

## Konzepte zur Vermeidung von neuromuskulären Restblockaden nach Gabe nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien\*

## Concepts for the avoidance of residual neuromuscular blockades after the administration of nondepolarizing muscle relaxants

F. Ripke · H. Fink · M. Blobner

### Zusammenfassung

Neuromuskuläre Restblockaden können ernsthafte Komplikationen für betroffene Patienten haben. Mit neuromuskulärem Monitoring und gezieltem Einsatz von Reversoren der Muskelrelaxanzien können neuromuskuläre Restblockaden vermieden werden. Dabei kommt es darauf an, beide Instrumente zu einem Konzept zu vereinen.

Wir stellen zwei Algorithmen vor, mit denen das Ziel der Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden erreicht wird. Sie basieren auf den Annahmen: **(1)** Muskelrelaxanzien sind ein Bestandteil der Narkoseführung. **(2)** Nicht erkannte und nicht behandelte Restblockaden sind unangenehm und potenziell gefährlich. **(3)** Reversoren müssen eine Indikation haben und entsprechend dosiert werden. **(4)** Das neuromuskuläre Monitoring wird in der Realität nicht bei allen Narkosen eingesetzt. **(5)** Konzepte zur Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden müssen während einer normalen Narkoseausleitung innerhalb von 10 Minuten greifen.

Die zwei Algorithmen gelten für alle nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien und unterscheiden sich nur in der Technik des neuromuskulären Monitorings: qualitatives und quantitatives Monitoring. Die Verwendung von qualitativem Monitoring geht mit einem erhöhten Risiko für neuromuskuläre Restblockaden einher. Daher müssen zur Vermeidung vor allem respiratorischer Komplikationen klinische Muskelfunkti-

onstests aller wichtiger Muskelgruppen durchgeführt werden, was die Narkoseausleitung unweigerlich verzögert. Neuromuskuläre Restblockaden können nur mit quantitativem Monitoring sicher erkannt und innerhalb eines 10-minütigen Zeitfensters, der üblichen Zeit für eine Narkoseausleitung, behandelt werden.

### Summary

Postoperative residual curarization may cause respiratory complications. Neuromuscular monitoring and the use of reversal agents for muscle relaxants demonstrated that a residual neuromuscular blockade can be avoided, especially when combined in respective concepts. Two algorithms presented in this review suggest such concepts based on the following assumptions: **(1)** Neuromuscular blocking agents are an important component of anaesthesia. **(2)** Residual curarization is potentially dangerous if not identified and adequately treated. **(3)** Reversal agents need an indication and an appropriate dose. **(4)** Neuromuscular monitoring is seldom used. **(5)** Any concept to avoid residual curarization must work within the time window, in which recovery from anaesthesia can be managed (10 min).

The two algorithms apply to all nondepolarizing neuromuscular blocking agents and only differ from each other by the technique used to monitor neuromuscular function: qualitative and quantitative neuromuscular monitoring.

\* Dieses Manuskript entstand nach Diskussionen über Maßnahmen zur weiteren Verbreitung des neuromuskulären Monitorings in einem Expertenboard, an dem die Professoren Grietje Beck, Manfred Blobner, Götz Geldner, Friedrich Pühringer, Thomas Standl, Berthold Bein und Peter Kranke aktiv teilgenommen haben. Das Expertenboard wurde von der Fa. MSD Sharp & Dohme veranstaltet.

### Schlüsselwörter

Neuromuskuläres Monitoring – Elektromyographie – Mechano-myographie – Neostigmin – Sugammadex

### Keywords

Neuromuscular Monitoring – Electromyography – Mechano-myography – Neostigmine – Sugammadex

The application of qualitative monitoring is associated with an increased risk of a residual neuromuscular blockade. In order to avoid respiratory complications in particular, clinical tests of muscular function including all relevant muscle groups must therefore be carried out, which will inevitably delay recovery from anaesthesia. Residual neuromuscular blockades can only be reliably identified by applying the method of quantitative monitoring. Their treatment must proceed within a time window of 10 minutes, the regular time required for the termination of anaesthesia.

## Einleitung

### Neuromuskuläre Restblockaden

Patienten, die zur Anästhesie Muskelrelaxanzien erhalten, sind durch neuromuskuläre Restblockaden gefährdet. Verminderte Schutzreflexe [1,2], eine Obstruktion der oberen Atemwege [3,4] und eine verminderte respiratorische Antwort auf Hypoxämien [5] sind Leitsymptome dieser ernstzunehmenden Komplikation. Darüber hinaus berichten viele Patienten mit Restblockaden von subjektivem Unwohlsein [6]. Die Hauptgründe hierfür sind Schwierigkeiten beim Schlucken sowie Artikulations- und Sehstörungen. In klinischen Studien konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Restblockaden die Inzidenz von Hypoxämie und respiratorischen Komplikationen erhöhen [7-9].

Die Häufigkeit der neuromuskulären Restblockaden ist von vielen Faktoren abhängig und variiert daher in der Literatur stark (bis zu 88%) [10]. Der größte Zusammenhang besteht mit der Auswahl des Muskelrelaxans, der Art der neuromuskulären Überwachung (klinisch, qualitatives oder quantitatives neuromuskuläres Monitoring) und der Anwendung von Muskelrelaxanzien-Reversoren [11]. Die Wahrscheinlichkeit einer neuromuskulären Restblockade steigt mit der Kürze der OP-Dauer [12], der Verwendung von langwirksamen Muskelrelaxanzien [13] und der Gabe von Repetitionsdosen oder einer kontinuierlichen Infusion des Relaxans. Es

gilt zu bedenken, dass Patienten keine Anzeichen einer Restrelaxierung mehr aufweisen, sobald weniger als 75% der Acetylcholinrezeptoren von Muskelrelaxansmolekülen blockiert sind [14,15]. Bereits geringe Mengen an zusätzlichem Muskelrelaxans oder eine verzögerte Rückdiffusion aus peripheren Kompartimenten, die Abbau und Elimination der Relaxanzien übersteigen, können daher klinisch relevante Rekurarisierungen hervorrufen.

### Neuromuskuläres Monitoring

Grundlage der meisten Strategien, Restblockaden zu vermeiden, ist das neuromuskuläre Monitoring (NMM). Man unterscheidet grundsätzlich zwischen quantitativen und qualitativen Verfahren.

Unter den Begriff **quantitatives neuromuskuläres Monitoring** fallen alle Messverfahren, welche die Tiefe einer neuromuskulären Blockade quantifizieren. Dazu wird die Reizantwort auf Stimulationsmuster wie TOF (Train of Four), DBS (Double-Burst Stimulation) oder Tetanus mit nachfolgender Einzelreizung (PTC = Post-tetanic count) gemessen. Quantitatives NMM ist die geeignetste Methode, um neuromuskuläre Restblockaden zu erkennen [16-18]. Mit quantitativem NMM wird auch der Begriff der neuromuskulären Restblockade definiert. Eine TOF-Ratio  $<0,9$  gilt allgemein anerkannt als Nachweis [19].

Vom Registrierverfahren ist im klinischen Bereich die Akzeleromyographie (z.B. TOF-Watch®, MIPM Mammendorfer Institut für Physik und Medizin GmbH, Mammendorf, Deutschland)) am weitesten verbreitet. Kinemyographie und Elektromyographie (NMT-Modul, GE Datex Medical Instrumentation, Inc., Tewksbury, MA) werden seltener verwendet [20]. Um die Messgenauigkeit und Aussagekraft zu erhöhen, muss die Messung vor Gabe des Muskelrelaxans individuell bei jedem Patienten kalibriert werden [21].

