunge) und Effektor (Atemmuskulatur) besteht (Okada et al., 2009; Ossipov et al., 2010).

Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, werden zu Beginn der AN mehrere Medikamente in bestimmter Reihenfolge appliziert. Dabei beginnt die Einleitung, also der Beginn der Narkose bei noch wachem und ansprechbarem Patienten, mit der Applikation eines Opioids zur Analgesie, z.B. Fentanyl 0,2 - 0,3 mg als Bolus. Der Grund für den Beginn mit dem Analgetikum liegt in der längeren Dauer des Wirkeintritts und der sedierenden, angstlösenden und analgetischen Wirkung. Dem auf das Opioid folgenden Hypnotikum (Propofol) wird eine unerwünschte venenreizende Wirkung zugeschrieben, die durch das Analgetikum vermieden werden kann und dem Patienten einen schmerzhaften Reiz in der Einschlafphase erspart (Kotani et al., 2008).

Opioide wirken prä- und postsynaptisch an zentralen und peripheren Opioidrezeptoren (Opioidrezeptortypen  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) mit dem Ergebnis einer verminderten Schmerzleitung und -empfindung, zentraler Aktivierung absteigender antinozizeptiver Bahnen, veränderter Schmerzverarbeitung des limbischen Systems, sowie der Unterdrückung von nozizeptiven Impulsen im Rückenmark (Dellas, 2014, p. 221; Pergolizzi et al., 2017). Ferner befinden sich Opioidrezeptoren in zentralen atemregulatorischen Zentren, der Medulla oblongata (Böttinger-Komplex und Prä-Böttinger-Komplex, zusammengefasst als dorsal respiratorische Gruppe, DRG) und im peripher gelegenen Glomus caroticus. Der Prä-Böttinger-Komplex stimuliert die Rhythmogenese der Atmung und wird durch Opioide gehemmt (Ossipov et al., 2010; Pergolizzi et al., 2017). Entsprechend kommt es zur Hemmung des Atemzentrums oder je nach Dosierung des Medikamentes zum Ausfall der Atmung mit resultierendem Anstieg des Kohlenstoffdioxidgehaltes im Blut. Ein Anstieg des arteriellen

Kohlendioxidpartialwertes ( $P_{CO_2}$ ) zeigt also eine Abnahme der alveolären Ventilation (Hypoventilation) an, die einen direkten Einfluss auf den pH-Wert des Blutes hat. Dieser spielt für die Steuerung der Ventilation eine wesentliche Rolle. Normalerweise führt bereits ein mäßiger  $CO_2$ -Anstieg im Blut, der über Rückkopplungsmechanismen der Chemosensoren zu erhöhter Atemfrequenz führt, zu einem Gefühl der Atemnot. Der  $P_{CO_2}$  wird im Blut von peripheren und zentralen chemosensiblen Arealen (Glomus caroticus, Nucleus retrotrapezoideus) gemessen (Nattie and Li, 2012; Guyenet et al., 2019). Der Glomus caroticus liegt peripher in der Bifurkation der A. carotis communis beidseits. Es ist ein kleines, sehr gut durchblutetes Organ, das über afferente Fasern des N. glossopharyngeus Informationen über den peripheren Sauerstoffpartialdruck ( $P_{O_2}$ ) an den Nucleus tractus solitarius und von dort weiter an den Böttinger- und Prä-Böttinger-Komplex leitet (Ossipov et al., 2010; Pergolizzi et al., 2017; Nattie and Li, 2012; Guyenet et al., 2019). Die Opioidgabe interagiert durch Expression oben genannter Rezeptoren, am Glomus caroticus, wodurch es zur Abschwächung des Hyperkapniesignals auf die DRG kommt (Brenner, 2014, p. 353+354; Pergolizzi et al., 2017; Nattie and Li, 2012; Guyenet et al., 2019).

Das im Anschluss an das Schmerzmittel applizierte Hypnotikum führt innerhalb weniger Sekunden zum Bewusstseinsverlust des Patienten. Das Wirkprofil aller Injektionsnarkotika ist auf ihre stark lipophilen Eigenschaften und die gute Durchblutung des ZNS zurückzuführen, wodurch sie schnell ihren Wirkort erreichen. Anschließend erfolgt die Umverteilung aus dem Blut in andere Körperkompartimente wie die Muskulatur und das Fettgewebe, weshalb die narkotische Wirkung in wenigen Minuten wieder nachlässt (Ossipov et al., 2010; Pergolizzi et al., 2017). Propofol wird aufgrund seiner guten Steuerbarkeit am häufigsten für die AN verwendet, außerdem erlaubt es die Gabe repetitiver Dosen oder eine kontinuierliche Infusion via Perfusor. Der genaue Wirkmechanismus ist nach derzeitigem Wissensstand nicht beweisend geklärt. Jedoch wird eine Verstärkung der inhibitorischen Wirkung des  $GABA_A$ -Rezeptors diskutiert, welche die zentral dämpfende Wirkung der Substanzen erklären würde (Ossipov et al., 2010; Pergolizzi et al., 2017). Ebenfalls wäre die Interaktion mit dem Atmungssystem und die rasch eintretende Atemdepression nach Applikation plausibel. In tierexperimentellen physiologischen Studien sind zentrale chemosensible Neurone im Bereich des Nucleus retrotrapezoideus untersucht worden. Diese Neurone projizieren auf die rhythmisch aktiven Zentren der DRG. Nach Ausschaltung der peripheren chemosensorischen Zuflüsse (Glomus caroticus), bleibt die

Chemosensibilität dieser Areale erhalten. Inaktivierung der zentralen chemosensiblen Neurone im Nucleus retrotrapezoideus führt jedoch während der Anästhesie zu massiver Hypoventilation bis hin zum Atemstillstand (Dellas, 2014; Nattie and Li, 2012). Im Experiment konnte die stark hemmende Wirkung von GABA-Agonisten auf die CO<sub>2</sub> Antwort des Nucleus retrotrapezoideus nachgewiesen werden, was Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus der Injektionsnarkotika erlaubt.

Diese starke Einflussnahme auf die Atmung des Patienten macht eine Beatmung durch den Anästhesisten unausweichlich, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung zu gewährleisten. Normalerweise vergrößert sich in der Inspirationsphase die Lungenoberfläche durch den sich weitenden Thorax und somit auch das Lungeninnenvolumen. Dadurch sinkt der Alveolardruck unter den atmosphärischen Druck und der Pulmonaldruck wird negativ. Als Pulmonaldruck wird die Druckdifferenz zwischen Alveolarraum und Atmosphäre bezeichnet (Brenner, 2014, p. 310; Feldmann and Del Negro, 2006; Richter and Spyer, 2001). Durch die entstandene Druckdifferenz strömt Luft in die Lunge. Die für die Inspiration erforderliche Vergrößerung des Thoraxvolumens kann durch die Senkung des Zwerchfells oder durch Anhebung des Rippengürtels erfolgen, wobei beide Prozesse beim nicht beatmeten Patienten zusammenwirken. Der wichtigste Atemmuskel ist hierbei das Zwerchfell (Brenner, 2014, p. 310+311; Feldmann and Del Negro, 2006; Richter and Spyer, 2001).

In der Expirationsphase entspannt die Atemmuskulatur, die elastischen Kräfte der Lunge verkleinern das Alveolarvolumen, der Pulmonaldruck wird positiv und Luft strömt aus der Lunge aus (Brenner, 2014, p. 310, Feldmann and Del Negro, 2006; Richter and Spyer, 2001).

Für die Beatmung und die endotracheale Intubation, müssen die Stimmlippen des Patienten geöffnet sein, um Traumata zu vermeiden. Die Relaxierung der quergestreiften Muskulatur, die den Schluss der Stimmlippen ermöglicht, erfolgt über die Gabe eines Muskelrelaxans und führt zur gewünschten Öffnung der Stimmlippen. Der genaue Wirkmechanismus von Muskelrelaxantien ist in Abschnitt 1.2 genauer erläutert. Nach dem Wirkeintritt, der mittels TOF-Messung überprüft wird, kann eine Intubation und Sicherung der Atemwege mit anschließender maschineller Beatmung erfolgen. Das insufflierte Gasgemisch ist dabei den Teilkomponenten der Atemluft (Stickstoff, Sauerstoff, Wasser in Form von Wasserdampf) angepasst. Es wird erwärmt und angefeuchtet. Außerdem wird ein Inhalationsnarkotikum beigefügt, um die

eingeleitete Narkose aufrecht zu erhalten. Die Insufflation des Atemgases erfolgt unter kontrollierten Bedingungen innerhalb definierter Druckintervalle, um optimale lungenprotektive Atemzugvolumina zu gewährleisten.

Zusammenfassend werden also durch eine Anästhesie die atemregulatorischen Zentren (Medulla oblongata), die rückkoppelnden Stellmechanismen (Glomus caroticus, Nucleus retrotrapezoideus) und die gesamte Atemmuskulatur (Zwerchfell, Mm. intercostales externi, Mm. scaleni) gehemmt oder zeitweise ausgeschaltet.

Die Folge dieser hochgradigen medikamentösen Intervention auf neuronaler und funktionaler Ebene der Atemregulation, kann das Auftreten von „Postoperativen Pulmonalen Komplikationen“ (PPC) nach Anästhesie begünstigen und verstärken. Die Literatur fasst unter PPC einen sehr breiten und heterogenen Komplex an Komplikationen zusammen, nämlich alle das Atmungssystem nach Anästhesie und Chirurgie betreffenden negativen Ereignisse (Miskovic and Lumb, 2017). Deshalb erstellte die europäische Arbeitsgruppe 2015 „European Perioperative Clinical Outcome definitions“ (EPCO) eine einheitliche Definition von PPC. Diese definiert PPC durch Atemwegsinfektionen, postoperative Ateminsuffizienz (Postoperativer  $PaO_2 < 60$  mmHg), Pleuraergüsse, Atelektasen, Pneumothorax, Bronchospasmus, Aspirationspneumonie, Pneumonie, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) und Tracheobronchitis. Dabei ist die postoperative Ateminsuffizienz die weit häufigste PPC (im Folgenden auch unter PPC, PORC, NMB).

Beeinträchtigungen der Atemphysiologie treten, aufgrund der o. g. Interventionen, nachweislich schon nach Bewusstseinsverlust des Patienten ein. Der Atemantrieb ist gehemmt, das Atemminutenvolumen reduziert und die kompensatorische Atemantwort auf Hyperkapnie verzögert. Veränderungen der Atemmuskulatur reduzieren die funktionelle Residualkapazität. Die Gabe eines Muskelrelaxans führt bei drei Viertel der Patienten zu Atelektasen (Belüftungsdefizit eines oder mehrerer Lungenabschnitte, bei der es zu einer kompletten oder nur teilweise vorhandenen Minderbelüftung kommt) belüfteter Lungenabschnitte und zu reduziertem Lungenvolumen, unabhängig von der Lagerung des Patienten (Peroni and Boner, 2000). Ursache ist die maschinelle Überdruckbeatmung, die das Lungengewebe komprimiert und die funktionelle Residualkapazität sowie die kardiale Auswurfleistung durch Kompression der blutrückführenden Lungengefäße reduziert (Miskovic and Lumb, 2017).

## Externe Risikofaktoren für PPC

Ergänzend zu den erläuterten narkosespezifischen Ursachen, kommen externe Risikofaktoren hinzu, die Einfluss auf die pulmonale Erholung haben. Miskovic und Lumb fassen hier in ihrer Studie modifizierbare Risikofaktoren (RF) und nicht modifizierbare RF zusammen.

Zu den nicht modifizierbaren RF zählen:

- Alter > 65 Jahre.
- Art des chirurgischen Eingriffs: Eingriffe, die eine Unterbauchlaparotomie nötig machen, erhöhen bis zu 15-fach das Risiko von PPC. Notfalleingriffe vs. elektive Operationen haben ein Risikoverhältnis von 6:1.

Zu den modifizierbaren RF zählen:

- Co-Morbidität: ASA > II, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), chron. Lebererkrankungen.
- Nikotinkonsum: Die Anzahl an „pack-years“ (Anzahl an gerauchten Packungen Zigaretten pro Tag auf ein Jahr gerechnet) verhält sich proportional zur Auftretenswahrscheinlichkeit von PPC.
- Anämie: Durchführung einer Operation bei einem Ausgangshämoglobinwert < 10 mg/ dl erhöht das Risiko um das Dreifache.
- Allgemeinanästhesie: AN hat ein höheres Risiko im Vergleich zur Regionalanästhesie.
- Intraoperative Beatmung: Lungenprotektive Beatmung in Form von angepassten Tidalvolumen (VT) 6-8 ml<sup>-1</sup>/kg/ideales Körpergewicht, PEEP ≤ 2 H<sub>2</sub>H, reduziert das Auftreten negativer pulmonaler Ereignisse.
- Postoperative CPAP (Continuous Positiv Airway Pressure)-Beatmung: Studien zeigen Vorteile in postoperativer CPAP-Beatmung im Aufwachraum, bei adipösen Patienten nach Abdominalchirurgie.
- Magensonde: Die perioperative Applikation einer Magensonde erhöht das PPC-Risiko um das fünf bis acht fache.
- Neuromuskuläre Blockade: Die Muskelrelaxanzien-Gabe ist assoziiert mit PORC, einem Sauerstoffsättigungsabfall nach der Extubation und einer notwendigen Reintubation postoperativ.

Ziel des Anästhesiologen muss es somit sein, prä- und intraoperativ modifizierbare Risikofaktoren zu optimieren. Für eine verlässliche präoperative Risikostratifizierung für PPC gibt es bisher einzelne Instrumente, wie z.B. Scoring Systeme. Vielen mangelt es an klinischer Praktikabilität. Als Beispiel für einen gut validierten Test ist der Canet-Score zu nennen. In einer Studie mit 2464 Patienten konnten sieben Parameter als Prädiktoren für PPC identifiziert werden. Die Inzidenz unter diesem PPC-Screening ergab 5%. Als Prädiktoren werden Alter, präoperativ erniedrigte arterielle Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>), respiratorische Infekte in den letzten 30 Tagen vor dem operativen Eingriff, präoperativer Hämoglobinwert, Art der Operation, Länge der Operation, Elektiv- oder Notfalloperation bestimmt. Diese fließen in einen Punktescore ein, der den Patienten einem von drei Risikoprofilen zuteilt. Die Komplexität der Testung macht den Canet-Score im klinischen Alltag allerdings eher unpraktikabel. (Canet et al., 2010; Miskovic und Lumb., 2017.)

