



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA

**KLINIČKA PROCENA NEUROMIŠI NE BLOKADE
INTRAOPERATIVNIM NEUROFIZIOLOŠKIM
MONITORINGOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Vesna Iveti

Prof. dr Aleksandar Beri

Kandidat:

dr Brane Gavran i

Novi Sad, 2014. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU**MEDICINSKI FAKULTET****KLJU NA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redi broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: VR	Doktorska teza
Ime i prezime autora: AU	Brane Gavran i
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Vesna Iveti Prof. dr Aleksandar Beri
Naslov rada: NR	Klinička procena neuromišićne blokade intraoperativnim neurofiziološkim monitoringom
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp./eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdava : IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja: 7 stranica: 83 slika: 14 grafikona: 8 tabela: 16 referenci: 153

Nau na oblast: NO	Medicina
Nau na disciplina: ND	Fiziologija, Neurofiziologija
Predmetna odrednica, ključne riječi: PO	Neuromiši na blokada; Fiziološki monitoring; Intraoperativni monitoring; Elektrostimulacija; NeMeSH: Train-of-four test
UDK	612.833.7.08/616.8-009.1-089.163
Uva se: U	Biblioteka Medicinskog fakulteta UV Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
<p>Izvod: IZ</p> <p>Ciljevi: U kliničkoj praksi se rutinski upotrebljava vizuelna metoda evaluacije TOF testa, koja ne pruža u potpunosti precizne podatke u periodu oporavka neuromiši na blokadi. Neophodno je ispitati mogućnost upotrebe specifičnije i preciznije metode u TOF monitoringu, kao što je kvantitativna TOF metoda. Određivanje razlike između vrednosti T1 i T4 mišićnih kontrakcija, dobijenih kvantitativnom TOF metodom, može biti precizan pokazatelj prisustva neuromiši na blokadi na testiranom mišiću. Takođe, aplikacijom kvantitativne TOF metode, neophodno je utvrditi da li kod različitih mišića postoji različit period oporavka od prisustva neuromiši na blokadi. Upotreba kvantitativne TOF metode, i poređenje T4/T1 odnosa između različitih mišića, može biti pokazatelj postojanja razlika u oporavku od prisustva neuromiši na blokadi.</p> <p>Materijal i metode: U istraživanju je analiziran oporavak od prisustva neuromiši na blokadi na m.abductor hallucis i m. interosseus dorsalis primus aplikacijom kvantitativnog TOF testa u toku ortopedskih hirurških procedura na kičmenom stubu uz upotrebu intraoperativnog neurofiziološkog monitoringa kod 147 bolesnika. T4/T1 odnos je određena na testiranom mišiću u stopala i šake, obavljena je klasifikacija ispitanika u odnosu na dozu neuromiši na blokatora i proteklo vreme od aplikacije. Poređenjem T4/T1 odnosa između testiranih mišića utvrđene su razlike u oporavku od prisustva neuromiši na blokadi. Vizuelnom TOF metodom je vršena procena neuromiši na blokade od strane anesteziologa, stimulacijom n.ulnaris i praćenjem kontrakcije m.adductor pollicis. Rezultati dobijeni vizuelnom TOF metodom su upoređeni sa rezultatima dobijenim kvantitativnom TOF metodom na m. interosseus dorsalis primus.</p> <p>Rezultati: Postoje značajne razlike u T4/T1 odnosu između testiranih mišića na stopalu i šaci ($p<0.05$). T4/T1 odnos određena na m.abductor hallucis ima niže vrednosti, odnosno brži oporavak, u odnosu na m. interosseus dorsalis primus ($p<0.05$). Kvantitativnom TOF metodom dobijeni su pouzdani rezultati o proceni neuromiši na blokade kod svih testiranih bolesnika, dok su vizuelnom TOF metodom dobijeni kod 40% testiranih bolesnika. Rezultati</p>	

pokazuju da postoje značajne razlike u pouzdanosti i preciznosti izme u kvantitativne i vizuelne TOF metode.

Zaključak: Kvantitativna TOF metoda je klinički prihvatljiva i pouzdana metoda u proceni prisustva neuromišićne blokade. Razlike u oporavku od neuromišićne blokade uoene kod različitih mišića, ukazuju da je TOF monitoring neophodan na određenoj mišićnoj regiji koja pruža pouzdane i precizne podatke o neuromišićnoj blokadi regije na kojoj se hirurška procedura obavlja. Kvantitativna TOF metoda pruža preciznije podatke o stepenu prisustva neuromišićne blokade u odnosu na vizuelnu subjektivnu TOF metodu.

Datum prihvatanja teme od strane NN vea:
DP

Datum odbrane: DO

Članovi komisije: (ime i prezime, titula, zvanje, naziv organizacije, status) KO

Predsednik: Prof. dr Nada Naumović, redovni profesor, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Katedra za fiziologiju

Član: Prof. dr Danka Filipović, redovni profesor, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Katedra za fiziologiju

Član: Prof. dr Biljana Drašković, redovni profesor, Institut za zaštitu dece i omladine, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Katedra za hirurgiju

Član: Prof. dr Jelena Mihaljević-Martinović, profesor emeritus, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Katedra za Neurologiju

Član: Prof. dr Jakov Dragoslav, redovni profesor, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja u Novom Sadu, Katedra za fiziologiju

Rezervni član: Prof. dr Damir Lukačević, vanredni profesor, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Katedra za fiziologiju

UNIVERSITY OF NOVI SAD**ACIMSI****KEW WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Brane Gavranic
Mentor: MN	Vesna Ivetic, M.D. Ph.D. Full professor Aleksandar Beric, M.D. Ph.D. Full professor
Title: TI	Clinical determination of neuromuscular blockade by intraoperative neurophysiologic monitoring
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	eng./serb
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad
Physical description: PD	Number of chapters: 7 Number of pages:83 Number of figures: 8 Number of images: 14 Number of tables: 16 Number of citations: 153

Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Physiology, Neurophysiology
Subject, Key words: SKW	Neuromuscular blockade; Monitoring, Physiologic; Monitoring, Intraoperative; Electric stimulation; Non MeSH: Train-of-four test
UDC	612.833.7.08/616.8-009.1-089.163
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
Note: N	
<p>Abstract: AB</p> <p>Purpose: In clinical practice routinely used method of TOF test is visual method of interpretation. This method does not provide completely reliable data in period of spontaneous recovery from neuromuscular blockade. It is necessary to investigate possibility of application of more specific and more accurate method in TOF monitoring, such as quantitative TOF method. Determination of difference between the values of T1 and T4 muscle contraction, obtained by quantitative TOF method, may indicate the presence of neuromuscular blockade on tested muscle. In addition to this, by application of quantitative TOF method, it is necessary to determine is there a difference in period of recovery from neuromuscular blockade between different muscles. Comparison of T4/T1 ratios between different muscles may indicate presence of different period of recovery from neuromuscular blockade.</p> <p>Methods: Study analyzed differences between recovery of foot-abductor hallucis muscle and hand-first dorsal interosseous muscle by application of quantitative TOF test on 147 patients undergoing lumbar spine surgery. T1 to T4 decrements on hand and foot TOF were determined and classified into different groups, depending of neuromuscular blocking agents (NMBA) dose and elapsed time after administration. T1-T4 decrements were compared between hand and foot TOF and differences between muscle recovery were determined. Visual method of TOF test was performed by anesthesiologists, by using peripheral nerve stimulator and stimulating ulnar nerve. Quantitative TOF test was measured on first dorsal interosseous muscle, and compared with visual TOF results obtained on adductor pollicis muscle.</p> <p>Results: There are significant differences between T1-T4 decrements obtained on tested muscles of hand and foot ($p < 0.05$). T1-T4 decrement determined on abductor hallucis muscle had lower values, respectively more rapid recovery, than first dorsal interosseous muscle ($p < 0.05$). Quantitative method of TOF test had reliable and correct results in all tested subjects, while visual interpretation of TOF method showed accurate results in 40% of all cases. Results indicated that significant difference was present between quantitative and</p>	

visual method of TOF interpretation.

Conclusions: Difference between observed recovery of hand and foot muscles is indicating that quantitative TOF test should be performed on specific site for which accurate data about the level of neuromuscular blockade is needed. During lumbar spine surgery, in addition to hand TOF, foot TOF should be included as it provides more accurate data needed for neurophysiological intraoperative monitoring. Quantitative TOF method provides more accurate data about level of neuromuscular blockade if compared with subjective visual TOF method.

Accepted on Scientific Board on: AS

Defended: DE

Thesis Defend Board: DB

President: Prof. dr Nada Naumovi , full professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Physiology

Member: Prof. dr Danka Filipovi , full professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Physiology

Member: Prof. dr Biljana Draškovi , full professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Surgery

Member: Prof. dr Jelena Mihaljev-Martinov, emeritus professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Neurology

Member: Prof. dr Dragoslav Jakoni , full professor, Faculty of Sports and Physical Education Novi Sad, Department of Physiology

Reserve Member: Prof. dr Damir Luka , Associate professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Physiology

Ovaj rad posve ujem svojoj deci Ani i Aleksandru.

P R E D G O V O R

Savremena dostignuća medicine i tehnologije usloveli su osavremenjavanja monitoringa mnogih funkcija ove ijege organizma, uključujući i monitoring neuromiši ne blokade.

Naša zapažanja prilikom kliničke stimulacije motornog nerva i merenje kontrakcije njegovog efektivnog mišića, opredelilo nas je na istraživanje intraoperativnog monitoringa neuromiši ne blokade kvantitativnom neurofiziološkom metodom „Train of four (TOF)“, njene pouzdanosti i objektivnosti, prednosti i eventualnih slabosti u odnosu na subjektivno-vizuelnu anesteziološku TOF metodu.

Koristim ovu priliku da izrazim veliku zahvalnost:

- Svojim učiteljima i mentorima, prof. dr. Vesni Iveti i prof. dr. Aleksandru Beriću, koji su me opredelili za izučavanje neurofiziologije, omogućili mi implementaciju stečenih znanja u kliničku praksu i svojim nesebičnim zalaganjem mi obezbedili uslove da obavim potrebna istraživanja i završim ovaj rad;*
- Rukovodstvu i kolegama Klinike za neurologiju, odsek neurofiziologija, bolnice Hospital for Joint Diseases, NYU Langone Medicinskog centra u Njujorku, gde je obavljen praktični rad ove disertacije, koji su mi nesebično pomagali i podržavali me da istrajem u ovim istraživanjima;*
- Svojoj porodici za moralnu podršku;*
- Svojim roditeljima i sestri koji su me nesebično pomagali i bodrili da uspem u onome što sam želeo;*
- Svima, koji su neštedeno i svoj trud i vreme doprineli uspešnosti izrade ovog rada.*

Novi Sad, 2014.

AUTOR

SADRŽAJ

1. UVOD	1
TRAIN-OF-FOUR (TOF) TEST I KLINI KA PRIMENA	1
Metode koje se upotrebljavaju za procenu neuromiši ne blokade	5
NEUROMIŠI NI BLOKATORI I UPOTREBA U KLINI KOJ PRAKSI	9
Primena neuromiši nih blokatora, komplikacije nakon primene i karakteristike zna ajne za izbor neuromiši nog blokatora	10
Depolarizuju i neuromiši ni blokatori	12
Nedepolarizuju i neuromiši ni blokatori	12
Farmakološke karakteristike neuromiši nih blokatora	12
REZIDUALNA NEUROMIŠI NA BLOKADA	18
Metode za detekciju i eliminaciju prisustva rezidualne neuromiši ne blokade	20
INTRAOPERATIVNI NEUROFIZIOLOŠKI MONITORING, ISTORIJAT I KLINI KA PRIMENA	24
Neurofiziološko testiranje pravilnosti pozicioniranja pedikularnog zavrtnja	27
Tehnike indirektno stimulacije nervnog korena	30
Direktna stimulacija nervnog korena.....	33
Faktori koji uti u na pojavu lažno-negativnih i lažno-pozitivnih rezultata prilikom indirektno i direktne elektrostimulacije korena nerva	34
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	36
3. HIPOTEZA	36
4. MATERIJAL I METODE	37
5. REZULTATI	46
Pore enje rezultata procene neuromiši ne blokade kvantitativnih TOF testova na gornjem i donjem ekstremitetu	46
Pore enje rezultata dobijenih pri proceni neuromiši ne blokade primenom kvantitativne i vizuelne TOF metode	55
Analiza uticaja doze neuromiši nog blokatora i proteklog vremena od doziranja do TOF testa na T1/T4 odnos	57

6. DISKUSIJA	64
Upotreba TOF testa i neuromiši nih blokatora u klini koj praksi	64
Pore enje razlika u prisustvu neuromiši ne blokade na šaci i na stopalu dobijenih kvantitativnim TOF testom	66
Prednosti upotrebe kvantitativne TOF metode u proceni miši ne blokade	68
Procena neuromiši ne blokade kod razli itih miši a, postojanje razlika u periodu oporavka i zna aj u TOF monitoringu	70
Procena prisustva neuromiši ne blokade vizuelnom TOF metodom	73
Procena neuromiši ne blokade prilikom pojave rezidualnog bloka i mogućnost eliminacije pojave rezidualnog bloka u klini koj praksi	74
Pore enje efikasnosti procene prisustva neuromiši ne blokade kvantitativnom TOF metodom i vizuelnom TOF metodom	78
7. ZAKLJU CI	82
LITERATURA	84

I UVOD

TRAIN-OF-FOUR (TOF) TEST I KLINI KA PRIMENA

Za monitoring neuromiši ne blokade je prvi put upotrebljen periferni nervni stimulator 1958. godine od strane istraživača *Christie i Churchill-Davison* (1). Nakon toga je 1971. godine u svojim istraživanjima autor *Hasan Ali* opisao novu metodu. On je ispitivao senzitivnost merenja miši nog odgovora na pojedinačne, ponovljene stimulacije, frekvencije od 0.1-10Hz u odnosu na četiri uzastopne draži frekvence 2Hz ponovljenih u intervalu od 10 sekundi. Takvim postupkom ustanovljeno je da je odnos četvrtog odgovora (miši ne kontrakcije) u odnosu na prvi odgovor objektivni pokazatelj stepena neuromiši ne blokade. Stepenu neuromiši ne blokade se može odrediti električnom stimulacijom motornog nerva i merenjem kontrakcije njegovog efektnog mišića (1,2,3).

U klinici koja se koristi u praksi u upotrebi mogu biti više tipova stimulacije: Pojedinačna draž - *Single twitch stimulation (ST)*, niz od četiri draži - *Train of four (TOF)*, tetanička stimulacija i dupla serijska stimulacija - *double burst stimulation (DBS)*.

Pojedinačna stimulacija (ST) obuhvata stimulaciju perifernog nerva pojedinačnom supramaksimalnom draži trajanja 0.2 ms, koja se ponavlja u razmacima od 1Hz ili pojedinačnom stimulacijom niže frekvencije 0.1Hz. Jedan od nedostataka je neophodnost određivanja kontrolne odnosno bazne kontrakcije sa kojom može da se vrši poređenje.

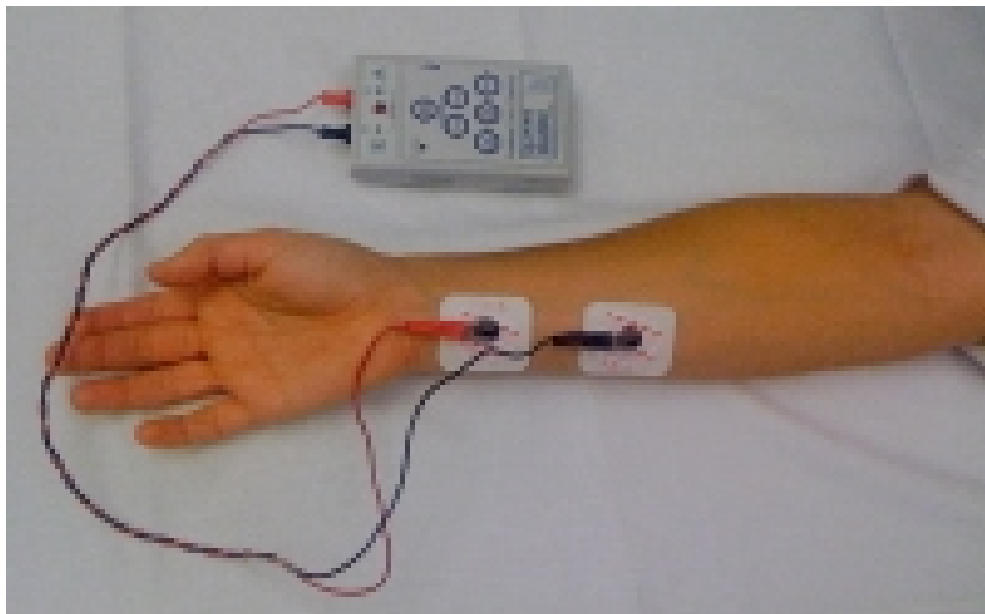
Tetanička stimulacija upotrebljava supramaksimalne draži od 50-200Hz. Odgovor mišića zdrave osobe nakon ove stimulacije je održiva kontrakcija. Primena ove stimulacije je značajna za određivanje post-tetaničkog broja (PTC). Ukoliko u pojedinim situacijama ne može da se dobije odgovor nakon TOF testa ili pojedinačne stimulacije, primena PTC može biti korisna. PTC se sastoji iz tetaničke stimulacije od 50Hz tokom 5 sekundi, nakon čega sledi pauza od 3 sekunde, a potom upotreba pojedinačnih stimulacija od 1Hz. Iako se

primenom drugih tipova stimulacije ne mogu dobiti miši ni odgovori, PTC e da izazove miši nu kontrakciju ve nakon minimalnog oporavka, ili pre pojave prve TOF kontrakcije (4,5).

Dupla stimulacija (DBS) obuhvata naj eš e tri stimulusa u trajanju od 0.2 milisekunde pri 50Hz. Iako se inicijalno smatralo da je ovaj vid stimulacije idealan u praksi, naro ito jer omogu ava da se pouzdano odredi slabljenje kontrakcija (*Fade*), metoda ima zna ajan nedostatak koji se odnosi na injenicu da može pružiti nedovoljno pouzdan podatak ukoliko se detekcija vrši manuelno (6,7).

Train-of-four (TOF) stimulacija predstavlja zlatni standard u monitoringu neuromiši ne blokade. Ona podrazumeva primenu etiri uzastopne supramaksimalne draži frekvencije od 2 Hz sa pauzom izme u stimulusa od 0.5 sekunde, primenom elektri nog stimulatora (Slika 1).

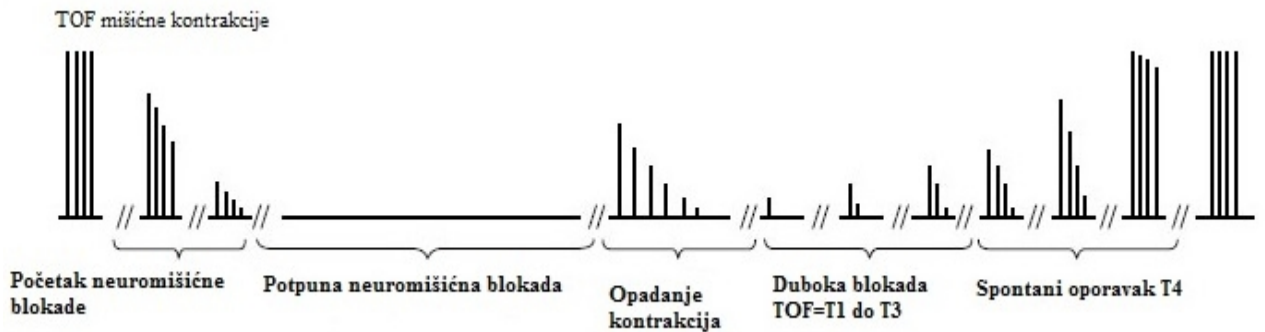
Slika 1. Periferni nervni stimulator sa postavljenim elektrodama u podru ju *n.ulnaris*



Dobijanjem etiri miši ne kontrakcije T1, T2, T3 i T4 mogu e je uporediti etvrtu kontrakciju (T4) sa prvom (T1), te odrediti TOF odnos (*TOF ratio*) ime se može definisati slabljenje (*Fade*) miši ne kontrakcije pod dejstvom neuromiši ne blokade (NMB). Nakon aplikacije NMB (postizanja neuromiši ne blokade), može se uo iti prvobitno slabljenje ja ine T4 kontrakcije, a nakon toga T3 te T2 miši ne kontrakcije. Ja ina T1 miši ne kontrakcije opada na kraju, odnosno kada je postignuta potpuna neuromiši na blokada. U toku oporavka od

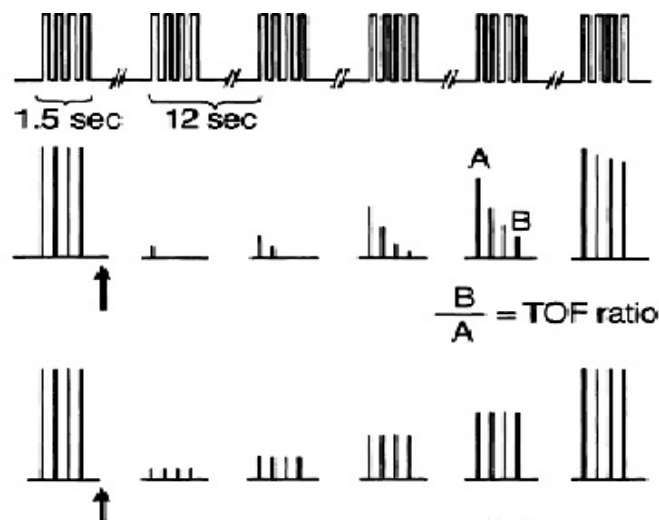
neuromiši ne blokade, redosled koji se odnosi na ja inu miši njih kontrakcija je suprotan. Prvo se oporavlja T1 miši na kontrakcija, da bi se na kraju povratila i T4 miši na kontrakcija na prvobitnu vrednost, što odgovara oporavku od blokade (Slika 2).

Slika 2. Miši ne kontrakcije u toku TOF testa, neuromiši na blokada i oporavak od neuromiši ne blokade.



Upotreba TOF testa je pogodna kod ne-depolariziraju ih NMB, jer oni izazivaju efekat slabljenja miši njih kontrakcija. Ukoliko se koristi depolariziraju i NMB, sukcinilholin nemogu e je vršiti pore enje T4 sa T1 kontrakcijom kod TOF testa jer navedeni NMB ne uzrokuje fenomen slabljenja (Slika 3). U ovom slu aju radi dobijanja preciznog pokazatelja stepena miši ne blokade kod depolarizuju eg NMB kontrakcije se mogu porediti sa T0 kontrolnom kontrakcijom koju je prethodno neophodno odrediti (8,9).

Slika 3. TOF miši ne kontrakcije, oporavak od neuromiši ne blokade nakon upotrebe depolariziraju ih i ne-depolariziraju ih NMB



(Viby-Mogensen J. Monitoring of neuromuscular block, 1984.)