Die visuelle oder taktile Beurteilung der muskulären Reizantworten wird als **qualitatives neuromuskuläres Monitoring** bezeichnet. Das Ergebnis ist daher subjektiv und vom Untersucher abhängig.

Eine neuromuskuläre Restblockade mit einer TOF-Ratio  $>0,4$  ist jedoch auch von einem geübten Anästhesisten nicht eindeutig detektierbar. Um dieses Problem zu minimieren, wurden für das qualitative NMM alternative Stimulationsmodi wie z.B. die Double-Burst Stimulation (DBS) entworfen. Damit können Restblockaden bis zu einer TOF-Ratio von ca. 0,6 getastet werden [22,23]. Trotzdem kann der kritische TOF-Ratio  $>0,9$  mit qualitativem NMM weiterhin nicht bewiesen werden. Daher ist das qualitative Monitoring nicht geeignet, oberflächliche Restblockaden auszuschließen oder den Erfolg einer Reversierung zu beurteilen.

### Reversierung einer neuromuskulären Restblockade

Zur Aufhebung einer neuromuskulären (Rest-)Blockade stehen zwei Substanzgruppen zur Verfügung: Cholinesterasehemmer und Sugammadex.

Cholinesteraseinhibitoren wie Neostigmin, Pyridostigmin (Mestinon®) und Edrophonium (Tensilon®) hemmen die Aktivität der Acetylcholinesterase und damit die Hydrolyse von Acetylcholin. Somit erhöhen sie die Konzentration an Acetylcholin an der motorischen Endplatte, was Muskelrelaxanzien vom Acetylcholinrezeptor kompetitiv verdrängt. Die Substanzen unterscheiden sich im Wesentlichen in ihrer Wirkungszeit. **Pyridostigmin** hat die langsamste Anschlagzeit, dafür aber die längste Wirkungszeit (30-50% länger als Neostigmin) und wurde daher vor allem zur Reversierung lang wirkender Muskelrelaxanzien wie Pancuronium verwendet. Die Wirkungszeit von **Edrophonium** ist deutlich kürzer ( $<15$  min). Edrophonium müsste daher zur Reversierung von Muskelrelaxanzien repetiert werden. Daher gibt es zu diesen beiden Substanzen sehr viel weniger systematisierte Studien mit Dosisempfehlungen als für Neostigmin. In diesem Beitrag wird auf die mittellang wirkenden nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien fokussiert und daher auch auf den von seiner Wirkungszeit am besten geeigneten Cholinesterasehemmer Neostigmin.

Mit einer Dosis zwischen 40 und 70 µg/kg **Neostigmin** ist die Acetylcholinesterase komplett gehemmt. Eine darüber hinausgehende Gabe von Neostigmin hat daher keine Wirkung im Sinne einer Reversierung einer neuromuskulären Blockade (Ceiling-Effekt). Für die Reversierung mittellang wirkender Muskelrelaxanzien mit Cholinesterasehemmern gilt daher, dass sie nur zur Reversierung neuromuskulärer Restblockaden geeignet sind, also nach begonnener Spontanerholung oder nach Wiederkehr der 4. Reizantwort bei TOF-Stimulation [24]. Die benötigte Zeit bis zur vollständigen neuromuskulären Erholung (z.B. TOF-Ratio >0,9) hängt also wesentlich ab vom verabreichten Muskelrelaxans, der Blockadetiefe zum Zeitpunkt der Reversierung und der verabreichten Cholinesterasehemmerdosis.

Eine Erhöhung der Neostigmin-Dosis über 70 µg/kg ist wegen des Ceiling-Effekts nicht nur sinnlos, sondern wegen der Gefahr cholinergischer Nebenwirkungen an der neuromuskulären Endplatte sogar gefährlich und daher kontraindiziert [25]. Dies gilt auch für die Gabe nied-

rigerer Dosierungen ohne neuromuskuläre Restblockade. Frühe Zeichen einer fehlerhaft hohen Neostigmindosierung sind eine beeinträchtigte Funktion der pharyngealen Muskulatur mit Kollapsneigung der oberen Atemwege [26].

Die Wirkung der Cholinesterasehemmer erhöht die AcetylcholinKonzentration jedoch nicht nur an der motorischen Endplatte, sondern auch an muskarinergen Rezeptoren mit den entsprechenden Nebenwirkungen wie Bradykardie, Bronchokonstriktion, Hyperperistaltik, Magensäureanstieg, Übelkeit, Erbrechen, Akkomodationsstörungen und Harndrang. Daraus ergeben sich Kontraindikationen für die Anwendung von Cholinesteraseinhibitoren wie Asthma bronchiale, Obstruktionsileus, Myotonie und Irits. Um die muskarinergen Nebenwirkungen zu kupieren, werden Cholinesterasehemmer in Kombination mit Glycopyrroniumbromid oder Atropin verabreicht [27]. Deren vagolytische Wirkung kann jedoch auch überschießend sein und dann Mundtrockenheit und Tachyarrhythmien auslösen. Daher ist es besonders bei höheren Dosierun-

gen von Neostigmin wichtig, dass Neostigmin und das Vagolytikum ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil haben und richtig dosiert werden. Atropin hat eine schnellere Anschlagzeit (2-3 min) als Neostigmin (3-5 min) und eine geringere Wirkungszeit (Eliminationshalbwertszeit 30 min vs. 60 min). Auch wenn die richtige Dosis gegeben wird (Neostigmin:Atropin ≈ 2:1), treten bei gleichzeitiger Gabe in den ersten 2 min Tachykardien und im weiteren Verlauf nach 10 min Bradykardien auf. Dagegen entsprechen sich Anschlagzeit und Wirkungszeit von Neostigmin und Glycopyrronium. Diese Mischung ist daher besonders geeignet, um als Gemisch (Neostigmin:Glycopyrronium = 5:1) injiziert zu werden [28].

**Sugammadex** ist ein modifiziertes γ-Cyclodextrin, das eine stabile Eins-zu-Eins-Bindung mit den Steroidmuskelrelaxans-Molekülen (Rocuronium und Vecuronium) eingeht, um dann in Form eines inaktiven Komplexes renal ausgeschieden zu werden. Im Gegensatz zu Cholinesterasehemmern senkt Sugammadex die Konzentration an Re-

laxansmolekülen direkt und kann daher bei jeder Tiefe einer neuromuskulären Blockade eingesetzt werden [29]. Da es keinen Einfluss auf die cholinerge Übertragung nimmt, hat Sugammadex keine muskarinergen Wirkungen. Selten wurden Geschmacksstörungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Aufgrund der renalen Elimination ist Sugammadex nur bei Patienten mit einer Kreatininclearance von  $>30$  ml/min zugelassen. Die benötigte Zeit zur Aufhebung einer Relaxierung ist vor allem von der Sugammadex-Dosis abhängig.