#### 1.4 Die aktuelle Problematik

Die hohe Inzidenz unerwünschter pulmonaler Ereignisse (5-23%) nach AN hat diese Problematik zu einem intensiv beforschten Thema gemacht. Basierend auf den Daten der verfügbaren Literatur hat die NMB durch Muskelrelaxantien von allen einwirkenden negativen Einflüssen auf die pulmonale Erholung und Komplikationen die größte Auswirkung und stellt sich als unabhängiger Risikofaktor dar. (Butterly et al., 2010; Kirmeier et al., 2019; McLean et al., 2015; Thilen et al., 2012). Dies ist bereits seit langem bekannt und entsprechend wurde der präventive Fokus auf die Erholung der Muskulatur und deren quantitative Messung gelegt. Mithilfe der Relaxometrie ging man davon aus, dass diese bei einer quantitativ erwiesenen Erholung der Muskulatur, die pulmonale Funktion miteinschließt. Die Studien zum neuromuskulären Monitoring zeigen jedoch deutliche Unterschiede in der Ansprechbarkeit und den Erholungszeiten der einzelnen Muskelgruppen auf die Muskelrelaxanzien (Hemmerling et al., 2000). Hemmerling et al. untersuchten an 20 Probanden die Muskelantwort von Zwerchfell, M. adductor pollicis (AP), M. corrugator supercilii (CS), M. orbicularis oculi (OO) und der Larynxmuskulatur in Bezug auf den Wirkeintritt, die Wirkdauer und die Erholungsrate nach der Gabe von Muskelrelaxantien. Die Ergebnisse zeigen die schlechte Vergleichbarkeit zwischen dem M. corrugator supercilii, dem Zwerchfell und der Kehlkopfmuskulatur. Der CS zeigt eine wesentlich kürzere Latenz bis zum Wirkeintritt und auf die Blockadedauer im Vergleich zum Zwerchfell und ist als Referenz für die pulmonale Erholung somit zu unspezifisch.

Plaud et al. beschrieben in ihrer Studie ebenfalls eine deutlich schwächere und kürzere NMB des CS im Vergleich zum AP (Plaud et al., 2001).

Die klinische Auswirkung dieser Unterschiede konstatieren Thilen et al. in ihrer Studie zu „Neuromuskuläres Monitoring und postoperative persistierende muskuläre Paralyse“. Die beschriebene „Resistenz“ in Form von schwächerem Ansprechen und kürzerer Dauer der NMB der Augenmuskulatur im Vergleich zum AP zeigt sich klinisch in einem fünffach erhöhten Risiko für einen Relaxansüberhang bei Patienten mit Monitoring der Augenmuskulatur. Ein Fazit ist, den Musculus adductor pollicis als sensitivere Referenz für die Erholung der NMB zu nutzen. Trotzdem bleibt die Inzidenz von PPC signifikant erhöht (Thilen et al., 2012).

Kirov et al. präsentieren teils widersprüchliche Daten. In einer kleinen prospektiven Studie an Zehn gesunden Probanden (ASA I-II) verglichen sie die TOF-Antwort von CS und AP mit der abdominellen Muskulatur (M. rectus abdominis). Die Daten bestätigten den Unterschied einer späteren TOF-Antwort des AP gegen CS, demonstrierten aber eine höhere Assoziation zwischen CS und abdominellen Muskeln in der Erholung (Kirov et al., 2007).

Aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit der TOF-Messung in Bezug auf die pulmonale Erholung, wurde die Spirometrie als ergänzende Methodik diskutiert. Wie bereits in Abschnitt 1.3.2 vorweggenommen, untersuchten Eikermann et al., 2003 an zwölf freiwilligen wachen Patienten die Auswirkung steigender Dosen Muskelrelaxans (Rocuronium® 0,01 mg/kg/KG/min<sup>-1</sup>) auf die Lungen- und Muskelfunktion. Abnehmende quantitative TOF-Werte (max. NMB mit TOF-Ratio 0,5 ± 0,16) verhielten sich proportional zur Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> 75 ± 19%, FVC 78 ± 14%). Schluckbeschwerden äußerten acht von zwölf Probanden. Das Heben des Kopfes über fünf Sekunden war hingegen bei elf Probanden möglich. In der Erholungsphase persistierte eine reduzierte FEV<sub>1</sub> bis zu einer TOF 0,9 (Eikermann et al., 2003).

In einer Folgestudie zeigten Eikermann et al. erneut die Assoziation zwischen FVC, FEV<sub>1</sub> und der Lungenfunktion an sechs wachen männlichen gesunden Probanden nach Gabe von Rocuronium 0,01 mg/kg/KG. Bei max. NMB (TOF-Ratio 0,5) zeigte sich ein signifikanter Abfall der FEV<sub>1</sub> auf 70% und der FVC auf 89% der Ausgangswerte (Eikermann et al., 2005).

In einer klinischen Studie an 130 Patienten, die sich viszeralchirurgischen Eingriffen unterzogen, untersuchten Eikermann et al. die klinische Evidenz im Zusammenhang mit NMB und der Obstruktion der oberen Atemwege. Die Inzidenz postoperativer



oberer Atemwegsobstruktion stieg dabei signifikant um 20%. Damit erwies sich Spirometrie als sensitiver Parameter für die Erfassung der pulmonalen Erholung (Eikermann et al., 2006).

McLean et al, 2015 assoziierten die Gabe höherer Dosen Muskelrelaxans mit erhöhtem Risiko von postoperativen pulmonalen Komplikationen (McLean et al., 2015, p. 1201).

Die 2019 veröffentlichte POPULAR-Studie, eine Europaweite multizentrische prospektive Observationsstudie mit 22.803 Patienten von Kirmeier et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen einmaliger Relaxansgabe und PPC sowie eine mangelnde Risikoreduktion durch neuromuskuläres Monitoring und überraschenderweise ebenfalls durch (Antagonisierung mittels Neostigmin) Reversierung mittels Sugammadex. (Kirmeier et al., 2019, p. 1).

In der „Berliner Studie“ (Lachmann et al., 2019 Perioperatively Acquired Weakness) wurde die „perioperativ erworbene Muskelschwäche“ anhand der Muskelkraft und Lungenfunktion an 89 Patienten  $\geq 65$  Jahre signifikant nachgewiesen. Die Muskelkraft wurde mit der Griffkraft der Handmuskulatur gemessen, die Lungenfunktion spirometrisch anhand des forcierten expiratorischen Volumens ( $FEV_1$ ) und der forcierten Vitalkapazität (FVC). Bereits am ersten postoperativen Tag konnte ein signifikantes Defizit der Muskelkraft um 16,4% des Ausgangswertes und eine reduzierte Lungenfunktion (FVC 13,1%,  $FEV_1$  12,6% der Ausgangswerte) durch NMB belegt werden.

Die klinischen Auswirkungen dieser Komplikationen sind enorm. Folgen von PPC sind längere Hospitalisierung (13-17 Tage), höhere Kosten durch verlängerte Überwachungszeiten und eine längere Verweildauer auf der Intensivstation (Butterly et al., 2010), erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität (14-30%) und eine reduzierte Lebensqualität, z.B. eingeschränkte Mobilität durch Sarkopenie (Eikermann et al., 2006; Kirmeier et al., 2019; Miskovic und Lumb, 2017; Lachmann et al., 2019).

Der Erhalt, bzw. die adäquate postoperative Wiederherstellung der Lungenfunktion erweisen sich daher als Schlüsselfaktor für das Vermeiden von postoperativen pulmonalen Komplikationen. Die aufgeführten intensiven und großen Studien zeigen Evidenz für eine Korrelation zwischen NMB und dem Auftreten von PPC. Die Datenlage zum postoperativen pulmonalen Status nach AN innerhalb der Aufwachphase bis zum Aufwachraum und spezifischen Prädiktoren auf PPC ist hierbei allerdings unzureichend.

### 1.5 Die resultierende Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten prospektiven Observationsstudie war es, einen Zusammenhang zwischen der in der Akzeleromyografie gemessenen Erholung der Muskelkraft (TOF-Ratio  $\geq 0,95$  gemessen an M. corrugator supercilii und M. adductor pollicis) und dem Auftreten von postoperativen pulmonalen Komplikationen (Lungenfunktion) zu untersuchen.

Wir hypothesierten hierbei eine Verschlechterung postoperativer pulmonaler Parameter trotz vollständiger Erholung in der Akzeleromyografie.

Die primären Endpunkte der Untersuchung waren hierbei die postoperative FVC und FEV1, gemessen nach der Verlegung in den Aufwachraum. Der Patient wurde 30 Minuten nach Extubation erneut visitiert und auf volle Orientierung zu Ort, Zeit, Situation und Person untersucht. Nach erneutem Einverständnis des Patienten erfolgte die Oberkörperhochlagerung mit ca. 40°. Anschließend wurden drei unter Anleitung korrekt durchgeführte Atemmanöver spirometrisch erfasst. Die Bestwerte der FVC und FEV1 wurden als postoperative Parameter erfasst.

Bei einer quantitativ bestimmten Erholung der NMB mittels TOF-Ratio ist von einer Wiederherstellung der neuromuskulären Übertragung auszugehen. Das Ausmaß der NMB, induziert durch Rocuronium®, wird bei der Akzeleromyografie am CS besser abgebildet als am AP (Kirov et al., 2007). Trotzdem wurden in der Studie der TOF über beiden Muskelgruppen erfasst: Eine TOF-Ratio  $\geq 0,95$  an beiden Muskelgruppen sollte hierbei einen Einfluss des Muskelrelaxans auf die postoperative pulmonale Funktion unwahrscheinlich machen.

Weitere unerwünschte Einflussfaktoren oder Verzerrungen (Bias), wie eine atemdepressive Wirkung von Opiaten, sollten durch die additive Anwendung von Regionalanästhesie (RA) minimiert werden. Ebenfalls wurden weitere zentral wirkende Medikamente, wie z. B.  $\alpha$ -Rezeptorblocker, wenn möglich vermieden. Des Weiteren wurden nur Patienten mit Eingriffen an der unteren Extremität in die Studie eingeschlossen, um einen Einfluss unterschiedlicher operativer Interventionen gering zu halten.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In diese klinische prospektive Observationsstudie wurden 35 Patienten der ASA Klassen I-III mit elektiver Hüft- oder Knie-Totalendoprothesenoperation (TEP) eingeschlossen. Ziel war, ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu bilden, das sich sowohl einem elektiven und standardisierten Operations- als auch Anästhesieverfahren unterzieht.

Die Einschlusskriterien für die Studie waren: Einwilligungsfähige Patienten, Patientenalter 18-85 Jahre, Patienten der ASA-Klassifikation I-III, elektiver orthopädischer Eingriff (Knie- oder Hüft-TEP).

Die Ausschlusskriterien waren: Leber- oder/und Niereninsuffizienz (Elimination der Muskelrelaxans Rocuronium renal 30 % und hepatisch 70 %), schwerer-gradige Lungenerkrankung (COPD  $\geq$  Grad 2 Tiffeneau-Index,  $FEV_1/VC \leq 70\%$ ), neuromuskuläre Erkrankungen, Vorerkrankungen mit operativer Intervention im Kehlkopf oder Thoraxbereich in der Anamnese sowie das Vorhandensein eines Herzschrittmachers.

Studienrelevante Endpunkte waren: Veränderungen der pulmonalen Funktionstests (FVC und  $FEV_1$ ) nach AN im Vergleich zu den Werten vor AN, intraoperative NMB-Tiefe-Bestimmung anhand der durchschnittlichen TOF-Ratio des AP und CS, neuromuskuläre Erholung nach definierter TOF-Ratio von AP und CS.

#### 2.1.1 Einschluss der Patienten, Erfassung der präoperativen Patientendaten und Bestimmung der pulmonalen Funktion

Nach Genehmigung der Studie durch das Ethikkomitee der Universität Bonn, Biomedizinisches Zentrum (BMZ), Sigmund–Freud–Straße 25, 53127 Bonn (Nummer: 367/17, Vorsitzender Prof. Dr. K. Racké) wurden passende Patienten prospektiv, im Zeitraum von März 2018 bis Februar 2019, an der Universität Bonn von den orthopädischen Stationen Pauwels I + II und Hoffa eingeschlossen. Die Studie wurde vor Rekrutierung der ersten Patienten im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS – ID: DRKS00014305) registriert. Die Information und Aufklärung über die Studie mit anschließender schriftlicher Patienteneinverständniserklärung, erfolgte in den Stationszimmern der Fachabteilung, mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff. Die Informationen über Vorerkrankungen und mögliche o.g. Ausschlusskriterien wurden

anamnestisch im Patientengespräch oder aus der in Papierform vorliegenden, Patientenakte eruiert. Die sensiblen Patientendaten wurden entsprechend nach der gültigen Datenschutz-Grundverordnung von 2018 behandelt. Nach detaillierter Aufklärung erfolgte anschließend die Erfassung des präoperativen pulmonalen Status mittels Spirometer (in2itive spirometer 6300, Vitalograph micro, Vitalograph Hamburg, Deutschland). Dazu wurde das Gerät kalibriert, indem Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht eingespeichert wurden. Anschließend wurden drei korrekt ausgeführte Atemmanöver, wie im Folgenden erklärt und aufgezeichnet. Der beste der drei Messwerte wurde für die endgültige Auswertung verwendet. Folgende Lungenvolumina wurden ermittelt.

*Forcierte Vitalkapazität (FVC):* Entspricht dem Volumen, das nach max. Inspiration, innerhalb von einer Sekunde, max. ausgeatmet werden kann. In der Norm sollten 80 % der Vitalkapazität (VC = Summe aus Atemzugvolumen und in- und expiratorischen Reservevolumina) in einer Sekunde ausgeatmet werden können. Dieses Manöver wird auch Tiffeneau-Test genannt (Deetjen and Alzheimer, 2005).

*FEV<sub>1</sub>:* Das forcierte expiratorische Volumen oder Einsekundenkapazität genannt, ergibt sich aus 80% von FVC (Deetjen and Alzheimer, 2005).

Liegen FEV<sub>1</sub>/VC unter 70%, spricht dies für einen erhöhten Atemwegswiderstand.

Die Ausführung erfolgte in Oberkörperhochlagerung zwischen ca. 40° im Bett, liegend oder sitzend, mit der Intention, die präoperativen den postoperativen Bedingungen möglichst anzupassen. Die Werte wurden patientenspezifisch für den weiteren Verlauf protokolliert.