Na slici 3. se u gornjem redu mogu uoiti četiri vertikalne linije koje predstavljaju četiri miši nekontraksije dobijene prilikom TOF testa. U drugom odnosno srednjem redu može se uoiti oporavak od neuromiši ne blokade izazvane aplikacijom ne-depolarizirajućih NMB. U ovom slučaju može se uoiti povratak prve T1 kontrakcije, da bi se nakon određenog vremena mogle uoiti i ostale miši nekontraksije. Četvrta miši nekontraksija (T4), četvrta vertikalna linija u nizu, oporavlja se poslednja što odgovara spontanom oporavku od blokade. Iz odnosa četvrte kontrakcije (T4), B-linija na slici, i prve (T1), A-linija na slici, može se izračunati TOF odnos (*TOF ratio*). U trećem redu odnosno donjem redu može se uoiti oporavak od neuromiši ne blokade izazvane depolarizirajućim NMB, gde ne postoji efekat slabljenja, odnosno sve četiri kontrakcije se oporavljaju istovremeno.

Klinička evaluacija prilikom TOF testa može biti subjektivna ili objektivna metoda, koja se koristi za određivanje stepena prisustva neuromiši ne blokade. Subjektivna metoda evaluacije je najrasprostranjenija i obuhvata vizuelnu ili taktilnu evaluaciju miši nekontraksije, nakon stimulacije nerva. Najčešće se vrši stimulacija *n.ulnaris*, te prati kontrakcija *m.adductor pollicis* ili *n.facialis*, te prati kontrakcija *m.orbicularis oculi*.

U kliničkoj praksi najčešće se koristi subjektivna evaluacija na osnovu koje se određivanjem broja miši nekontraksija definiše stepen neuromiši ne blokade odnosno procenat blokiranih receptora (Tabela 1). U subjektivnu evaluaciju miši ne blokade se ubrajaju i brojni klinički testovi kao što su: pomeranje ekstremiteta, određivanje jačine "stiska šake" ili podizanje glave iz ležećeg položaja. Drugi vid kliničke evaluacije miši ne blokade je objektivna evaluacija. Obuhvata različite tipove monitoringa neuromiši ne blokade odnosno TOF testa, pri kojima se dobijaju precizni pokazatelji (najčešće numeričke vrednosti) o stepenu miši ne blokade (8,9).

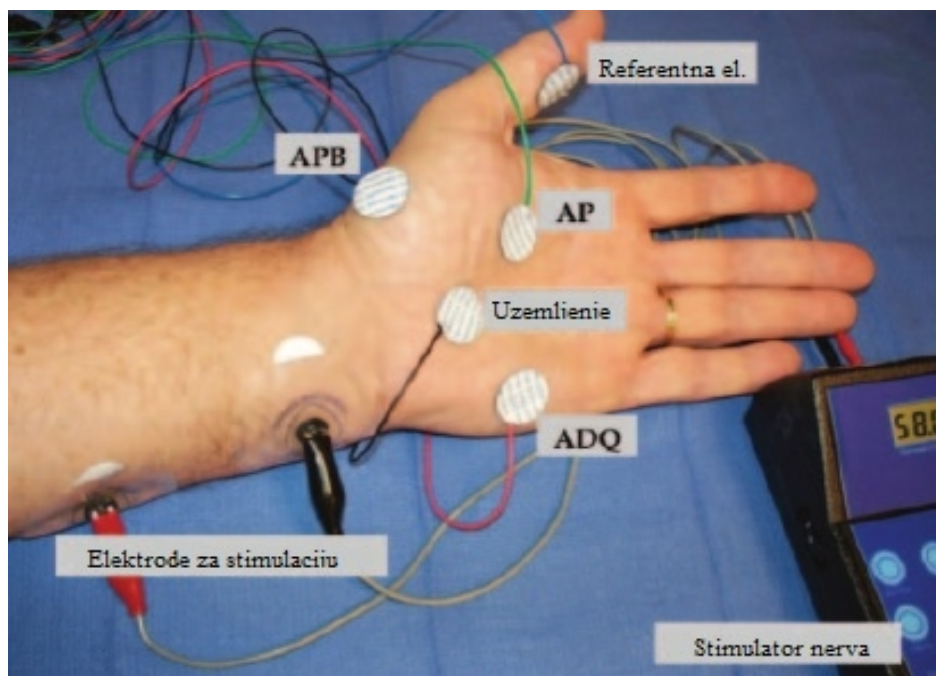
Tabela 1. Veza između broja miši nekontraksija i stepena neuromiši ne blokade

Miši nekontraksije	Procenat blokiranih receptora
0/4	100%
1/4	90%
2/4	85%
3/4	80%
4/4	75% i manje

Metode koje se upotrebljavaju za procenu neuromiši ne blokade

Elektromiografija (EMG) je najstarija metoda za monitoring neuromiši ne blokade i bazira se na snimanju akcionog potencijala miši a nakon evocirane stimulacije motornog nerva (Slika 4). Postavljanjem elektroda koje registruju miši ni akcioni potencijal sa područja miši a (površne elektrode) dobija se odgovor u vidu amplitude. Na taj način se mogu odrediti numeričke vrednosti snage miši ne kontrakcije, merenjem razlike između pozitivnog i negativnog vrha amplitude (9).

Slika 4. Elektromiografija



(Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Anaesthesia Analgesia, 2010)

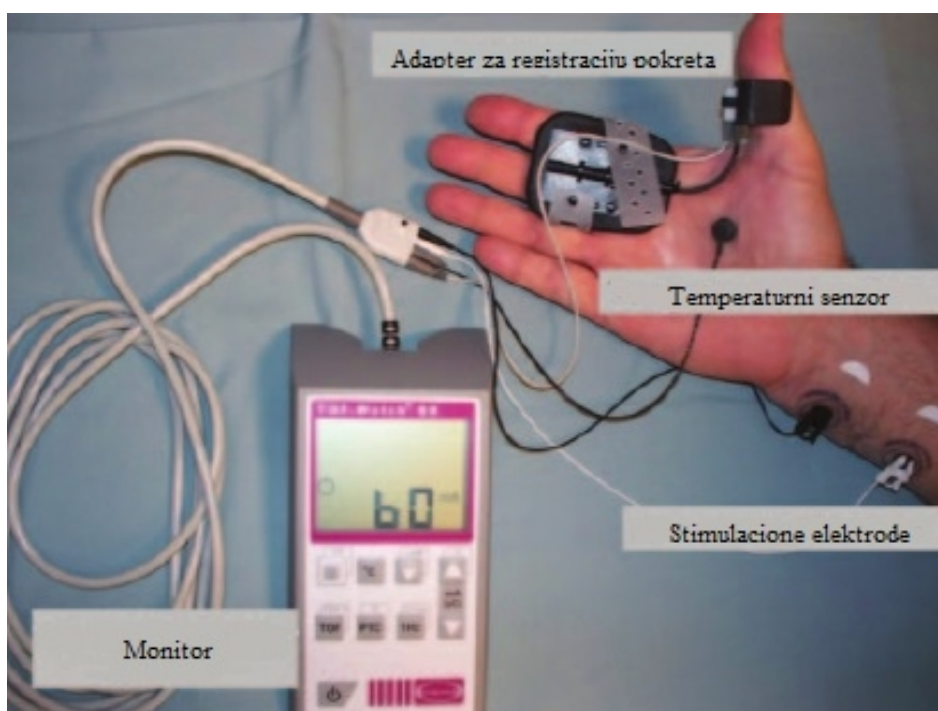
Na slici 4. se može uočiti da različite elektrode mogu registrovati EMG signal kontrakcije različitih mišića, *adductor pollicis*-AP, *abductor pollicis brevis*-APB, *abductor digiti quinti*-ADQ. Dve dodatne elektrode su elektroda za uzemljenje i referentna elektroda.

Akcelerografija (AMG) je tehnika koja koristi minimalni piezoelektrični transdudktor kako bi se odredio stepen ugaone akceleracije (ubrazanja pokreta nakon stimulacije mišića); (Slika 5).

Princip se zasniva na drugom *Njutnovom zakonu* ($F=ma$) koji pokazuje odnos između sile i ubrzanja, kada je masa nepromenjiva, stalna vrednost.

Za izvođenje ove metode neophodno je da testirani mišić može da se pomera slobodno. Piezoelektrini kristal se iskrivljuje pokretom kristalnih umetaka u transdudктору koji je postavljen na prst ispitanika te se stvara električna struja proporcionalna deformaciji kristala (9,12,13).

Slika 5. Akcelerografija



(Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. *Anaesthesia Analgesia*, 2010)

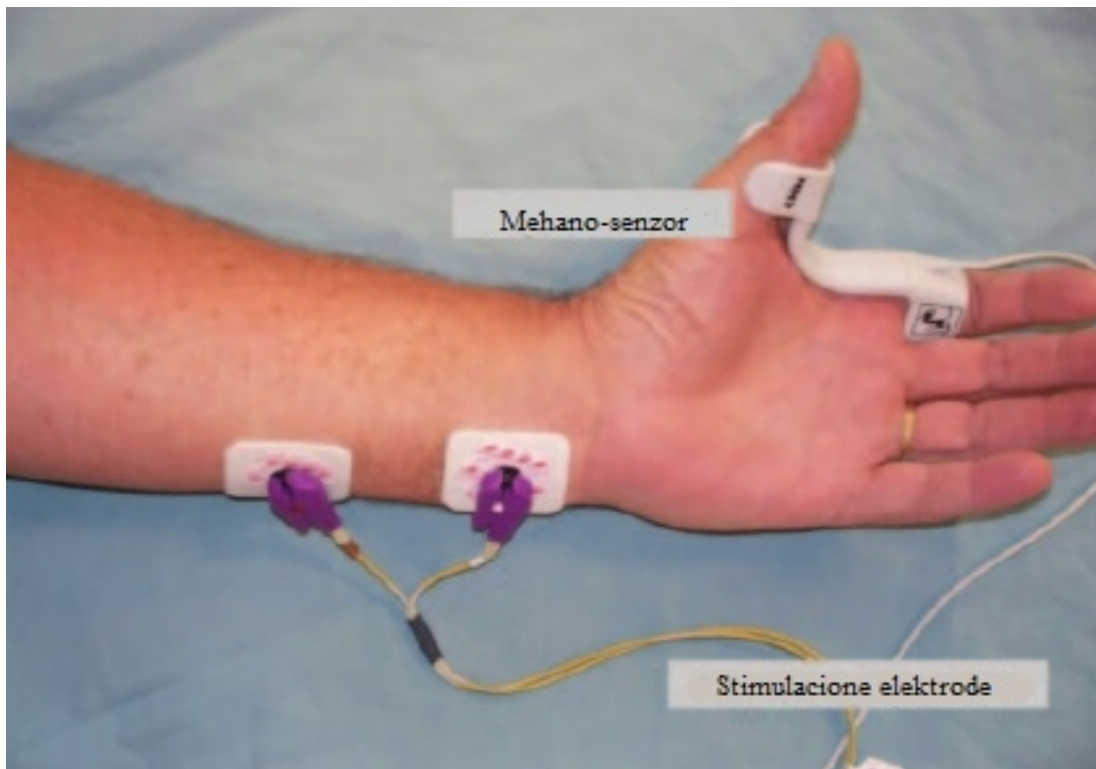
Piezoelektrini senzor registruje adukciju palca nakon stimulacije ulnarnog živca, dok je akceleracija pokreta proporcionalna snazi mišićne kontrakcije koja se registruje na monitoru.

Kinemiografija (KMG) ima dve elektrode kojima se vrši stimulacija ulnarnog živca, i senzora - piezoelektrini nog polimera postavljenog između palca i kažiprsta (*index*), (Slika 6).

Senzor detektuje stepen pokreta palca, izazvan stimulacijom ulnarnog živca. Kada se palac pomeri, nakon stimulacije živca, stepen pomeranja se detektuje i konvertuje u električni signal koji je proporcionalan stepenu kontrakcije palca.

Metoda može imati nedostatke koji se odnose na različito pozicioniranje (nepravilno ili nejednako) te neki autori smatraju ovu metodu nepouzdanom za upotrebu u kliničkoj praksi (14,15).

Slika 6. Kinemiografija



(Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Anaesthesia Analgesia, 2010)

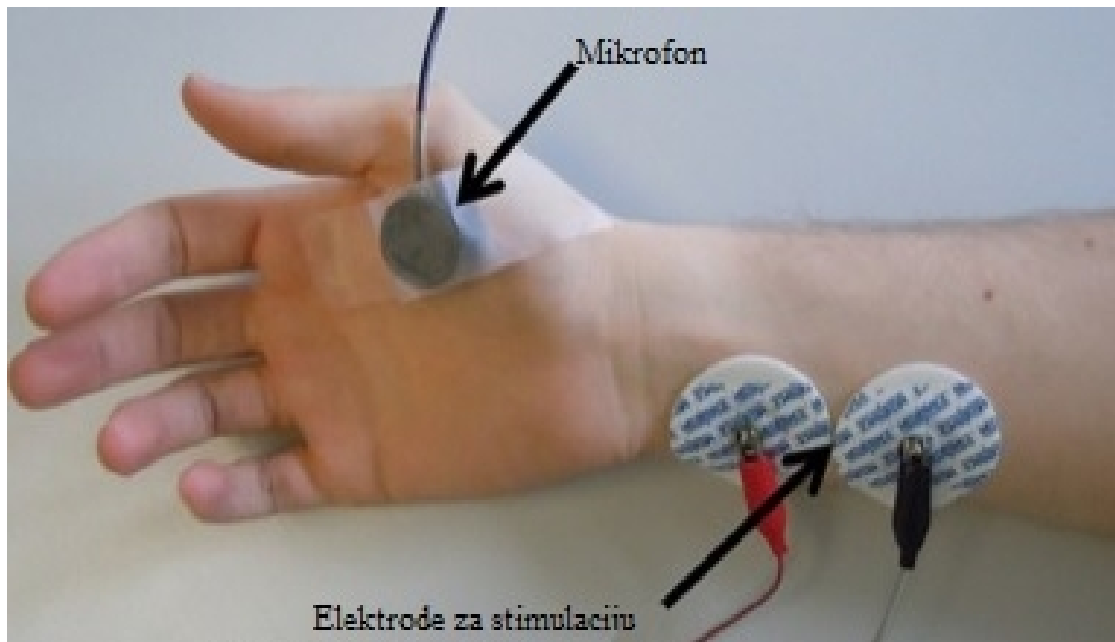
Na slici je prikazan mehanosenzor - fleksibilni plastični uređaj koji registruje adukciju palca ka *index*-u, nakon stimulacije ulnarnog živca.

Fonemiografija (PMG) se zasniva na činjenici da kontrakcija mišića proizvodi zvuk niskih frekvencija koje se mogu detektovati specijalnim mikrofonom (Slika 7).

Detekcija zvuka dobijenog kontrakcijom mišića zahtjeva specijalnu opremu. Zvuk se detektuje sa površine kože i signal je proporcionalan jačini mišićne kontrakcije. Frekvencije ispod 50Hz se uspešno detektuju upotrebom PMG, međutim, uoči toga postoje i nedostaci ove metode, odnosno ograničenja mogući su pri frekvenciji zvuka od 2-10Hz.

Prednost ove metode je jednostavna postavka na željeni mišić. PMG metoda je još u razvoju i nije prisutna u kliničkoj upotrebi (16, 17).

Slika 7. Fonomiografija

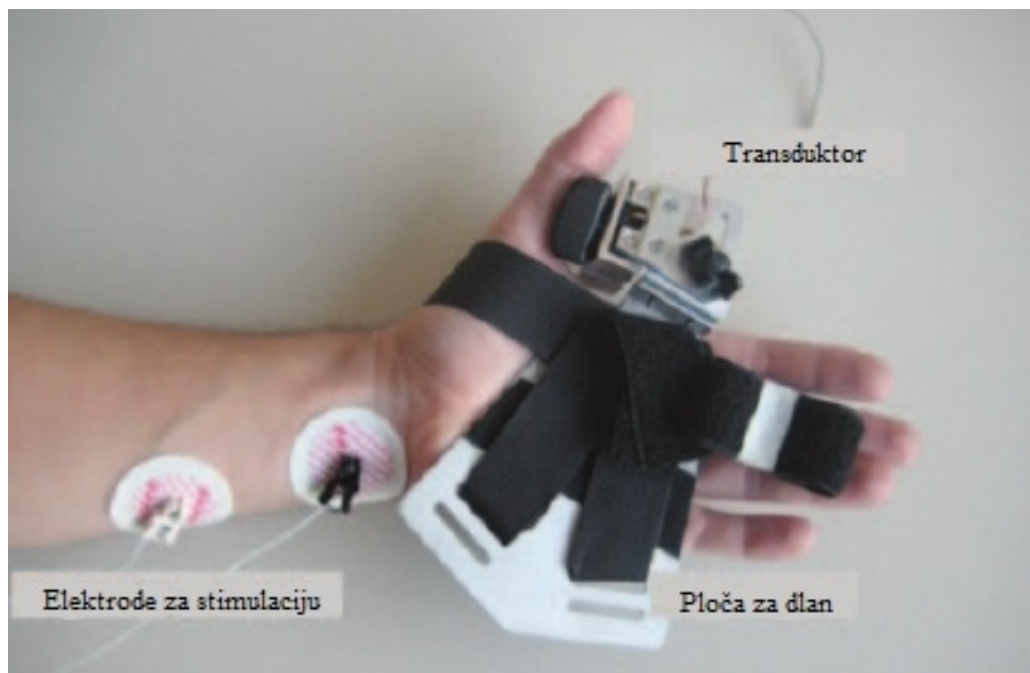


(Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Anaesthesia Analgesia, 2010)

Mehanomiografija (MMG) meri kontrakciju perifernog mišića (*m.adductor pollicis* najčešće) kao odgovor na stimulaciju ulnarnog živca. Prethodno je neophodno obaviti fiksaciju šake i palca za transduktor (Slika 8). Snaga kontrakcije je i kod ove metode proporcionalna dobijenom električnom signalu (konvertovanjem mehaničke sile u električni signal) što se detektuje na monitoru. Za razliku od ostalih metoda ova metoda zahteva detaljniju postavku i preciznu, vrstu fiksaciju šake i ruke kako bi se prevenirale promene u pozicioniranju.

Najmanje promene položaja rezultiraju promenom u detekciji mišićnog odgovora što se odražava na rezultat merenja što čini značajan nedostatak ove metode (18).

Slika 8. Mehanomiograf



(Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. *Anaesthesia Analgesia*, 2010)

Na slici 8. se može videti ploča koja je fiksirana za dlan i koja je povezana sa transduktorom. Transduktor je povezan sa palcem na koga vrši ekstenziju. Stimulacijom ulnarnog nerva vrši se kontrakcija mišića palca na transduktor koji registruje promenu.

NEUROMIŠIČNI BLOKATORI I UPOTREBA U KLINIČKOJ PRAKSI

Upotreba neuromišićnih blokatora (NMB) datira od 1500. godina kada su tadašnji stanovnici u Južnoj Americi koristili *kurare* za lov. Prva uspešna upotreba *kurarea* da proizvede hiruršku relaksaciju kod bolesnika na kojima je primenjena anestezija je bila 1912. godine, a sproveo ju je *Arthur Lawen*, hirurg iz Lajpciga, Nemačka. U januaru 1942. godine su u Montrealu *Enid Johnson* i kanadski anesteziolog *Harold Griffith* upotrebili *d-tubokurarin* u toku apendektomije. Kasnije 1954. godine lekari *Bicer* i *Tod* su objavili studiju o povećanoj smrtnosti, do šest puta, kod bolesnika koji su primili neuromišićni blokator u odnosu na one koji ga nisu primili. Upotreba suksinilholina koju su uveli *Thesliff* i *Ford* je znatno doprinela

upotrebi NMB u anesteziološkoj praksi obzirom da je kratkim delovanjem bila moguća i uspješna intubacija bolesnika. Nakon toga 1967. godine je uveden *pankuronijum* od strane *Bairda i Reida* da bi 1980-tih godina u kliničku praksu bili uvedeni neuromišićni relaksanti srednjeg trajanja dejstva (19).

Mišićni relaksanti tj. neuromišićni blokatori pripadaju grupi lekova koji deluju na nikotinske holinergičke receptore neuromišićne spojnice. Svoji klinički efekat odnosno paralizu poprečno-prugastih mišića postižu blokirajući receptore. Neuromišićni blokatori mogu blokirati neuromuskulaturnu transmisiju presinaptički - (inhibicijom, sintezom ili oslobađanjem acetilholina), i postsinaptički. Pripadaju kvaternim amonijevim jedinjenjima i dele se na dve grupe, depolarizirajući i miorelaksanti - agonisti holinergičkih receptora i nedepolarizirajući i koji deluju blokadom holinergičkih receptora (20).

Primena neuromišićnih blokatora, komplikacije nakon primene i karakteristike značajne za izbor neuromišićnog blokatora

Primena kontinuirane mišićne relaksacije može pomoći u lečenju bolesnika pri određenim stanjima kao što su:

- Smanjena plućna komplijansa sa udruženo ventilatornim pritiskom (ARDS);
- Neusaglašenost disanja bolesnika sa ventilatorom;
- Porast intrakranijalnog pritiska;
- Centralna neurogena hiperventilacija;
- Tetanus;
- Status epilepticus;
- Za smanjenje metaboličkih potreba-rad disanja;
- Prevencija drhtanja tokom terapijskog hlađenja.

Potencijalne komplikacije nakon upotrebe neuromišićnih blokatora mogu biti:

- Neprepoznata dekonekcija između bolesnika i ventilator;

- Supresija refleksa kašlja;
- Retencija sekreta i atelektaze;
- Plućna infekcija;
- Smanjen limfni protok;
- Abrazije kornee, konjuktivitis;
- Oštećenje perifernih nerava;
- Myositis osificans;
- Imobilizacije bolesnika prilikom pojave venske tromboze i plućne embolije i dekubitusa;
- Nemogućnost izvođenja neurološkog pregleda;
- Neadekvatna sedacija bolesnika;
- Neadekvatna analgezija bolesnika;
- Subluksacija nestabilnih fraktura, (21).

Prilikom upotrebe neuromišićnih blokatora neophodno je imati u vidu:

- Brzinu dejstva;
- Uticaj na kardiovaskularnu stabilnost;
- Metabolizam i put izlučivanja;
- Potencijalno oslobađanje histamine;
- Kumulativni efekat;
- Mogućnost brze antagonizacije;
- Mogućnost kontinuirane i pojedinačne upotrebe leka;
- Indukcija i inhibicija jetrenih enzima;
- Interakcija sa drugim lekovima, (21).

Depolarizuju i neuromiši ni blokatori

Depolariziraju i neuromiši ni blokator koji je danas u upotrebi u klini koj praksi je *suksametonijum-sukcinilholin*. Kratkog je dejstva i hidrolizuje se brzo pod dejstvom plazmatske butirilholinesteraze. Deluje kao agonist receptora završne motorne plo e.

Prilikom upotrebe ovih depolarizuju ih miši njih relaksanata treba imati u vidu mogućnost nastanka neželjenih dejstava od kojih su važna: povećanje intraokularnog pritiska, maligna hipertenzija, produžena paraliza, oslobađanje K^+ i povećana propustljivost za katjone u nivou završne motorne plo e što rezultira gubitkom K^+ iz mišića, bradikardija. Ukoliko je primenjen kod zdravih ambulantnih hirurških bolesnika u postoperativnom periodu dovodi do pojave bola u mišićima čak do 65% bolesnika (22,23).