Sugammadex wird entsprechend dem Ausmaß der neuromuskulären Restblockade dosiert (Tab. 2). Daneben gibt es auch Dosisempfehlungen in Abhängigkeit von der Zeit nach der letzten Rocuronium- oder Vecuroniumgabe. Sind seit der letzten Rocuronium- oder Vecuroniumgabe mindestens 15 min vergangen, kann mit 4 mg/kg Sugammadex behandelt werden [30,31]. Eine weitere Dosisempfehlung für Sugammadex orientiert sich an der Spontanatmung. Bei suffizienter Spontanatmung (4–6 ml/kg Tidalvolumen) wurde eine Dosis von 2 mg/kg Sugammadex empfohlen, um in mehr als 90% der Patienten eine vollständige neuromuskuläre Erholung zu erreichen [32].

### Klinische Beurteilung der neuromuskulären Funktion

Eine nach wie vor weit verbreitete Praxis zur Einschätzung einer möglichen neuromuskulären Restblockade am OP-Ende ist die Untersuchung der Muskelkraft mit klinischen Tests. Eigenständiges Kopfanheben, ein fester Händedruck oder ein suffizientes Tidalvolumen bei einem intubierten Patienten werden dabei irrtümlicherweise als hinreichende Zeichen einer vollständigen neuromuskulären Erholung gewertet.

Wegen der geringeren Empfindlichkeit des Zwerchfells als Hauptatemmuskel gegenüber Muskelrelaxanzien kann das Tidalvolumen jedoch bereits bei einer TOF-Ratio von 0,2 Normalwerte erreichen [33]. Auch die Fähigkeit des Patienten, den Kopf für mindestens 5 Sekunden zu heben, ist bereits bei einer

TOF-Ratio von 0,5 möglich [6]. Des Weiteren können die Restwirkung von Opiaten oder Narkotika, eine mögliche Hypothermie oder auch die Operation per se die Ausführung und Beurteilung dieser Tests beeinträchtigen. Unter den klinischen Tests ist der Zungenspateltest am aussagekräftigsten, da er für das Gelingen in der Regel eine TOF-Ratio  $>0,8$  erfordert [6]. Dazu muss der Patient versuchen, einen Holzspatel mit der Zunge so fest an Gaumen und obere Schneidezähne zu drücken, dass der Untersucher nur mit erheblicher Kraft den Spatel aus dem Mund des Patienten ziehen kann. Somit kann dieser Test erst nach Extubation durchgeführt werden und birgt zusätzlich das Risiko, beim Patienten Erbrechen auszulösen. Allen Tests gemein ist der Nachteil, dass sie erst in der Aufwachphase durchgeführt werden können. Neuromuskuläre Blockaden sollten jedoch schon im Vorfeld erkannt und entsprechend behandelt werden. Klinische Tests stellen daher nicht mehr den Standard zur Beurteilung einer neuromuskulären Restblockade dar [34].

### Vermeidung und zurückhaltende Dosierung von Muskelrelaxanzien

Die einfachste Strategie zur Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden ist es, Muskelrelaxanzien erst gar nicht einzusetzen. Das ist seit der Einführung der Larynxmaske auch häufig ohne Nachteile möglich. Leider werden zusätzlich viele Patienten auch ohne Relaxierung intubiert [35]. Im Rahmen der Anästhesieaufklärung werden alle Patienten selbstverständlich über postoperative Heiserkeit aufgeklärt; ein heiserer Patient im Aufwachraum findet kaum größere Beachtung. Jeder Anästhesist muss sich aber darüber im Klaren sein, dass die traumatische Intubation der wesentliche Faktor für Heiserkeit ist. Eine neuromuskuläre Blockade erleichtert nicht nur die Intubation, sondern verringert auch die Inzidenz der „Begleitschäden“ [36]. Bei der Intubation ohne Muskelrelaxanzien wird häufig die Einleitungsdosis der Hypnotika und Opioide erhöht, um die Intubationsbedingungen zu verbessern. In der Folge riskiert man eine hämodynamische Instabilität.

Nicht während jeder Operation muss eine tiefe neuromuskuläre Blockade garantiert werden. Oft ist eine geringe Blockadetiefe oder auch gar keine Relaxierung nötig. Jedoch gibt es Operationen, bei denen jede Bewegung des Patienten vermieden werden muss, z.B. intraokuläre [37] oder neurochirurgische Operationen. Dies kann nur bei einem tief relaxierten Patienten gewährleistet werden.

So wichtig die Relaxierung also während der Narkoseeinleitung und ggf. intraoperativ ist, so unerwünscht ist eine Restwirkung der Muskelrelaxanzien über das Operationsende hinaus. Wenn weder Verzicht auf Muskelrelaxanzien noch deren sparsamer Einsatz [12] eine grundsätzliche Lösung zur Vermeidung von Restblockaden sind, so gilt es, Anästhesisten Konzepte an die Hand zu geben, neuromuskuläre Restblockaden zu vermeiden.

### Ziele zur Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Konzeptes zur Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden. Dabei wurde versucht, Erkenntnisse aus neuromuskulärer Forschung in verständliche und nachvollziehbare Handlungsanweisungen zu übersetzen, die überall eingesetzt werden können und letztendlich zu einer Abnahme der Inzidenz von Restblockaden führen.

Basierend auf fünf Annahmen wurden zwei Algorithmen entwickelt, um die Folgen neuromuskulärer Restblockaden zu vermeiden:

- Muskelrelaxanzien sind ein Bestandteil der Narkoseführung.
- Nicht erkannte und nicht behandelte Restblockaden sind unangenehm und potenziell gefährlich.
- Reversierungsmedikamente haben erwünschte und unerwünschte Wirkungen; sie müssen daher eine Indikation haben und entsprechend dosiert werden.
- Das neuromuskuläre Monitoring ist noch immer wenig verbreitet.
- Die Narkoseausleitung dauert ca. 10



min. Konzepte zur Vermeidung von neuromuskulären Restblockaden müssen in der gleichen Zeit greifen.

Dabei sollten die vorgeschlagenen Konzepte

- möglichst nebenwirkungsarm sein,
- eine hohe Voraussagekraft haben, also neuromuskuläre Restblockaden mit hoher Sicherheit vermeiden,
- gut steuerbar sein und den Prozess der Narkoseausleitung nicht unnötig verlängern,
- die für gewisse operative Eingriffe nötige neuromuskuläre Blockade nicht beeinflussen,
- praktikabel und von jedem Anästhesisten anwendbar sein.

Den Kern dieser Handlungsanweisungen bilden zwei Algorithmen, die je nach Art der neuromuskulären Überwachung zur Anwendung kommen. Beide Algorithmen starten 10 min vor dem geplanten Extubationszeitpunkt.