### Spirometrie und Lungenvolumina

Bei der Bestimmung der Lungenfunktion werden spezifische Lungenvolumina als Messgrößen verwendet. Gasvolumina sind jedoch druckabhängig und temperaturabhängig ( $P \times V = n \times R \times T$ , Boyle-Mariotte-Gesetz). Außerdem sind die Gasanteile der atmosphärischen Luft und die der Alveolarluft unterschiedlich. Daher ist es für die Vergleichbarkeit der Werte wichtig zu wissen, für welche Bedingungen sie angegeben werden. Wird ein bestimmtes Lungenvolumen in ein Atemmessgerät (Spirometer) geatmet, das sich bei Raumtemperatur befindet, so wird das im Spirometer gemessene Volumen kleiner sein, als es tatsächlich in der Lunge war, da die Raumtemperatur meist niedriger ist als die Körpertemperatur von 37 °C. Außerdem

beeinflusst die in der Luft gelöste Wasserdampfmenge das ausgeatmete Volumen, weil der Wasserdampfdruck aus der Umgebungsluft niedriger ist als in der Lunge (100 % Sättigung) und die gelöste Wasserdampfmenge zudem temperaturabhängig ist. Deshalb ist bei den Gasvolumina zu berücksichtigen für welchen Druck, für welche Temperatur und für welche Wasserdampfsättigung man sie angibt (Brenner, 2014, p. 309, George and Hlastala; 2011).

Die hier in den folgenden aufgeführten Messungen angegebenen Ergebnisse der Spirometrie wurden unter „ambient temperature pressure saturated“-Bedingungen (ATPS) durchgeführt. Die ATPS-Bedingungen entsprechen dabei der Situation in der Messapparatur (hier Spirometer), also dem aktuell herrschenden Luftdruck und einer 100% Wasserdampfsättigung (im Spirometer) durch die Ausatemluft (Brenner, 2014, p. 309, George and Hlastala; 2011). Normalerweise werden zur Diagnostik von Lungenerkrankungen, die im Körper herrschende Situation, also „body temperature pressure saturated“-Bedingungen (BTPS) gemessen, um realistische Messwerte zu erhalten, die mit statistisch ermittelten Normwerten, verglichen werden können. Diese unterschiedlichen Bedingungen (ATPS und BTPS) können mittels eines Umrechnungsfaktors ineinander umgerechnet werden. Die hier präoperativ unter ATPS-Bedingungen bestimmten Messwerte wurden mit postoperativen, ebenfalls nach ATPS-Bedingungen bestimmten Werten verglichen und ins Verhältnis (Quotient) gesetzt. Da es sich also nicht um Absolutwerte handelt, die in Bezug zu unabhängigen Werten gebracht werden müssen, entfällt die Umrechnung.

### 2.1.2 Die perioperative „train of four“ – Messung

Nach Eintreffen des Patienten in der Einleitung, wurde die schriftliche Einwilligungserklärung, die Identität des Patienten, die Eingriffsart und die Seitenangabe des Eingriffs, die Nüchternheit und mögliche Allergien vermerkt. Die Vitalparameter wurden nach Standard der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin, wie in Abschnitt 1.1. beschrieben, abgeleitet und überwacht. Die o. g. Medikamente wurden nach idealem Körpergewicht vorbereitet. Parallel dazu wurden die für die Relaxometrie benötigten Elektroden, wie in Abschnitt 1.3.1 beschrieben, sachgemäß befestigt. Für die TOF-Messung des AP wurde ein Fingersensor (IDmed, Marseille, Frankreich) zwischen Daumen und Zeigefinger angebracht und zwei Elektroden im Verlauf des N. Ulnaris proximal des Handgelenks befestigt (siehe Abb.2). Für die TOF Messung des CS wurde ein Beschleunigungssensor (IDmed,

Marseille, Frankreich) am medialen Ende der Augenbraue mit einem speziellen Klebepatch angebracht und die dazugehörigen Elektroden temporal oberhalb und unterhalb der Augenlinie angeklebt (siehe Abb.3) und die Sensoren (Hersteller: IDmed, Marseille, Frankreich) an entsprechender anatomischer Idealposition, ebenfalls wie in Abschnitt 1.3.1 beschrieben, angebracht (siehe Abbildung 2 und 3).



Abbildung 2: Positionierung der Elektroden und des Beschleunigungssensors für die Messung der Reizantwort des M. adductor pollicis



Abbildung 3: Positionierung der Elektroden und des Beschleunigungssensors für die Messung der Reizantwort des M. corrugator supercilii

Die beiden Relaxometer wurden für die beginnende AN konfiguriert, die Stimulationsmuster blieben aber bis zum Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit des Patienten inaktiviert. Bei den zur neuromuskulären Überwachung verwendeten Geräten handelte es sich um Relaxometer der Firma IDmed (IDmed, Marseille, Frankreich, Version 1.7 revB GE - ID, Aktualisierungsdatum 24.05.2017). Die beiden Relaxometer wurden jeweils über ein optisches Kabel über eine USB-Schnittstelle mit einem Laptop (Lenovo ideapad 320, Windows 10, 64-Bit-Betriebssystem) verbunden. Das verwendete Programm „TOFscan Reader“ (Version V2, Aktualisierungsdatum vom 05.01.2018) zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Messwerte wurde vom Hersteller IDmed zur Verfügung gestellt und gestartet. Die Relaxometer wurden von der Software über die USB-Schnittstellen erkannt und angesteuert. Alle für die Studie verwendeten Software- und Hardwarekomponenten waren originale Herstellerkomponenten.

Die AN wurde nun stets, wie in 1.1. erläutert, durchgeführt. Nach Gabe des Opioids und dem Einhalten einer kurzen Wartezeit bis zum Wirkungseintritt, wurde anschließend der Bewusstseinsverlust durch das Hypnotikum eingeleitet. Sobald dieser erreicht und eine vorübergehende, sichere Maskenbeatmung des Patienten gewährleistet war, wurden vor Muskelrelaxansgabe für beide Messverfahren ein Referenzwert (Ref.) bestimmt. Dabei wurde der M. adductor pollicis mit 50 mA und der M. corrugator supercilii mit 30 mA stimuliert. Da noch keine NMB bestand, wurden auf diese Weise authentische Ausgangswerte festgelegt. An dieser Stelle sei angemerkt, dass auf eine „supramaximale Stimulation“, d.h. auf eine maximal mögliche Muskelantwort der TOF-Ratio, also 100% bei einer Stromstärke von „x“ mA, mit zusätzlich 20% der Stromstärke (X mA +20%), um stets eine maximale Muskelantwort zu provozieren, verzichtet wurde. Hier wurde dem Verbot einer supramaximalen Stimulation im Bereich der mimischen Muskulatur durch den Hersteller Folge geleistet. Nach erfolgreicher Referenzwertbestimmung wurden beide Geräte manuell auf das TOF-Stimulationsmuster in einem Intervall von einer Minute, bei gleichbleibender o.g. Reizstärke, programmiert. Zeitgleich erfolgte die Gabe von 0,3–0,5 mg/kg Rocuronium® nach mg/kg/KG, sodass eine NMB eingeleitet wurde und die AN fortgesetzt werden konnte.

Nach Messung der NMB (TOF-Ratio T4/T1 = 0) erfolgte die Intubation des Patienten mit Anschluss an das Narkosegerät. Eine lungenprotektive Ventilation wurde mit 6 – 8 ml/kg Atemzugvolumen und einem endexpiratorischen Kohlenstoffdioxidgehalt mit 35 - 40 mmHg umgesetzt. Die weitere AN wurde nach Klinikstandard mit Isofluran® und Remifentanyl® aufrechterhalten. Anschließend wurde nach Art des operativen Eingriffs unter Ultraschallkontrolle, eine Regionalanästhesie durchgeführt. Patienten, die sich einer Knie-TEP unterzogen, erhielten einen Adduktorenkanalblock mit 15 – 20 ml Ropivacaine 0,375 % (Block des rein sensiblen N. saphenus). Patienten mit der Indikation zur Hüft-TEP erhielten einen Fascia iliaca Block mit 30 - 40 ml Ropivacaine 0,375%. Ziel der RA war die Reduktion des intra- und postoperativen Opioidbedarfs, um den oben erwähnten, durch Opiode verursachten, Bias zu reduzieren. Nach entsprechender Freigabe erfolgte der Transfer in den Operationsaal und die Lagerung des Patienten. Überwachungstechnik und Studienapparaturen wurden auf Dislokation überprüft.

Perioperativ wurden folgende Patientenparameter und Medikamentengaben in Dosis und Applikationszeitpunkt auf einem separaten Studienverlaufsdokument erhoben:



Patientennummer, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Körpertemperatur, ASA-Klassifikation, Eingriffsart, Eingriffsdauer, Inhalationsnarkotikum, Opioidmenge falls nachappliziert, Muskelrelaxansmenge, Antagonisierung, wenn erfolgt (Tabelle 1).

Zusätzlich wurde minütlich eine TOF-Messung automatisiert durchgeführt. Dabei wurden Zeitpunkt der Messung (Uhrzeit), Stimulationsart (TOF), Stimulationsstärke (30 mA bei CS - Messung und 50 mA bei AP - Messung), Stimulationsdauer (200  $\mu$ s), Stimulationsfrequenz (2 Hz), alle Muskelantworten auf jeden der vier Reize pro Messung und der Quotient der vierten und ersten Messung (TOF-Ratio T4/T1 in %) angegeben. Perioperativ wurden die Tiefe der NMB und die Erholung aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten, bis beide Relaxometer eine adäquate Erholung der NMB durch TOF-Messungen  $\geq 0,95$  ergaben, anschließend wurde extubiert. Bei einer Reversierung mit Sugammadex, wurde diese mit Applikationszeitpunkt und Applikationsmenge notiert.

Alle Messungen wurden mithilfe der Computersoftware in einer Exceltabelle aufgezeichnet. Pro Patienten wurden so zwei Dateien mit einer Tabelle geführt, die jeweils alle Messwerte der AP- und der CS-Messung enthielt (Abbildung 4). Diese wurden in Nacharbeit digital bearbeitet, indem die erstellten Dateien dem Patienten zugeordnet und in einem Ordner angelegt wurden. Das Studienverlaufsdokument wurde eingescannt und ebenfalls dem Ordner beigelegt. Besonderheiten, z.B. Fehlmessungen oder Gerätefehler, wurden protokolliert.

B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
13:11:06	TOF	9041	4851	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	3	0%	Ref	129%	49%	20%	0%
13:12:05	TOF	9042	4911	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	16%	Ref	130%	56%	21%	20%
13:13:05	TOF	9043	4971	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	15%	Ref	134%	62%	26%	21%
13:14:04	TOF	9044	5031	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	20%	Ref	135%	67%	31%	27%
13:15:04	TOF	9045	5091	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	21%	Ref	155%	75%	34%	32%
13:16:03	TOF	9046	5151	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	24%	Ref	144%	77%	36%	36%
13:17:03	TOF	9047	5211	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	24%	Ref	150%	82%	44%	37%
13:18:02	TOF	9048	5271	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	27%	Ref	149%	85%	47%	40%
13:19:02	TOF	9049	5331	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	31%	Ref	153%	98%	53%	48%
13:20:01	TOF	9050	5391	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	41%	Ref	160%	100%	64%	66%
13:21:01	TOF	9051	5451	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	41%	Ref	174%	121%	81%	72%
13:22:00	TOF	9052	5511	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	49%	Ref	187%	135%	95%	93%
13:23:00	TOF	9053	5571	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	47%	Ref	190%	138%	99%	90%
13:23:59	TOF	9054	5631	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	51%	Ref	188%	145%	103%	97%
13:24:59	TOF	9055	5691	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	38%	Ref	118%	80%	49%	45%
13:25:58	TOF	9056	5751	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	46%	Ref	143%	105%	72%	66%
13:26:58	TOF	9057	5811	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	47%	Ref	147%	100%	78%	69%
13:27:58	TOF	9058	5871	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	49%	Ref	144%	109%	76%	71%
13:28:57	TOF	9059	5931	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	49%	Ref	148%	113%	83%	73%
13:29:57	TOF	9060	5991	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	58%	Ref	151%	120%	89%	88%
13:30:56	TOF	9061	6051	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	52%	Ref	167%	128%	105%	88%
13:31:56	TOF	9062	6111	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	57%	Ref	166%	134%	97%	94%
13:32:55	TOF	9063	6171	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	57%	Ref	166%	133%	103%	95%
13:33:55	TOF	9064	6231	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	59%	Ref	158%	129%	103%	94%
13:34:54	TOF	9065	6291	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	61%	Ref	161%	132%	102%	99%
13:35:54	TOF	9066	6351	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	66%	Ref	161%	132%	110%	107%
13:36:53	TOF	9067	6411	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	66%	Ref	175%	141%	115%	116%
13:37:53	TOF	9068	6471	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	66%	Ref	168%	141%	119%	112%
13:38:52	TOF	9069	6531	50mA	200µs	4	2Hz	60s	OK	4	72%	Ref	164%	143%	119%	119%

Abbildung 4: Exemplarische Darstellung einer Messungsaufzeichnung

Spalte B: Uhrzeit der Messung, C: Stimulationsmuster D + E: Nummer der Messung F: Stimulationsstärke G: Stimulationsdauer H: Anzahl der Stimulationen I: Frequenz der Stimulationen J: Abstand der Messungen K: Status der Messung L: Durchgeführte Messungen M: TOF-Ratio im Vergleich zum Referenzwert N: Status eines Referenzwertes O/P/Q/R : Antwortstärke jeder einzelnen der 4 Muskelantworten pro Messung

### 2.1.3 Die postoperative spirometrische Erfassung der pulmonalen Erholung

Nach erfolgreicher Ausleitung der Patienten aus der AN wurden diese mit mobiler Vitalzeichenüberwachung in Form von Blutdruck, Herzfrequenz inklusive EKG und peripher kapillärer Sauerstoffsättigung via Pulsoxymetrie in den Aufwachraum, im Folgenden aus dem Englischen als „post anesthesia care unit“ (PACU) bezeichnet, verlegt. Nach erfolgter Übergabe durch den Anästhesisten an das Personal der PACU, wurden die Patienten überwacht. Etwa 30 Minuten nach Extubation, wurden bei vorhandener Orientierung in allen vier Dimensionen und nach Zustimmung des Patienten die korrekte Ausführung der Spirometrie nochmal erläutert und unter Anleitung drei korrekt ausgeführte Atemmanöver spirometrisch aufgezeichnet. Die Spirometrie erfolgte im Patientenbett in Oberkörperhochlagerung ca. 40°. Die Bestwerte von FVC und FEV<sub>1</sub> wurden auf dem Studienverlaufsdokument als „postoperative FVC- und FEV<sub>1</sub>- Parameter“ notiert.

## 2.2 Statistische Methodik

### 2.2.1 Berechnung der Stichprobengröße

Auf Grundlage der erörterten Literatur wollten wir das Vorliegen einer postoperativen pulmonalen Schwäche, anhand abnehmender spirometrisch bestimmter Parameter von FVC und FEV<sub>1</sub> von durchschnittlich 10 %, zeigen. Von einer Standardabweichung von 15% ausgehend, waren somit 20 Patienten mit einer pulmonalen Funktionsprüfung inklusive zwei simultanen TOF-Messungen nötig, um eine POWER von 0,8 ( $\beta = 20\%$ , two tailed  $\alpha = 5\%$ ) zu erhalten. Um mögliche Dropouts zu kompensieren, wurden schließlich 35 Patienten-Messungen eingeschlossen, wie im Flussdiagramm in Abbildung 1 demonstriert.

### Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS, Version 23.0 (IBM, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die einzelnen Variablen wurden mittels Kolmogorov – Smirnov – Test auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Variablen wurden mittels parametrischer Tests (T-Test für verbundenen Stichproben) getestet, nicht normalverteilte Variablen anhand nichtparametrischer Verfahren (*Wilcoxon - Signed – Rank – Test*) analysiert. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen und Tabellen als kategorische Größen angegeben, die Folgewerte sind relative Angaben in Prozent (%) oder beziehen sich auf die Standardabweichung bzw. Median.

Die Messung der „pulmonalen Funktionsabnahme“ vor und nach AN erfolgte durch den Vergleich des relativen Risikos:  $100 - (\text{postoperative Lungenfunktion} / \text{präoperative Lungenfunktion} \times 100)$ . Anschließend erfolgte die Analyse der Lungenfunktionstests per T-Test für verbundene Stichproben. Dieses Verfahren dient zur Ermittlung statistischer Signifikanz zwischen den Mittelwerten zweier Größen. Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt (Abbildung 6 und Tabelle 3). Das Konfidenzintervall (KI) wurde auf 95% bestimmt und Standardfehler eingeschlossen. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als signifikant festgelegt und die Tests zweiseitig durchgeführt.

Der *Wilcoxon Signed Rank Test* zur Analyse nicht normalverteilter Werte wurde für die Signifikanzprüfung der neuromuskulären Erholung bei TOF  $\geq 50$ , TOF  $\geq 75$  und TOF  $\geq 90$  zwischen AP und CS verwendet. Hierbei werden nicht die Mittelwerte miteinander verglichen, sondern zur Signifikanzanalyse Ränge gebildet. Ausgehend von diesen Rangplätzen wird die zentrale Tendenz der Verteilung analysiert. Dabei wurden multiple Vergleiche der Messwerte mithilfe der Bonferroni – Korrektur auf Alphafehler – Kumulierung bereinigt. Für jede der beiden Variablen (AP und CS) wurden drei Vergleiche durchgeführt und der P - Wert wie folgt korrigiert:  $\text{per } 0,05/3 = 0,017$ .

Die Analysen der TOF-Messungen umfassten das Intervall ab dem ersten Messwert von einem der beiden Relaxometer (Ref. – Wert) bis beide Relaxometer eine TOF - Ratio  $\geq 90$  % anzeigten. Die Dauer der Erholungszeiten und die Ausschlagstärken (TOF-Ratio) der Muskeln von AP und CS wurden graphisch dargestellt (Abb. 8). Die lineare Regressionsanalyse, die den direkten linearen Zusammenhang zwischen einer Einflussgröße X und einer Zielgröße Y beschreibt, wurde für die Betrachtung der Assoziation möglicher anästhesiebezogener oder patientenbezogener Risikofaktoren auf pulmonalen Funktionsverlust verwendet. Alter  $> 65$ . Lebensjahr, BMI, Totaldosis des Muskelrelaxans, Totaldosis der Opiode, Operationsdauer und Relaxierungspower wurden in die Analyse einbezogen. Jeder Risikofaktor wurde hierbei einzeln betrachtet, sodass eine multiple lineare Regressionsanalyse entfällt. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% und das Signifikanzniveau auf einen P – Wert unter oder weniger als 0,05 festgelegt.

Die spirometrischen Lungenfunktionstests (FVC und FEV1) vor und nach der AN wurden in Boxplots dargestellt (Abb. 6 und 7). Zusätzlich wurden die FVC - Flussraten

mit dem Entscheidungskriterium  $< 65$ . Lebensjahr und dem Entscheidungskriterium  $\geq 65$ . Lebensjahr durch Boxplots demonstriert (Abb 7).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik: Patienteneinschluss und Ausfallquote

Insgesamt wurden 35 Patienten in die Studie eingeschlossen. Drei Patienten wurden durch nicht korrekte AP-Messung ausgeschlossen. Bei Patient 1 kam es intraoperativ unterhalb der sterilen Operationsabdeckung zu einer Sensordislokation am Daumen. In dem anderen Fall von Patient 2, wurde durch intraoperative Lagekorrektur des Patienten eine Kabelspannung mit Sensorblockierung verursacht. In dem dritten Fall war Technikversagen der Computersoftware der Grund für den Messausfall. Von den weiteren 32 Patienten fielen 12 Patienten aufgrund fehlender Spirometrie aus der Studie. Weitere 11 Patientenmessungen mussten wegen Fehlern in der CS-Messung aus der Studie verworfen werden. In Abbildung 5 wird anhand eines Flussdiagramms die Stichprobenbestimmung und die o. g. genannten Ausfallmessungen veranschaulicht.

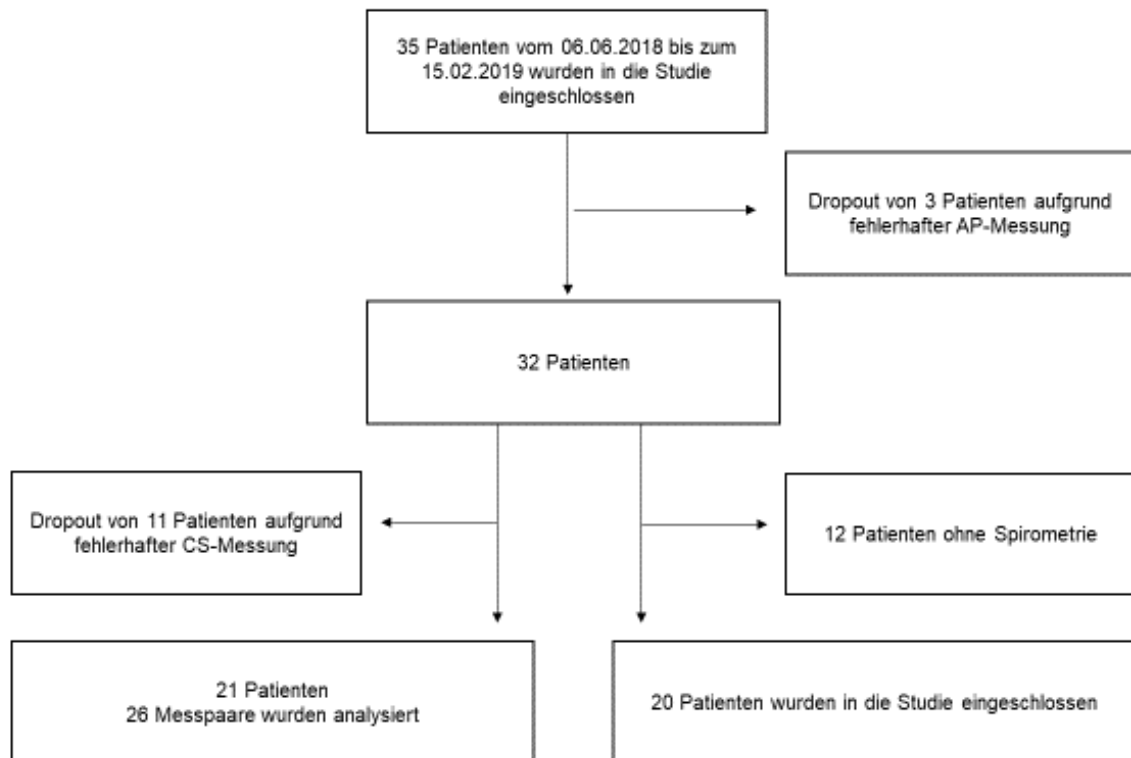


Abbildung 5: Dropouts und Stichprobenbestimmung

Die fehlerhaften TOF-Messungen des CS bei elf Dropouts ist wie folgt zu erklären: Da es sich bei dem Sensor der CS-Messung im Vergleich zum Daumensensor der AP-Messung, um einen sehr kleinen und leichten Sensor handelt, ist dieser fehleranfällig. Die Fixierung darf laut Hersteller nur mithilfe der mitgelieferten Klebesticker erfolgen, die sich häufig von der Haut lösten. Gerade das Patientenwärmemanagement mit Hilfe einer Wärmedecke, die mit ihrem transparenten Anteil bis über die Stirn des Patienten gezogen werden soll, führte zu erhöhter Hauttranspiration mit resultierender Fixierungsproblematik. Ein Lösungsversuch mit Fixierung des Sensors durch hautfreundliches anti-allergenes Hautpflaster bewirkte einen vollständigen Sensorstillstand auf der Haut: Die Muskelkontraktion bei Stimulierung konnte unterhalb des fixierten Sensors und Hautbereiches entlanggleiten, ohne diesen fixierten „Sensor-Haut-Komplex“ zu beschleunigen, wodurch der Sensor keine Bewegung registrierte (TOF-Ratio 0%). Zudem bewirkte das geringe Eigengewicht des Stirnsensors eine extreme Messverzerrung, durch Einwirken des Kabelgewichts oder durch Kabelspin. Im letztgenannten Fall (Spin=Eigendruck) wirkt eine permanente Druck- oder Zugkraft auf das Ende des Kabels und somit auf den Bewegungssensor. Dies führte zu Fehlmessungen in Form von Nullbewegung oder abgeschwächter TOF - Ratio. Nach Entdrillen des Kabels ist dieses deutlich schwerer als der Sensor und entwickelt Zug auf den Sensor. Deshalb mussten Kabel und Sensor immer wieder engmaschig genau auf diese Fehlerquellen überprüft werden.

Letztlich wurden zwanzig Patienten mit vollständiger Datenerfassung ausgewertet wie in Abbildung 1 gezeigt.

Die initial von 31 Patienten prä- und perioperativ protokollierten Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst und mit ihrer Inzidenz aufgeführt. Von den eingeschlossenen Patienten waren 15 männlich (46,9) und 16 weiblich (53,1). Der Altersdurchschnitt lag bei 66 Jahren (65,94). Vier Patienten lagen in der ASA Klasse 1, 18 Patienten in ASA Klasse 2 und neun Patienten in der ASA Klasse 3. Einer Knie-Endoprothesenimplantation unterzogen sich 17 Patienten und 13 wurde eine Hüftendoprothese implantiert. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 160 Minuten  $\pm$ 47,18 Minuten. Volatile Anästhetika (AN) erhielten 27 (84,4) der Patienten.

Tabelle 1:Patientencharakteristika und Inzidenzen

Parameter	Inzidenz
Männliches Geschlecht	15 (46.9)
Alter	65.94±15.01
BMI	30.65±7.5
Temperatur	36.5±0.4
ASA – Score	
1	4 (12.9)
2	18 (58.1)
3	9 (29)
Inhalationsnarkosen	27 (84.4)
Fentanyl® - Menge in mg	0.25±0.08
Fentanyl® - Menge in mcg/kg	2.86±1.04
Initialdosis Rocuronium® in mg	40.81±8.38
Totaldosis Rocuronium® in mg	54.23±17.66
Reversierungen mit Sugammadex®	3 (9.4)
Eingriffsart	
Totalendoprothese Hüfte	17 (56.7)
Totalendoprothese Knie	13 (43.3)
Operationsdauer in Minuten	159.26±47.18

Prä -und perioperative (Ersterhebung) Datenerhebung. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als numerischer Wert inklusive Prozentangabe dargestellt.

(BMI = Body – Mass – Index; ASA = American Society of Anesthesiologists)



### 3.2 Spirometrische Lungenfunktionserfassung und Auswertung

In der postoperativ spirometrisch durchgeführten Lungenfunktionsprüfung zeigten alle Patienten durch T-Test-Analyse eine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion im Vergleich zu den präoperativ durchgeführten Messungen, die durchschnittliche Verschlechterung lag bei ca. 10%. Patienten, die eine Antagonisierung mit Sugammadex® erhielten (3 Patienten), zeigten ebenfalls eine reduzierte Lungenfunktion. Abbildung 2 zeigt die Lungenfunktionstests jeweils vor und nach der Operation in AN im Boxplot Format. Bei Betrachtung der forcierten Vitalkapazität (FVC) ist im Vergleich zu den präoperativen Werten von  $FVC = 2,9 \pm 1,01$  l ein deutlicher Abfall in den postoperativ gemessenen Werten von  $FVC = 2,3 \pm 1,01$  l festzustellen. Der Unterschied ist signifikant mit  $-23,6 \pm 13,4$  %. Mit dem forcierten expiratorischen Volumen ( $FEV_1$ ) verhält es sich ähnlich. Von einem durchschnittlichen präoperativen  $FEV_1$  von  $2,3 \pm 0,91$  l ausgehend, fiel dieses in der postoperativen Kontrolle auf  $1,6 \pm 0,81$  l. Auch hier ist die Differenz der Messwerte von  $-32,1 \pm 16,2$  % signifikant.

Der P-Wert wurde kleiner als 1 % ( $P < 0,01$ ) für die  $FEV_1$ - und FVC-Abnahme festgelegt.

Das 95%ige Konfidenzintervall für  $FEV_1$  ergab 0,49-0,89 und für FVC 0,46-0,79.