Ne-depolarizuju i neuromiši ni blokatori

Ne-depolarizuju i neuromiši ni blokatori deluju kao kompetitivni antagonisti holinergičkog receptora na nivou neuromiši ne spojnice. Neki od ovih lekova mogu izazvati i blokadu jonskih kanala kao i ganglijski blokatori.

Neki od značajnijih neželjenih efekata su pad arterijskog pritiska kao rezultat ganglijske blokade, bronhospazam - oslobađanje histamina iz mastocita, koje je u vezi sa zajedničkim dejstvom jakih baznih lekova (24,25).

Farmakološke karakteristike neuromiši nih blokatora

Farmakološke karakteristike različitih neuromiši nih blokatora se razlikuju, (Tabela 2). Za svaki lek karakterističan je određeni period dejstva, potentnost dejstva, trajanje aktivnosti i indeks oporavka. Prilikom upotrebe u klini koj praksi neophodno je poznavanje farmakoloških osobina leka. Potentnost odnosno jačina dejstva neuromiši nih blokatora se određuje merenjem odnosa doze i jačine mišićne kontrakcije nakon aplikacije(24,25).

Efektivna doza - ED₅₀ se smatra dozom koja izaziva slabljenje miši ne kontrakcije 50%. Obzirom da u klini koj praksi neuromiši ni blokator postiže efekat ukoliko su sve etiri kontrakcije odsutne odnosno postoji 95% blokade, ED₉₅ se smatra efektivnom dozom. Efektivna doza je merilo aplikacije razli itih neuromiši nih blokatora.

Za *rokuronijum-bromid* ED₉₅ iznosi 0.3mg/kg, dok je za *vecuronijum-bromid* 0.05mg/kg, što zna i da je ja ina dejstva *rokuronijum-bromida* šest puta manja, a time je i za isto dejstvo *vecuronijum-bromida*, neophodno dati ve e doze za postizanje istog efekta. Me utim prilikom odabira vrste neuromiši nog blokatora i doze, treba imati u vidu i dužinu dejstva. Dužina dejstva neuromiši nih blokatora je vreme od aplikacije do povratka ja ine miši ne kontrakcije na 25%, u pore enju sa kontrolnom-bez prisustva blokade (24,25).

Po etak dejstva neuromiši nog blokatora je vreme neophodno za postizanje 100% neuromiši ne blokade. Po etak dejstva je vremenski duže, u odnosu na vreme koje je potrebno za postizanje maksimalne vrednosti plazma koncentracije (razlika je manja od 1 minuta). Navedeni vremenski zaostatak je vreme neophodno da se lek transportuje iz plazme do neuromiši ne spojnice.

Na transport izme u ostalog uti e distanca miši a u odnosu na srce i protok krvi kroz odre eni miši , obzirom da se protok kroz razli ite miši e razlikuje.

Neuromiši ni blokatori se po dejstvu dele na:

- *Ultr kratke,*
- *Kratko dejstvuju e,*
- *Srednje dejstvuju e i*
- *Dugodejstvuju e.*

U ultr kratke spadaju *sukcinilholin i gentakurijum.*

Kratko-dejstvuju i su *mivakurijum i rapakuronijum-bromid.*

Srednje-dejstvuju i neuromiši ni blokatori su *atrakuri um, cisatrakurijum, rokuronijum - bromid i vecuronijum-bromid, dok su blokatori dugog dejstva alkuronijum, doksakurijum, d-tubokurarin, galamin, metokurin, pankuronijum i pipekuronijum (24, 25).*

Tabela 2. Prikaz farmakoloških osobina razli itih neuromiši nih blokatora

Neuromiši ni blokator	ED ₉₅ (mg/kg)	Po etak dejstva (min)	Trajanje dejstva do 25% oporavka (min)	Indeks oporavka (25-75% oporavka) (min)
<i>Sukcinilholin</i>	0.3	1-1.5	6-8	2-4
<i>Gantakurijum</i>	0.19	1.7	6-8	2.5
<i>Mivacurijum</i>	0.08	3-4	15-20	7-10
<i>Rapakuronijum</i>	0.75	1-1.5	15-25	5-7
<i>Atrakurijum</i>	0.2-0.25	3-4	35-45	10-15
<i>Cisatrakurijum</i>	0.05	5-7	35-45	12-15
<i>Rokuronijum</i>	0.3	1.5-3	30-40	8-12
<i>Vekuronijum</i>	0.05	3-4	35-45	10-15
<i>Alkuronijum</i>	0.25	3-5	60-90	30-40
<i>Doksakurijum</i>	0.025	5-10	40-120	30-40
<i>d-Tubokurarin</i>	0.5	2-4	60-120	30-60
<i>Gallamin</i>	2	1.5-3	60-120	30-60
<i>Metokurin</i>	0.3	3-5	60-150	40-60
<i>Pankuronijum</i>	0.07	2-4	60-120	30-40
<i>Pipekuronijum</i>	0.05	3-5	90-130	35-45

U tabeli 2. su prikazane vrednosti koje ukazuju na dinamiku delovanja razli itih neuromiši nih blokatora kod bolesnika mla e životne dobi.

Po etak i trajanje dejstva zavise od doze. Prave vrednosti mogu varirati u zavisnosti od brojnih faktora kao što su starost bolesnika, interakcija sa drugim lekovima ili prisustvo odre enog oboljenja.

U klini koj praksi su esto u upotrebi neuromiši ni blokatori srednjeg dejstva, *cisatrakurijum* i *rokuronijum-bromid*.

Cisatrakurijum je R-cis izomer atrakurijuma. Prednost u odnosu na upotrebu atrakurijuma je što ne dovodi do osloba anja histamina i ne dovodi do promena u sr anoj frekvenciji ili krvnom pritisku. Cisatrakurijum je potentiniji od atrakurijuma. U klini koj upotrebi doza može biti ekvivalentna tri do etiri puta ED₉₅ (0.15-0.2 mg-kg).

Upotreba cisatrakurijuma je indicovana ukoliko trajanje hirurške procedure prevazilazi jedan sat. Trajanje dejstva je kra e kod manjih doza, dok je po etak dejstva produžen u odnosu na

druge neuromiši ne blokatore srednjeg dejstva. Osobina odloženog po etka dejstva je neophodno imati u vidu naro ito prilikom intubacije bolesnika. Step en oporavka je nezavisan od doze i trajanja aplikacije cisatrakurijuma. Prednost u upotrebi cisatrakurijuma je smanjena mogu nost pojave neželjenih dejstava. Prilikom upotrebe kod obolelih koji su na hroni noj antikonvulzivnoj terapiji (karbamazepin ili fentoin) treba imati u vidu mogu nost nastanka umerene rezistencije na dejstvo cisatrakurijuma. Cisatrakurijum u organizmu podleže Hofmanovoj eliminaciji pri fiziološkim vrednostima pH i temperature pri emu dolazi do laudanozina i monokvaternernog akrilatnog metabolita. Monokvaternerni akrilat podleže hidrolizi esteraza plazme pri emu nastaje monokvaternerni alkoholni metabolit. Eliminacija ne zavisi od jetre i bubrega ali se metabolit eliminiše tim organima. Rezidualna relaksacija, ukoliko nije upotrebljen antidot, u brojnim studijama re e je uo ena posle primene cistrakurijuma nego posle primene rokuronijum-bromida. Vreme oporavka je tako e kra e, od poslednje doze u proseku dok je za cistrakurijum potrebno oko 16 min., za rokuronijum-bromid je neophodno oko 29 minuta. Nakon toga antidot je upotrebljen u proseku u 4% slu ajeva kod cisatrakurijuma, dok je 46% pri upotrebi rokuronijum-bromida (26, 27).

Rokuronijum-bromid je monokvaternarni aminosteroid koji sa dvostrukom ED_{95} (0.3mg-kgx2) dovodi do potpune neuromiši ne blokade za 1-2 minuta što mu je jedna od zna ajnih prednosti u odnosu na druge miši ne relaksante. Upotreba rokuronijum-bromida ne dovodi do zna ajnog otpuštanja histamina i kardiovaskularnih efekata. Ja ina dejstva rokuronijum-bromida je ve a kod osoba ženskog pola u odnosu na muški pol, tako e kod starijih osoba trajanje dejstva je nesto duže u odnosu na ml a e osobe. Prilikom upotrebe rokuronijum-bromida treba imati u vidu da je put eliminacije leka putem jetre i bubrega što zna ajno može uticati na dužinu bloka ukoliko postoje oboljenja navedenih organa (28, 29, 30).

Pojedine osobine NMB su zavisne od starosti bolesnika kojima se apliciraju. Novoro ena deca su osetljivija na prisustvo NMB zbog nedovoljne zrelosti acetilholinskih receptora na neuromiši noj spojnici. Starije osobe imaju osobinu sporijeg oporavka od dejstva neuromiši nih blokatora. Kod starijih osoba funkcije jetre i bubrega kojima se vrši eliminacija su smanjene. Smanjenje telesnih te nosti smanjuje i distribicioni volumen manje lipofilnih komponenata kao što su NMB. Kod bolesnika od 70 godina i više uo ena je pove ano trajanje aktivnosti leka dok je oporavak od neuromiši ne blokade znatno duži u odnosu na ml a e bolesnike (31).

Svi neuromiši ni blokatori su zavisni od promene temperature sredine u kojoj deluju. Produženo dejstvo aktivnosti je uo eno kod pojave hipotermije, što se može objasniti pove anom senzitivnoš u neuromiši ne spojnice koja je u vezi sa smanjenjem mobilizacije acetilholina. Hipotermija inhibira jetrenu razgradnju rokuronijum-bromida. Kombinacija farmakodinamskih i farmakokineti kih faktora verovatno uzrokuje pove anje u trajanju aktivnosti rokuronijum-bromida kod snižene telesne temperature (31). Prilikom upotrebe NMB u klini koj praksi treba imati u vidu i prisustvo pojedinih stanja slabosti skeletnih miši a. Neka od ovih stanja su *miastenia gravis*, *Lambert-Eaton sindrom*, miši na distrofija, *Guillain Barre* sindrom, lezija centralnog nervnog sistema, povrede ki mene moždine (dolazi do razvitka fetalnih oblika acetilholinskih receptora manje osetljivih na NMB), steroidna miopatija, mitohondrijalna miopatija, HIV miopatija, polineuropatija, hipermagnezemija i hipofosfatemija. Primena NMB u toku navedenih stanja zahteva pažljivu analizu prisustva miši ne slabosti radi bezbedne upotrebe NMB kako bi se izbegla pojava potencijalnih komplikacija (32).

Postoje interakcije izme u razli itih neuromiši nih blokatora, tako e izme u blokatora i anestetskih i ne-anestetskih lekova. Inhalatorni anestetici mogu imati uticaj na potentnost neuromiši ne blokade, uticajem na neuromiši nu spojnicu. Inhalatorni anestetik *desfluran* koji je esto u upotrebi u klini koj praksi ima ve i efekat na prisustvo neuromiši ne blokade u odnosu na *sevofluran*, koji se tako e u estalo upotrebljava (33). Azot-oksidi nema efekat na neuromiši nu blokadu. U nedavnim istraživanjima je utvr eno da prisustvo azot-oksida može blago pove ati ED₅₀ rokuronijum-bromida za oko 20% (34). Intravenski anestetici midazolam, tiopental, propofol, fentanil i ketamin nemaju zna ajan uticaj na neuromiši nu blokadu. Lokalni anestetici lidokain i prokain i ostali mogu imati uticaj na neuromiši nu blokadu. Utvr eno je duže trajanje dejstva vekuronijuma kod bolesnika kod kojih je dat mepivakain (35).

Kombinacija dva neuromiši na blokatora može biti zbirno ili sinergisti ko u zavisnosti od toga koji se NMB upotrebljava. Pankuronijum i vekuronijum mogu imati zbirno dejstvo. Obzirom da je ED₉₅ pankuronijuma 0.07mg/kg, a vekuronijuma 0.05 mg/kg za postizanje 95% blokade. Ukoliko se oba leka doziraju istovremeno sa polovinom navedenih doza, pankuronijum 0.035 mg/kg i vekuronijum 0.025mg/kg, blokada e iznositi 95% (36). Upotrebom cistrakurijuma i rokuronijum-bromida istovremeno ishod je zna ajno ja a

neuromiši na blokada nego prilikom davanja istih lekova pojedina no. Ukoliko se istovremeno dozira polovina preporu ljive doze ED₉₅ cistrakurijuma i rokuronijum-bromida rezultat e biti efekat blokade ve i od 95% (37).

Interakcija izme u ne-depolariziraju ih i depolariziraju ih NMB postoji i kada se daju istovremeno rezultat je antagonizam. Kada je d-tubokurarin ili drugi ne-depolariziraju i NMB dat pre sukcinilholina radi prevencije fascikulacija i bolova, sukcinilholin ima znatno kra e dejstvo aktivnosti i manje je potentan. Me utim ne-depolariziraju i NMB su efektivniji ukoliko se daju nakon sukcinilholina, za razliku od prethodnog pore enja, kada je redosled doziranja druga iji (38, 39).

Antibiotici tako e mogu imati uticaj na neuromiši nu blokadu kada se primenjuju sa NMB. Neomicin i streptomycin su najpotentniji aminoglikozidi u smanjenju neuromiši ne funkcije. Ostali aminoglikozidi gentamicin, netilmicin i tobramicin tako e deluju na neuromiši nu blokadu. Penicilini, cefalosporini, tetraciklini i eritromicin uti u na neuromiši nu blokadu samo u odre enim dozama, dok metronidazol nema klini ki zna ajan efekat na neuromiši nu blokadu (40).

Antikonvulzivni lekovi tako e mogu uticati na neuromiši nu blokadu. Otpornost na pankuronijum, metokurin, vekuronijum i rokuronijum-bromid se javljaju kod bolesnika koji primaju hroni nu antikonvulzivnu terapiju karbamazepin ili fenitoin. Jedno od farmakoloških objašnjenja, u odnosu na brojna nedovoljno razjašnjena dejstva, je da kod osoba koje primaju hroni nu terapiju karbamazepinom eliminacija vekuronijuma je pove ana (41).

Lekovi za kardiovaskularni sistem, beta blokatori i antagonisti kalcijum kanala nemaju uticaj na neuromiši nu blokadu kod bolesnika koji uzimaju navedene lekove hroni no (41). Efedrin ubrzava po etak aktivnosti rokuronijum-bromida, dok ga osmolol produžava. Mehanizam ovog efekta je verovatno u vezi sa injenicom da NMB usporeno ili ubrzano dospeva na mesto aktivnosti zbog promene na nivou kardivaskularnog sistema. Mogu e je iskoristiti ovaj fenomen u toku intubacije i ubrzati dejstvo NMB ukoliko se upotrebi efedrin (5mg) u toku indukcije, intubacioni uslovi koje pruža rokuronijum-bromid mogu biti zna ajno poboljšani (42,43).

Kalcijum je neophodan za osloba anje acetilholina, dok magnezijum ima antagonisti ko dejstvo na ovaj efekat. Utvr eno je da magnezijum dat prilikom indukcije bolesnika u dozama

30mg/kg te doziran 10mg/kg/sat, znatno poveća oporavak od neuromiši ne blokade izazvane rokuronijum-bromidom. Slični efekti su uočeni i kod ostalih ne-depolarizirajućih NMB. Međutim upotrebom sa suksinilholinom (depolarizirajućih NMB), utvrđeno je da magnezijum ne produžava trajanje neuromiši ne blokade (44,45).

REZIDUALNA NEUROMIŠI NA BLOKADA

Rezidualna neuromiši na blokada može biti problem u kliničkoj praksi, jer u postoperativnom periodu prouzrokuje nastanak brojnih komplikacija. Sredinom 70-ih istraživači *Ali i saradnici* su prikazali da ukoliko vrednost TOF odnosa nakon spontanog oporavka iznosi 0.60, za bolesnika su tada klinički prihvatljive vrednosti vitalnog kapaciteta, snage inspiracije i ekspiracije, merene nakon hirurške procedure (46). Istraživači *Brand i saradnici* su potvrdili da su pri TOF odnosu od 0.70, ispitanici bili u mogućnosti da otvore oči, pomeraju šaku, jezik i 9 od 10 bolesnika je uspevalo da uspravi glavu iz ležećeg položaja (47).

Kako bi se izbegla pojava rezidualne neuromiši ne blokade nakon hirurških intervencija, u brojnim studijama su analizirane prihvatljive vrednosti TOF odnosa pri kojima je bezbedna ekstubacija bolesnika i smanjena mogućnost nastanka postoperativnih respiratornih komplikacija usled prisustva rezidualne paralize. Procena znakova i simptoma rezidualne neuromiši ne blokade TOF odnosom, međutim, takođe može imati nedostatke, obzirom na činjenicu da protok krvi kroz različite mišiće varira. Tako na primer, nakon intravenske aplikacije NMB, plazma koncentracija kod mišiće sa velikom perfuzijom može biti manja, u odnosu na mišiće kod kojih je perfuzija znatno manja. Iz tog razloga i samo prisustva neuromiši ne blokade za različite mišiće može pružati različite rezultate (48).

Istraživači *Kopman i saradnici* su 1997. godine prikazali u svojoj studiji da se pri TOF odnosu ispod 0.90, kod svih ispitanika javljaju vizuelne promene, diplopije i nemogućnost praćenja objekata u pokretu. U istoj studiji pri vrednostima TOF odnosa većim od 0.60, svi ispitanici su bili u mogućnosti da podižu glavu i donje ekstremitete. Pri TOF odnosu 0.70 oko 53 % ispitanika je imalo poteškoće da izvrši potpuni "stisak šake" dok je pri TOF odnosu 0.90 oko 83% (49). TOF odnos niži od 0.9 takođe može imati efekat i na mišiće ždrela i gornjeg

jednjaka smanjuju i mogu nost spre avanja regurgitacije i aspiracije (50). Opšte je prihva eno da ukoliko ispitanik uspeva da održi uspravljenju glavu 5 sekundi to ukazuje na injenici da je sposoban da zaštiti disajne puteve od obstrukcije i aspiracije sadržaja jer je snaga miši a odgovornih za tu funkciju vra ena (51).

Kako bi se izbeglo prisustvo rezidualne neuromiši ne blokade, testirani su ispitanici i mogu nost držanja uzdignute glave iz leže eg položaja pri prisustvu razli itih TOF odnosa. *El Mikkati i saradnici* su u svojoj studiji zaklju ili da TOF odnos od 0.50, pri kome su ispitanici sposobni da uspravljaju glavu iz leže eg položaja, je indikator bezbednog oporavka od neuromiši ne blokade (52). Nakon toga, *Dupuis i saradnici* su zaklju ili u svojoj studiji da je prihvatljiv TOF odnos ipak pri vrednosti od 0.70, da bi *Engbaek i saradnici* na kraju utvrdili TOF odnos od 0.80 kao klini ki prihvatljivu vrednost (53,54). U istraživanju koje je obavio *Murphy i saradnici* odre ivane su vrednosti TOF odnosa neposredno pre ekstubacije bolesnika kako be se utvrdilo sa kojim stepenom prisustva rezidualne paralize se bolesnici nalaze u postoperativnom periodu. Utvr eno je da je kod velikog broja bolesnika (oko 58% testiranih) prisutna rezidualna blokada nakon ekstubacije. (55).

Nepravilno detektovana rezidualna neuromiši na blokada je est problem tokom postoperativnog perioda. Zapravo, utvr eno je da 16-42% bolesnika kojima se aplicira NMB srednjeg dejstva u toku hirurške intervencije ima vrednost TOF odnosa 0.70-0.80. Ovi rezultati ukazuju da anesteziolozi ili anesteziološki tehni ari nisu u mogu nosti da pouzdano detektuju prisustvo rezidualne neuromiši ne blokade upotrebom standardnih metoda. Respiratorne i faringealne funkcije mogu biti izmenjene i pod uticajem minimalnog prisustva neuromiši ne blokade. Neophodan je potpun oporavak od neuromiši ne blokade u trenutku ekstubacije bolesnika kako bi se izbegao rizik nastanka postoperativnih respiratornih komplikacija (55). Postoji "period rizika" izme u vremena trahealne ekstubacije i kompletnog oporavka od neuromiši ne blokade, tokom kog se kod bolesnika može pove ati rizik od nastanka postoperativne respiratorne komplikacije (56). U toku postoperativnog perioda obstrukcija disajnih puteva, aspiracija želuda nog sadržaja i supresija ventilatornih funkcija su naj eš i uzroci komplikacija (57).

Metode za detekciju i eliminaciju prisustva rezidualne neuromiši ne blokade

Primenom protokola za monitoring neuromiši ne blokade mogu e je smanjiti rizik od postoperativne rezidualne slabosti i udruženih komplikacija. Primenom pravila za doziranje NMB, monitoring i reverziju mogu e je poboljšati ishod i rani oporavak bolesnika nakon hirurške procedure. Opšti principi za eliminaciju prisustva rezidualne miši ne paralize obuhvataju više kriterijuma: NMB se mora upotrebljavati samo kod bolesnika kojima je neophodna ova terapija, a doziranje mora biti individualno bazirano na potrebi hirurške procedure, faktorima u vezi sa bolesnikom, i prisustvo specifi nih oboljenja. Upotrebu dugo deluju ih NMB je potrebno izbegavati, dok je upotreba NMB srednjeg dejstva preporu ljava.

Klini ki testovi miši nih funkcija su nepouzdana za procenu rezidualne blokade (podizanje glave, stezanje šake, tidal volumen, itd.), (58).

Prilikom monitoringa neuromiši ne blokade, neophodno je imati u vidu koji miši se koristi za monitoring. Adekvatan spontani oporavak (prisustvo etiri miši ne kontrakcije) je poželjnije posti i, nego upotrebiti lekove za reverziju neuromiši nog bloka pri kraju hirurške intervencije.

Korisnije je upotrebiti taktilnu evaluaciju, iako i ona ne eliminiše mogu nost pojave rezidualne blokade. Rezultati istraživanja pokazuju da je najkorisnije upotrebiti kvantitativnu TOF metodu pri kojoj je bezbedno izvršiti ekstubaciju kada je TOF odnos 0.90 (58).

Upotreba lekova za reverziju je jedna od mogu nosti eliminacije prisustva neuromiši ne blokade kada je neophodno. Mehanizam delovanja lekova za reverziju zasniva se na blokadi acetilholinesteraze. Na taj na in se pove ava koncentracija acetilholina na neuromiši noj spojnici, koji je konkurencija NMB za mesto na postsinapti kom receptoru.

Koli ina acetilholina u sinapsi je u vezi sa delovanjem acetilholinesteraze koja ga razgra uje. Ukoliko je enzim inhibiran (acetilholin se tada više ne može degradirati), koncentracija acetilholina na neuromiši noj spojnici dostiže svoj maksimum. U slu aju kada je koncentracija acetilholina nedovoljna da konkuriše efektivno NMB, kompeticija za receptor je ostvarena od strane NMB, ime se nastavlja neuromiši na blokada (59).

Pre obavljanja reverzije, upotrebom antiholinesteraze neophodno je prisustvo minimalno dve miši ne kontrakcije pri TOF testu. Ukoliko se u toku anestezije upotrebljavaju anestetici koji povećavaju relaksaciju miši a (inhalatorni anestetici), neophodno je pre reverzije antiholinesterazama sa ekati pojavu etiri miši ne kontrakcije pri TOF testu (60,61). Ukoliko je TOF odnos veći od 0.90, neophodno je izbegavati reverziju neostigminom. Doziranje neostigmina kod bolesnika kod kojih je postignut potpun oporavak od bloka može smanjiti miši nu aktivnost i tidal volumen (62).