### Beschreibung der Konzepte

#### Algorithmus 1 (Abb. 1)

##### Qualitatives Neuromuskuläres Monitoring

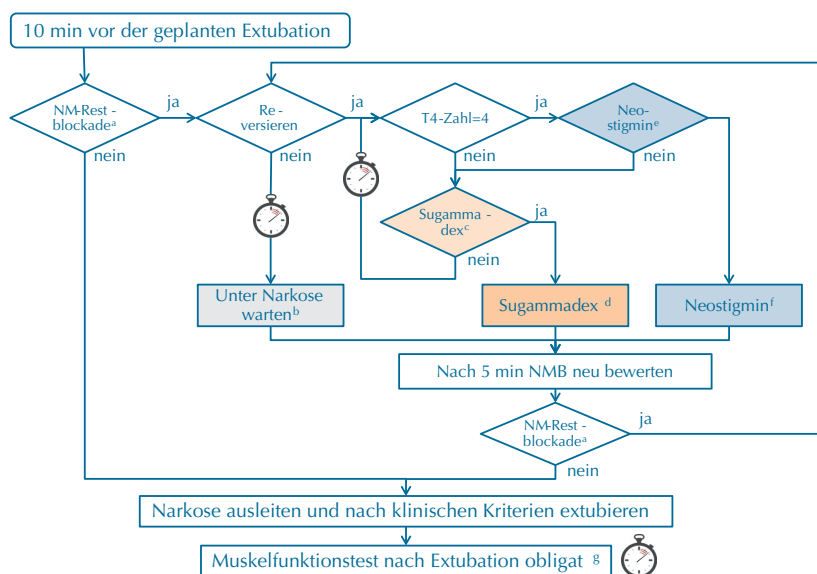
Beim qualitativen NMM muss der Untersucher die mögliche neuromuskuläre Restblockade ertasten oder visuell beurteilen. Eine Restblockade besteht, wenn entweder die TOF-Zahl (Anzahl der tastbaren oder sichtbaren Reizantworten) kleiner 4 ist oder ein Fading (4. Reizantwort schwächer als die 1.) zu tasten ist. Jedoch übersehen auch geübte Untersucher ein Fading mit einer TOF-Ratio  $>0,4$  [22,38]. Das bedeutet, dass mit qualitativem Monitoring neuromuskuläre Restblockaden nachgewiesen, aber nicht ausgeschlossen werden können. Daher muss trotz fehlenden Fadings mit einer oberflächlichen Restblockade gerechnet werden, die erst nach der Extubation klinisch erkannt werden kann.

Somit muss beim Verschwinden des Fadings noch weitere Zeit abgewartet werden, bis die Extubation erwogen werden kann. Zur Orientierung dient die Geschwindigkeit der bisherigen

Spontanerholung. Wenn bei einem relaxierten Patienten viel Zeit zwischen dem ersten Auftreten einer Reizantwort (TOF-Zahl=1) und dem Verschwinden des Fadings vergeht, so ist davon auszugehen, dass auch die Geschwindigkeit der restlichen Erholung (von TOF-Ratio 0,4 bis 0,9) verlangsamt ist. Ohne Reversierung muss daher mit Ausreißern gerechnet werden, die noch 45 min nach dem Verschwinden tastbaren Fadings nicht die kritische TOF-Ratio von 0,9 erreicht haben [9]. Angesichts der Unsicherheit beim Ausschluss einer neuromuskulären Restblockade mit qualitativem Monitoring müssen zumindest nach der Extubation Muskelfunktions-tests durchgeführt werden.

Noch vor der Extubation kann versucht werden, ob der Patient Arm und Kopf aus der Horizontalen anheben kann, was bei fehlendem Fading in den meisten Fällen zu erwarten ist. Obligat ist nach der Extubation die Funktionsprüfung der Muskulatur der oberen Atemwege, beispielsweise durch einen Schluckversuch (20ml Wasser bei 30°-Oberkörperhoch-

Abbildung 1



#### Algorithmus 1 mit qualitativem neuromuskulärem Monitoring

**a Neuromuskuläre Restblockaden** können mit qualitativem neuromuskulärem Monitoring nachgewiesen, jedoch nicht ausgeschlossen werden [22]. Zeichen für Restblockaden sind:

- TOF-Zahl <4
- TOF-Fading

**b Spontanerholung abwarten.** Bei TOF <0,5 wird ohne Reversierungsmedikamente das Ziel, die neuromuskuläre Blockade binnen 10 Minuten aufzuheben, mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht erreichbar sein [43]. Abhängig von den lokalen und organisatorischen Gegebenheiten kann im OP die spontane neuromuskuläre Erholung abgewartet werden, z.B. am Programmende, im Einleitraum, im Aufwachraum, auf der Intensivstation.

#### **c Indikationsprüfung für Sugammadex.**

Neben dem Nachweis einer neuromuskulären Blockade sind zu beachten:

- Kontraindikationen für Sugammadex [53]
- Sugammadex ist nur zur Reversierung von Rocuronium und Vecuronium geeignet [53]

#### **d Sugammadexdosierung mit qualitativem neuromuskulärem Monitoring (Tab. 2).**

#### **e Indikationsprüfung für Neostigmin.**

Neben dem Nachweis einer neuromuskulären Blockade sind zu beachten:

- Kontraindikationen für Neostigmin
- Maximaldosis von 70 µg/kg für Neostigmin [46]
- Geringere Wirkung zur Reversierung von Mivacurium [60]

#### **f Neostigmindosierung mit qualitativem neuromuskulärem Monitoring.**

Neostigmin ist nur geeignet, neuromuskuläre Restblockaden zu reversieren (TOF-Zahl = 4).

- TOF-Zahl = 4 und tastbares Fading 40 µg/kg Neostigmin [61]
- TOF-Zahl = 4 kein tastbares Fading 10-20 µg/kg Neostigmin [43,44]

**g Klinische Muskelfunktionstests** erfordern die Mitarbeit wacher Patienten. Während der Narkoseausleitung tolerieren Patienten häufig die Atemwegsicherung nicht mehr und verhindern eine sichere Aussage der Tests. Aber auch nach dem Extubationsversuch kann eine Restblockade klinisch nicht sicher ausgeschlossen werden. Geeignete Maßnahmen, die Folgen einer Restblockade nach Extubation zu vermeiden, müssen daher vorbereitet sein.

- Tests vor Extubation sind Hebetests
  - Arm heben aus der Horizontalen auf 45° für mehr als 5s [24]
  - Kopf heben aus der Horizontalen für mehr als 5s [6]
- Tests nach Extubation und positiven Hebetests
  - Zungenspateltest [6]
  - 20 ml Wasser schlucken bei 30°-Oberkörperhochlagerung

lagerung) oder den Zungenspateltest. Zur Erinnerung: Erst nach dem Gelingen dieser Tests kann von einer TOF-Ratio größer 0,8 ausgegangen werden. Bei negativen Tests benötigen diese (bereits extubierten) Patienten dringend eine geeignete Unterstützung, um die Atemwege freihalten zu können (z.B. oro- oder nasopharyngeale Tuben, assistierte Beatmung oder Masken-CPAP). In zweiter Linie muss die Gabe (zusätzlicher) Reversierungsmedikamente unter Beachtung der Maximaldosis erwogen werden.

Für den Fall, dass mit qualitativem NMM noch vor der Extubation eine Restblockade detektiert wird, können grundsätzlich drei verschiedene Wege erwogen werden. Beim Verzicht zu reversieren gilt der Grundsatz, dass nur die nicht behandelte Restblockade den Patienten gefährdet. Die Behandlung einer Restblockade ohne Reversierungsmedikamente ist die Vertiefung der Narkose und weitere Sicherung der Atemwege, bis die Restblockade nicht mehr nachweisbar ist. Dieses Vorgehen bedingt eine erhebliche Verzögerung und ist mit dem Ziel einer Extubation innerhalb von 10 min sicher nicht vereinbar. Da allerdings die Entscheidung für eine derartig verzögerte Narkoseausleitung aus vielen medizinischen Gründen durchaus sinnvoll sein kann, liegt bei diesem Vorgehen der Fokus auf der Entscheidungsfindung binnen 10 min. In Abhängigkeit lokaler Gegebenheiten, des OP-Plans oder auch der personellen Ausstattung kann dann eine geeignete Wartenumgebung (z.B. Aufwachraum, Intensivstation, OP-Vorraum oder OP-Saal) bestimmt werden, wo der Patient seinem Zustand gemäß weiterbehandelt werden kann.