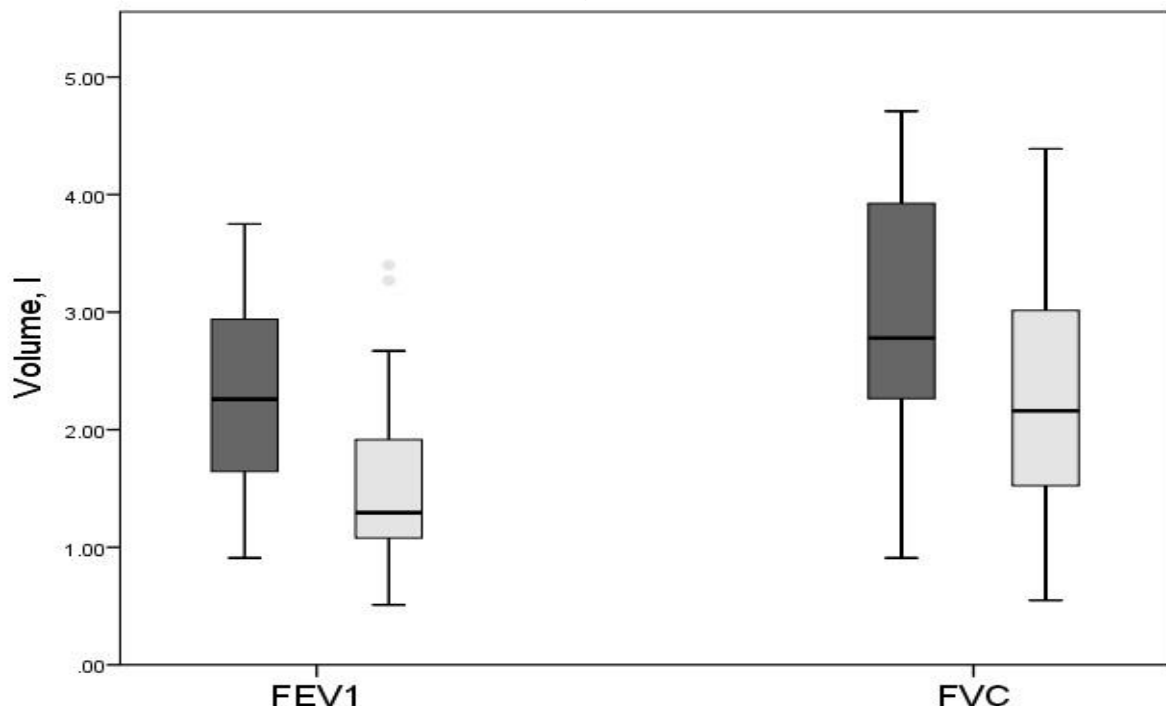


Abbildung 6: Spirometrische Bestimmung der Lungenfunktion vor und nach Allgemeinanästhesie

(FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FVC: Forcierte Vitalkapazität; Dunkelgrau: Präoperative Messung; Hellgrau: Postoperative Messung)

Die lineare Regressionsanalyse errechnete das Patientenalter (Einflussgröße X) als einen signifikanten Prädiktor für die Abnahme der FVC (Zielgröße Y) nach AN ( $P = 0,019$ ;  $B 0,52$  bei 95%igem KI mit  $0.095 - 0.94$ ). Bei Patienten  $> 65$  Jahre konnte bezüglich des Alters eine Verstärkung des Funktionsverlustes auf die FVC ( $P = 0,022$ ,  $B 13,3$ , bei 95%igem KI von  $2,2 - 24,4$ ) festgestellt werden. Weitere signifikante Einflussfaktoren konnten nicht ermittelt werden. Der Zusammenhang zwischen FVC - Flussraten mit dem Ausschlusskriterium  $< 65$ . Lebensjahr und dem Ausschlusskriterium  $\geq 65$ . Lebensjahr ist in Abbildung 7 dargestellt.

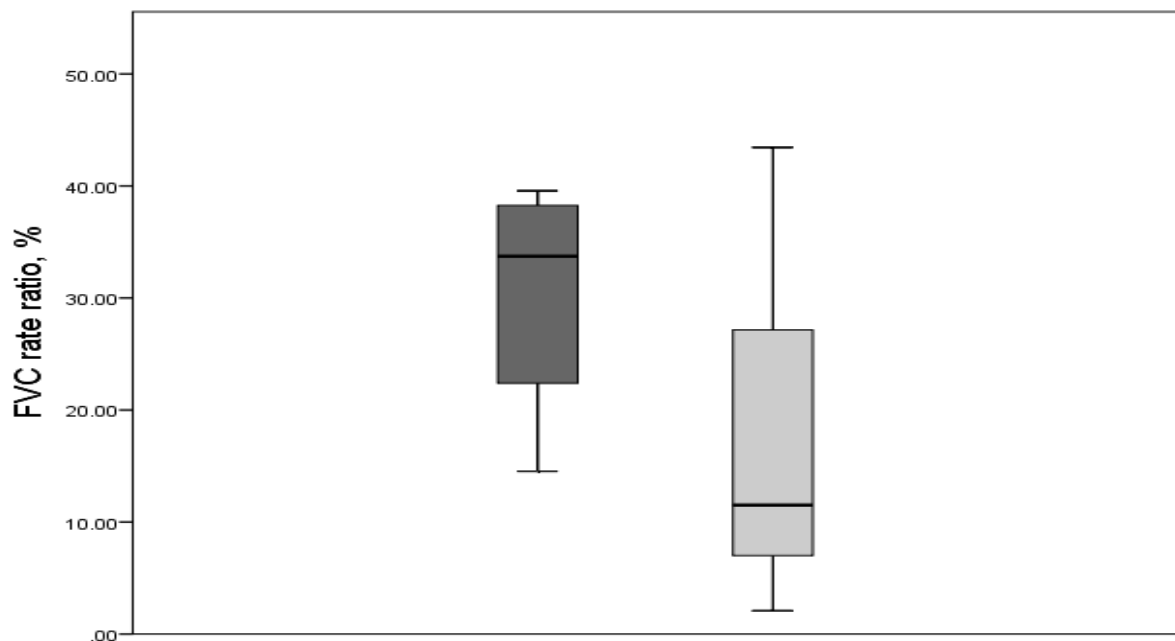


Abbildung 7: Risiko - Verhältnis der FVC und der Entscheidungsgrenze, Alter 65. Lebensjahr, nach Allgemeinanästhesie

( $P = 0.022$ , 95%iges KI  $2,1 - 24.4$ ; Dunkelgrau = Alter  $< 65$  Jahre; Hellgrau = Alter  $> 65$  Jahre)

3.3 Relaxometrie: Erholungszeit von M. adductor pollicis vs. M. corrugator supercilii  
 Die anhand der quantitativen Messwerte generierten Graphen von AP und CS veranschaulichen sehr deutlich den Unterschied im Verhalten der beiden Muskeln und deren repräsentativen Muskelgruppen (Abbildung 8). Die Abbildung 8 zeigt zwei Graphen, die die muskuläre Erholung der beiden Muskeln AP und CS abbilden. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten von Beginn der Erholung, also Minute 1, bis zum Erreichen der vollständigen Muskelerholung, gemittelt auf Minute 50, aufgetragen. Die Ordinate beschreibt die Muskelantwortstärke in Form der TOF-Ratio in %, von 0% bis 100%.

Der hellgrau-gestrichelte Graph, stellt die Erholung des CS dar und verläuft in den ersten 5 Minuten stark ansteigend von TOF-Ratio 0% bis ca. 50%. Anschließend verläuft er mit abnehmender Steigung asymptotisch und nähert sich der TOF – Ratio von 100% an.

Der dunkelgraue kontinuierliche Graph beschreibt den Verlauf des AP und verläuft von Beginn bis zum Ende der Erholung annähernd linear ansteigend. Während also die Erholung des CS in kurzer Zeit und mit schnellem Kraftanstieg eintritt, verläuft die Erholung des AP eher kontinuierlich im annähernd konstanten Verhältnis von Zeit zu Kraftentwicklung.

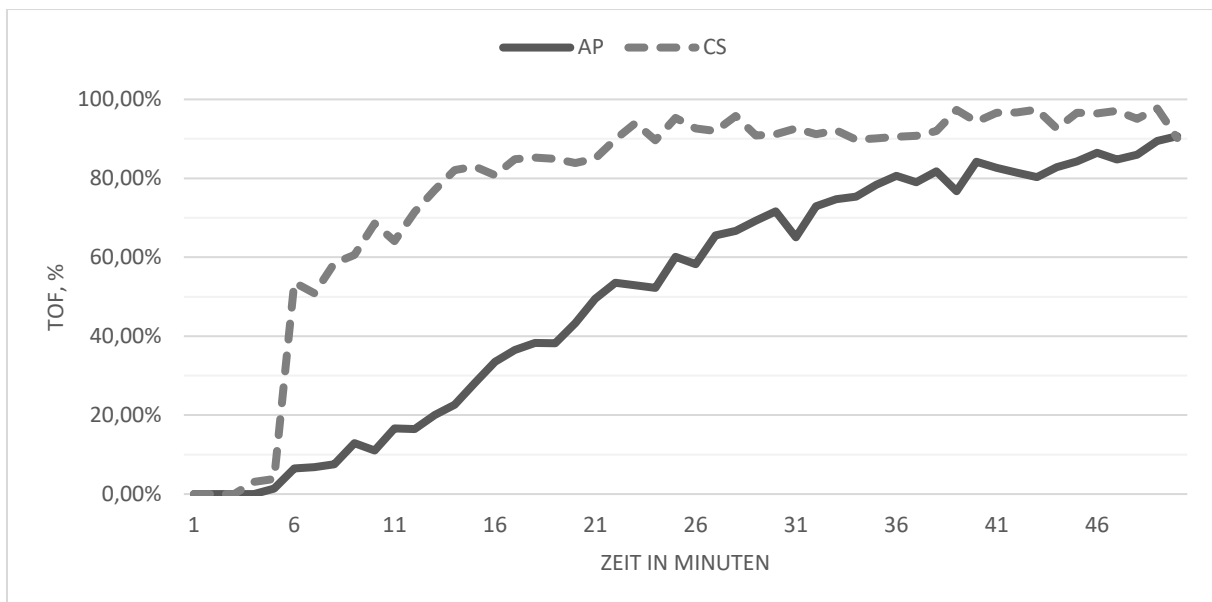


Abbildung 8: Erholungsverhalten von M. adductor pollicis (AP) und M. corrugator supercilii (CS) in Minuten und in Antwortstärke (TOF %).

(Dunkler Graph: Erholung des AP; Heller Graph: Erholung des CS)

Tabelle 2 stellt den visuell in Abbildung 8 beschriebenen Unterschied noch einmal in absoluten Zahlen dar. Die schnellere Erholungszeit und die schnellere Erholung in der TOF-Ratio des CS wird hier in Minuten zuzüglich der Standardabweichung angegeben.

Als Messzeitpunkt wurden folgende Werte definiert: TOF = 50 %, TOF 75 %, und TOF = 90 %. Der CS erreicht den TOF = 50 % Messwert nach Erholungszeit von der NMB  $13,1 \pm 8,6$  Minuten schneller als der AP. Ebenso den TOF 75 % mit  $19,5 \pm 11,1$  Minuten und TOF 90 % mit  $18 \pm 15,6$  Minuten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = < 0.01$ , bei 95 % Konfidenzintervall).

Tabelle 2: Erholungszeiten und Muskelantwortstärke

	Durchschnittliche Zeit in Minuten $\pm$ Standardabweichung in Minuten	P - Wert	Std. Fehler	95% Konfidenzintervall	
				Kleinstes	Größtes
TOF 50 % CS - TOF 50 % AP	13.1 $\pm$ 8.6	<0.01	1.69	9.64	16.59
TOF 75 % CS - TOF 75 % AP	19.5 $\pm$ 11.1	<0.01	2.32	14.68	24.28
TOF 90 % CS - TOF 90 % AP	18 $\pm$ 15.6	<0.01	3.50	10.69	25.32

Werte angegeben in Minuten  $\pm$  Standardabweichung

TOF-Ratio 50%.

Zum Zeitpunkt der Extubation betragen die letzten Messwerte der TOF-Ratio von AP  $97,7 \% \pm 4,4$  und CS  $99,8 \% \pm 0,9$ . Die Mittelwerte aller Messungen je Messreihe lagen im Schnitt beim AP  $0,43 \% \pm 0,21$  und beim CS  $0,45 \% \pm 22$ . Weder wurde die Tiefe der NMB durch ihre Mittelwerte repräsentiert noch waren die getrennt betrachteten TOF – Messungen von AP und CS mit einer PPC assoziiert. Gleiches gilt für die in Tabelle 3 dargestellte Regression zwischen perioperativer Opioiddosis oder anderen perioperativen Einflussfaktoren. Zu sehen sind die einzelnen P-Werte mehrerer Variablen, bezogen auf die Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub>. Bei  $P > 0,05$  kann H<sub>0</sub> (H<sub>0</sub>-Hypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen zwei Variablen) nicht verworfen werden.

Tabelle 3 Lineare Regressionsanalyse von Faktoren mit Assoziation zu postoperativen pulmonalem Lungenfunktionsverlust

Parameter	FVC Abnahme, P Wert	FEV1 Abnahme, P Wert
Männliches Geschlecht	0.97	0.95
Alter in Jahren	0.019	0.49
Alter $\geq$ 65 Jahre	0.022	0.58
BMI	0.99	0.52
ASA - Klassifikation	0.26	0.14
Allgemeinanästhesie	0.98	0.85
Fentanyl®, mg	0.87	0.26
Fentanyl®, $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.87	0.38
Piritramid®, mg	0.54	0.95
Opioiddosis gesamt (Morphin Equivalent), in mg	0.97	0.26
Einleitungsdosis Rocuronium, mg	0.77	0.69
Gesamtdosis Rocuronium, mg	0.99	0.45
Mittelwert TOFR, Adductor Pollicis	0.56	0.59
Art der Operation	0.25	0.45
Dauer der Operation, min	0.48	0.06

TOFR: train of four ratio

FVC: Forcierte Vitalkapazität

BMI: Body – Maß – Index

FEV<sub>1</sub>: Forciertes  
expiratorisches Volumen

ASA: American Society of Anesthesiologists

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser prospektiven Observationsstudie zeigen, dass eine Relaxometrie mit simultaner Messung der Reizantwort von *M. corrugator supercilii* und *M. adductor pollicis* eine adäquate postoperative pulmonale Erholung nicht verlässlich anzeigt.

Es zeigte sich, dass die TOF-Messung am *M. corrugator supercilii* schneller eine Erholung von der NMB anzeigt als die parallele Messung am *M. adductor pollicis*. Trotz einer im TOF erfassten Erholung von der NMB an beiden Muskelgruppen, trat post extubationem spirometrisch weiterhin eine postoperative pulmonale Funktionsstörung in Form einer signifikant verringerten FVC und FEV<sub>1</sub> auf.

Ein Lebensalter > 65 Lebensjahr war hierbei signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative pulmonale Komplikation (PPC) assoziiert.