Postupci za reverziju neuromiši ne blokade se razlikuju u odnosu na primenjenu metodu monitoringa neuromiši ne blokade.

Ukoliko se koristi stimulator perifernog nerva uz subjektivnu (vizuelnu ili taktilnu) interpretaciju protokol obuhvata:

- Ukoliko je prisutna jedna miši na kontrakcija ili nema TOF odgovora nakon stimulacije, odložiti reverziju do pojave kontrakcija;
- Dve ili tri prisutne kontrakcije, reverzija lekovima prihvatljiva;
- Prisutne etiri kontrakcije - uo lživ pad ja ine etvrte kontrakcije, dozirati neostigmin 0.04 mg/kg;
- Prisutne etiri kontrakcije - nema uo lživog pada etvrte kontrakcije, dozirati neostigmin 0.015-0.025 mg/kg (63).

Upotreba kvantitativne TOF metode (AMG, KMG i EMG) obuhvata slede e postupke prilikom reverzije u zavisnosti od nalaza:

- Nema vidljivih kontrakcija ili je prisutna jedna miši na kontrakcija - odložiti reverziju do pojave kontrakcija;
- Prisustvo dve ili tri miši ne kontrakcije - obaviti reverziju lekovima, neostigmin 0.02-0.05 mg/kg;
- Prisustvo etiri kontrakcije pri TOF odnosu <0.40 - dozirati neostigmin 0.02-0.05 mg/kg;
- Prisustvo etiri kontrakcije pro TOF odnosu 0.40-0.90 - dozirati neostigmin 0.015-0.025 mg/kg;

- etiri kontrakcije prisutne i TOF odnos >0.90 - reverzija nije potrebna (63).

Prilikom upotrebe lekova za reverziju od neuromiši ne blokade neophodno je imati u vidu i mogućnost pojave komplikacija usled upotrebe.

Najčešće upotrebljavani agensi za reverziju su neostigmin i edrofonijum, oba su holinesteraza inhibitori (59). Upotreba neostigmina i atropina može indukovati različita stanja kao što su aritmija, suvo usta, i bronhospazam (64,65). Aplikacija neostigmina može izazvati bradikardiju ukoliko se dozira kada su aplicirani i antiholinergični lekovi (64). Neki autori su u svojim studijama dokazali da upotreba neostigmina može uticati i na kvalitet anastomoze u toku abdominalnih operacija na tankom, debelom crevu ili rektumu povećavajući intraluminalni pritisak (66). Upotreba neostigmina, u klinički preporučljivim dozama, takođe može dovesti do prestanka neuromiši ne transmisije desenzitacijom acetilholinskih receptora i depolarizacijom blokade neuromiši ne transmisije. Davanje neostigmina u odsustvu neuromiši ne blokade, može takođe uticati na kontrakciju dijafragme i dilatatora gornjih disajnih puteva. Iz navedenih razloga, holinesteraza inhibitor je neophodno davati samo kada je to neophodno. U odsustvu preciznog neuromiši ne monitoringa, nemoguće je pouzdano odrediti da li je postojanje neuromiši ne blokade još prisutno (67).

Holinesteraze su enzimi koji katalizuju hidrolizu neurotransmitera acetilholina. Postoje dve vrste holinesteraze, acetilholinesteraze (čiji je glavni substrat acetilholin) i pseudoholinesteraze. Kod osoba koje imaju deficijenciju pseudoholinesteraze, neuromiši ne blok traje znatno duže (59). Antiholinesteraza inhibira enzim koji razgrađuje acetilholin, omogućavajući acetilholinu da se akumulira u neuromiši neoj sinapsi i konkuriše NMB na mesto nikotinskog receptora. Stepennost povećanja prisustva acetilholina na neuromiši neoj spojnici je mehanizam ograničen. Ukoliko su holinesteraze jednom maksimalno inhibisane, dalje povećanje acetilholina na neuromiši neoj spojnici nije moguće. Ukoliko je koncentracija NMB na neuromiši neoj spojnici velika, povećanje koncentracije acetilholina, kao rezultat holinesteraza inhibicije, neće biti nedovoljno da prevaziđe kompeticiju sa NMB na nikotinskim receptorima, jer će aktivnost antiholinesteraza biti nedovoljna. Ovaj mehanizam ukazuje na razlog produženog vremena oporavka kada je neostigmin dat prilikom većeg prisustva neuromiši ne blokade. Na taj način, ukoliko su prisutne 1-2 mišićne kontrakcije na TOF testu, upotrebom

neostigmina kada je bolesniku dat rokuronijum-bromid, u proseku je neophodno oko 50 minuta da bi se oporavak od neuromiši ne blokade sveo na vrednost TOF odnosa 0.90 (68).

Obzirom da je reverzija prisustva neuromiši ne blokade zavisna od acetilholinesteraza inhibitora, neophodno je bilo u kliniku praksu uvesti i neke lekove koji nezavisno omoguće reverziju neuromiši ne blokade. Najefektivniji na in zapravo jeste inaktivacija samo NMB. Ovaj pristup je doprineo razvitku novih lekova za reverziju od neuromiši ne blokade.

Neke aminokiseline kao što su cistein i glutation su u mogućnosti da svojim prisustvom razgrade određene neuromiši ne blokatore. Međutim, korišćenje cisteina za reverziju kod ljudi još nije u kliniku upotrebi zbog brojnih štetnih neurotoksičnih i drugih nedovoljno razjašnjenih efekata. *-ciklodekstrin* je prvi selektivni agens za reverziju koji je prvo prihvaćen za kliniku upotrebu u Evropi, a nije holinesteraza inhibitor. *-ciklodekstrin* deluje kroz inkapsulaciju NMB. U kontaktu sa *-ciklodekstrin* agensom NMB nije u mogućnosti da se veže za acetilholinski receptor na neuromiši noj spojnici čime omogućuje oslobađanje slobodnih acetilholinskih receptora te dolazi do povraćaja miši ne aktivnosti. *-ciklodekstrin* formira vrstu kompleksa u odnosu 1:1 sa NMB (*rokuronijum-bromid*, *vekuronijum* i *pankuronijum*), dok nema dejstvo sa *mivakurijum*, *mistrakurijum* i *atrakurijum*. Prednost upotrebe ovog leka je da se reverzija od neuromiši ne blokade može postići u bilo kom stepenu prisustva neuromiši ne blokade. U svim navedenim slučajevima upotrebom *-ciklodekstrin* moguće je izvršiti reverziju do vrednosti TOF odnosa 0.90 u toku 3-5 minuta. Preporučuje se upotreba od 2, 4 i 16 mg/kg. Pri dozi od 2mg/kg *-ciklodekstrin*-om je moguće obaviti reverziju blažeg neuromiši nog bloka (prisustvo dve kontrakcije pri TOF), upotrebom 4 mg/kg moguće je obaviti reverziju izraženije stepena neuromiši ne blokade kada su prisutne 1 do 2 miši ne kontrakcije pri TOF testu. Doza od 16mg/kg može se upotrebiti kada je data veća količina neuromiši nog blokatora u toku indukcije i intubacije nakon koje je urgentno neophodno obaviti reverziju (59).

Iako postoje značajna dostignuća u oblasti farmakologije NMB, idealni lek za neuromiši ne blokadu kao i reverziju od nje još ne postoji. U poslednjoj deceniji znatno se poboljšala bezbednost bolesnika i intenzivne nege usavršavanjem farmakologije NMB i lekova za reverziju. Brzo dejstvuje i, izuzetno pouzdan, kratko deluje i, sposoban za brzu reverziju i bez mogućnosti akumulacije osobine su potencijalno savršenog NMB. Za sada, u nedavnim

istraživanjima kombinacija *rokuronijum-bromid* i *-ciklodekstrin* se smatra dobrim izborom za postizanje neuromišićne blokade bezbedne za bolesnika (59).

INTRAOPERATIVNI NEUROFIZIOLOŠKI MONITORING, ISTORIJA I KLINIČKA PRIMENA

Intraoperativni neurofiziološki monitoring (IOM) je relativno nova metoda u medicini, koja se poslednje tri decenije upotrebljava u cilju zaštite bolesnika od neuroloških povreda tokom hirurške intervencije. IOM tehnike uključuju više neurofizioloških metoda od kojih se najčešće koriste elektroencefalografija (EEG), elektromiografiju (EMG) i evocirani potencijali (EP). Upotreba IOM je značajna jer može na vreme da upozori hirurga na određene komplikacije u toku operacije, na taj način se može pravovremeno intervenirati i ispraviti problem. Primena IOM omogućuje sigurnost u toku hirurške procedure po pitanju neurološkog stanja bolesnika te se mogu rešavati i temeljnije i komplikovanije hirurške procedure. IOM takođe nije u potpunosti savršena procedura i ima pojedine nedostatke a jedan od najvažnijih je mogućnost pojave lažno pozitivnih slučajeva (lažni alarmi). Pravilnim i detaljnim pristupom koji se odnosi na mnogobrojna pravila tokom IOM, incidencija lažno pozitivnih ili negativnih rezultata svedena je na oko 1% procedure (analiza obavljena kod bolesnika obolelih od skolioze), (69).

Prva intraoperativna upotreba neurofizioloških metoda izvedena je tokom prve polovine dvadesetog veka u toku neurohirurške operacije kada je istraživač *Penfield* 1937. godine upotrebio direktnu kortikalnu stimulaciju kako bi definisao *homunculus* motornog i senzornog korteksa mozga (70). Nakon toga, istraživači *Jasper* i *Marshall* su 1949. godine upotrebili elektrokortikografiju (ECoG) kako bi definisali regione epileptičnih pražnjenja (71,72). Nakon toga značajan napredak u klinici koje neurofiziologiji se javlja tek nekoliko decenija kasnije, kada je rutinski EEG izvedena u toku karotidne endarterektomije (73,74). Istraživanje je obavljeno na *Mayo* Klinici u Sjedinjenim Američkim Državama 1974. godine i prikazalo je kako se EEG menja prilikom različitih stepena ishemije u toku operacije, što je kasnije doprinelo prihvatanju ovih i sličnih intraoperativnih neurofizioloških metoda posmatranja

(75). EEG metoda je tehnika usavršavana tokom 1970-tih godina, kada je rutinski uvedena u toku operacija karotidne endarterektomije.

Metoda praenja, odnosno monitoringa funkcionalnosti kične mune moždine potječe iz prvobitnih istraživanja obavljenih u toku ranih 70-tih godina kada su istraživači iz Japana izvršili praenje pomoću elektrospinograma. U svojim istraživanjima oni su direktno beležili evocirane potencijale iz epiduralnog prostora nakon direktne stimulacije kične mune moždine (76). Uz postojeći i neurološki rizik kod operacija na kičmenom stubu, tehnike ovih istraživanja evaluirane su i prihvaćene kao pouzdan metod za monitoring operativnih zahvata u području kične mune moždine.

Protokol prvobitnih IOM metoda omogućio je raznovrsne testove EEG, EcoG, EP i EMG koji su tada bili poznate kliničkim neurofiziolozima. Tokom sledećih decenija uvedene su inovacije u IOM koje podrazumevaju primenu motornih evociranih potencijala (MEP) i neurofiziološko testiranje pravilnosti pozicioniranja pedikularnih zavrtnja, odnosno direktnu i indirektnu elektrostimulaciju korena nerva (77,78).

Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) inicijalno su ispitivani 1970-tih godina kada su *Nash* i saradnici primenili SSEP u operacionoj sali u toku neurohirurške intervencije, ali su bili suojeni sa značajnim problemom, odnosno ometanjem praenja SSEP varijabilnošću signala i osetljivošću na anesteziju (79,80). Istraživač *Grundy* 1982. godine objavljuje svoje istraživanje o anestetskim efektima u toku neurofiziološkog monitoringa. U svom istraživanju ukazuje na korisne tehnike za smanjenje nepovoljnih efekata na SSEP naročito u toku neurohirurške procedure (81). Preostali nerazjašnjeni problemi u toku SEP monitoringa obuhvatali su nepravilne signale i nemogućnost dobijanja svih signala odnosno njihova promenljivost. Tokom kasnih 1970 - tih *Nuwer* i *Dawson* su ispitivali uzroke promenljivosti signala te uveli upotrebu ograničavajućih filtera i drugih tehnika modifikacija bitnih za smanjenje promenljivosti i poboljšanje pouzdanosti u praenju SEP-a. Sa ovim tehnikama poboljšanjima, SEP je postao široko prihvaćen kao metod praenja funkcije kične mune moždine.

Nakon toga, *Jones* i saradnici su 1982. godine u Velikoj Britaniji u svom istraživanju uveli novi standard prilikom IOM pomeranjem stimulatora na posteriorni tibijalni nerv. Na taj način je izbegnut problem potencijalne opasnosti epiduralne električne stimulacije na normalnu

funkciju ki menu moždine (82). SSEP se u današnjem protokolu IOM dobijaju stimulisanjem perifernog nerva na distalnom mestu: *n. ulnaris* ili *n. medialis* za pra enje SSEP- a sa gornjih ekstremiteta, a *n.tibialis posterior* na lanku ili *n.peroneus* za pra enje SSEP-a sa donjih ekstremiteta. Ushodni SSEP signal se prenosi preko *columna dorsalis* ki mene moždine. Uprkos injenici da su SSEP primarno prenosi uz *columnu dorsalis* te prati samo senzorne funkcije, a ne funkcije motornih putanja, SSEP su se pokazali kao ekstremno korisni kao klini ki instrumenti za otkrivanje promena i u motornim funkcijama ki mene moždine posebno kada su promene uzrokovane mehanim povredama. Mešoviti nervi primaju senzorna i motorna vlakna preko više nervnih korena. SSEP ovih mešovitih nerava mogu biti neosetljivi na iritacije ili povrede jednog nervnog korena. Iz tog razloga, SSEP ne bi trebalo da se upotrebljavaju za pra enje funkcije ki menog nervnog korena, jer postoje druge tehnike koje su mnogo bolje prilago ene za tu svrhu, kao što je testiranje akcionog potencijala, pra enjem EMG aktivnosti odre enih miši a. Me utim, primena SSEP kao metode za procenu funkcionalnosti ki mene moždine, može biti korisna i tokom postavljanja pedikularnih zavrtnja ukoliko je ki mena moždina izložena riziku pre nego nervni koren (83).

Skoro dve decenije, posmatranje senzornih vlakana upotrebom SEP i merenje epiduralnih potencijala bile su metode izbora za pra enje funkcije ki mene moždine. Sredinom 80-tih godina, metode magnetne kortikalne stimulacije ispitivane su kao potencijalni metod za monitoring evociranih potencijala kortikospinalnih puteva. Utvr eno je da se moždani kotreks može stimulisati i na ovaj na in, ali je metoda odba ena zbog teško e za izvo enje pod anestezijom.

Istraživa *Burke* je u svom istraživanju 90-tih godina postavio standard za upotrebu transkranijalnih elektri nih stimulacija, kao prakti nu kortikospinalnu metodu za monitoring pod anestezijom. U toku 80-tih godina razvijene su i usavršene i metode za auditornih EP i EMG tokom operacija u podru ju kranijalnih nerava, a uspešno se primenjenjuju i danas prilikom operacije akustih neuroma (84).

Motorni evocirani potencijali (MEP) se upotrebljavaju u IOM radi pra enja funkcionalnosti nishodnih motornih puteva ki mene moždine. MEP su senzitivniji od SEP u detekciji ishemi nih povreda. Brojne studije su prikazale da efikasnost monitoringa MEP da detektuje neurološke disfunkcije kod operacija deformiteta ki menog stuba ima senzitivnost ak i do

100%, dok je specifičnost oko 97%, i to u periodu korekcije deformiteta, kada se postavljaju "šipke" u toku procedure (85).

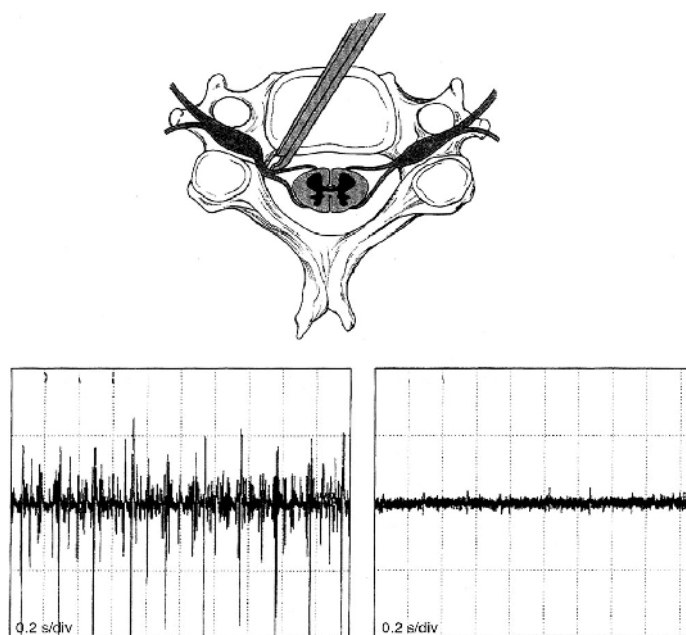
Oprema za IOM nije bila na raspolaganju u komercijalnoj i klinici koja upotrebi do 1981. godine. Prva zvaničana IOM usluga prilikom hirurške intervencije uvedena je 1979. godine u SAD. Sveobuhvatna svrha IOM u klinici koja prati funkciju neuroloških puteva i da identifikuje bilo koje znake potencijalne neurološke povrede (69). Danas je ustanovljeno da kombinovanim upotrebom SSEP, MEP i EMG u intraoperativnom monitoringu, IOM pruža maksimalno informacija o funkcionalnosti kičmene moždine, korena nerva, ušodnih i nishodnih puteva kičmene moždine i krvnih sudova. IOM-oviji protokol sadrži više tipova neurofizioloških testova pruža znatno veću specifičnost i senzitivnost za detekciju neuroloških povreda, u odnosu na upotrebu pojedinačnih neurofizioloških testova (85).

Neurofiziološko testiranje pravilnosti pozicioniranja pedikularnog zavrtnja

Elektromiografija (EMG) se u intraoperativnom monitoringu može koristiti na tri različita načina: evocirana, spontana i kombinovana. Spontani EMG se koristi radi praćenja aktivnosti nervnog korena, ali takođe može pokazati znake oštećenja kičmene moždine, (Slika 9). Evocirani EMG se upotrebljava kako bi se utvrdilo da li je došlo do defekta pedikularnog zida odnosno kontakta nervnog korena i postavljenog pedikularnog zavrtnja (85).

Tehnike posmatranja koje se upotrebljavaju da bi se procenila funkcija korena nerva tokom hirurške intervencije proizvode ili senzorne ili motorne reakcije. Segmentalni monitoring korena nerva uključuje monitoring motorne funkcije aksona registrovanjem EMG aktivnosti motornog vlakna. Broj nervnih vlakana koje inervišu mišići i broj mišićnih vlakana po motornoj jedinici varira kod različitih mišića. Utvrđeno je da *m.gastrocnemius* ima 579 motornih jedinica, sa oko 1730 mišićnih vlakana po motornoj jedinici, što znači ukupno oko 1 milion mišićnih vlakana. Suprastimulacijom motornog nerva koji inervišu mišići omogućuje se registrovanje akcionog potencijala, koji je zbirni rezultat aktivnosti svih mišićnih vlakana motornih jedinica tog mišića.

Slika 9. Spontani EMG u toku hirurške intervencije.



(Balzer J. Intraoperative EMG during spinal pedicle screw instrumentation, 2008)

Na donjem EMG prikazu na levoj strani na slici 9. može se videti EMG aktivnost izazvana upotrebom hirurškog instrumenta koji je u kontaktu sa korenom nerva. Desni donji EMG prikaz predstavlja aktivnost drugog nervnog korena koji nije u kontaktu sa instrumentom.

Određeni anatomski i neurofiziološki principi značajni su prilikom praćenja EMG aktivnosti u operacionoj sali u toku IOM. Ukoliko se za praćenje EMG aktivnosti upotrebljavaju igle kao elektrode, što je slučaj kod IOM, aktivnost koja se registruje može biti rezultat aktivacije samo nekoliko motornih jedinica mišića. Druge motorne jedinice mogu biti aktivirane, ali zbog lokalizacije elektroda, njihova aktivacija može ostati ne-detektovana. Amplituda mišićnog evociranog potencijala zavisi od broja aktiviranih motornih jedinica. Promena pozicije igle može registrovati različit broj mišićnih vlakana što može uticati na morfologiju mišićnog akcionog potencijala. Upotrebom monopolarne intramuskularne igle-elektrode i praćenjem EMG aktivnosti mišića uočeno je da se registruje zbirna aktivnost od 9-17 mišićnih vlakana. Prilikom upotrebe monopolarne EMG igle za registrovanje aktivnosti *m.tibialis anterior* od 9 do 17 od ukupno 270000 mišićnih vlakana se registruje. Broj mišićnih vlakana kojima se aktivnost može registrovati subdermalnom EMG iglom nije utvrđen (86,87). Prilikom stimulacije pedikularnih zavrtnja, u cilju izazivanja mišićnog akcionog potencijala, vrednost

praga stimulusa koji izaziva akcioni potencijal predstavlja zapravo vrednost koja izaziva minimalno pomeranje odnosno formiranje EMG amplitude, u odnosu na baznu liniju dobijenu upotrebom stimulusa od 0 μ V.

Upotrebu pedikularnih zavrtnja za stabilizaciju ki me prvi put su predstavili u Evropi ranih 60-tih godina *Roy-Camille* i saradnici (89). *Harrington and Tullos* su 1969. godine prikazali slucaj kod kog su pedikularne zavrtnje postavili na L4 nivou ki menog stuba radi stabilizacije, a potom fiksirani za metalne "šipke" kod bolesnika koji je bolovao od skolioze (90). *Luque* je 1986. godine je upotrebio transpedikularne zavrtnje za hirurški tretman skolioze.

Tokom 70-tih i 80-tih godina u SAD su proizvedeni prvi sistemi zvani varijabilne zavrtnjske plo e (VSP) za hirurško le enje lumbosakralnog dela ki menog stuba, da bi kasnije prerasli u zvani nu komercijalnu proizvodnju i upotrebu pedikularnih zavrtnja u ortopedskoj hirurgiji ki me (91). *Cortel and Dubousset* su 1985. godine uveli prvu upotrebu metalnih šipki za stabilizaciju i korekciju deformiteta ki menog stuba. Klini ka upotreba instrumenata za stabilizaciju ki menog stuba kod razli itih oblika deformiteta, degenerativnih promena i trauma ki menog stuba je rutinski upotrebljavana i znatno je usavršena do danas.