Wenn eine Reversierung erwogen wird, entscheiden das verwendete Muskelrelaxans und der Tastbefund nach TOF-Stimulation über das weitere Vorgehen. Voraussetzung für eine Reversierung mit Neostigmin ist eine TOF-Zahl von 4. Bei vorhandenem Fading liegt die empfohlene Dosis bei 40 µg/kg Neostigmin. Persistiert im weiteren Verlauf von 5-10 min die nachweisbare Restblockade kann Neostigmin bis zu einer Gesamtdosis

von 70 µg/kg supplementiert werden. Circa 10 min nachdem das Fading bei Reversierung mit Neostigmin nicht mehr nachweisbar ist, sinkt das Risiko von nicht erkannten Restblockaden, sodass eine Extubation in Erwägung gezogen werden kann. Weiter gilt, dass gravierendere Restblockaden (TOF-Ratio <0,7) bei qualitativem NMM mit Muskelfunktionstests nach der Extubation klinisch ausgeschlossen werden müssen [24]. Grundsätzlich empfiehlt es sich, mit einer Neostigmintherapie vor der Extubation mindestens 10 min zu warten und nach der Extubation die Muskelfunktion des Patienten auf das Sorgfältigste zu überprüfen.

Alternativ zu Neostigmin kann Sugammadex verwendet werden, vorausgesetzt, es wurde mit Rocuronium oder Vecuronium relaxiert. Im Gegensatz zu Neostigmin können mit Sugammadex auch tiefe Blockaden (PTC >1-2) mit 4 mg/kg reversiert werden [39]. Bei TOF-Zahl = 2 werden 2 mg/kg Sugammadex empfohlen [40,41], und bei einer TOF-Zahl = 4 sind es 1 mg/kg [42]. Für 2-4 mg/kg Sugammadex wurde gezeigt, dass die neuromuskuläre Blockade binnen 5 min bei mindestens 95% der so behandelten Patient vollständig erholt ist und damit klinische Muskelfunktionstests nicht mehr erforderlich sind [39-41].

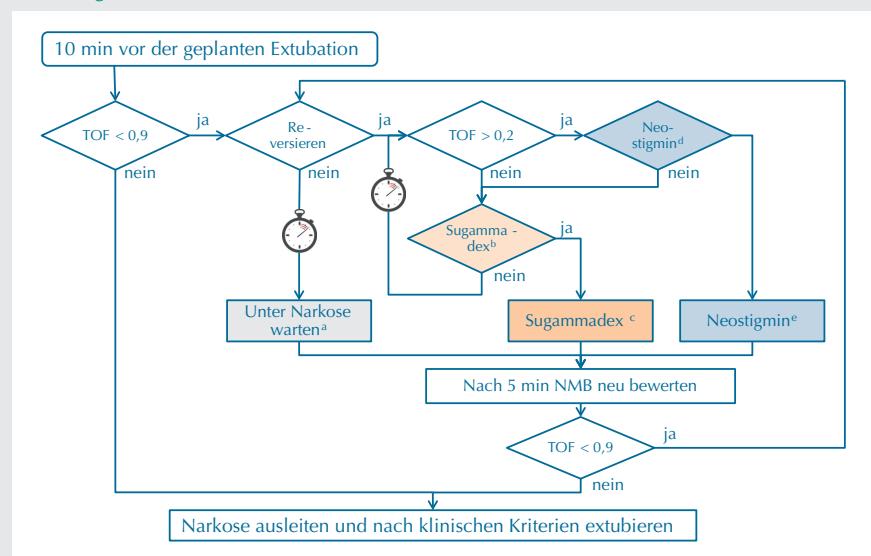
## Algorithmus 2 (Abb. 2)

### Quantitatives Neuromuskuläres Monitoring

Quantitatives NMM ist die einzige Möglichkeit, neuromuskuläre Restblockaden sicher zu detektieren. Bei einer neuromuskulären Erholung über eine TOF-Ratio von 0,9 liegt keine Restblockade mehr vor, sodass die Narkose ausgeleitet und der Patient extubiert werden kann. Bei einer TOF-Ratio unter 0,9 liegt dagegen eine Restblockade vor, die entweder durch Abwarten oder durch Reversieren behandelt werden kann. Bei einer TOF-Ratio <0,5 ist davon auszugehen, dass sich die Extubation mit Abwarten der Spontanerholung (>10 min) verzögern wird [43].

Fällt die Entscheidung für eine Reversierung, ist das weitere Vorgehen abhängig

Abbildung 2



### Algorithmus 2 mit quantitativem neuromuskulärem Monitoring

- Spontanerholung abwarten.** Bei TOF <0,5 wird ohne Reversierungsmedikamente das Ziel, die neuromuskuläre Blockade binnen 10 Minuten aufzuheben, mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht erreichbar sein [43]. Abhängig von den lokalen und organisatorischen Gegebenheiten kann im OP die spontane neuromuskuläre Erholung abgewartet werden, z.B. am Programmende, im Einleiterraum, im Aufwachraum, auf der Intensivstation.
- Indikationsprüfung für Sugammadex.**  
Neben dem Nachweis einer neuromuskulären Blockade sind zu beachten:
  - Kontraindikationen für Sugammadex [53]
  - Sugammadex ist nur zur Reversierung von Rocuronium und Vecuronium geeignet [53]
- Sugammadexdosierung mit quantitativem neuromuskulärem Monitoring (Tab. 2).**
- Indikationsprüfung für Neostigmin.**  
Neben dem Nachweis einer neuromuskulären Blockade sind zu beachten:
  - Kontraindikationen für Neostigmin
  - Maximaldosis von 70 µg/kg für Neostigmin [46]
  - Geringere Wirkung zur Reversierung von Mivacurium [60]
- Neostigmindosierung mit quantitativem neuromuskulärem Monitoring (Tab. 1).**  
Neostigmin ist nur geeignet neuromuskuläre Restblockaden zu reversieren (TOF-Ratio >0,2)

von der gemessenen TOF-Ratio. Wegen des Ceiling-Effekts empfehlen wir eine Reversierung mit Neostigmin erst ab einer TOF-Ratio >0,2 (Tab. 1). Bei einer TOF-Ratio von 0,2-0,5 kann mit 40 µg/kg Neostigmin (+ 8 µg/kg Glycopyrro-

niumbromid), bei einer TOF-Ratio von 0,5-0,7 mit 20 µg/kg (+ 4 µg/kg Glycopyrroniumbromid) [43] und bei einer TOF-Ratio von 0,7-0,9 mit 10 µg/kg (+ 2 µg/kg Glycopyrroniumbromid) reversiert werden [44]. Prinzipiell ist eine Neostigmingabe auch schon in früheren Phasen der Spontanerholung möglich (beispielsweise bei einer TOF-Zahl von 2) [45]. Dabei ist jedoch mit einer Dauer über 10 Minuten zu rechnen, bis eine TOF-Ratio von 0,9 erreicht wird [40].