### 4.1 Signifikante Abnahme der postoperativen pulmonalen Leistung nach NMB

Ziel dieser Studie war zu testen, ob die Relaxometrie (parallele TOF Messung von *M. corrugator supercilii* und *M. adductor pollicis*) postoperativ verlässlich auf eine Veränderung der pulmonalen Funktion hinweist. Der Vergleich der prä- und postoperativen spirometrisch erhobenen Lungenfunktionsdaten zeigte einen signifikanten postoperativen Abfall der FEV<sub>1</sub> und FVC aller in der PACU untersuchten Patienten. Eine residuale NMB zu dem Zeitpunkt der Erhebung wurde durch TOF-Ratio > 0,95 (95%) ausgeschlossen und gilt, anlehnend an die Ergebnisse der kürzlich re-evaluierten POPULAR-Studie, als unwahrscheinlich. Weiterhin bestätigte sich die schon zuvor in den Studien von Eikermann et al., 2006 und Kumar et al., 2012 geprüfte Methode, die FVC als spezifischen Prädiktor für die postoperative pulmonale Erholung heranzuziehen. Eikermann et al., 2003 konnten den direkten Einfluss von NMB auf die Lungenfunktion an wachen Probanden demonstrieren. In der Folgestudie (Follow-up) 2006 konnten Eikermann et al. unter klinischen Bedingungen an 130 Patienten mit viszeralchirurgischen Eingriffen dieses Verfahren bestätigen. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich ebenfalls mit denen von Kumar et al., 2012. Sie untersuchten den Einfluss verschiedener nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien auf die Lungenfunktionsreduktion. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Muskelrelaxanzien und der postoperativen Lungenfunktion konnte nicht ausgemacht werden. Jedoch verzeichneten der Vergleich der prä- und postoperativen

Lungenfunktionswerte ebenfalls eine signifikante Abnahme (FVC -21% und FEV<sub>1</sub> -19% im Vergleich zu den präoperativen Werten). Auch Kumar et al., 2012 definierten die FVC als sensitiven Parameter für die pulmonale Erholung. Die Daten unserer Studie mit einer signifikanten Abnahme der postoperativen Lungenfunktion von FVC  $23,6 \pm 13,4$  % stützen die o.g. Ergebnisse. Die geringfügigen Abweichungen sind mit der Stichprobengröße und der Stichprobenauswahl zu erklären. Kumar et al., 2012 schlossen ein relativ junges Patientenkollektiv zwischen dem 18. – 60. Lebensjahr und ASA – Score I – II in ihre Studie ein. Allerdings war die Stichprobe weit größer als in der hier vorgelegten Arbeit. Außerdem erhielt jeder Patient in der Kumar-Studie Neostigmin zur Antagonisierung zum Operationsende. Diese Intervention ist abgesehen von den typischen Nebenwirkungen mit weiteren Risiken behaftet. Zum einen ist die Halbwertszeit von Neostigmin kürzer als die der Muskelrelaxantien, sodass ein vorzeitiger Wirkungsverlust mit konsekutiver erneuter Relaxierung die Folge sein kann. Zusätzlich ist durch Gabe von Cholinesteraseinhibitoren das Auftreten eines zentralen anticholinergen Syndroms (ZAS) erhöht.

Durch Einbeziehen von Patienten  $\geq 65$  Jahren, konnte in dieser Studie das Alter als Prädiktor für postoperative pulmonale Komplikationen definiert werden. Eine Assoziation zwischen Antagonisierung und der Inzidenz von PPC konnte, wie in vielen Studien beschrieben, nicht gezeigt werden (Grosse-Sundrup et al., 2012; McLean et al., 2015; Sasaki et al., 2014). Die Datenlage zeigt sich diesbezüglich sehr heterogen. Der Wirkung von Neostigmin werden, bei Gabe ohne neuromuskulärem Monitoring, nach momentanem Wissenstand negativ assoziierte Effekte auf die postoperative Lungenfunktion, wie die Ausbildung eines Lungenödems und Atelektasen als auch verlängerte Hospitalisierungszeiten zugeschrieben (Grosse-Sundrup et al., 2012, Sasaki et al., 2014). Auch für Sugammadex, einem spezifischen, sehr schnell wirkenden Antagonisten für das Muskelrelaxans Rocuronium, ist die Datenlage nach wie vor bei negativ und positiv beschriebenen Effekten auf eine PPC nicht eindeutig (Ikeda-Miyagawa et al., 2014; Komazawa et al., 2016; Martinez-Ubieto et al., 2016). Die sehr homogene Patientenkohorte und geringe Stichprobengröße in der hier vorgelegten Studie lässt allgemeine Rückschlüsse zur Antagonisierung der NMB nicht zu, dies war aber auch keine zentrale Fragestellung dieser Arbeit.

Weiterhin kann zum Zeitpunkt der postoperativen spirometrischen Messung der FVC der Einfluss durch die Restwirkung der Narkotika und / oder Opioide nicht vollständig ausgeschlossen werden. Jedoch war der Einsatz von postoperativ applizierten

Opioiden sehr gering, da das Patientenkollektiv gezielt eine perioperative Regionalanästhesie zur analgetischen Abdeckung erhielt. Eine Assoziation zwischen der Dosis von perioperativ applizierten Opioiden und einem postoperativen pulmonalen Funktionsverlust konnte in der statistischen Auswertung somit auch nicht nachgewiesen werden. Dadurch ist ein atemdepressiver Effekt von Opiaten als Ursache für die postoperative Reduktion der pulmonalen Funktion unwahrscheinlich. Um den Einfluss von Störvariablen möglichst auszuschließen und um Objektivität zu gewährleisten, erfolgte die Messung nur an vollständig wachen und in allen vier Dimensionen (Situation, Ort, Zeit, Person) orientierten Patienten. Die von Miskovic und Lumb auf Evidenz basierend beschriebenen Risikofaktoren wurden im Setting wie folgt berücksichtigt. Um den risikoe erhöhenden Effekt (16-fach) eines notfallmäßigen oder viszeral- oder thoraxchirurgischen Eingriffs zu minimieren, erfolgte die Datenerhebung an elektiven, orthopädisch indizierten Eingriffen an Knie und Hüfte. Patienten mit neurodegenerativen, metabolischen oder Muskelerkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Zudem wurde die allgemein bekannte atemdepressive Wirkung von Opioiden, wie oben diskutiert, durch Applikation von LA reduziert. Durch die Selektion der Eingriffsart wurde das Vorhandensein von Magensonden ausgeschlossen, welches ebenfalls mit erhöhtem Risiko für ein PPC assoziiert ist. Die AN erfolgte nach Klinikstandards mit lungenprotektiver Beatmung. Anhand der Limitationen wurde versucht, Störfaktoren auf die Allgemeinanästhesie mit NMB zu beschränken.

Natalini et al. konnten die direkte Auswirkung des endotrachealen Tubus auf die Abnahme der postoperativen Lungenfunktion zeigen. Sie gaben einen Verlust der FVC von  $15.8 \pm 12.4\%$  auf  $9 \pm 13.4\%$ ,  $P=0.023$ ) an (Natalini et al., 2002). Unsere Daten zum Einfluss des Alters auf ein erhöhtes PPC Risiko lassen sich gut mit den Erkenntnissen der Lachmannstudie übereinbringen. Lachmann et al. untersuchten 2019 gezielt 89 Patienten  $\geq 65$  Jahre auf eine muskuloskelettale Schwäche mithilfe der Griffkraft und Lungenfunktionsparameter FVC und  $FEV_1$  nach operativen Eingriffen. Postoperativ wurden ebenfalls bedeutsam reduzierte Lungenfunktion (FVC 13,1 %) und Muskelkraft (16,4 % geringere Griffkraft) festgestellt, begleitet von einer systemischen inflammatorischen Immunantwort. Allerdings erfolgte die spirometrische Messung am 1. postoperativen Tag und nicht unmittelbar nach der Operation. Diese perioperativ erworbene Schwäche (Engl.: Perioperatively Acquired Weakness) ließ sich bis zu 3 Monate nach der Operation nachweisen (Lachmann et al., 2019). Unsere Ergebnisse zur postoperativen Lungenfunktion, vor Allem mit der Subgruppe von



Patienten  $\geq 65$  Jahre und einem signifikanten Abfall der FVC und FEV<sub>1</sub>, decken sich mit diesen Erkenntnissen.

4.2 Eine Akzeleromyographie mit TOF  $\geq 0,95$  ist kein Indikator für pulmonale Erholung. Die hohe Inzidenz postoperativer pulmonaler Komplikationen und das Fehlen sensitiver Untersuchungsmarker, ist die Grundlage intensiver klinischer Studien. Gerade der auffällig hohe Zusammenhang zwischen PPC und NMB konzentrierte die Aufmerksamkeit der Anästhesiologie auf eine Etablierung einer Überwachungsmethode, um das Ausmaß der Muskelkraftherholung verlässlich darzustellen. Zahlreiche zurückliegende wissenschaftliche Arbeiten fokussierten sich auf die akzeleromyographische Messung der neuromuskulären Erholung, variierten und verglichen unterschiedliche Muskelgruppen und zeigten muskelspezifische Charakteristika in der neuromuskulären Erholung nach Gabe von Muskelrelaxanzien auf (Hemmerling et al., 2000; Lee et al., 2009; Plaud et al., 2001).

Darunter erwies sich der M. corrugator supercilii (CS) als zuverlässigerer Prädiktor hinsichtlich Intubationszeitpunkt, Intubationsbedingungen und Vergleichbarkeit mit der Larynx- und Abdomenmuskulatur, als der M. adductor pollicis. Daher ist der Vergleich der neuromuskulären Erholung zwischen CS und abdomineller Muskulatur sowie Larynxmuskulatur legitim und wird als Referenz zur Verifizierung des optimalen Intubationszeitpunkts und für Eingriffe im Abdomen herangezogen. (Kirov et al., 2007; Plaud et al., 2001). Allerdings ist die Aussagekraft des CS zur neuromuskulären Erholung anderer peripherer Muskelgruppen beschränkt und die Aussagekraft bzgl. der pulmonalen Funktion ist sogar als noch unsicherer einzustufen. Dieses Messverfahren als absolut sicheres Maß für die „sichere Extubation“ des Patienten einzusetzen, bleibt also schwierig und wird entsprechend kontrovers diskutiert. Es liegen gut belegte Zweifel an einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von PPC unter alleinigem neuromuskulärem Monitoring des CS vor (Thilen et al., 2012).

Unsere Beobachtungen zum früheren und schnelleren Eintritts- als auch Erholungsverhalten des CS nach NMB deckt sich mit denen aus zurückliegenden und o.g. Studien (Hemmerling et al., 2000; Plaud et al., 2001). Hinsichtlich der Erholung, zeigt der CS auch in unserer Studie innerhalb von 15 Minuten eine nahezu vollständige Erholung der TOF-Ratio von 0% auf 80%, wohingegen der AP eine kontinuierlich, annähernd lineare Erholungsgerade beschreibt. Die Erholungsdauer des M. adductor

pollicis betrug dabei von einer TOF–Ratio von 0% auf 80% ca. 35 Minuten (siehe Abbildung 8).

Zur Quantifizierung der pulmonalen Erholung nach NMB liefert die Messung am AP in der klinischen Situation im Vergleich zum CS ein verlässlicheres Modell, um den Grad der allgemeinen Muskelkraft nach NMB zu beurteilen. Auch Eikermann et al., 2003 kamen in ihrer Studie zu diesem Ergebnis. Dies steht im Widerspruch zur statistischen Analyse in unserer Studie, die eine Überlegenheit der TOF-Messung am CS gegenüber dem AP in Bezug auf den Erholungsbeginn und Erholungsdauer nach NMB zeigte. Eine direkte Übertragung dieser Beobachtung in den klinischen Alltag ist aber möglicherweise nicht unproblematisch: So könnte das isolierte Hinzuziehen der TOF-Messung am CS mit seiner typischerweise sehr raschen Erholung nach NMB zu einer falschen Einschätzung des muskulären Kraftgrades führen. Eine verfrühte Extubation wäre die Folge. Auch Thilen et al. haben bereits 2012 in ihrer Arbeit auf diese Problematik hingewiesen. Sie assoziierten ein 5-fach höheres Risiko an residualer Muskelrelaxierung nach Extubation von Patienten, die ein Monitoring des CS erhielten. Als Ursache wurden strukturelle Unterschiede in den Muskeln diskutiert und eine Resistenz auf Muskelrelaxans der mimischen Muskulatur gegenüber der Extremitätenmuskulatur suggeriert (Thilen et al., 2012).

Die in der Relaxometrie erfasste vollständige Erholung peripherer Muskeln nach NMB lässt sich daher nicht uneingeschränkt auf eine gute postoperative Lungenfunktion übertragen. Das rezidivierende Auftreten von postoperativem Relaxansüberhang im Aufwachraum, trotz Monitoring nach NMB, führte zu wiederholten Revisionen der zur Extubation empfohlenen TOF–Ratio  $\geq 0,9$ , die nun bei  $\geq 0,95$  liegt (Butterly et al., 2010; Lien and Kopman, 2014; Thilen et al., 2012). Die 2014 in einem Review von Lien und Kopman rausgegebenen Empfehlungen zur neuromuskulären Überwachung gaben einen TOF  $\geq 0,9$  als sicheres Kriterium für eine akzeptable pulmonale Erholung an. Die jüngst erschienene Reevaluation der POPULAR–Studie hat diesen Wert nochmals auf TOF  $\geq 0,95$  korrigiert, um das Auftreten eines PPC aufgrund von Relaxansüberhang signifikant zu reduzieren. Die multizentrische angelegte POPULAR–Studie von Kirmeier et al. an 22803 Patienten, konnte 2019 zunächst keine Assoziation bei höherer TOF–Ratio und besseren pulmonalen Outcome zeigen. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der von uns vorgelegten Studie. Initial konnte in der POPULAR–Studie die direkte Assoziation von NMB und erhöhtem Risiko für PPC gezeigt werden. In der Reevaluation der multizentrisch gesammelten Daten erfolgte als Konsequenz

eine Korrektur der Empfehlung zum neuromuskulären Monitoring und Extubationszeitpunkt bei optimaler TOF-Ratio von  $> 0,9$  auf eine TOF-Ratio von  $>0,95$  (Blobner et al., 2020). Die Empfehlung basiert auf den Zahlen der ermittelten TOF-Messwerte mit dem geringsten Alpha-Fehler (P-Wert). Die TOF-Werte mit dem geringsten p-Wert lagen demnach bei einer TOF-Ratio  $\geq 0,95$ . In unserer Studie lagen die TOF-Messwerte zum Zeitpunkt der Extubation im Mittelwert bei AP bei  $97,7 \% \pm 4,4$  und bei CS bei  $99,8 \% \pm 0,9$  und liegen also noch oberhalb der Werte der aktuellen Empfehlungen. Bei einer TOF-Ratio  $\geq 0,95$  von CS und AP kann also von einer wiederhergestellten neuromuskulären Erregungsübertragung ausgegangen werden, wodurch sich eine residuale Wirkung eines Muskelrelaxans nahezu ausschließt. Trotzdem konnten wir einen signifikanten postoperativen Lungenfunktionsabfall nachweisen. Es stellt sich die Frage, ob der zugrundeliegende Mechanismus für dieses Ergebnis auf eine isolierte Störung im Bereich der neuromuskulären Endplatte basiert oder ob zusätzlich eine Beeinträchtigung zentraler Prozesse an übergeordneten Regulationszentren verantwortlich ist (Ossipov et al., 2010; Pergolizzi et al., 2017).