Me utim, postavljanje pedikularnih zavrtnja se u velikom broju slu ajeva radi "na slepo", pa se ak i u rukama iskusnih hirurga, dešava da nepravilno postavljeni pedikularni zavrtnji prouzrokuju neurološko ošte enje, uprkos metodama hiruške provere i tehnika posmatranja. Brojne intraoperativne tehnike su uvedene kako bi se uvela pravila za bezbedno i pouzdano plasiranje pedikularnih zavrtnja i potvrde njihovu pravilnu poziciju unutar kosti. Ove tehnike uklju uju laminektomije za direktnu vizuelizaciju i manuelnu eksploraciju, palpiranje formiranih otvora kroz koje e se plasirati zavrtnj, upotreba RTG ili kompjuterizovane tomografije (CT) i elektrofiziološke tehnike koje uklju uju EMG (92,93,94). U pojedinim studijama istraživa i su analizirali pouzdanost RTG metode u predikciji pravilnosti postavljanja pedikularnih zavrtnja. Rezultati analize su znatno varirali od 10-83%, a i mali defekti pedikularnog zida ne mogu biti pouzdano uo eni (95). Izvo enje laminektomija za palpaciju i direktnu vizuelizaciju zavrtnja iako je efektivno, može znatno produžiti dužinu hirurške procedure i pove ati morbiditet (96). Iz navedenih razloga uvo enje evociranih EMG

metoda kao na ina testiranja pravilnosti pozicioniranja pedikularnih zavrtnja predstavlja znaajan napredak u ortopedskoj hirurgiji ki me.

Prvo neurofiziološko testiranje pedikularnih zavrtnja odnosno pravilnosti pozicioniranja opisao je *Rosen* 1991. godine. On je koristio nervni stimulator koji je povezao sa pedikularnim zavrtnjem, a zatim posmatrao ritmi ke trzaje miši a na nozi. Zaklju io je da pozicionirani zavrtnj doti e koren odre enog nerva. Ponovnim pozicioniranjem postavljenog zavrtnja ponovio je test te nije uo io trzaje na nozi, ime je utvrdio da je zavrtnj pravilno postavljen (97). *Calancie* i kolege su 1992. godine uveli elektrofiziološku metodu, za intraoperativnu evaluaciju strukturalnog integriteta pedikulusa i na taj na in testirali pouzdanost implantacije pedikularnog zavrtnja. Upotrebljen je evocirani EMG protokol gde je prolaskom konstantne struje kroz pedikularni zavrtnj, determinisan prag odnosno vrednost ja ine struje, pri kojoj se aktivira nervni koren i koji izaziva miši ni akcioni potencijal.

Tehnike indirektne stimulacije nervnog korena

Nervni koreni su pozicionirani blizu središnjeg i donjeg dela pedikulusa i izlaze iz ki menog kanala. Iz tog razloga, zavrtnji koji su postavljeni tako da prodiru iz središnjeg ili donjeg pedikularnog zida mogu da izazovu iritaciju ili povredu nervnog korena.

Prilikom postavljanja pedikularnog zavrtnja postavljaju se esto markeri kako bi se uo ila, preko radiografa, putanja kojima e se kretati pedikularni zavrtnj. Nakon toga markerima se odre uje i dužina i veli inu zavrtnja koji e se plasirati, a koji odgovara pedikulusu i formiranom otvoru za zavrtnj. Nakon toga sledi uklanjanje markera i lagano plasiranje pedikularnih zavrtnja u otvore i kanale koji su napraviljeni markerima. Prilikom plasiranja zavrtnja može do i do lomljenja pedikulusa i probijanja zida (98). Površina popre nog preseka pedikulusa je manja u torakalnom delu ki me.

Nestabilnosti i odre ena oboljenja ki me pojavljuju se eš e u lumbosakralnoj regiji, ali je tako e mogu e postavljati pedikularne zavrtnje i u torakalnoj regiji. Obzirom da se ki mena moždina završava u *conus medullaris* na oko T12-L1 nivou ki me postavljanje pedikularnih zavrtnja ispod ovih nivoa izlaže riziku koren nerva pre nego ki menu moždinu, što može biti

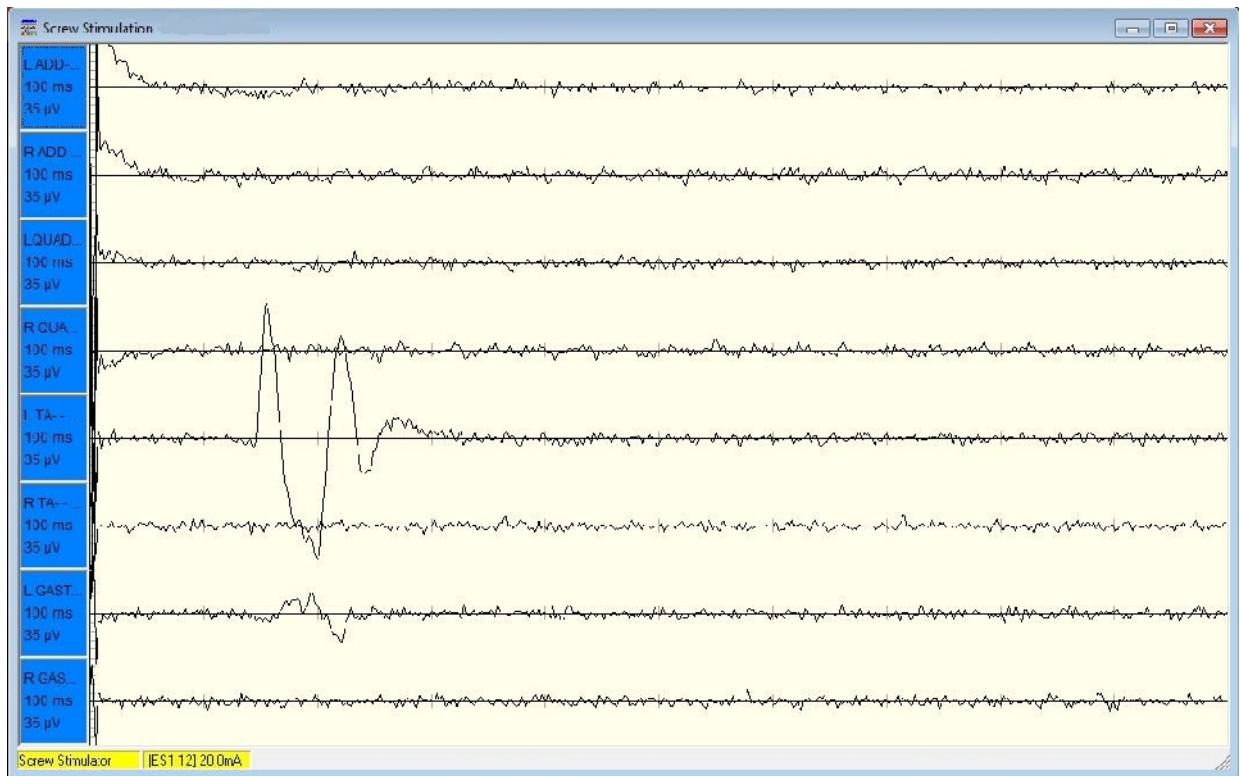
služaj kod hirurškog lečenja skolioze gde se pedikularni zavrtnji postavljaju u torakalnom delu kičme.

Prilikom postavljanja pedikularnih zavrtnja neophodno je da oni prođu kroz pedikulus, sa oko 1 mm slobodnog prostora na oba, medijalnom i bočnom zidu i bez bilo kakvih defekta na zidu pedikulusa. Čak i u rukama iskusnog hirurga, prema literaturarnim navodima moguće je pojava izvesne perforacije pedikulusa. Takvi događaji mogu proći i neopaženo ukoliko se ne posmatra i ne palpira zid pedikulusa. Uprkos upotrebi hirurške inspekcije i tehnike posmatranja, pogrešno postavljeni zavrtnji veoma su česti u vezi sa nastalim neurološkim oštećenjima. U kliničkoj praksi slučajevi kod kojih dolazi do neurološkog deficita variraju od 1% do više od 11%. Zbog toga se upotrebljavaju elektrofiziološke tehnike za praćenje neuroloških funkcija tokom postavljanja pedikularnog zavrtnja kao i testovi za procenu pravilnosti postavljanja (96).

Neurofiziološko testiranje pravilnosti postavljenih pedikularnih zavrtnja se vrši tako što se preko postavljenog zavrtnja izvodi elektrostimulacija obližnjeg korena nerva, što dovodi do kontrakcije mišića, pri čemu se meri jačina električnog stimulusa koja rezultira kontrakcijom, (Slika 10). Ovaj vid testiranja se naziva indirektna stimulacija.

Metoda zapravo predstavlja indirektnu stimulaciju korena nerva, a vrši se direktna elektrostimulacija postavljenog zavrtnja ili markera kojim se formira otvor za putanju zavrtnja. Intenzitet stimulusa se meri u mA (97). Prag koji u kliničkoj praksi predstavlja upozorenje za pravilno odnosno nepravilno postavljen zavrtnj iznosi 7mA. Ova vrednost elektrostimulacije odgovara adekvatno postavljenom zavrtnju, uz neophodnost RTG verifikacije pozicioniranja zavrtnja, kao zlatnog standarda. Dobijene vrednosti testa stimulacije pedikularnog zavrtnja ukazuju na sledeće moguće nosi: 8mA i više - intaktni pedikulus, 4-8mA moguće defekt pedikularnog zida, 4mA i manje - velika verovatnoća da postoji defekt pedikularnog zida, da je zavrtnj u kontaktu sa korenom nerva ili durom (Slika 11); (97).

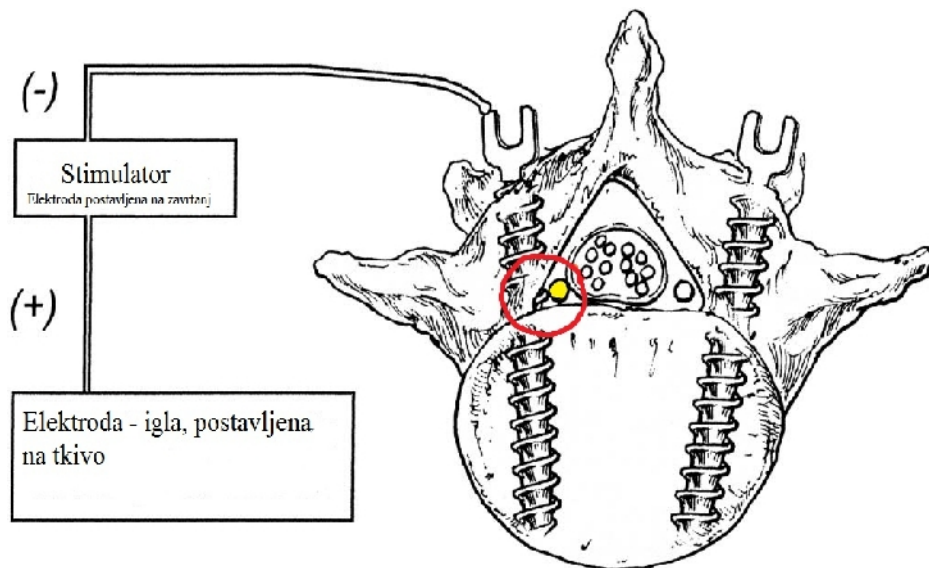
Slika 10. Indirektna elektrostimulacija korena nerva.



Na slici 10. se može uo iti evocirani EMG *m.tibialis anterior* na levom ekstremitetu (LTA). Miši na kontrakcija je dobijena pri vrednosti stimulusa od 20mA (vrednost prikazana na donjem delu slike).

Protok elektrona, odnosno protok struje zapravo izaziva depolarizaciju nerva ili nervnog korena. Test se zasniva na *Omovom zakonu* ($I=E/R$), gde je I protok struje, E je voltaža a R je otpor. Prilikom elektrostimulacije otpor predstavlja prolazak kroz koštano tkivo ali i obližnji miši , vaskularnog tkivo i krvi. Iako otpor koji se odnosi na krv, verovatno ostaje relativno konstantna vrednost kod osoba, gustina kosti varira kod razli itih osoba kao rezultat osteoporoze ili drugih faktora. Otpor prolasku struje je smanjen prilikom defekta zida pedikulusa, ime e slabija elektrostimulacija izazvati stimulaciju korena nerva odnosno miši ni akcioni potencijal. U toku testiranja intenzitet stimulacije postepeno raste od 0 mA dok se ne dostigne prag odnosno minimalna vrednost koja dovodi do pojave miši nog akcionog potencijala stimulacijom korena nerva (96).

Slika 11. Elektrostimulacija pedikularnog zavrtnja.



(Skinner S., Threshold testing of lumbosacral Pedicle Screws: A Reappraisal., 2012)

Prilikom testa koriste se dve elektrode, od kojih je jedna postavljena na zavrtnj, dok je druga postavljena u tkivo bolesnika. Pedikularni zavrtnj može biti u kontaktu sa obližnjim nervnim korenom (Slika 11).

Direktna stimulacija nervnog korena

Direktna stimulacija nervnog korena se upotrebljava radi odreivanja vrednosti praga stimulusa za testirani nervni koren, koji je izložen riziku tokom postavljanja zavrtnja, ili radi lokalizacije korena nerva za obavljanje bezbedne hirurške procedure.

Ukoliko su prisutna razliita oboljenja kao što je šeerna bolest ili radikulopatija prag elektrostimulacije koji izaziva mišni akcioni potencijal je izmenjen. U ovim slučajevima je neophodna upotreba direktne zajedno sa indirektnom elektrostimulacijom nervnog korena. Prag elektrostimulacije konstantnom strujom koji odgovara direktnoj elektrostimulaciji nervnog korena iznosi 0.2. do 5.7.mA, sa prosečnim intenzitetom stimulacije od 2.2.mA. Kod pojedinih oboljenja kao što su hronične kompresije nervnog korena ova vrednost može iznositi i do 20mA.

Promene praga vrednosti stimulusa za testirani koren nerva je važno registrovati pre primene indirektna stimulacije nervnog korena (testiranje pedikularnih zavrtnja). Ukoliko ne postoji prethodno saznanje o navedenoj promeni, postoji mogućnost pojave lažno negativnih rezultata prilikom elektrostimulacije pedikularnih zavrtnja (100,101).

Faktori koji utiču na pojavu lažno-negativnih i lažno-pozitivnih rezultata prilikom indirektna i direktna elektrostimulacije korena nerva

Različiti faktori mogu doprineti pojavi lažno negativnih rezultata prilikom indirektna stimulacije nervnog korena odnosno testiranja plasiranih pedikularnih zavrtnja. Jedan od faktora može biti sam zavrtnj, ako se uzme u obzir provodljivost metala odnosno materijala od koga je sačinjen. Zavrtnji sačinjeni od titanijuma mogu biti nestabilniji pri električnoj transmisiji i provodljivost može varirati. Oksidacija sloja na leguri titanijumskog zavrtnja može povećati otpor, čime se mogu dobiti lažno-negativni rezultati (102).

Supstance koje se koriste za kontrolu krvarenja u toku hirurške procedure takođe mogu povećati otpor provodljivosti struje, te smanjiti mogućnost detekcije oštećenja pedikularnog zida odnosno izazvati lažno-negativne rezultate (103). Ukoliko prenik zavrtnja prelazi 80% prenika pedikulusa, prilikom elektrostimulacije mogu se dobiti lažno-pozitivni rezultati (odnosno niske vrednosti stimulusa), iako je palpacijom i vizuelnim pregledom RTG utvrđeno da je zavrtnj pravilno postavljen (104,105).

Jedan od najznačajnijih i najustalobijih faktora u kliničkoj praksi koji utiče na dobijanje lažno-negativnih nalaza prilikom elektrostimulacije pedikularnih zavrtnja u kliničkoj praksi je prisustvo neuromišićne blokade.

Neuromišićna blokada je najvažniji faktor koji može dovesti do pojave lažno negativnih rezultata, prilikom neurofiziološkog testiranja pedikularnih zavrtnja. Prisustvo neuromišićne blokade utiče na vrednost praga elektrostimulacije pri kojoj se izaziva mišićni akcioni potencijal stimulacijom korena nerva. Zbog toga je nepohodna primena metode koja precizno određuje stepen mišićne blokade.

TOF test je najrasprostranjeniji i najpouzdaniji na in na koji se odre uje stepen miši ne blokade. U klini koj praksi TOF test obavlja naj eš e anesteziolog, iako u poslednje vreme TOF metoda postaje deo rutinskog protokola IOM. Pojedini autori smatraju da prilikom neurofiziološkog testiranja pedikularnih zavrtnja mora postojati potpuno odsustvo neuromiši ne blokade (106,107). Drugi autori smatraju da se parcijalna odnosno nepotpuna neuromiši na blokada može upotrebiti u toku IOM i pouzdano izvesti testiranje pedikularnih zavrtnja.

Ukoliko je prisutna delimi na, odnosno parcijalna neuromiši na blokada sa 80% blokiranih receptora i manje, tada ne postoji zna ajan uticaj neuromiši ne blokade na vrednosti dobijene stimulacijom korena nerva.

Minimalna neuromiši na blokada, koja se može registrovati rutinskim TOF metodama, je blokada koja je prisutna kada je minimalno 75-80% receptora blokirano. Ukoliko je prisutna neuromiši na blokada sa 80% i više blokiranih receptora, tada primena metode stimulacije korena nerva nije preporu ljava zbog mogu nosti dobijanja vrednosti koje odgovaraju lažno-negativnim rezultatima (108, 109).

II CILJEVI

1. Utvrditi razlike u prisustvu neuromiši ne blokade upotrebom kvantitativne neurofiziološke metode i vizuelne anesteziološke metode TOF testa u toku hirurških procedura fuzije i stabilizacije ki menog stuba.
2. Utvrditi razlike u mišinih odgovorima pri elektrostimulaciji perifernih nerava gornjih i donjih ekstremiteta (n.ulnaris-a i n.tibialis-a) ustanovljenih monitoringom neuromiši ne blokade u toku hirurških procedura fuzije i stabilizacije ki menog stuba.

III HIPOTEZE

1. Kvantitativna neurofiziološka TOF metoda monitoringa neuromiši ne blokade je pouzdanija i klinički prihvatljivija od subjektivne vizuelne anesteziološke TOF metode.
2. Pri elektrostimulaciji perifernih nerava donjih i gornjih ekstremiteta postoje razlike u dobijenim vrednostima koje određuju prisustvo neuromiši ne blokade odnosno mišinih odgovora, a koje se objektivno mogu ustanoviti neurofiziološkom TOF metodom.

IV MATERIJAL I METODE

Istraživanje je izvedeno kao retrospektivna studija u *NYU Langone Medical Center, Hospital for Joint Diseases, Department of Neurology, Division Clinical Neurophysiology, New York, U.S.A.* U istraživanje je uključeno 147 bolesnika podvrgnutih hirurškom leenju lumbosakralnog dela ki menog stuba, kod kojih se rutinski obavlja intraoperativni neurofiziološki monitoring. Istraživanje je odobreno od strane *Institutional Review Board (IRB) NYU Langone* Medicinskog centra. Train-of-four (TOF) test rutinski koriste anesteziolozi radi monitoringa neuromiši ne blokade. Navedeni test predstavlja subjektivnu metodu, koja se izvodi vizuelnom kontrolom i interpretacijom mišinih kontrakcija nakon stimulacije perifernog nerva. Kvantitativno ispitivanje TOF testa obavlja neurofiziolog, metoda je sli na jer obuhvata stimulaciju perifernog nerva, me utim interpretacija mišinih kontrakcija se obavlja koriš enjem ure aja za intraoperativni neurofiziološki monitoring. Zna ajno je da, u do sada sprovedenim istraživanjima i u klini koj praksi obe metode nisu pokazale štetne efekte na zdravlje bolesnika.

U istraživanje su bile uključene obolele osobe oba pola u životnom dobu od 18 do 85 godina, koje su podvrgnute ortopedskom hirurškom leenju ki menog stuba, koje uključuje intraoperativni neurofiziološki monitoring.

Kriterijumi za isklju enje iz studije bili su bolesnici kod kojih su prisutna: neuromiši na oboljenja, npr. *miastenije gravis* ili dijabetesa; prethodne povrede perifernih nerava; edemi u proksimalnom podru ju ekstremiteta; povreda ili promena na koži u podru ju pozicioniranja TOF elektroda. Tako e, kriterijum za isklju enje iz studije su bili slu ajevi pri ijem su se monitoringu postojali problemi tehni ke prirode, kao što su nepravilno postavljene elektrode sa nemogu noš u korekcije nakon po etka hirurške intervencije, nepravilna konekcija elektroda sa ure ajem za intraoperativni monitoring, greške u funkciji perifernog stimulatora i

nemogu nost obavljanja TOF testa u prihvatljivom vremenskom periodu optimalnom za istraživanje, a koji su rezultirali nedostatkom podataka o prisutstvu neuromiši ne blokade na bar jednom od testiranih miši a. U skladu sa navedenim kriterijumima za isklju enje, 40 bolesnika je isklju eno iz ovog istraživanja od ukupno 187 bolesnika koji su pristupili istraživanju. Kod dva bolesnika koji su uklju eni u istraživanje nije obavljen vizuelni TOF te nisu obuhva eni u drugi deo analize kod koga se vrši pore enje vizuelne i kvantitativne TOF metode.

Za sve bolesnike su prikupljeni demografski podaci (starost, pol, telesna masa, visina i indeks telesne mase-BMI). Tako e su pra eni podaci u vezi sa anestezijom, kao što su tip, vrsta i doza svih koriš enih anestetika i vreme aplikacije NMB u toku anestezije. Nisu pra eni faktori koji mogu da uti u na neuromiši nu blokadu kao što su disfunkcija jetre i bubrega (koji u estvuju u eliminaciji neuromiši nih blokatora), kao i disbalans elektrolita i upotreba pojedinih lekova koji mogu da uti u na farmakokinetiku neuromiši nih blokatora (kortikosteroidi, diuretici, odre eni antibiotici, antiaritmici, blokatori kalcijumovih kanala). Obzirom da promena temperature uti e na rezultate TOF testa, odnosno kontrakciju miši a nakon upotrebe neuromiši nih blokatora, u toku operacija su pod kontrolom anesteziologa koriš eni greja i tela Bear Hugger[®] i greja i te nosti (transfuzija i intravenskih infuzija) radi održavanja konstantne telesne temperature bolesnika.

Ukoliko je u toku obavljanja TOF testa uo ena neuromiši na blokada, odnosno odsustvo pojedinih miši nih kontrakcija, izvo enje TOF testova je odloženo do pojave oporavka od relaksacije, odnosno prisustva sve etiri miši ne kontrakcije ili je obavljena reverzija oporavka od neuromiši ne blokade naj eš e davanjem neostigmina od strane anesteziologa. Ovo je obavljeno iz razloga jer je za izvo enje TOF testa u intraoperativnom monitoringu neophodno prisustvo sve etiri miši ne kontrakcije radi neurofiziološkog testa koji se vrši na pedikularnim zavrtnjima. Iz tog razloga vrednosti TOF testa u studiji su vrednosti dobijene pri prisustvu sve etiri miši ne kontrakcije odnosno spontanog oporavka od prisustva neuromiši ne blokade.