Bei zu langsamer neuromuskulärer Erholung innerhalb der ersten 5 min nach Neostigmin ist eine weitere Gabe von Neostigmin bis zur Maximaldosis

Tabelle 1

Empfohlene Neostigmindosis gemäß quantitativem neuromuskulärem Monitoring [43,44].

TOF-Ratio	Neostigmindosis
0,2-0,5	40 µg/kg
0,5-0,7	20 µg/kg
0,7-0,9	10 µg/kg

von 70 µg/kg erforderlich, um eine maximale Blockade der Cholinesterase zu erreichen [46,47].

Ist die TOF-Ratio zum Zeitpunkt der Reversierung <0,2 oder bestehen Kontraindikationen gegen Neostigmin, so ist bei Rocuronium- oder Vecuronium-induzierten neuromuskulären Blockaden mit Sugammadex eine Extubation innerhalb von 10 Minuten zu erreichen. Das Dosierschema ist zwischen PTC $\geq$ 1-2 und T4-Zahl=4 analog zu Algorithmus 2. Da mithilfe des quantitativen Monitorings aber auch flache Restblockaden detektier- und quantifizierbar sind, gibt es Dosisfindungsstudien für weiter fortgeschrittene Spontanerholungen (Tab. 2): Bei einer TOF-Ratio zwischen 0,2 und 0,5 sind 0,75 mg/kg und bei einer TOF-Ratio zwischen 0,5 und 0,9 sind 0,25 mg/kg Sugammadex ausreichend, um die neuromuskuläre Funktion innerhalb von 10 Minuten komplett wiederherzustellen [43]. Bei ausbleibendem Erfolg der Reversierung kann Sugammadex bedenkenlos supplementiert werden.

**Tabelle 2**

Empfohlene Sugammadexdosis gemäß neuromuskulärem Monitoring [30,31,39-43,59]. Bei qualitativem Monitoring kann kein TOF-Wert bestimmt werden. Daher ist in diesem Fall die niedrigste Dosierung 1 mg/kg.

TOF-Ratio	Sugammadexdosis
PTC <1	16 mg/kg
PTC $\geq$ 1-2	4 mg/kg
T4-Zahl $\geq$ 2	2 mg/kg
T4-Zahl =4	1 mg/kg*
TOF: 0,2-0,5	0,75 mg/kg*
TOF: 0,5-0,9	0,25 mg/kg*

\* Diese Dosierungen sind bislang nur in Dosisfindungsstudien, nicht jedoch in Vergleichsstudien untersucht. Sie sind vom Hersteller der Substanz nicht empfohlen.

Eine Reversierung mit Sugammadex ist auch nach einer (unvollständigen) Reversierung mit Neostigmin möglich [48]. Der umgekehrte Fall – erst Sugammadex, dann Neostigmin – ist zwar theoretisch denkbar, jedoch für die klinische Praxis von geringerem Interesse.

## Diskussion der Konzepte

Einer Umfrage zufolge sind klinische Zeichen in 54,1% der Krankenhausabteilungen und in 70,3% der Anästhesiepraxen das am häufigsten verwendete Kriterium um festzulegen, ob reversiert werden soll oder nicht [20]. Demgegenüber besteht Konsens, dass klinische Tests während einer Narkose nicht geeignet sind, um neuromuskuläre Restblockaden auszuschließen [34]. Neuromuskuläres Monitoring kommt in Deutschland in nur 18% der Fälle zum Einsatz [20]. Es steht zu hoffen, dass sich diese Zurückhaltung mit der neuen Arbeitsplatzrichtlinie der DGAI ändern wird, die für jeden relaxierten Patienten die Verfügbarkeit eines NMM vorschreibt [49].

Das NMM allein reduziert jedoch noch nicht die neuromuskulären Restblockaden und schon gar nicht deren Komplikationen [50]. Das Ziel der vorgestellten zwei Algorithmen ist es, die Inzidenz von neuromuskulären Restblockaden mit Behandlungskonzepten zu senken, die auf dem NMM basieren.

Ohne NMM können neuromuskuläre Restblockaden nur sehr eingeschränkt erkannt werden. Eine suffiziente Spontanatmung am Tubus oder mit Larynxmaske schließt tiefe Restblockaden aus. Sie weist jedoch keinesfalls auf eine vollständige neuromuskuläre Erholung hin. Das gleiche gilt für die klinischen Tests, die vor Extubation durchgeführt werden können [24]. Dabei muss der Patient bereits wach und kooperativ sein und den endotrachealen Tubus tolerieren – eine in den meisten Fällen nicht realistische Konstellation. Nach der Extubation können erst die sensitiveren Schluck- oder Zungenspateltests durchgeführt werden. Doch auch diese Tests zeigen Restblockaden zwischen 0,7 und 0,9 nicht mehr sicher an. Aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft von klinischen Tests allein ist es also nicht möglich, das Vorhandensein, geschweige denn die Tiefe einer neuromuskulären Blockade sicher zu bewerten.

Ein denkbarer Ausweg ist der Einsatz von Muskelrelaxanzien-Reversoren. Bei der Entscheidung, ob und mit welcher Dosis reversiert werden soll, kann sich

der Anästhesist ohne NMM nur auf seine klinischen Beobachtungen während der Narkose und seine Erfahrung stützen. Es bleibt notgedrungen eine nicht zu unterschätzende Unschärfe, aus der man auch nicht mit routinemäßiger oder gar großzügig dosierter Reversierung entkommen kann.

Entscheidet man sich ohne NMM für Neostigmin, steckt man in einem doppelten Dilemma, da sowohl zu wenig als auch zu viel der Substanz potenziell schädlich ist. Einerseits besteht das Risiko, zu wenig bzw. zu früh Neostigmin zu geben. Andererseits erhalten viele Patienten unnötigerweise Neostigmin, weil die Spontanerholung abgeschlossen ist. Bei suffizienter Spontanerholung unter der Annahme einer TOF-Ratio >0,2, zur Reversierung 40 µg/kg Neostigmin zu geben, vermeidet allenfalls zu niedrige Dosierungen [33]. Ungemindert ist jedoch das Problem, dass Neostigmin bei bereits erfolgter Spontanerholung selbst muskelrelaxierend wirkt und somit die Funktion des oberen Atemweges beeinträchtigt [51,52]. Dieses Risiko geht man letztlich bewusst ein, weil die Komplikationen durch eine neuromuskuläre Restblockade als gravierender angesehen werden als die muskelrelaxierende Wirkung von Neostigmin.

Sugammadex ist anders als Neostigmin in der Lage, jede Tiefe einer Rocuronium- oder Vecuronium-induzierten neuromuskulären Blockade aufzuheben. Auch besitzt es kein so ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil; insbesondere wirkt es nicht muskelrelaxierend [53]. So könnte man annehmen, dass durch Sugammadex – nur ausreichend hoch dosiert – auf NMM verzichtet werden kann. Zweifelsfrei ist ein quasi „blindes Reversieren“ mit Sugammadex erfolversprechender als ein „blindes Reversieren“ mit Neostigmin. In einer aktuellen Studie [32] betrug die Inzidenz neuromuskulärer Restblockaden nach Gabe von 4 mg/kg oder 2 mg/kg Sugammadex nach Ermessen des Anästhesisten und ohne NMM immer noch 4,3%. Diese Quote ist zwar deutlich besser als die mit Neostigmin, aber trotzdem zu hoch und vor allem ist sie mit wenig Aufwand zu vermeiden:



neuromuskuläres Monitoring.