Trotz all dieser z.T. kontroversen Studienergebnisse zu diesem Thema, besteht in der Literatur Konsens darüber, dass das perioperative neuromuskuläre Monitoring einen hohen Stellenwert für die Patientensicherheit darstellt. Somit werden explizite Empfehlungen für ein standardisiertes quantitatives Monitoring bei NMB ausgesprochen (Lien and Kopman, 2014; Miskovic and Lumb, 2017). Einen isolierten Effekt von Muskelrelaxanzien auf postoperative pulmonale Komplikationen zu erfassen, ist schwierig. Prospektive Studien mit einer Kontrollgruppe ohne NMB können vermutlich zu mehr Transparenz führen, sind ethisch aber nicht vertretbar, da die NMB bei Intubation nachgewiesen lebensgefährliche Risiken eliminiert und allgemein bekannt bestimmte Operationen ohne NMB nicht sicher durchführbar sind. Zusammenfassend konnten wir keine Assoziation zwischen der Tiefe oder der gemessenen Erholung der NMB an AP und CS und der Einschränkung der unmittelbar postoperativ gemessenen Lungenfunktion herstellen. Das Patientenalter stellte sich als einziger signifikanter Faktor für den postoperativen pulmonalen Lungenfunktionsabfall dar. Unsere Ergebnisse suggerieren die Einflussnahme eines anderen Pathomechanismus auf die Lungenfunktion.

#### 4.3 Einschränkungen

Diese Studie unterliegt einigen Beschränkungen. Wir konnten einen häufigen Ausfall der Messungen des M. corrugator supercillii beobachten: Hier zeigten sich erhebliche Schwierigkeiten im klinischen Kontext verlässlich zu messen. In Abschnitt 3.1. findet sich eine weiterführende Beschreibung der Ursachen für dieses technische Problem. Die unter dieser Einschränkung klein ausgefallene Stichprobe und Ergebnisumfang muss berücksichtigt werden. Ferner können, durch die Begrenzung auf Knie- und Hüftendoprotheseneingriffe, die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf andere Patientengruppen übertragen werden. Außerdem wurde die Lungenfunktion im weiteren stationären Verlauf nicht weiter erfasst, was in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

#### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die durch Relaxometrie des M. adductor pollicis und M. corrugator supercillii erfasste Erholung von einer pharmakologisch induzierten neuromuskulären Blockade ließ in unserer Studie keine verlässliche prädiktive Aussage über den postoperativen pulmonalen Funktionsstatus zu. Zur Einschätzung des pulmonalen Status war die Spirometrie hier deutlich zuverlässiger. Das Patientenalter zeigte sich, ähnlich wie in anderen Studien, als suffizienter Prädiktor für ein PPC und sollte in folgenden Studien zur näheren Identifizierung von Risikofaktoren und ggf. weiteren Prädiktoren mitberücksichtigt werden. Da ein Überhang der NMB des Zwerchfells als direkte Ursache für unmittelbare bis mittelfristige pulmonale Komplikationen unwahrscheinlich scheint, müssen andere Wirkmechanismen durch Muskelrelaxanzien, z.B. eine zentrale Störung, wie oben erläutert, diskutiert werden. Folgestudien mit größerer Stichprobe könnten Subgruppen > 65 Jahre und < 65 Jahre sowie die Einflussnahme weiterer evidenzbasierter Risikofaktoren, wie den Orotrachealtubus und Inhalationsnarkotika näher beleuchteten.

Insgesamt zeigen jüngere Arbeiten, dass eher von einer multifaktoriellen Ursache für PPC auszugehen ist, wie Alter, Krankengeschichte, Konsumverhalten, Eingriffsart, Anästhesieverfahren, Beatmung, Verwendung eines Orotrachealtubus, Hämoglobinwert und das Vorhandensein von Magensonden (Kirmeier et al., 2019; Lachmann et al., 2019; Miskovic and Lumb, 2017). Einer weiter gefassten perioperativen Risikostratifizierung unter Berücksichtigung auch individueller Patientencharakteristika wird somit in Zukunft eine wesentliche Bedeutung zukommen, um das Auftreten perioperativen pulmonalen Komplikationen zu reduzieren.

## 5. Zusammenfassung

Die weltweit steigende Anzahl an Operationen in Allgemeinanästhesie erhöht die Inzidenz von postoperativen pulmonalen Komplikationen (PPC). Letztere sind entscheidend für die perioperative Morbidität und Mortalität aus anästhesiologischer Sicht verantwortlich. Erleiden Patienten eine PPC, so führt dies zu einer signifikanten Belastung der Gesundheitssysteme.

Die Wiederherstellung der Lungenfunktion nach NMB erweist sich als ein Schlüsselfaktor zu Vermeidung einer PPC. Interessanterweise haben bisher allerdings nur wenige Studien Daten zum pulmonalen Funktionsstatus unmittelbar nach Operationsende erfasst. Diese Beobachtung und die zunehmende Evidenz für einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung/Überhang der NMB und dem Auftreten einer PPC bildeten den Anlass für die hier vorgelegte prospektive Observationsstudie. Sie sollte prüfen, ob eine NMB postoperativ zu einer Lungenfunktionsstörung führt und ob eine möglicherweise auftretende, spirometrisch erfasste (FVC und FEV<sub>1</sub>) PPC mit der in der Relaxometrie erhobenen muskulären Erholung korreliert. Um weitere Einflussgrößen auf die postoperative pulmonale Funktion weitgehend zu reduzieren, wurden die Daten an einer homogenen Patientenkohorte erfasst und die Analgesie weitestgehend mit Hilfe einer Regionalanästhesie umgesetzt. Um eine vollständige Erholung von der NMB zum Zeitpunkt der Lungenfunktionsmessung zu gewährleisten, erfolgte die TOF-Messung am M. adductor pollicis und am M. corrugator supercilii. Die Lungenfunktion wurde prä- und postoperativ durch die Parameter FVC und FEV<sub>1</sub> spirometrisch erfasst.

Insgesamt ließ die Relaxometrie keine verlässlichen Rückschlüsse auf das Auftreten einer PPC zu. Obwohl die TOF-Ratios an beiden Muskelgruppen eine eindeutige Erholung von der NMB anzeigten, war die Lungenfunktion nach der Operation deutlich herabgesetzt. Die spirometrisch bestimmte FVC zeigte sich hier als geeignetes sensitives Verfahren mit größter Validität zur Erhebung des pulmonalen Status. Zusätzlich erwies sich ein Patientenalter  $\geq 65$  Jahre als ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer PPC.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Mechanismen der postoperativen pulmonalen Störung näher zu beleuchten und um den komplexen und bis dato nicht vollständig geklärten Zusammenhang zwischen Muskelrelaxanzwirkung und PPC besser zu verstehen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der synaptischen Übertragung .....	13
Abbildung 2: Positionierung der Elektroden und des Beschleunigungssensors am M. adductor pollicis.....	30
Abbildung 3: Positionierung der Elektroden und des Beschleunigungssensors am M. corrugator supercilii .....	31
Abbildung 4: Exemplarische Darstellung einer Messungsaufzeichnung.....	34
Abbildung 5: Dropouts und Stichprobenbestimmung.....	38
Abbildung 6: Spirometrische Bestimmung der Lungenfunktion vor und nach Allgemeinanästhesie .....	41
Abbildung 7: Risiko - Verhältnis der FVC und dem Cutoff, Alter 65. Lebensjahr, nach Allgemeinanästhesie .....	42
Abbildung 8: Erholungsverhalten von M. adductor pollicis (AP) und M. corrugator supercilii (CS) in Minuten und in Antwortstärke (TOF %).....	43

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Patientencharakteristika und Inzidenzen .....	40
Tabelle 2: Erholungszeiten und Muskelantwortstärke .....	44
Tabelle 3: Lineare Regressionsanalyse von Faktoren mit Assoziation zu postoperativen pulmonalem Lungenfunktionsverlust .....	45

## 8. Literaturverzeichnis

- Alzheimer C, Benndorf K, Berger EG, Bingmann D, Bosy-Westphal A, Cooper TG, Dietl P, Eysel U, Fakler B, Grafe P, Greger RF, Gunga HC, Handwerk HO, Illert M, Kaupp B, Köhling R, Klotzenburg M, Kurtz A, Kuschinsky W, Luhmann H, Müller F, Müller MJ, Münte TF, Murer H, Nieschlag E, Oberleithner H, Oliver D, Pries AR, Ritter M, Swandulla D, Weinbauer GF, Wenger RH, Wittkowski W, Zakrzewics A, Zimmer HG, Zimmer R, Zrenner E. Physiologie. in: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Hrsg. Physiologie in.4. vollständiger überarbeiteter Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2005: 189-224
- Barclay CJ. Energetics of contraction. *Compr Physiol.* 2015; 5: 961–995
- Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, Hoelt A, Hollmann MW, Kirmeier E, Lewald H, Ulm K. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for tracheal extubation: an exploratory analysis of POPULAR data. *Br. J. Anaesth.* 2020; 124: 63–72.
- Boyd J, Wu G, Stelfox H. The Impact of Checklists on Inpatient Safety Outcomes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Hosp Med.* 2017; 12: 675–682.
- Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Diller GP, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 2018; 4: 51- 58
- Brenner B. Physiologie. in: Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Hrsg. Physiologie, 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2014: 106-145
- Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105: 304–309
- Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, Sabaté S, Mazo V, Briones Z, Sanchis J. Prediction of Postoperative Pulmonary Complications in a Population-based Surgical Cohort. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* 2010; 113: 1338–1350



- Chacko KA. AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*. 1995; 92: 2003–2005.
- Clar DT, Liu M. 2020. Non-depolarizing Neuromuscular Blockers, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Cook D, Simons DJ. 2020. Neuromuscular Blockade, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Dellas C. Kurzlehrbuch Pharmakologie. in: Der Urban & Fischer Verlag Hrsg. Kurzlehrbuch Pharmakologie 1.Auflage. München: Urban & Fischer, 2014: 221-245
- Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhäuser M, Beiderlinden M, Peters J. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth. Analg*. 2006; 102: 937–942.
- Eikermann M, Groeben H, Bünten B, Peters J. Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest* 2005; 127: 1703–1709.
- Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333–1337
- Errando CL, Garutti I, Mazzinari G, Díaz-Cambronero Ó, Bebawy JF. Grupo Español De Estudio Del Bloqueo Neuromuscular. Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Minerva Anestesiol* 2016; 82: 1267–1277.
- Fazekas S, Székessy-Hermann V. Molecular mechanisms of muscle contraction. *Orv Hetil* 1989; 130: 1707–1710, 1713.
- Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 232–242.
- George SC, Hlastala MP. Airway gas exchange and exhaled biomarkers. *Compr Physiol* 2011; 1: 1837–1859.

- Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*, 2012; 345: 1-14
- Gulenay M, Mathai JK.. *Depolarizing Neuromuscular Blocking Drugs*, StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Souza GMPR, Abbott SBG, Shi Y, Bayliss DA. The Retrotrapezoid Nucleus: Central Chemoreceptor and Regulator of Breathing Automaticity. *Trends Neurosci* 2019; 42: 807–824
- Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85: 856–860
- Huxley AF. Excitation and conduction in nerve: Quantitative analysis. *Science* 1964; 145: 1154–1159.
- Ikeda-Miyagawa Y, Kihara T, Matsuda R. Case of negative pressure pulmonary edema after administration of sugammadex under general anesthesia with laryngeal mask airway. *Masui.* 2014; 63: 1362–1365.
- Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18: 3-13.
- Kim YB, Sung TY, Yang HS. Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Korean J Anesthesiol* 2017; 70: 500–510.
- Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, Meistelman C, Hunter JM, Ulm K, Blobner M, Abad Gurumeta A, Abernethy C, Abigail P, Achaibar K, Adam E, Afshari A, Agudelo Montoya ME, Akgün FN, Aletti G, Alkış N, Allan K, Allan A, Allaouchiche B, Allcock C, Almasy E, Amey I, Amigoni M, Andersen E, Andersson P, Anipchenko N, Antunes P, Armstrong E, Aslam TN, Aslin B, Assunção JP, Ausserer J, Avvai M, Awad N, Ayas Montero B, Ayuso M, Azevedo P, Badarau V, Badescu R, Baiardo Redaelli M, Baird C, Baird Y, Baker T, Balaji P, Bălan C, Balandin A, Balescu-Arion C, Baliulienė V, Baltasar Isabel J, Baluch SN, Bandrabur D, Bankewitz C, Barber K, Barbera F, Barcraft-Barnes H, Barletti V, Barnett G, Baron K, Barros A, Barsan V, Bartlett P, Batistaki C, Baumgarten G, Baytas V, Beauchamp N, Becerra Cayetano IA, Bell S, Bellandi M, Belletti A, Belmonte Cuenca J, Benitez-Cano A, Beretta L, Berger M, Bergmann N, Bergmark K, Bermudez Lopez M, Bernotaite M, Beurskens C, Bidd H, Bifulco F, Bignami E, Bilic A,