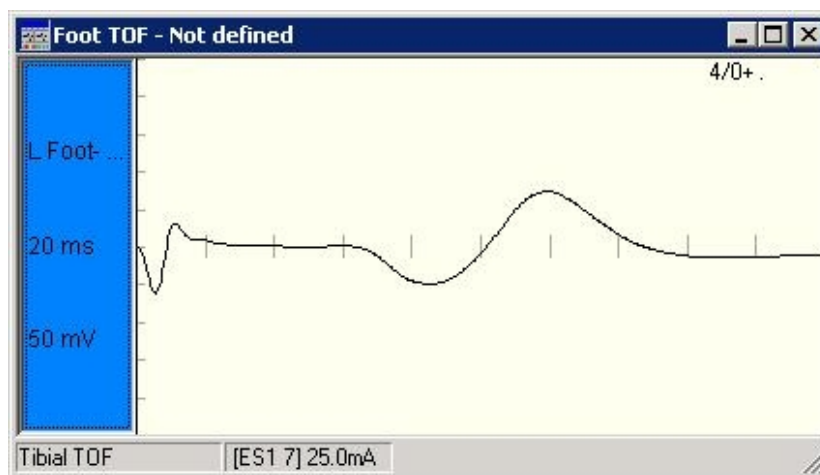
Obe metode TOF testa su izvo ene neposredno pred neurofiziološki test, kojim se utvr uje pravilnost pozicioniranja postavljanja pedikularnih zavrtnja pri hirurškoj fuziji ki menog stuba. Jedan deo istraživanja predstavlja neurofiziološki TOF test koji se obavlja na gornjem i donjem ekstremitetu i predstavlja kvantitativnu TOF metodu. Drugi deo istraživanja obuhvata

anesteziološku subjektivnu TOF metodu koja se obavlja na gornjem ekstremitetu i kvantitativnu neurofiziološku metodu na gornjem ekstremitetu. Kako bi rezultati različitih TOF testova bili relevantni i uporedivi, dve TOF metode su izvođene u međuvremenu najkraćem tehnički izvodljivom vremenskom intervalu. Svi TOF testovi u toku istraživanja su obavljani u proseku 18 minuta pre neurofiziološkog testa pedikularnih zavrtnja. Prosečno vreme između dva kvantitativna testa, na gornjem i donjem ekstremitetu, je bilo oko 6 minuta.

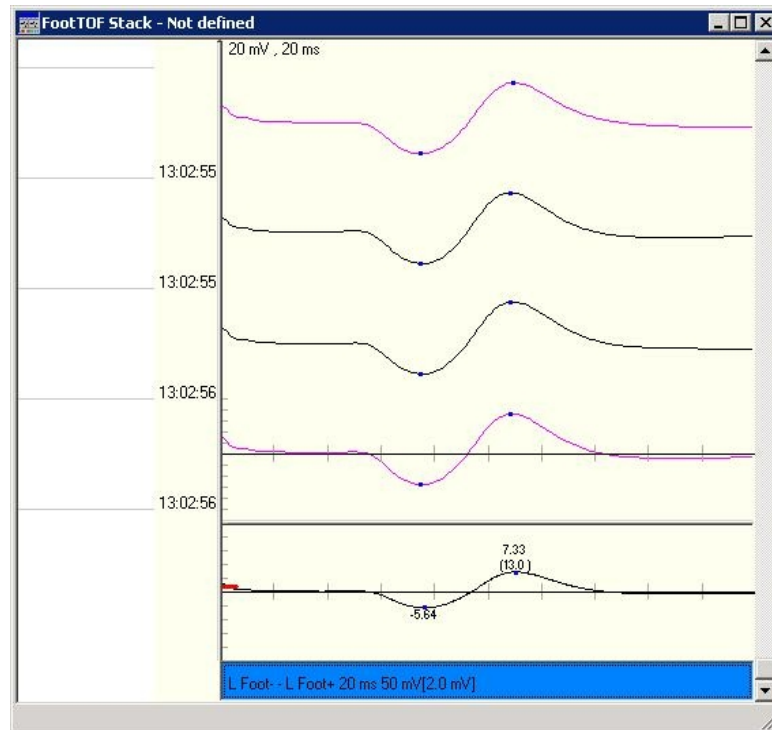
Kvantitativna TOF neurofiziološka metoda obuhvata stimulaciju perifernog nerva gornjeg i donjeg ekstremiteta, *n. ulnaris* i *n. tibialis*. Površinske elektrode su upotrebljene za stimulaciju perifernih nerava. Prilikom stimulacije ulnarnog nerva negativna elektroda je postavljena u području zgloba ručnog, u liniji sa malim prstom, 1-2cm proksimalno od kožne brazde dok je pozitivna elektroda postavljena 2-3cm proksimalno od negativne elektrode. Površinske elektrode su takođe upotrebljene i za merenje mišićne EMG aktivnosti, pri čemu je aktivna elektroda postavljena na *m. interosseus dorsalis primus*, medijalno i distalno od tenara, između palca (*pollex*) i kažiprsta (*index*) šake. Referentna elektroda je postavljena distalno od aktivne, u području metakarpo-falangealnog zgloba. Stimulacija je izvedena strujom jačine 20-30mA, sa ciljem izazivanja četiri mišićne kontrakcije, primenom četiri stimulusa u trajanju od 0.2 milisekunde, i vremenskim razmakom između njih od 500ms, odnosno oko 2Hz. Kvantitativna TOF metoda je primenjena i na donjem ekstremitetu, pri čemu je vršena stimulacija *n. tibialis*, a kao rezultat je praćena mišićna kontrakcija *m.abductor hallucis*. Periferni nerv donjeg ekstremiteta je stimulisan strujom jačine 30-60mA, grupom stimulusa od 0.2 milisekundi, u vremenskom razmaku od 500ms, odnosno oko 2Hz, takođe radi izazivanja četiri kontrakcije. Površne elektrode za stimulaciju su postavljene tako da je negativna elektroda locirana u području inferolateralnog dela medijalnog maleolusa (*malleolus medialis*), a pozitivna 2-3cm proksimalno od negativne. Kako bi se izvršilo merenje mišićne kontrakcije (EMG aktivnosti) postavljene su površinske elektrode, aktivna elektroda na medijalnom delu *m.abductor hallucis*, a referentna elektroda u području metatarzo-falangealnog zgloba. Za TOF monitoring je korišćen *Nicolet Endeavor*, USA uređaj za intraoperativni neurofiziološki monitoring, uz instaliran odgovarajući softverski program za monitoring TOF testa. EMG aktivnost je definisana određivanjem kvantitativne vrednosti za dobijene amplitude mišićnih kontrakcija, odnosno razlike između vrhova pozitivnog i negativnog talasa amplitude, (Slike 12, 13). Svaka mišićna kontrakcija

(EMG aktivnost) na ure aju za IOM je prikazana kao amplituda koja se sastoji od pozitivnog i negativnog talasa, vrh negativnog talasa je markiran N1 markerom, dok je vrh pozitivnog talasa markiran P1 markerom. Oba markera imaju kvantitativnu vrednost, a razlika izme u njih je definisala kvantitativnu vrednost TOF kontrakcije. Numeri ke vrednosti koje prezentuju miši nu kontrakciju, kao i njihove razlike su dobijene u mernoj tabeli ure aja za intraoperativni neurofiziološki monitoring, (Slika 14). Kvantitativne vrednosti su varirale od stepena neuromiši ne blokade odnosno, ja ine miši ne konrakcije. Pri tome ve a razlika u kvantitativnim vrednosti razli itih T1, T2, T3 i T4 kontrakcija (procentalno izražena) odgovara ve em stepenu prisustva neuromi i ne blokade, nastaloj nakon stimulacije perifernog nerva. Obzirom da svaka miši na kontrakcija ima numeriku vrednost, sve etiri kontrakcije obeležene su kao T1, T2, T3, T4. Na taj na in bilo je mogu e me usobno pore enje prve i etvrte kontrakcije, što je u klini koj praksi poznato kao i T4/T1 odnos. Procentualna razlika izme u kvantitativnih vrednosti T1 i T4 kontrakcija korištena je u prvom delu studije kako bi se uporedilo prisustvo i razlike stepena neuromiši ne blokade na *m.abductor hallucis* i *m.interosseus dorsalis primus*. Ve e procentualne vrednosti (T1 i T4 razlike) odgovaraju ve em stepenu prisustva neuromiši ne blokade testiranog miši a, dok manja T1 i T4 procentualna razlika odgovarala manjem stepenu blokade, odnosno manjem procentu blokiranih ACh receptora. U drugom delu studije odre en je T4/T1 odnos (*TOF ratio*) izražen kvantitativnom vrednoš u od 0,10-1.00 koja pokazuje stepen prisustva neuromiši ne blokade.

Slika 12. Prikaz EMG aktivnosti u vidu amplitude u toku TOF testa



Slika 13. TOF amplitude miši njih kontrakcija sa prikazanim numeri kim markerima i vremenskim podatkom za svaku kontrakciju



Slika 14. Tabela za određivanje kvantitativnih vrednosti miši njih kontrakcija

Online Measurement Table for "FootTOF Stack - Not ..."					
L Foot- - L Foot+					
P40					
N50					
Time	Annotation	A (mV)	dA (mV)	A (mV)	dA (mV)
13:02:55		-5.60	0.00	7.33	12.9
13:02:55		-5.51	0.00	7.38	12.9
13:02:56		-5.53	0.00	7.59	13.1
13:02:56		-5.64	0.00	7.33	13.0

U prvom delu istraživanja je uključeno 147 bolesnika, kod kojih je prisustvo neuromiši ne blokade na *m.abductor hallucis* i *m.interosseus dorsalis primus*.

Bolesnici su podeljeni u tri grupe i devet podgrupa, u zavisnosti od upotrebljenih doza NMB i proteklog vremena od poslednje doze do obavljenog kvantitativnog TOF testa. Nakon grupisanja, u odnosu na datu dozu NMB i proteklog vremena od aplikacije NMB do TOF testa, određene su T1-T4 procentualne razlike mišinih kontrakcija za oba testirana mišića kod svakog bolesnika. Nakon toga su određene razlike prisustva neuromiši ne blokade na stopalu - *m.abductor hallucis* i šaci - *m.interosseus dorsalis primus* (T1-T4 razlika) između bolesnika grupisanih na osnovu različite NMB doze i vremena proteklog od aplikacije NMB do TOF testa.

Svim bolesnicima u toku istraživanja su dati ne-depolarizujuć i NMB, koji pripadaju grupi NMB srednjeg trajanja dejstva: *rokuronijum-bromid* (*Zemuron*[®]) primilo 119 bolesnika i *cisatracurijum* (*Nimbex*[®]) je primilo 28 bolesnika. Obzirom da se oba korištena NMB blokatora nalaze u istoj grupi NMB po trajanju dejstva, podela po vrsti NMB nije izvršena. Iako postoji minimalna razlika u farmakokinetici oba agensa, odnosno vreme aktivnosti je 30-40 minuta za *rokuronijum-bromid* dok je 35-45 minuta za *cisatracurijum* podela po vrsti agensa u odnosu na trajanje nije izvršeno jer su u svim slučajevima bile prisutne četiri kontrakcije i TOF je bio u periodu potpunog oporavka od prisustva neuromiši ne blokade. Podela na grupe je izvršena u zavisnosti od proteklog vremena od aplikacije NMB do TOF testa. Obzirom da je prosečno vreme do potpunog oporavka za *rokuronijum-bromid* 60-120 minuta, a za *cisatracurijum* 100-120 minuta pacijenti su podeljeni u tri grupe. U prvoj grupi su bolesnici kod kojih je proteklo vreme od datog NMB do TOF testa 0-60 minuta i obuhvata 22 bolesnika, druga grupa obuhvata vremenski period od 60-120 minuta i 63 bolesnika, dok je poslednja grupa obuhvatila 62 bolesnika i vremenski period od 120 minuta i više. Podgrupe su formirane u zavisnosti od doze datog NMB. Dozu od 0-10 mg je primilo 58 bolesnika, 20-30mg 40 bolesnika i 30mg i više 49 bolesnika (Tabela 3).

Tabela 3. Klasifikacija pacijenata u zavisnosti od doze i proteklog vremena od datog neuromiši nog blokatora

	0 - 60 minuta	60 - 120 minuta	120 minuta
10 mg	8	32	18
20 - 30 mg	7	14	19
30 mg	7	17	25
Ukupno	22	63	62

U drugom delu istraživanja upotrebljena je anesteziološka TOF metoda kojom se vrši vizuelna interpretacija miši nih odgovora i upore ivana je sa kvantitativnom TOF metodom. Pouzdanost pore enja je izvršena uzimaju i u obzir injenicu da je isti periferni nerv stimulisan kod obe TOF metode, tako e obe TOF metode su pratile kontrakcije na miši ima šake. Objektivnu TOF metodu je izvodio anesteziolog, u što kra em vremenskom intervalu u odnosu na neurofiziološku kvantitativnu metodu.

U anesteziologiji se rutinski koriste periferni stimulatori radi TOF monitoringa neuromiši ne blokade, pra eni vizuelnom interpretacijom. U istraživanju je upotrebljen periferni stimulator *Neurotechnology DigiStim II ; USA*, a aplikovani su strujni stimulusi ja ine od 0-70mA. Ulnarni nerv je stimulisan pomo u etiri stimulusa u intervalu od 0.2ms, u vremenskom razmaku od 500 ms. Površne elektrode su postavljene u istom podru ju kao i kod neurofiziološke TOF metode. Negativna elektroda je postavljena u podru ju ru nog zgloba, u liniji sa malim prstom, 1-2cm proksimalno od kožne brazde, dok je pozitivna elektroda postavljena 2-3cm proksimalno od negativne elektrode. Kao odgovor na stimulaciju nerva pra ena je i vizuelno tuma ena kontrakcija *m.adductor pollicis*, odnosno adukcija palca. Rezultate anesteziološke interpretacije je definisalo ispoljavanja odre enog broja kontrakcija (T1, T2, T3, T4), ja ine kontrakcija (slaba ili jaka) i jednakost kontrakcija (jednake ili nejednake). Na osnovu ispoljavanja odre enog broja kontrakcija definisan je procenat blokiranih ACh receptora (0/4=100%., 1/4=90%, 2/4=80%, 3/4=75%, 4/4=0-75%).

U drugom delu istraživanja kod 145 bolesnika je izvršeno pore enje dobijanjem rezultata o stepenu prisustva neuromiši ne blokade izra unavanjem TOF odnosa (T4/T1) za *m. interosseus dorsalis primus*, a zatim pore enjem sa rezultatom vizuelne TOF metode dobijene

kontrakcijom *m.adductor pollicis*. Na taj način je bilo moguće porediti pouzdanost i preciznost monitoringa neuromišićne blokade kvantitativnom neurofiziološkom TOF metodom i vizuelnom anesteziološkom TOF metodom na gornjem ekstremitetu. Za sve bolesnike su određene doze neuromišićnih blokatora, koje su upotrebljene u toku anestezije i vremenski interval između u poslednje doze i vremena obavljenog kvantitativnog i vizuelnog TOF testa. Na taj način je bilo moguće da se dodatno utvrdi kako utiče na mišićnu kontrakciju primenjena doza i vreme proteklo od aplikacije neuromišićnog blokatora. Poređenjem rezultata oba TOF testa utvrđena je preciznost i pouzdanost obe TOF test metode pri različitim stepenima neuromišićne blokade, obzirom da je izražen stepen prisustva neuromišićne blokade T4-T1 odnos bio različit kod bolesnika. Mogućnost dobijanja različitih rezultata pri oba testa je umanjena, jer su različiti TOF testovi (vizuelni i kvantitativni) izvedeni u što kraćim vremenskim razmacima, koliko je to bilo tehnički izvodljivo. Takođe, su merene vrednosti inhalatornih anestetika pre obavljenog TOF testa i rutinski održavane u mogućim minimalnim vrednostima, da bi se isključio njihov uticaj na mišićnu relaksaciju, odnosno farmakodinamiku datog NMB.

Svi bolesnici su podeljeni u određene grupe, u zavisnosti od postojanja podudarnosti rezultata TOF testa primenom obe metode, (Tabela 4). T4/T1 odnos je određen kod svakog pacijenta i dobijena je vrednost od 0.10-1.00. Svaka vrednost manja od 1.00 govori o prisustvu neuromišićne blokade u određenom stepenu. Ukoliko su numeričke vrednosti kvantitativnog TOF testa pokazivale iste vrednosti za sve četiri mišićne kontrakcije odnosno TOF odnos 1.00, to je odgovaralo vizuelnoj interpretaciji o prisustvu četiri jake, jednake mišićne kontrakcije, odnosno odsustvu neuromišićne blokade. Kod svakog bolesnika određen je T4/T1 odnos, a zatim i vizuelnom metodom interpretiran od strane anesteziologa. Bolesnici su grupisani na osnovu različitih vrednosti T4/T1 odnosa i kod svakog je takođe dobijen rezultat vizuelne interpretacije (vizuelna TOF metoda). Na taj način izvršeno je poređenje rezultata vizuelne sa kvantitativnom TOF metodom, odnosno podudaranje rezultata o stepenu neuromišićne blokade kod istog bolesnika određenih na ova dva načina. Za svaku dobijenu vrednost T4/T1 odnosa pri kome je neuromišićna blokada bila prisutna ili odsutna, vizuelnom metodom je interpretirano prisustvo ili odsustvo, i jačina kontrakcije. Na ovaj način je moguće doći do zaključaka o preciznosti i pouzdanosti primene obe metode u kliničkoj praksi prilikom prisustva različitog stepena neuromišićne blokade.

Tabela 4. Klasifikacija pacijenata u zavisnosti od rezultata obe TOF metode

Broj pacijenata Ukupno 145	Vizuelna TOF interpretacija	T4/T1 odnos	Poklapanje obe metode TOF
5	4 nejednake, slabe	0.47*	Da
53	4 jednake, jake	1*	Da
87	4 jednake, jake	0.55*	Ne

* Vrednosti T4/T1 odnosa navedene u tabeli su srednje vrednosti za svaku grupu bolesnika, u toku istraživanja za svakog bolesnika je pojedina no odre ena vrednost T4/T1 odnosa a zatim upore ena sa vizuelnim TOF rezultatom

Statisti ka obrada podataka

U ovom istraživanju su upotrebljeni multivarijantni postupci MANOVA i diskriminativna analiza. Od univarijantnih postupaka primenjena je ANOVA i t-test. Prikazani su tako e deskriptivni parametri, srednja vrednost, standardna devijacija, minimum i maksimum vrednosti, koeficijent varijacije intervala poverenja, mere asimetrije *Skjunis*, mere spljoštenosti *Kurtozis* i vrednost *Kolmogorov-Smirnov*. Izra unavanjem koeficijenta diskriminacije izdvojena su obeležja koja odre uju specifi nost subuzoraka i obeležja. Tako e je izvršena procena homogenosti uzoraka, distanca izme u njih i *Klaster* analiza. Statisti ka zna ajnost je predstavljena *p* vrednostima. Kompjuterski programi koji su koriš eni za analizu podataka su *IBMSPSS Version 20, 2011, USA*, *GraphPad Prism Version 6 , 2013, USA* i *GraphPad Instat Version 3.10, 2009, USA*.

V REZULTATI

A) Poređenje rezultata procene neuromišićne blokade kvantitativnih TOF testova na gornjem i donjem ekstremitetu

1. Analiza rezultata kvantitativnog TOF testa u grupi bolesnika kod kojih je vremenski interval od NMB aplikacije do TOF testa bio 0-60 minuta

Bolesnici kojima je aplikovan NMB 60 minuta pre TOF testa su svrstani u prvu grupu u kojoj se nalazilo 22 bolesnika.

Tabela 5. Kvantitativne vrednosti mišićnih kontrakcija na gornjem i donjem ekstremitetu u prvoj grupi bolesnika i vrednosti dobijene statističkom analizom

		sr.vr	SD	Min	maks	k.var	Interv.pov.	sk	ku	
Dorsalis primus	T 1	5.33	3.58	0.9	12.7	67.21	3.78	6.88	0.57	-0.71
	T 2	4.6	3.34	0.7	10.8	72.63	3.16	6.05	0.46	-1.19
	T 3	3.87	3.06	0.4	9.2	79	2.55	5.2	0.53	-1.12
	T 4	3.73	3.13	0.3	9.3	83.7	2.38	5.09	0.56	-1.12
Abductor hallucis	T 1	5.98	3.94	0.1	14.5	65.87	4.28	7.68	0.47	-0.38
	T 2	4.53	3.42	0.1	12.9	75.47	3.05	6.01	0.88	0.14
	T 3	3.98	3.22	0.1	12.2	80.83	2.59	5.37	1.08	0.45
	T 4	4.07	3.24	0.1	12.1	79.66	2.67	5.47	1.02	0.26

sr.vr - srednja vrednost

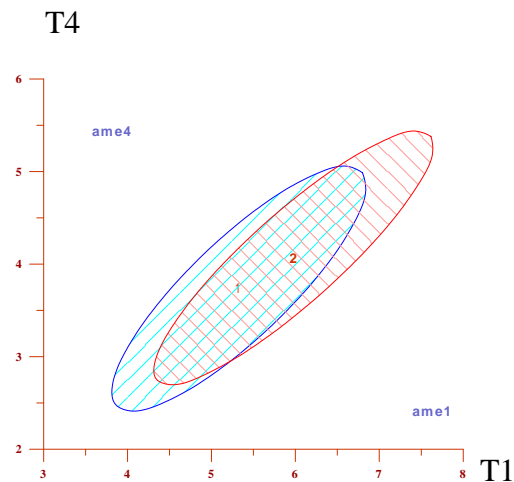
SD - standardna devijacija

k.var - koeficijent varijacije (određuje heterogenost grupe)

sk - *Skjunis* (raspon vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu)

ku - *Kurtozis* (definiše grafički prikaz)

Kvantitativne vrednosti mišićne kontrakcije se smanjuju od dobijene vrednosti T1 do vrednosti T4 mišićne kontrakcije (Tabela 5), što ukazuje na prisustvo spontanog oporavka od mišićne blokade kada su sve četiri kontrakcije prisutne, a amplituda četvrte mišićne kontrakcije se povećava dok ne dostigne vrednost T1 kontrakcije što predstavlja potpuni oporavak od neuromišićne blokade.



Grafik 1. Elipse intervala poverenja za kvantitativne vrednosti TOF testa:

Na osama: kvantitativne vrednosti mišićne kontrakcije;
 Elipsa 1: TOF vrednosti na gornjem ekstremitetu;
 Elipsa 2: TOF vrednosti na donjem ekstremitetu.

Analizom elipse intervala poverenja može da se uoči i postojanje razlike u kvantitativnim vrednostima TOF testa na gornjem i donjem ekstremitetu. Takođe, može da se ustanovi da su u odnosu na T1 i T4 mišićnu kontrakciju, najmanje kvantitativne TOF vrednosti na gornjem ekstremitetu, dok su najveće na donjem ekstremitetu (Grafik 1).

2. Analiza rezultata kvantitativnog TOF testa u grupi bolesnika kod kojih je vremenski interval od NMB aplikacije do TOF testa bio 60-120 minuta

Bolesnici kojima je dat NMB 60-120 minuta pre TOF testa su svrstani u drugu grupu u kojoj se nalazilo 63 bolesnika.