Die Richtlinien der DGAI zur Ausstattung des anästhesiologischen Arbeitsplatzes schreiben vor, dass ein neuromuskuläres Monitoring verfügbar sein muss, sofern Muskelrelaxanzien eingesetzt werden [49]. Anders als bei Blutdruckmessung, EKG oder Pulsoxymetrie gilt jedoch nicht, dass die „Ausstattung [mit einem NMM] unmittelbar am Arbeitsplatz“ nötig ist, sondern dass das NMM „im Bedarfsfall in angemessener Zeit in Anspruch genommen werden“ können muss. Die Empfehlung erlaubt obendrein die „Aufstellung in anderen Bereichen“. Wir befürchten daher, dass auch weiterhin die neuromuskuläre Funktion vieler Patienten nicht überwacht wird. Dieser Realität folgend, wurden die Algorithmen zum Einsatz des NMM 10 min vor der geplanten Extubation entwickelt, um Anästhesisten, die sich ein Gerät für mehrere Arbeitsplätze teilen müssen, zu motivieren, das NMM mindestens zur Bewertung einer ausreichenden neuromuskulären Erholung einzusetzen.

Wir haben auch für das qualitative neuromuskuläre Monitoring einen Algorithmus entwickelt trotz eindeutig belegter Vorteile quantitativer Verfahren bei der Vermeidung von Restblockaden [18]. Daran ändert auch der geringe zusätzliche Nutzen der Double-Burst Stimulation nichts, auf den wir aus diesem Grund aber auch zur Vereinfachung der Handlungsanweisungen verzichtet haben.

Die Algorithmen für qualitatives und quantitatives Monitoring unterscheiden sich scheinbar nur gering, die Struktur ist sogar identisch. Wesentlicher Unterschied sind die beiden Entscheidungsrouten mit den Ergebnissen des jeweiligen Monitorings. Während das qualitative Monitoring nur den Nachweis einer neuromuskulären Restblockade (T4-Zahl <4 oder tast- bzw. sichtbares Fading) erlaubt, nicht jedoch deren Ausschluss, kann mit quantitativen Verfahren auch die vollständige neuromuskuläre Erholung (TOF  $\geq 0,9$ ) nachgewiesen werden. Zusätzlich kann mit quantitativen Verfahren die Wahl des am besten geeigneten Reversierungsmedikaments und

dessen Dosierung genauer festgelegt werden.

Das Problem mit qualitativen Verfahren, die neuromuskuläre Erholung nicht belegen zu können, wird auf unterschiedliche Art und Weise adressiert. Während in angloamerikanischen Anästhesieeinrichtungen großzügig, teilweise sogar routinemäßig, auch ohne Nachweis von Restblockaden reversiert wird, setzen andere, insbesondere deutsche Anästhesieabteilungen, auf den Faktor Zeit. Für die routinemäßige Reversierung spricht die Reduktion von quantifizierbaren Restblockaden, dagegen sprechen unnötige Medikationen bei bereits vollständiger spontaner Erholung oder unnötig hohe Dosierungen bei geringen Restblockaden. In beiden Fällen drohen Nebenwirkungen bis hin zur erneuten Muskelschwäche durch Neostigmin [26] oder cholinerge muskuläre Nebenwirkungen [25]. Weder Zeit noch routinemäßige Reversierung mit Neostigmin garantieren jedoch die vollständige neuromuskuläre Erholung, nachdem mit qualitativem Monitoring die T4-Zahl=4 erreicht und das Verschwinden des Fadings getastet wurde. Eine abschließende Bewertung beider Vorgehensweisen gibt es nicht und wird es vermutlich nicht geben, da mit den quantitativen Verfahren mit nur wenig Mehraufwand genau dieses Dilemma aufgehoben werden kann.

Im Algorithmus für qualitatives Monitoring wird auf den Faktor Zeit – mindestens 10 min ohne tastbares Fading – und auf eine sorgfältige Evaluation von klinischen Zeichen neuromuskulärer Restblockaden gesetzt. Obwohl keine der beiden Vorgehensweisen alleine erfolgversprechend ist, sind sie in Kombination geeignet, Restblockaden mit TOF-Ratio <0,7 zu vermeiden bzw. falls sie auftreten, rechtzeitig zu erkennen. Eine TOF-Ratio >0,7 ist sicher ein Gewinn im Vergleich zu keinem Monitoring, sie ist jedoch keineswegs die beste anästhesiologische Behandlung.

Eine Sonderstellung nimmt beim Vergleich zwischen qualitativem und quantitativem NMM die Reversierung mit Sugammadex ein. Die beiden vom

Hersteller empfohlenen Dosierungen zur Reversierung von Rocuronium- und Vecuronium-induzierten neuromuskulären Blockaden von 2 mg/kg bei TOF-Zahl  $\geq 2$  bzw. 4 mg/kg bei PTC  $\geq 1-2$  konnten in den klinischen Vergleichsstudien binnen 10 min bei allen Patienten eine vollständige neuromuskuläre Erholung belegen [39-41]. Damit ist für diese Konstellation eine vollständige Erholung trotz qualitativen Monitorings durch einen pharmakologischen Ansatz gelöst. Bleibt jedoch weiterhin offen, wie mit weiter fortgeschrittener Erholung der neuromuskulären Funktion (beispielsweise bei T4-Zahl=4 nach Rocuronium) verfahren werden soll. Auch hier kann man auf der Grundlage der genannten Vergleichsstudien vernünftigerweise von einer vollständigen Erholung nach 2 mg/kg Sugammadex ausgehen. In letzter Konsequenz bedeutet das dann, dass Sugammadex in der Dosis von 2 mg/kg bei jedem Patienten nach Rocuronium oder Vecuronium gegeben werden müsste, will man Restblockaden ohne ihren quantitativen Ausschluss sicher vermeiden. Dieses Vorgehen kann zumindest aus ökonomischen Gründen nicht empfohlen werden.

Die Stärke des quantitativen Monitorings ist neben dem Nachweis der vollständigen Erholung die Messung des Ausmaßes einer Restblockade. Beides zusammen ermöglicht es, die Reversierungsmedikamente besser anzupassen, was im Algorithmus 2 sowohl für Neostigmin (Tab. 1) als auch für Sugammadex (Tab. 2) konsequent ausgeführt ist.

Neostigmin wird so nur noch dann eingesetzt, wenn es auch wirklich eine realistische Erfolgsaussicht für eine rasche neuromuskuläre Erholung gibt. Ausgeschlossen wird das Problem, dass bei 4 Reizantworten mit Fading unbekannten Ausmaßes auch nach 70  $\mu\text{g/kg}$  Neostigmin die ausreichend schnelle neuromuskuläre Erholung nicht garantiert werden kann [54], insbesondere bei gleichzeitiger Inhalationsanästhesie [55]. Auf der anderen Seite der Skala möglicher Restblockaden (TOF-Ratio >0,5) sind deutlich niedrigere Dosierungen Neostigmin (10-20  $\mu\text{g/kg}$ ) möglich

[9,44], weil mit der kontinuierlichen Messung der Erfolg kontrolliert und ggf. korrigiert werden kann. Schließlich wird die kontraindizierte Gabe von Neostigmin ohne Restblockade vermieden [56].