Bilskiene D, Bischoff P, Bishop L, Bjonness T, Blaylock H, Blethyn K, Blincoe T, Blokhin I, Blunt N, Boer C, Bois G, Bonicolini E, Booth J, Borecka-Kedzierska M, Borstnar K, Borys M, Boselli E, Bouvet L, Bouwman A, Bowen L, Bowrey S, Boxall L, Božić T, Bradley T, Branco T, Brazzi L, Brazzoni M, Brear T, Brogly N, Brohi F, Broms J, Bubliauskas A, Bucolo GE, Buerkle H, Buggy D, Buhre W, Bukauskas T, Butturini F, Byttner A, Cabrera Díaz I, Calderon A, Calhau R, Callejo A, Cammu G, Campesato M, Can ÖS, Candeias M, Cantor A, Carise E, Carmona C, Carreteiro J, Carrieri C, Carter A, Casal M, Casanova I, Cascella M, Casero LM, Casiraghi GM, Castelo-Branco L, Castro Arranz C, Cernea DD, Cervantes J, Chandler B, Charnock R, Chatzimicali A, Chinery E, Chishti A, Chondhury P, Christie E, Christodoudiles G, Ciardo S, Cimpeanu L, Cindea I, Cinnella G, Clark S, Clayton M, Cocu S, Collyer T, Colvin C, Cope S, Copeta F, Copotoiu SM, Correia de Barros F, Corso RM, Cortegiani A, Costa G, Cowton A, Cox N, Craig J, Cricca V, Cronin J, Cunha M, Cuomo A, Curley K, Czuczwar M, Dabrowska D, Damster S, Danguy des Déserts M, Daniliuc A, Danninger T, Darwish I, Dascalu C, Davies K, Davies S, De Boer H, De Flaviis A, De Selincourt G, Deana C, Debaene B, Debreceni G, Dedhia J, Delgado Garcia I, Della Rocca G, Delroy-Buelles L, Desai T, Dhillon P, Di Giacinto I, Di Mauro P, Diaz Gomez TV, Dimitrovski A, Dinic V, Dîrzu DS, Divander MB, Dolinar J, Domingues S, Doolan J, Downes C, Dragoescu NA, Droc G, Dum E, Dumitrescu A, Duncan L, Dzurňáková P, Eberl S, Edwards J, Edwards M, Ekelund K, Ekengren P, Elghouty E, Ellerkmann R, Ellis H, Elme A, Ernst T, Errando CL, Estenes S, Ewaldsson C, Farid N, Featherstone J, Febres D, Fedorov S, Feggeler J, Feijten P, Fellmann T, Fernandez Candil J, Fernandez Castineira A, Fernández Castineira J, Fernando A, Ferrando C, Ferreira L, Ferreira P, Feyling A, Filipescu D, Fleischer A, Floris L, Foerster U, Fox B, Franke U, Frasca D, Frey C, Frost V, Fullin G, Fumagalli J, Furneval J, Fusari M, Gallacher S, Galushka S, Gambale G, Gambino I, Garcia Perez ML, Garg S, Garlak J, Gavranovic Z, Gavrillov R, Gaynor L, Gecaj Gashi A, Georghiou M, Gerjevic B, Gferer G, Giarratano A, Gibson A, Gievski V, Giles J, Gillberg L, Gilowska K, Gilsanz Rodriguez F, Gioia A, Giovannoni C, Girotra V, Gkinas D, Gkiokas G, Godoroja D, Goebel U, Goel V, Gonzalez M, Goranovic T, Gornik Wlaszczuk E, Gosavi S, Gottfridsson P, Gottschalk A, Granell M, Granstrom A, Grassetto A, Greenwood A, Grigoras I, Grintescu I, Gritsan A, Gritsan G, Grynyuk A, Guadagnin GM, Guarnieri M, Güçlü Ç, Guerrero Diez M, Gunenc F, Günther U, Gupta P, Guttenthaler V, Hack Y, Hafisayena A, Hagau H, Haldar J, Hales D, Hanci V, Hanna Jumma S, Harazim H, Harlet P, Harper D, Harris B, Harvey O, Hashimi M, Hawkins L, Hayes C, Heaton J, Heier T, Helliwell L, Hemmes S, Henderson K, Hermanides J, Hermanns H, Herrera Hueso B, Hestenes S, Hettiarachchi R, Highgatt J, Hodgson K, Hoelbling D, Holland J, Horhota L, Hormis A, Hribar R, Hua A, Humphreys S, Humphries R, Humpliková S, Hunt J, Husnain A, Hussein A, Hyams B, Iannuccelli F, Ilette K, Ilyas C, Inan T, India I, Ionițăv V, Irwin F, Jain V, Janez B, Jankovic R, Jenkins S, Jenko M, Jimenez R, Jiménez Gomez B, Joachim S, Joelsson Alm E, John J, Jonikaite L, Jovic M, Jungwirth B, Junke E, Kabakov B, Kadaoui S D, Kanski A, Karadag S, Karbonskiene A, Karjagin J, Kasnik D, Katanolli F, Katsika E, Kaufmann K, Keane H, Kelly M, Kent M, Keraitiene G, Khudhur A, Khuenl Brady K, Kidd L, King S, Kirchgäßner K, Klancir T, Klucniks A, Knotzer J, Knowlden P, Koers L, Kompan J, Koneti KK, Kooij F, Koolen E, Koopman - van Gemert AWMM, Kopp K, Korfiotis D,

Korolkov O, Kosinová M, Köstenberger M, Kotzinger O, Kovačević M, Kranke P, Kranke E, Kraus C, Kraus S, Kubitzek C, Kucharski R, Kucukguclu S, Kudrashou A, Kumar V, Kummen L, Kunit C, Kushakovsky V, Kuvaki B, Kuzmanovska B, Kyttari A, Landoni G, Lau G, Lazarev K, Legett S, Legrottaglie AM, Leonardi S, Leong M, Lercher H, Leuvrey M, Leva B, Levstek M, Limb J, Lindholm E, Linton F, Liperi C, Lipski F, Lirk P, Lisi A, Lišková K, Lluch Oltra A, Loganathan V, Lombardi S, Lopez E, Lopez Rodríguez M, Lorenzini L, Lowicka M, Lugovoy A, Luippold M, Lumb A, Macas A, Macgregor M, Machado H, Maciariello M, Madeira I, Maitan S, Majewski J, Maldini B, Malewski G, Manfredini L, Männer O, Marchand B, Marcu A, Margalef J, Margaron M, Marinheiro L, Markic A, Markovic Bozic J, Marrazzo F, Martin J, Martin Ayuso M, Martinez E, Martino EA, Martinson V, Marusic Gaser K, Mascarenhas C, Mathis C, Matsota P, Mavrommati E, Mazul Sunko B, McCourt K, McGill N, McKee R, Meço BC, Meier S, Melbourne S, Melbybråthen G, Meli A, Melia A, Melotti RM, Menga MR, Mercer P, Merotra S, Mescolini S, Metterlein T, Michalov M, Michlig S, Midgley S, Milić M, Milojevic M, Miñana A, Minto G, Mirabella L, Mirea L, Mittelstädt L, Moeglen A, Moise A, Mokini Z, Molin A, Moltó L, Monea MC, Montalto F, Montgomery J, Montgomery C, Montillo G, Moore S, Moore F, Moreira Z, Moreno T, Moreno R, Moret E, Moreton S, Morgan M, Moro Velasco, C, Morri D, Moull A, Moura F, Mráz P, Mrozek K, Mukhtar K, Muniyappa S, Murray H, Murthy BV, Mushambi M, Nadolski M, Nardelli P, Nardin G, Navarro Pérez R, Naveiro A, Negri M, Nese Adam V, Neskovic V, Neuwersch S, Neves M, Nguyen B, Ní Eochagáin A, Nicholas C, Nightingale J, Norrie K, Novak Jankovic V, Novakova A, Novillo M, Numan S, Oduro Dominah L, Oldner A, Oliveira I, Ologoiu D, Oloktsidou I, O'Reilly R, Orlando A, Ovezov A, Ozbilgin S, Paal P, Padin Barreiro L, Palugniok R, Papaioannou A, Papapostolou K, Paranthaman P, Pardey Bracho G, Parente S, Parfeni A, Pasin L, Passey S, Pastor E, Patch S, Patil A, Paunescu MA, Pehboeck D, Pereira M, Pereira C, Perez Caballero, P, Pérez García A, Pérez Soto A, Perez Tejero G, Perez-Cerda F, Pesenti A, Petta R, Philippe S, Pickering D, Pico Veloso J, Pina P, Pinho-Oliveira V, Pinol S, Pinto R, Pistidda L, Pitterle M, Piwowarczyk P, Plotnikova O, Pohl H, Poldermann J, Polkovicová L, Pompei L, Popescu M, Popović R, Pota V, Potocnik M, Potręć B, Potter A, Pramod N, Prchalova M, Preckel B, Pugh R, Pulletz M, Radoeshki A, Rafi A, Ragazzi R, Raineri Santi M, Rajamanickam T, Rajput Z, Ramachandran R, Ramasamy R, Ramessur S, Rao R, Rasmussen A, Rato A, Razaque U, Real Navacerrada MI, Reavley C, Reid J, Reschreiter H, Rial E, Ribas Carrasco P, Ribeiro S, Rich N, Richardson L, Rimaitis K, Rimaitis M, Ringvold EM, Ripke F, Ristescu I, Ritchie K, Ródenas F, Rodrigues P, Rogers E, Rogerson D, Romagnoli S, Romero E, Rondovic G, Rose BO, Roth W, Rotter MT, Rousseau G, Rudjord A, Rueffert H, Rundgren M, Rupprecht K, Rushton A, Russotto V, Rypulak E, Ryszka M, Sà J, Sà Couto P, Saby S, Sagic J, Saleh O, Sales G, Sánchez Sánchez Y, Sanghera S, Şanlı Karip C, Santiveri Papiol FJ, Santos S, Sarno S, Saul D, Saunders D, Savic N, Scalco L, Scanlon D, Schaller S, Schax C, Scheffer GJ, Schening A, Schiavone V, Schmidt-Ehrenberg F, Schmidt-Mutter C, Schönberg C, Schopflin C, Schreiber JU, Schultz M, Schurig M, Scott C, Sebastian S, Sehgal S, Sem V, Semenas E, Serafini E, Serchan P, Shields M, Shobha R, Shosholcheva M, Siamansour T, Siddaiah N, Siddiqi K, Sinclair R, Singh P, Singh R, Sinha Aneeta Sinha Ashok Skinner A, Skywalker A, Smee E, Smekalova O, Smith N, Smith T, Smitz C, Smole D, Sojčić N, Soler Pedrola M,

Somanath S, Sonksen J, Sorella MC, Sörmus A, Soro M, Soto C, Spada A, Spadaro S, Spaeth J, Sparr H, Spielmann A, Spindler-Vesel A, Stamelos M, Stancombe L L, Stanculescu A, Standl T, Standley T, Stanek O, Stanisavljević S, Starczewska M, Stäuble C, Steen J, Stefan OM, Stell E, Stera C, Stevens M, Stoerckel M, Stošić B, Stourac P, Stroumpoulis K, Struck R, Suarez de la Rica A, Sultanpori A, Sundara Rajan R, Suying O, Svensen C, Swan L, Syrogianni P, Sysiak J, Szederjesi J, Taddei S, Tan Hao E, Tanou V, Tarabová K, Tardaguila Sancho P, Tarroso M, Tartaglione M, Taylor E, Tbaily L, Telford R, Terenzoni M, Theodoraki K, Thornley H, Tiganiuc L, Toim H, Tomescu D, Tommasino C, Toni J, Toninelli A, Toretto I, Townley S, Trepenaitis D, Trethowan B, Tsaousi G, Tsiftsi A, Tudor A, Turan G, Turhan SÇ, Unic-Stojanovic D, Unterbuchner C, Unzueta U, Uranjek J, Ursic T, Vaida S, Valldeperas Ferrer S, Valldeperas Hernandez MI, Valsamidis D, Van Beek R, Van dasselaer N, Van Der Beek T, Van Duivenvoorde Y, van Klei WA, Van Poorter F, Van Zaane B, Van Zundert T, Van Zyl R, Vargas Munoz AM, Varsani N, Vasconcelos P, Vassilakis G, Vecchiatini T, Vecera L, Vercauteren M, Verdouw B, Verheyen V, Verri M, Vicari Sottosanti LG, Vico M, Vidal Mitjans P, Vilardi A, Vissicchio D, Vitale G, Vitković B, Vizcaychipi MP, Voicu A, Voje M, Volfová I, Volta CA, Von Lutterotti T, von Tiesenhausen A, Vrecic-Slabe S, Vukcevic D, Vukovic R, Vullo PA, Wade A, Wallberg H, Wallden J, Wallner J, Walther Sturesson L, Watson D, Weber S, Wegiel Leskiewiq A, Weller D, Wensing C, Werkmann M, Westberg H, Wikström E, Williams B, Williams B, Wilson R, Wirth S, Wittmann M, Wood L, Wright S, Zachoal C, Zambon M, Zampieri S, Zampone S, Zangrillo A, Zani G, Zavackiene A, Zieglerder R, Zonneveldt H, Zsisku L, Zucker TP, Żukowski M, Zuleika M, Zupaněš D. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7: 129–140

Kirov K, Motamed C, Ndoko SK, Dhonneur G. TOF count at corrugator supercillii reflects abdominal muscles relaxation better than at adductor pollicis. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 611–614

Komasawa N, Nishihara I, Minami T. Relationship between timing of sugammadex administration and development of laryngospasm during recovery from anaesthesia when using supraglottic devices: A randomised clinical study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33: 691–692

Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 95–106.

Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, Jalaja KR, Ramachandra K, Parameshwara G. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2012; 117: 1234–1244

- Lachmann G, Mörgeli R, Kuenz S, Piper SK, Spies C, Kurpanik M, Weber-Carstens S, Wollersheim T, Perioperatively Acquired Weakness. *Anesth. Analg.* 2019; 130: 341-351
- Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC. Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi, and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102: 869–874
- Lien CA, Kopman AF. Current recommendations for monitoring depth of neuromuscular blockade. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2014; 27: 616–622
- Martinez-Ubieto J, Ortega-Lucea S, Pascual-Bellosta A, Arazo-Iglesias I, Gil-Bona J, Jimenez-Bernardó T, Muñoz-Rodríguez L, Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82: 735–742
- McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Respiratory system. Part 2: Gaseous exchange. *Nurs Stand* 2013; 27: 35–42.
- McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M. Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications: *Anesthesiology* 2015; 122: 1201–1213
- Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br. J. Anaesth.* 2017; 118: 317–334
- Natalini G, Franceschetti ME, Pletti C, Recupero D, Lanza G, Bernardini A. Impact of laryngeal mask airway and tracheal tube on pulmonary function during the early postoperative period. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46: 525–528
- Nattie E, Li A. Central Chemoreceptors: Locations and Functions. *Compr. Physiol.* 2012; 2: 221–254
- Okada Y, Kuwana S, Chen Z, Ishiguro M, Oku Y. The central respiratory chemoreceptor: where is it located? Invited article. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009; 648: 377–385
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779–3787

- Park JW, Min BH, Park SJ, Kim BY, Bae SI, Han SH, Hwang JW, Kim JH. Midazolam Premedication Facilitates Mask Ventilation During Induction of General Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg* 2019; 129: 500–506.
- Pergolizzi JV, LeQuang JA, Berger GK, Raffa RB. The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review. *Pain Ther* 2017; 6: 1–16
- Peroni DG, Boner AL. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 274–278.
- Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95: 96–101
- Powers J. Changing Guidelines for Preoperative Fasting. *Crit Care Nurse* 2017; 37: 76–77.
- Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 6: 1-111
- Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 2001; 24: 464–472
- Sarin A, Chen LL, Wick EC. Enhanced recovery after surgery-Preoperative fasting and glucose loading-A review. *J Surg Oncol* 2017; 116: 578–582.
- Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, Stanislaus AB, MacDonald T, Doran ME, Igumensheva A, Hoang AH, Eikermann M. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology* 2014; 121: 959–968
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. in: Schünke M, Schulte E. Hrsg. Prometheus Lernatlas der Anatomie 182 Tabellen, 3., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2011: 368
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparison of Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl and Alfentanyl in Combination with Propofol for General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Clin Pharmacol* 2019; 14: 116–124.

Südhof TC. The presynaptic active zone. *Neuron* 2012; 75: 11–25.

Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology* 2012a; 117: 964–972

Walter S. Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung. in: Striebel HW, Hrsg. Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung, 8. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2016: 53-84

Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet Lond. Engl.* 2015; 385: 11

Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996; 77: 217-222

Zafirova Z, Dalton A. Neuromuscular blockers and reversal agents and their impact on anesthesia practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2018; 32: 203–211.



## 9. Danksagung

Ich danke ausdrücklich und von Herzen

meinem Betreuer Dr. med. Marcus Thudium für die exzellente fachliche Betreuung und sehr hilfreichen Anregungen,

meinem Doktorvater PD Dr. med. Olaf Boehm für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung,

den Kollegen der Anästhesiepflege für die tatkräftige Unterstützung bei der Erhebung der Daten

und ganz besonders meiner Familie für die Unterstützung, Liebe, Hilfsbereitschaft und Motivation

bei der Erstellung dieser Dissertation.