Tabela 6. Kvantitativne vrednosti miši njih kontrakcija na gornjem i donjem ekstremitetu u drugoj grupi bolesnika i vrednosti dobijene statisti kom analizom

		sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.	sk	ku	
Dorsalis primus Interosseus	T 1	6.92	3.44	0.2	17.5	49.71	6.06	7.79	0.3	0.8
	T 2	6.33	3.21	0.1	14.1	50.67	5.52	7.14	-0.03	-0.26
	T 3	5.79	2.94	0.1	10.6	50.83	5.05	6.53	-0.29	-0.84
	T 4	5.63	2.91	0.1	10.4	51.67	4.9	6.36	-0.29	-0.83
Abductor hallucis	T 1	9.11	5.35	0.5	19.4	58.7	7.76	10.46	0.23	-0.94
	T 2	8.4	5.26	0.5	19.3	62.56	7.08	9.72	0.33	-0.91
	T 3	8.01	5.26	0.5	19.3	65.57	6.69	9.34	0.39	-0.84
	T 4	8.02	5.25	0.5	19.4	65.45	6.7	9.35	0.41	-0.82

sr.vr - srednja vrednost

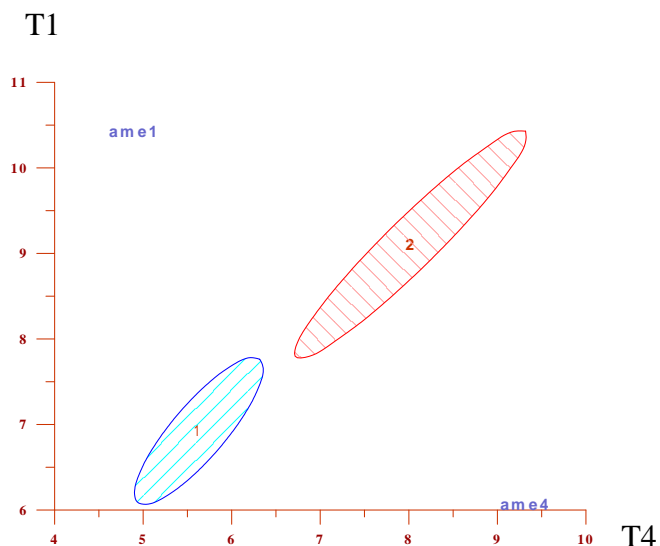
SD - standardna devijacija

k.var - koeficijent varijacije (odre uje heterogenost grupe)

sk - *Skjunis* (raspon vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu)

ku - *Kurtozis* (definiše grafi ki prikaz)

Kvantitativne vrednosti miši njih kontrakcija opadaju od T1 do T4 vrednosti miši ne kontrakcije, na oba testirana miši a, u drugoj grupi bolesnika (60-120 minuta).



Grafik 2. Elipse intervala poverenja za kvantitativne vrednosti TOF testa:

Na osama: kvantitativne vrednosti miši njih kontrakcija;

Elipsa 1: TOF vrednosti na gornjem ekstremitetu;

Elipsa 2: TOF vrednosti na donjem ekstremitetu.

Analizom elipse intervala poverenja može da se uo i postojanje razlike u kvantitativnim vrednostima TOF testa na gornjem i donjem ekstremitetu. Tako e može da se ustanovi da su u odnosu na T1 i T4 miši nu kontrakciju, najmanje kvantitativne TOF vrednosti na gornjem ekstremitetu, dok su najve e na donjem ekstremitetu (Grafik 2).

3. Analiza rezultata kvantitativnog TOF testa u grupi bolesnika kod kojih je vremenski interval od NMB aplikacije do TOF testa bio 120 minuta i duže

Bolesnici kojima je doziran NMB nakon perioda od 120 minuta i više do TOF testa, svrstani su u tre u grupu u kojoj se nalazilo 62 bolesnika.

Tabela 7. Kvantitativne vrednosti miši nih kontrakcija na gornjem i donjem ekstremitetu u tre oj grupi bolesnika i vrednosti dobijene statisti kom analizom

		sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.	sk	ku	
Dorsalis primus Interosseus	T 1	6.92	3.74	0.5	14.8	54.09	5.97	7.87	0.26	-0.72
	T 2	6.52	3.86	0.5	14.8	59.28	5.54	7.5	0.42	-0.6
	T 3	6.22	3.99	0.3	14.8	64.22	5.2	7.23	0.47	-0.59
	T 4	6.14	4.03	0.2	15.3	65.61	5.11	7.16	0.55	-0.51
Abductor hallucis	T 1	7.79	4.91	0.8	18.6	63.03	6.55	9.04	0.32	-0.87
	T 2	7.27	5.01	0.6	19	68.85	6	8.54	0.41	-0.8
	T 3	7.07	5.03	0.4	19.1	71.18	5.79	8.34	0.47	-0.71
	T 4	7.11	5.02	0.4	19.3	70.65	5.83	8.39	0.47	-0.7

sr.vr - srednja vrednost

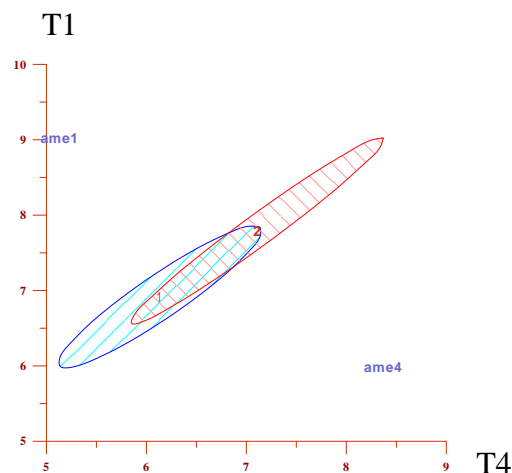
SD - standardna devijacija

k.var - koeficijent varijacije (odre uje heterogenost grupe)

sk - *Skjunis* (raspon vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu)

ku - *Kurtozis* (definiše grafi ki prikaz)

U tre oj grupi bolesnika tako e se može uo iti pad dobijenih vrednosti miši nih kontrakcija od T1 do T4, što ukazuje na oporavak od prisustva neuromiši ne blokade na oba testirana miši a.



Grafik 3. Elipse intervala poverenja za kvantitativne vrednosti TOF testa:

Na osama: kvantitativne vrednosti miši njih kontrakcija;
 Elipsa 1: TOF vrednosti na gornjem ekstremitetu;
 Elipsa 2: TOF vrednosti na donjem ekstremitetu.

Analizom elipse intervala poverenja može da se uo i postojanje razlike u kvantitativnim vrednostima TOF testa na gornjem i donjem ekstremitetu. Tako e može da se ustanovi da su u odnosu na T1 i T4 miši nu kontrakciju najmanje kvantitativne TOF vrednosti na gornjem ekstremitetu dok su najve e na donjem ekstremitetu (Grafik 3).

Tabela 8. Prikaz statisti ke zna ajnosti u odnosu na razlike izme u kvantitativnih vrednosti miši njih kontrakcija na gornjem i donjem ekstremitetu

		Grupa 0-60 min.		Grupa 60-120 min.		Grupa 120 > min.	
analiza	n	F	p	F	p	F	p
MANOVA	4	4.915	0.002	5.522	0.000	4.563	0.002
Diskriminativna	4	4.795	0.003	5.476	0.000	4.525	0.002

n-broj uzoraka, F- Fisher factor

Obzirom da je vrednost $p < 0.01$ analizom MANOVA i diskriminativnom analizom je pokazano da postoji zna ajna razlika i jasno definisana granica izme u kvantitativnih TOF vrednosti miši njih kontrakcija na gornjem i donjem ekstremitetu.

U prvom delu istraživanja je vršeno pore enje prisustva neuromiši ne blokade na *m.abductor hallucis* i *m. interosseus dorsalis primus*. Bolesnici su grupisani u tri navedene grupe u

zavisnosti od proteklog vremena aplikacije NMB i devet subgrupa u zavisnosti od doze NMB (Tabela 3).

Kod sve tri grupe bolesnika (definisanih na osnovu vremenskog perioda od aplikacije NMB) postojala je statistički značajna razlika između u vrednosti T1 i T4 miši njihova kontrakcija na *m. interosseus dorsalis primus* ($p=0.002$ ANOVA). Procenat opadanja jašine T1 u odnosu na T4 miši nu kontrakciju upoređeno kod tri grupe bolesnika pokazuje pad vrednosti zavisno od vremenskog perioda aplikacije NMB. Najniži procentualni pad T1 kontrakcije ka vrednosti T4 kontrakcije je uočeno u trećoj grupi bolesnika (>120 min.), dok je najveći procentualni pad u prvoj grupi (0-60 min.); (Tabela 9). Uočene razlike ukazuju na činjenicu da je kod kraćeg vremenskog perioda od aplikacije NMB, procentualna razlika T1 i T4 miši ne kontrakcije veća a što ide u prilog činjenici da je oporavak od neuromišićne blokade vremenski zavisno.

Tabela 9. Prikaz procentualnih vrednosti pada T4 miši ne kontrakcije u odnosu na T1 miši nu kontrakciju

Doza	0-60min		60-120min		120>min	
	Šaka (%)	Stopalo(%)	Šaka(%)	Stopalo(%)	Šaka(%)	Stopalo(%)
0-10mg	17.8	13.6	14.8	9.6	9.4	4.9
20-30mg	47.2	37.6	18.9	17.5	13.1	8.1
30>mg	48.5	41.1	31.1	23.6	26.5	22.8

Poređenjem različitih grupa odnosno razlika između u vrednosti opadanja T1 ka T4 miši ne kontrakcije između u prve grupe (0-60 min) i druge grupe (60-120 min), kao i prve grupe (0-60 min) i treće grupe (>120min), dobijena je statistički značajna razlika ($p<0.05$). Poređenjem razlika između u jašine T1 i T4 miši ne kontrakcije, između u druge grupe (60-120 min) i treće grupe bolesnika (>120min) nije dobijena statistički značajna razlika ($p=1.000$ post-hoc Bonferroni-test); (Tabela 10).

Tabela 10. Poređenje opadanja vrednosti T1-T4 miših kontrakcija kod različitih grupa u odnosu na vreme doziranja NMB

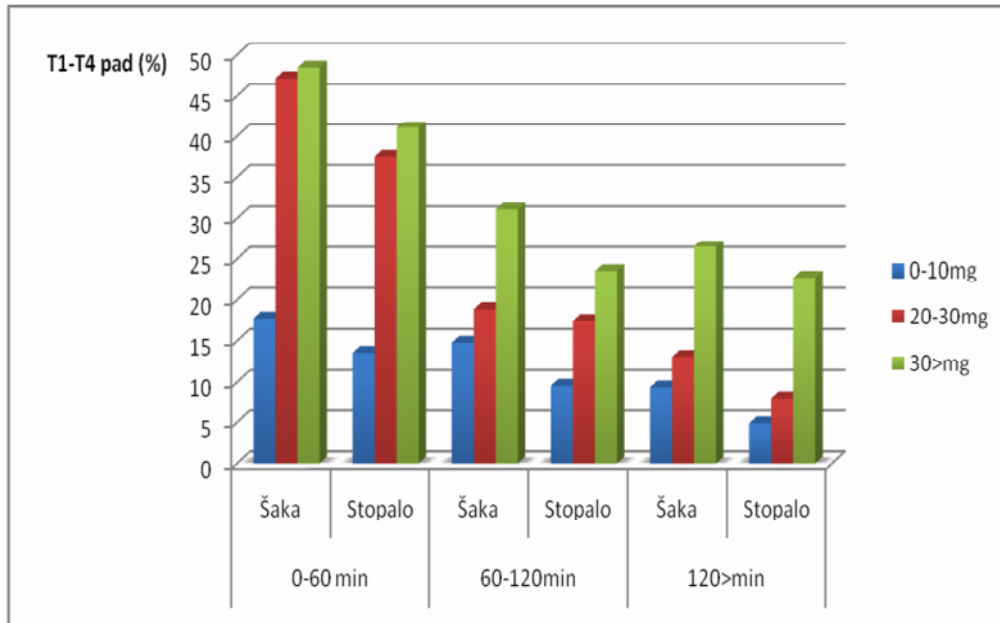
Grupa	ispitivani miši					
	m. interosseus dorsalis			m.abductor hallucis		
N	22	63	62	22	63	62
T1-T4 pad(%)	37±26.4	20.1±21.2	17±22.5	31±22.8	15±19.4	13±19.6
SE	5.62	2.66	2.86	4.86	2.45	2.49
CI 95%	25.4-48.7	14.8-25.5	11.7-23.2	21.1-41.3	10.2-20	8.1-18
p*	0-60min	60-120min	>120min	0-60min	60-120min	>120min
0-60 min	-	0.009	0.002	-	0.004	0.001
60-120 min	0.009	-	1.000	0.004	-	1.000
>120 min	0.002	1.000	-	0.001	1.000	-

T1-T4 pad (%) - srednja vrednost ± SD; SE - standardna greška; CI -Interval poverenja; * p vrednost u odnosu na različite grupe - razlika statistički značajna pri 0.05

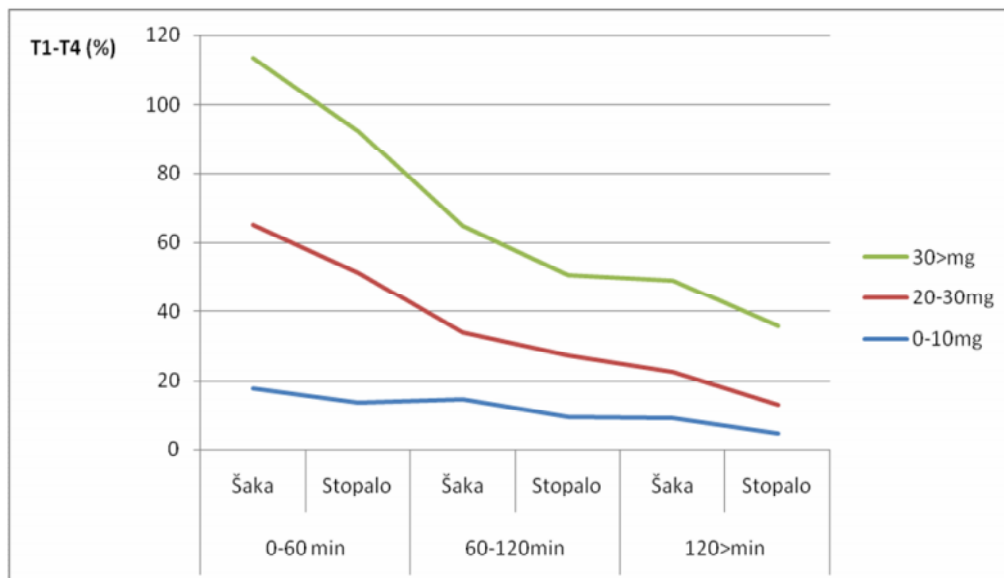
Kod sve tri grupe bolesnika (definisanih na osnovu vremenskog perioda od aplikacije NMB) postojala je statistički značajna razlika između vrednosti T1 i T4 miših kontrakcija na *m. abductor hallucis* ($p=0.001$ ANOVA). Procentualni pad vrednosti T1 u odnosu na T4 miših kontrakciju ima najnižu vrednost u trećoj grupi (>120 min), dok je najveća vrednost u prvoj grupi (0-60 min); (Tabela 10). Poređenjem grupa (u odnosu na vrednosti procentualnog pada T1 ka T4 kontrakcije), između prve grupe (0-60 min) i druge grupe (60-120 min), kao i između prve grupe (0-60 min) i treće grupe (>120min), dobijena je statistički značajna razlika ($p<0.05$). Poređenjem vrednosti pada T1-T4 kontrakcije između druge (60-120 min) i treće grupe (>120min) nije dobijena statistički značajna razlika ($p=1.000$ post-hoc Bonferroni test); (Tabela 10).

Analizom dobijenih vrednosti pada između T1 u odnosu na T4 miših kontrakciju (procentualno izraženih) u odnosu na subgrupe (podela na osnovu doze NMB), rezultati ukazuju na zavisnost smanjenja između T1-T4, u odnosu na dozu NMB kod oba testirana mišića (Grafik 4). Kod svih subgrupa, dobijeni rezultati pokazuju da ukoliko je veća doza NMB data, nastaje veći procentualni pad između T1 u odnosu na T4 miših kontrakciju kod oba testirana mišića. Takođe, ukoliko je vremenski period od doziranja do TOF testa duži mogu se uočiti niže vrednosti pada između T1 u odnosu na T4 kontrakciju (Grafik 4).

A



B



Grafik 4 (A, B). Pad vrednosti T4 miši ne kontrakcije u odnosu na T1 miši nu kontrakciju na m. interosseus dorsalis primus (šaka) i m. abductor hallucis (stopalo) u zavisnosti od doze NMB i proteklog vremena od doziranja do TOF testa

Procenat opadanja ja in e miši ne kontrakcije T1 u odnosu na T4 je najniži u subgrupi u kojoj je doza NMB najmanja (0-10 mg), dok je najve i u subgrupi kod koje je doza datog NMB najve a (>30mg), (Grafik 4). Ve a doza NMB i kra i vremenski period od doziranja do TOF testa uti u na oporavak od neuromiši ne blokade, odnosno smanjuju ja inu T4 miši ne kontrakcije, odnosno pove avaju procentualnu razliku izme u T1 i T4 miši ne kontrakcije kod TOF testa. Uticaj doze i proteklog vremena na spontani oporavak od neuromiši ne blokade (obzirom da su kod svih bolesnika sve etiri kontrakcije prisutne) jasno se može uo iti u prvoj grupi, gde je najkra i vremenski period od doziranja (Grafik 4). Prisustvo neuromiši ne blokade u ovoj grupi je najizraženije jer je i razlika u T1 i T4 kontrakciji najve a.

Pore enjem oporavka od neuromiši ne blokade kod oba testirana miši a, dobijeni rezultati ukazuju na razli itost oporavka od neuromiši ne blokade. Razlike izme u ja in e T1 i T4 miši ne kontrakcije definišu stepen prisustva neuromiši ne blokade. Što je razlika izme u T1 i T4 kontrakcije ve a, ve i je stepen prisustva neuromi i ne blokade. Pore enjem razlika izme u ja in e T1 i T4 kontrakcija kod testiranih miši a, dobijeni rezultati ukazuju na manju razliku izme u T1 i T4 kontrakcije na *m. abductor hallucis*, nego što je ta razlika kod *m. interosseus dorsalis primus*. Dobijeni rezultat ukazuje na injenicu da je spontani oporavak od neuromiši ne blokade (oporavak kada su etiri kontrakcije prisutne) vremenski kra i kod *m. abductor hallucis*, nego što je kod *m. interosseus dorsalis primus*. Dobijena razlika u stepenu prisustva neuromiši ne blokade kod oba miši a prisutna je kod svih grupa i subgrupa, što zna i da je oporavak *m. abductor hallucis* znatno kra i u odnosu na *m. interosseus dorsalis primus* u svim slu ajevima bez obzira na datu dozu i proteklo vreme od doziranja do TOF testa.

Tabela 11. Poređenje vizuelne i kvantitativne TOF interpretacije

N	T4/T1 odnos	Vizuelna interpretacija	Podudaranje TOFq-TOFv	Pouzdana metoda
53	1	4 jednake, jake	Da (36.5%)	TOFq i TOFv
2	0.2	4 ne jednake, slabe	Da (1.4%)	TOFq i TOFv
1	0.4	4 ne jednake, slabe	Da (0.7%)	TOFq i TOFv
1	0.5	4 ne jednake, slabe	Da (0.7%)	TOFq i TOFv
1	0.8	4 ne jednake, slabe	Da (0.7%)	TOFq i TOFv
Ukupno 58		Podudaranje obe	Da (40%)	TOFq i TOFv
5	0.2	4 jednake	Ne (3.4%)	TOFq
6	0.3	4 jednake	Ne (4.1%)	TOFq
4	0.4	4 jednake, jake	Ne (2.7%)	TOFq
8	0.5	4 jednake, jake	Ne (5.5%)	TOFq
12	0.6	4 jednake, jake	Ne (8.3%)	TOFq
7	0.7	4 jednake, jake	Ne (4.8%)	TOFq
17	0.8	4 jednake, jake	Ne (11.7%)	TOFq
28	0.9	4 jednake, jake	Ne (19.3%)	TOFq
Ukupno 87		Bez podudarnosti	Ne (60%)	TOFq

TOFq - Kvantitativna TOF interpretacija; TOFa- Vizuelna TOF interpretacija, anesteziološki metod.

T1 - prva kontrakcija; T4 - četvrta kontrakcija; T4/T1 - odnos četvrte i prve kontrakcije
Poklapanje TOFq i TOFa - TOF interpretacija ima istu validnost.

B) Poređenje rezultata dobijenih pri proceni neuromiši ne blokade primenom kvantitativne i vizuelne TOF metode

Dobijeni rezultati o proceni neuromiši ne blokade kvantitativnom TOF metodom su upoređeni sa rezultatima dobijenim primenom vizuelne TOF metode kod 145 bolesnika, koji su prethodno svrstani u grupe u zavisnosti od podudaranja/nepodudaranja dobijenih rezultata obe metode. Uzorak od 145 bolesnika čine slučajevi kod kojih je izvršen TOF test od strane neurofiziologa i anesteziologa na testiranim mišićima. Bolesnici kod kojih nije izvršen

jedan od navedenih testova su isključeni iz studije zbog nemogućnosti poređenja, ukupno 44 bolesnika od 189 uključeni u studiju.

U tabeli 11. prikazani su rezultati kvantitativne i vizuelne TOF metode i izvršeno je poređenje dobijenih rezultata.

Prisustvo četiri jednake kontrakcije su dobijene kod 140 (96.5%) pacijenata pri primeni obe TOF metode, kvalitativne i vizuelne. U ovim slučajevima rezultati determinisanog postojanja neuromiši ne blokade su se podudarali kod obe TOF metode i bili su u potpunosti pouzdani kod 53 bolesnika i to kada je T4/T1 odnos iznosio 1 (nije bilo prisustva neuromiši ne blokade). Kod 87 (60%) bolesnika nije bilo podudarnosti u rezultatima dobijenim primenjenim TOF metodama. Kod ovih bolesnika vizuelnom interpretacijom opisano je prisustvo četiri mišićne kontrakcije koje su opisane kao jednake, dok je kvantitativnom TOF metodom utvrđeno postojanje prisustva neuromiši ne blokade u različitim meri kod različitih slučajeva. Dobijeni rezultat ukazuje na činjenicu da vizuelnom TOF metodom nije bilo moguće odrediti različite stepene prisustva neuromiši ne blokade u periodu oporavka od blokade. Odnosno, kvantitativna TOF metoda je pokazala veću pouzdanost u determinaciji prisustva neuromiši ne blokade u 60% slučajeva kada je postojao pad vrednosti T4 kontrakcije, koji vizuelnom metodom nije determinisan precizno.

Kod 5 (3.2%) bolesnika obe TOF metode su pokazale postojanje četiri nejednake mišićne kontrakcije (Tabela 11). Incidencija podudaranja u interpretaciji i određivanju tačnih i preciznih podataka o stepenu prisustva neuromiši ne blokade kod obe TOF metode je iznosila 40%.

Analizom svih dobijenih rezultata prilikom poređenja kvantitativne i vizuelne TOF metode, kvantitativnom TOF metodom je određeno pouzdano i precizno prisustvo ili odsustvo neuromiši ne blokade kod svih testiranih bolesnika, a vizuelnom TOF metodom kod 40% bolesnika. Rezultati obe TOF metode su se podudarali u determinisanju stepena prisustva neuromiši ne blokade kod bolesnika u 40% slučajeva, dok su se rezultati razlikovali u 60% slučajeva, kada je samo kvantitativnom TOF metodom određen stepen prisustva neuromiši ne blokade.