Bleibt abschließend noch die Frage, welches Monitoringverfahren zu bevorzugen ist, nicht zuletzt vor dem Hintergrund, dass mit Akzeleromyographie das Ausmaß der neuromuskulären Erholung oft überschätzt wird [57]. Daher häufen sich Forderungen, mit Akzeleromyographie erst ab einer TOF-Ratio=1,0 von einer vollständigen neuromuskulären Erholung auszugehen [21]. Der Algorithmus 2 verwendet unabhängig von der NMM-Technik den Grenzwert einer TOF-Ratio  $\geq 0,9$ , weil es uns primär um die Vermeidung von pulmonalen Komplikationen ging, die für diesen Grenzwert auch für die Akzeleromyographie bestätigt wurden [58].

### Zusammenfassung

**Der Verzicht auf ein neuromuskuläres Monitoring bei Narkosen mit Muskelrelaxanzien geht unweigerlich mit einem erhöhten Risiko für neuromuskuläre Restblockaden einher. Mit den beiden Algorithmen ist es möglich, die Inzidenz und die Schwere von neuromuskulären Restblockaden zu reduzieren. Neuromuskuläre Restblockaden können jedoch nur unter Verwendung von quantitativem Monitoring sicher erkannt und innerhalb eines 10-Minuten-Zeitfensters, der üblichen Zeit für eine Narkoseausleitung, reversiert werden.**

### Literatur

1. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92(4):977-84
2. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87(5):1035-43
3. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M: Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2009;110(6):1253-60
4. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J: Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003;98(6):1333-37
5. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW: Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology* 1993;78(4):693-99
6. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86(4):765-71
7. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS: Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004;98(1):193-200, table of contents
8. Bissinger U, Schimek F, Lenz G: Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000;49(4):455-62
9. Sauer M, Stahn A, Soltesz S, Noeldge-Schomburg G, Mencke T: The influence of residual neuromuscular block on the incidence of critical respiratory events. A randomised, prospective, placebo-controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2011;28(12):842-48
10. Murphy GS, Brull SJ: Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111(1):120-28
11. Murphy GS: Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anestesiologica* 2006;72(3):97-109
12. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98(5):1042-48
13. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R: Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;99(3):632-37; discussion 636A
14. Waud BE, Waud DR: The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972;37(4):413-16
15. Paton WD, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *Physiol* 1967;191(1):59-90
16. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandenbroucke G, Deloof T: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006;102(2):426-29
17. Claudius C, Viby-Mogensen J: Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008;108(6):1117-40
18. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M: Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008;109(3):389-98
19. Viby-Mogensen J: Neuromuscular monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14(6):655-59
20. Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M: [Application of neuromuscular monitoring in Germany]. *Anaesthesist* 2008;57(9):908-14
21. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004;100(5):1119-24
22. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B: Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985;63(4):440-43
23. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engboek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989;70:578-81
24. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J: Residual paralysis after emergence

- from anesthesia. *Anesthesiology* 2010;112(4):1013-22
25. Osseman KE, Kaplan LI: Studies in myasthenia gravis: use of edrophonium chloride (Tensilon) in differentiating myasthenic from cholinergic weakness. *AMA archives of neurology and psychiatry* 1953;70(3):385-92
  26. Herbstreit F, Zigran D, Ochterbeck C, Peters J, Eikermann M: Neostigmine/glycopyrrolate administered after recovery from neuromuscular block increases upper airway collapsibility by decreasing genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2010;113(6):1280-88
  27. Cozantitis DA, Dundee JW, Merrett JD, Jones CJ, Mirakhur RK: Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non-depolarizing neuromuscular blocking agents in a "true-to-life" situation. *Br J Anaesth* 1980;52(1):85-89
  28. Mirakhur RK, Dundee JW, Jones CJ, Coppel DL, Clarke RS: Reversal of neuromuscular blockade: dose determination studies with atropine and glycopyrrolate given before or in a mixture with neostigmine. *Anesth Analg* 1981;60(8):557-62
  29. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009;110(5):1020-25
  30. Pühringer FK, Rex C, Sielenkamper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, Eikermann M, Khuenl-Brady KS: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008;109(2):188-97
  31. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al: Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106(5):935-43
  32. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, et al: Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2013;117(2):345-51
  33. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975;47(5):570-74
  34. Beemer GH, Rozental P: Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(1):41-45
  35. Fink H, Geldner G, Fuchs-Buder T, Hofmoeckel R, Ulm K, Wallek B, Blobner M: [Muscle relaxants in Germany 2005: a comparison of application customs

- in hospitals and private practices]. *Anaesthesist* 2006;55(6):668-78
36. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T: Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98(5):1049-56
  37. Gild WM, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Eye injuries associated with anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1992;76(2):204-208
  38. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology* 2005;102(1):51-56
  39. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG: Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109(5):816-24
  40. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(10):874-81
  41. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JL, Rietbergen H, Alvarez-Gomez JA: Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(1):64-73
  42. Pongracz A, Szatmari S, Nemes R, Fulesdi B, Tassonyi E: Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 2013;119(1):36-42
  43. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M: Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010;113(5):1054-60
  44. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F: Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology* 2010;112(1):34-40
  45. Kopman AF, Eikermann M: Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia* 2009;64 Suppl 1:22-30
  46. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE, Miller RD: Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990;73(3):410-14
  47. Bartkowski RR: Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987;66(7):594-98
  48. de Menezes CC, Peceguini LA, Silva ED, Simoes CM: Use of sugammadex after neostigmine incomplete reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Rev Bras Anestesiol* 2012;62(4):543-47
  49. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. und Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V.: Mindestanforderungen an den anästhesiologischen Arbeitsplatz. *Anästh Intensivmed* 2013;54:39-42
  50. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, et al: Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *Br Med J* 2012;345:e6329
  51. Caldwell JE: Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg* 1995;80(6):1168-74
  52. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980;52(1):69-76
  53. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000885/WC500052310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf)
  54. Harper NJ, Wallace M, Hall IA: Optimum dose of neostigmine at two levels of atracurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1994;72(1):82-85
  55. Baraka A: Rapid onset of suxamethonium block. *Br J Anaesth* 1991;66(6):733
  56. Baraka A, Taha S, Yazbeck V, Rizkallah P: Vecuronium block in the myasthenic patient. Influence of anticholinesterase therapy. *Anaesthesia* 1993;48(7):588-90
  57. Liang SS, Stewart PA, Phillips S: An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. *Anesth Analg* 2013;117(2):373-79
  58. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107(1):130-37
  59. Kaufhold N, Fink H, Schaller S, Ulm K, Blobner M: Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2. In: ISAP 2010. San Diego; 2010: [http://www.isaponline.org/files/2512/9900/8582/ISAP\\_2010\\_Abstract\\_2513.pdf](http://www.isaponline.org/files/2512/9900/8582/ISAP_2010_Abstract_2513.pdf).
  60. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP: Recovery of mivacurium block with or without anticholinesterases following administration by continuous infusion. *Anaesthesia* 1994;49(11):946-48
  61. Kim K, Cheong M, Lee H, Lee J: Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99(4):1080-85, table of contents.

### Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.  
Manfred Blobner**

Klinik für Anästhesiologie  
Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Ismaninger Straße 22  
81675 München, Deutschland  
Tel.: 089 4140-1  
Fax: 089 4140-6282  
E-Mail: [m.blobner@tum.de](mailto:m.blobner@tum.de)