Demografski podaci, doza i vrsta primenjenog neuromiši nog blokatora kao i upotreba inhalatornih anestetika u toku istraživanja sumirani su u Tabeli 12. U toku istraživanja su

koriš ena dva neuromiši na blokatora rokuronijum bromid i cisatrakurijum (grupa blokatora srednjeg trajanja dejstva) i dve vrste inhalatornih anestetika, desfluran i sevofluran.

Tabela 12. Demografski podaci i upotrebljeni NMB i inhalatorni anestetici

	Prose na vr. \pm SD	Min-Max	Broj pacijenata
Starost (pol)	56 \pm 13.8	18-85	147 (86m/61ž)
Masa(kg)	79 \pm 18	48-140	147
BMI (kg/m ³)	29.8 \pm 6.6	17.8-40.3	147
Desfluran(%)	1.26 \pm 0.4	0.2-2.7	124
Sevofluran (%)	1.06	0.73-1.4	2
Bez inhalatornih anestetika(%)	0	0	21
NMB doza (mg)	26 \pm 17.5	2-70	147
Rocuronijum bromid (mg)	47 \pm 20	10-80	119
Cisatrakurijum (mg)	12 \pm 5.2	2-30	28
Intubaciona NMB doza (mg)	38 \pm 21	2-80	147

C) Analiza uticaja doze neuromiši nog blokatora i proteklog vremena od doziranja do TOF testa na T1/T4 odnos

U ovom istraživanju tako e je ode en uticaj doze NMB i proteklog vremena od aplikacije do obavljanja TOF testa, na dobijeni rezultat TOF testa odnosno prisustvo neuromiši ne blokade (T4/T1 odnos). Vrednosti T1 i T4 miši nih kontrakcija dobijene su kvantitativnom TOF metodom, a potom je izra unat T1/T4 odnos. Bolesnici su podeljeni u zavisnosti od T1/T4 odnosa na etiri grupe: 0-0.25, 0.25-0.5, 0.50-0.75 i 0.75-1.0. Kod etiri grupe kod kojih je postojala razlika u vrednosti T4/T1 odnosa, odre eno je, tako e, prose no vreme od aplikacije NMB do izvo enja TOF testa kao i doza datog NMB; (Tabela 13). Bolesnici kod kojih nije postojala razlika izme u T1 i T4 kontrakcije, odnosno T4/T odnos iznosio 1.0 posebno su razmatrani jer kod njih nije bilo prisustva neuromiši ne blokade te se uticaj proteklog vremena od aplikacije i doza NMB na TOF test ne može odrediti.

Tabela 13. Poređenje T4/T1 odnosa sa dozom NMB i proteklim vremenom od doziranja

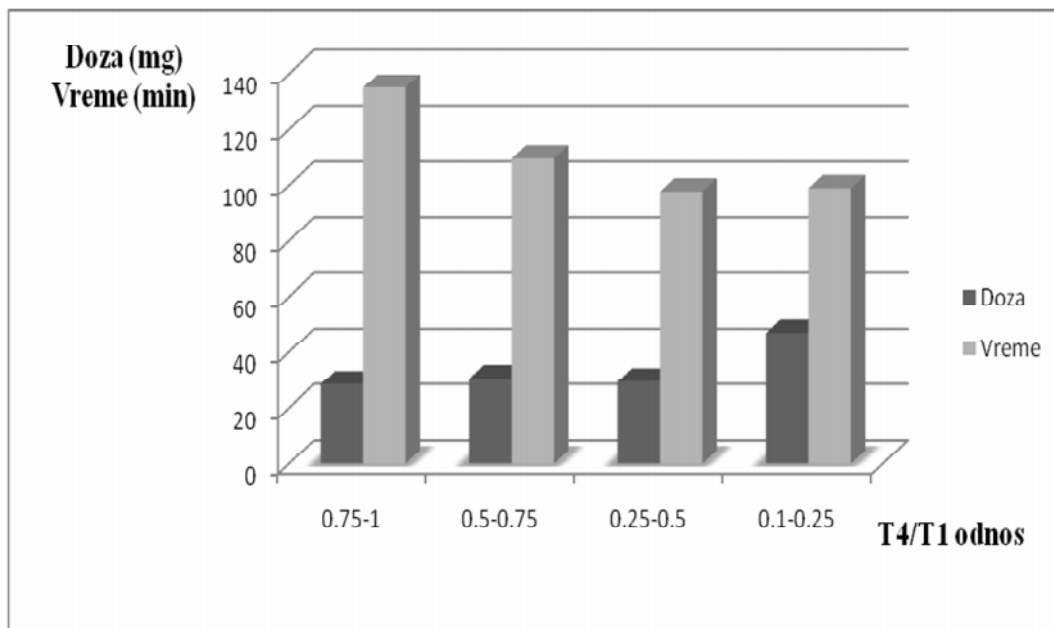
N (92)	T4/T1 odnos	Doza (mg)	Proteklo vreme do TOFq (min.)	Proteklo vreme do TOFv (min.)	Period izme u testova (min.)
7	0.1-0.25	47.1±21.4	99±50.1	106.5±58.4	7.5
20	0.25-0.5	29.5±19.5	97.8±37.1	100.3±58.9	2.5
19	0.5-0.75	30.6±18.1	109.7±47.5	97.6±47.3	12.1
46	0.75-1.00	28.5±19.8	135.1±63.2	128.9±61	6.2

TOFq -kvantitativni TOF metod; TOFv - vizuelni TOF metod, anesteziloški.

Srednja vrednost vremenskog perioda izme u dva TOF testa kod bolesnika kod kojih je uo eno prisustvo neuromiši ne blokade je iznosila 7 minuta, dok je srednja vrednost doze iznosila 33 mg.

Uticaj proteklog vremena, od doziranog NMB do TOF testa, na prisustvo T4/T1 odnosa je determinisana kao statisti ki zna ajan ($p=0.042$ ANOVA). Postoji statisti ki zna ajna razlika izme u upore ivanih grupa, u odnosu na vreme proteklo od doziranja NMB. Uo ena razlika ukazuje na injenicu da je proteklo vreme imalo zna ajan uticaj na detekciju i prisustvo razli itih T4/T1 odnosa, odnosno na pojavu T4 kontrakcije.

Efekat doze NMB na detekciju razli itih T4/T1 odnosa, odnosno pojavu T4 kontrakcije, nije statisti ki zna ajan ($p=0.139$ ANOVA). Kod upore enih grupa doze NMB su uglavnom upotrebljavane u okviru sli nih vrednosti.

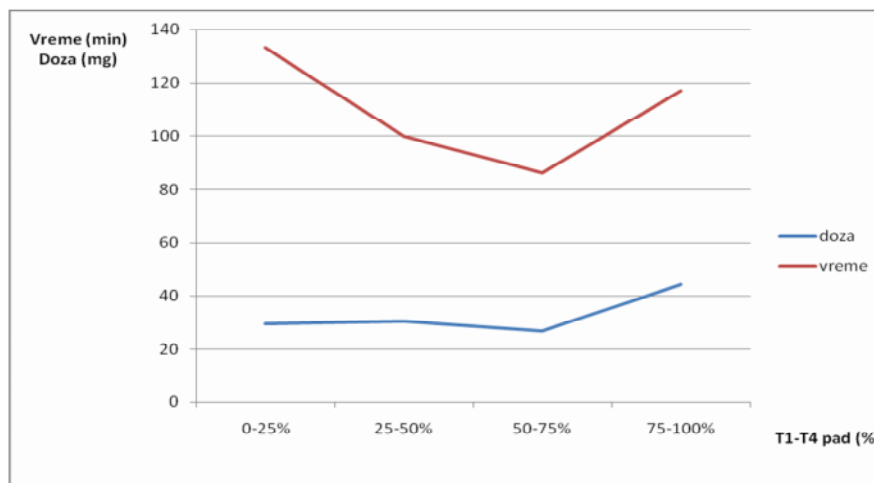


Grafik 5. Uticaj doze NMB i proteklog vremena na T4/T1 odnos

Ukoliko T4/T1 odnos ima ve u vrednost razlika izme u proteklog vremena i date doze NMB je tako e ve a, za razliku od nižih vrednosti T4/T1 odnosa kada je razlika izme u prteklog vremena i date doze NMB manja (Grafik 5).

U grupi kod koje je najkra i vremenski period od NMB doziranja do TOF testa, vrednost T4/T1 odnosa je najmanja, što ukazuje na injenicu da je vremenski period izvo enja TOF testa zna ajan faktor za dobijanje razli itih vrednosti T4/T1 odnosa u periodu oporavka od neuromiši ne blokade.

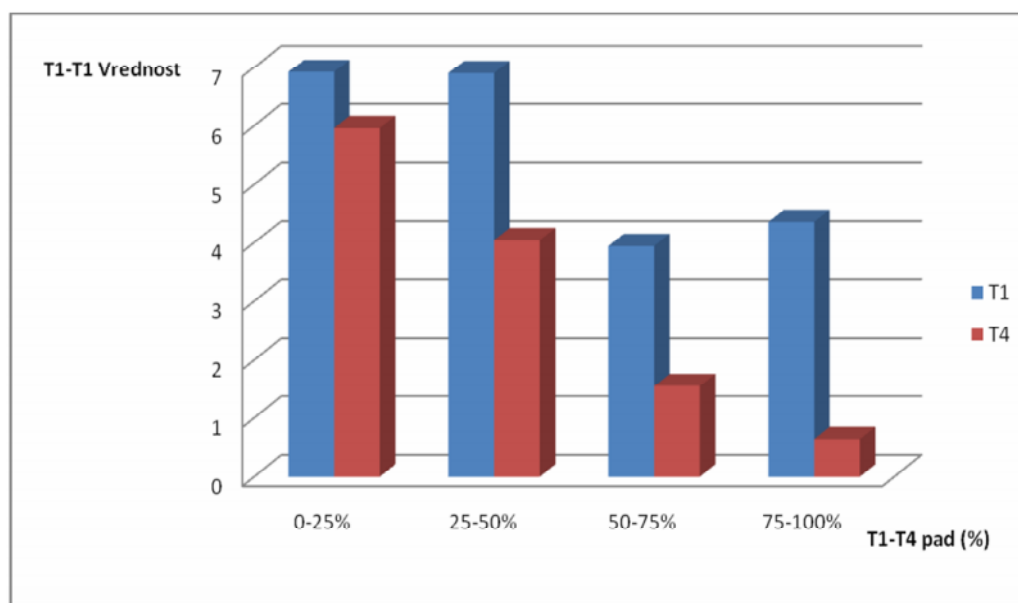
Opadanje T4 miši ne kontrakcije u odnosu na T1 miši nu kontrakciju u pozitivnoj korelaciji sa dozom NMB i negativnoj korelaciji sa proteklim vremenom od doziranog NMB (Grafik 5).

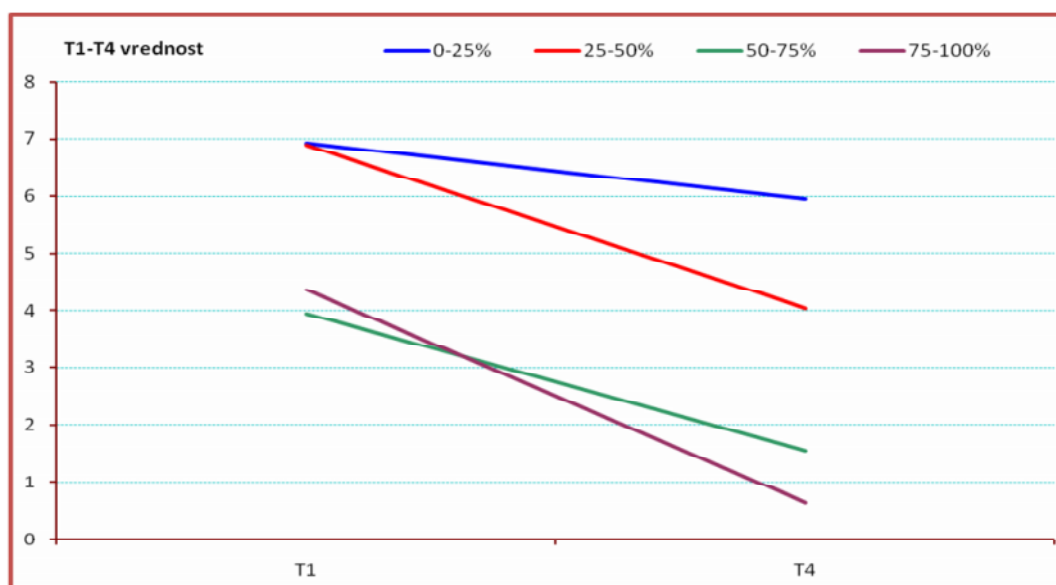


Grafik 6. Pad T4 kontrakcije u odnosu na T1 miši nu kontrakciju u odnosu na upotrebljenu dozu neuromiši nog blokatora i vreme proteklo od aplikacije

Pad T1 miši ne kontrakcije (izražen procentualno) u odnosu na T4 miši nu kontrakciju kod etiri grupe bolesnika pokazuje doznu i vremensku zavisnost. Promene vrednosti opadanja T4 kontrakcije u odnosu na T1 kontrakciju pra ene su promenama doze NMB i vremenskog perioda od datog NMB do TOF testa. Najve a razlika izme u date doze NMB i proteklog vremena je u grupi bolesnika kod kojih je T1 - T4 pad 0-25%, (Grafik 6).

A



B

Grafik 7 (A,B). Smanjenje kvantitativnih vrednosti mišićnih kontrakcija - podeljenih u četiri grupe u zavisnosti od opadanja jačine T4 u odnosu na T1 mišićnu kontrakciju

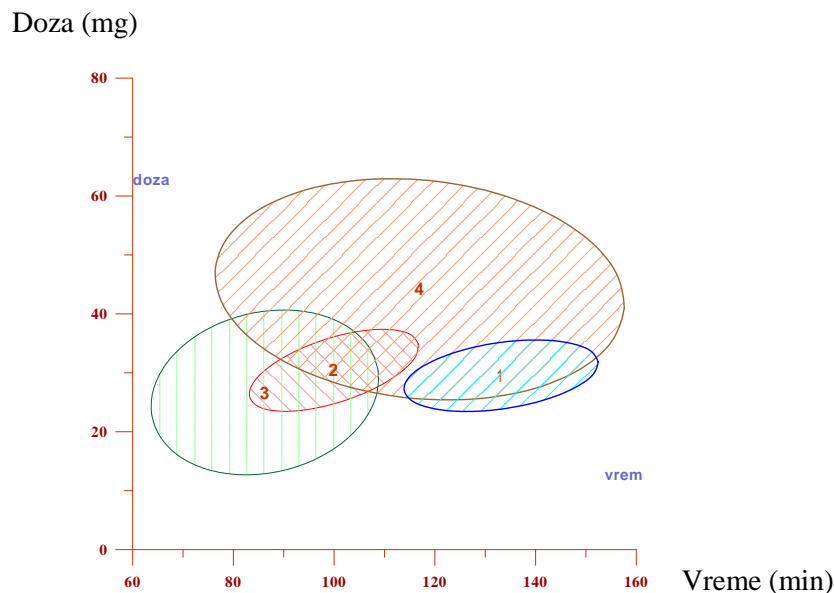
Poređenje kvantitativnih vrednosti mišićnih kontrakcija kod četiri grupe bolesnika, grupisanih u odnosu na različit procentualni pad T1 - T4 kontrakcije (T1/T4 odnos izražen procentualno).

Na grafikonu se poređenjem može se uočiti da je u grupi sa najmanjim procentualnim padom T4 kontrakcije u odnosu na T1 kontrakciju razlika između prosečnih kvantitativnih vrednosti kontrakcija takođe najmanja, (Grafik 7).

Tabela 14. Vrednosti doza NMB i proteklog vremena do TOF testa kod četiri grupe i različite statističke vrednosti

		sr.vr	std.d	min	max	k.var	interv.pov.	sk	ku	p	
0-25%	doza	29.5	19.22	6	70	65.15	23.35	35.65	0.35	-1.36	0
	vreme	133.1	61.01	24	280	45.82	113.63	152.67	0.56	-0.31	0
25-50%	doza	30.42	17.57	5	50	57.75	23.33	37.52	0.01	-1.68	0
	vreme	99.96	42.38	53	206	42.4	82.84	117.08	1.11	0.28	0.016
50-75%	doza	26.67	23	10	70	86.23	12.05	41.28	1.19	-0.27	0.083
	vreme	86.25	37.12	45	150	43.03	62.66	109.84	0.67	-0.84	0.837
75-100%	doza	44.17	19.6	20	70	44.38	23.59	64.74	0	-1.4	0.995
	vreme	117	42.39	49	168	36.23	72.5	161.5	-0.5	-0.83	1

U tabeli su prikazane doze NMB i vreme od aplikacije NMB do TOF testa kod četiri grupe bolesnika sa različitim procentualnim padom T4 u odnosu na T1 kontrakciju pokazuju različite statističke vrednosti.



Grafik 8. Prikaz četiri grupe bolesnika, formiranih u zavisnosti od T1/T4 odnosa, u zavisnosti od doze NMB i proteklog vremena.

1. grupa - T4/T1 odnos 0.75-1.00,
2. grupa - T4/T1 odnos 0.50-0.75,
3. grupa - T4/T1 odnos 0.25-0.75 i
4. grupa - T4/T1 odnos 0-0.25.

Tabela 15. Kvantitativne vrednosti T1 i T4 mišinih kontrakcija kod različitih grupa bolesnika i različite statističke vrednosti

		sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.	sk	ku	p	
0-25%	T1	6.92	2.15	2.5	10.7	31.14	6.23	7.61	-0.18	-0.76	0
	T4	5.96	2	2.2	10	33.58	5.32	6.6	0.06	-0.68	0
25-50%	T1	6.9	4.68	0.5	18.8	67.79	5.01	8.79	0.53	-0.09	0.001
	T4	4.04	2.59	0.3	8.7	64.01	3	5.09	0.06	-1.02	0
50-75%	T1	3.94	2.52	1	8.8	63.91	2.34	5.54	0.49	-0.84	0.924
	T4	1.55	1.14	0.3	3.2	73.44	0.83	2.28	0.44	-1.45	0.714
75-100%	T1	4.36	3.01	1	9.3	69.08	1.2	7.52	0.5	-0.8	0.972
	T4	0.64	0.39	0.2	1.1	60.37	0.23	1.05	0.26	-1.44	0.926

Kvantitativne vrednosti miši njih kontrakcija iz kojih je izra unat procentualni pad se razlikuju kod svih grupa bolesnika. Procentualni pad vrednosti, koji je izra unat iz kvantitativnih vrednosti miši njih kontrakcija, omogu io je pore enje izme u razli itih grupa u okviru vrednosti 0-100% pada kontrakcije, odnosno 0.1-1.00 T4/T1 odnosa.

Tabela 16. Razlika izme u kvantitativnih vrednosti T1 i T4 miši njih kontrakcija u odnosu na etiri grupe bolesnika sa razli itim T1-T4 padom

	srednja vrednost		t	p
0-25%	T1 6.917	T4 5.957	2.066	.042
25-50%	T1 6.899	T4 4.042	2.726	.009
50-75%	T1 3.938	T4 1.553	2.989	.007
75-100%	T1 4.358	T4 .640	3.001	.013

Analizom kvantitativnih vrednosti T1 i T4 miši njih kontrakcija kod razli itih grupa bolesnika utvr ena je zna ajna statisti ka razlika ($p < 0.1$) kod sve etiri grupe bolesnika.

VI DISKUSIJA

Upotreba TOF testa i neuromiši nih blokatora u klini koj praksi

U hirurškim procedurama stabilizacije i fuzije ki menog stuba naj eš e se koriste zavrtnji koji se plasiraju u pedikulus ki menog pršljena, pri emu je od važnosti da budu postavljeni u optimalan položaj. Nepravilno postavljanje pedikularnih zavrtnja prilikom hirurških intervencija može izazvati neurološke povrede i duralne laceracije. Determinacija pravilnosti pozicioniranja pedikularnih zavrtnja podrazumeva intraoperativno pra enje EMG signala tokom stimulacije zavrtnja. Testiranje se vrši tako što se preko postavljenog zavrtnja izvodi stimulacija obližnjeg nerva što dovodi do kontrakcije miši a, pri emu se meri ja ina stimulusa koja rezultira kontrakcijom. Intenzitet stimulusa se meri u mA (110,111,112). Neurofiziološki test stimulacije zavrtnja radi stimulacije obližnjeg nerva (indirektna stimulacija) ima prag koji u klini koj praksi iznosi 7mA (113). Ova vrednost stimulacije odgovara adekvatno postavljenom zavrtnju, uz neophodnost RTG verifikacije pozicioniranja zavrtnja, kao zlatnog standarda. Dobijene vrednosti testa stimulacije pedikularnog zavrtnja ukazuju na slede e mogu nosti: 8mA i više - intaktni pedikulus, 4-8mA mogu defekt pedikularnog zida, 4mA i manje - velika verovatno a da postoji defekt pedikularnog zida, da je zavrtnj u kontaktu sa korenom nerva ili durom. Incidencija nepravilno plasiranih pedikularnih zavrtnja se u klini koj praksi kre e od 5-10% (114).

U toku anestezije rutinski su u upotrebi neuromiši ni blokatori (NMB) radi prevencije miši nih kontrakcija, olakšavanja hirurgu da pristupi ki menom stubu, u toku endotrahealne intubacije, kontrole mehani ke ventilacije, za poboljšavanje razmene gasova, smanjenje metaboli ke potražnje i relaksacije miši a za izvo enje hirurške procedure (115). U toku

operacije na ki menom stubu dodatna aplikacija NMB se obično obavlja na zahtev hirurga obzirom da može doći do mišićne aktivnosti u toku disekcije mišića od ki menog stuba (115). Upotrebu NMB u toku intraoperativnog neurofiziološkog monitoringa je neophodno svesti na minimum, zbog moguće pojave efekta na MEP i EMG čime se smanjuju amplitudu (115,116).

U toku anestezije neophodno je obratiti pažnju na mogućnost pojave postoperativne neuromišićne blokade kako bi se izbegli rizici od regurgitacije i aspiracije sadržaja iz želuca, pulmonalnih komplikacija i ventilatorne hipoksije (117). *Mencke* i saradnici su u svom istraživanju prikazali da upotreba neuromišićnog blokatora atrakurijuma u toku endotrahealne intubacije u kombinaciji sa propofolom i fentanilom radi indukcije, poboljšava kvalitet anestezije i smanjuje mogućnost pojave postoperativne promuklosti i oštećenja glasnih žica (117). Selekcija NMB u toku anestezije može biti izvršena na osnovu farmakokinetičkih karakteristika, trajanja aktivnosti (ultra-kratko, kratko, srednje ili dugo dejstvo), indeksa oporavka, brzine dejstva, poluvremena eliminacije ili puta eliminacije. Neophodno je imati u vidu mogućnost pojave rezidualne mišićne paralize nakon hirurških intervencija, koja može da dovede do pojave morbiditeta i mortaliteta. Upotrebom NMB dugog dejstva kod bolesnika je uočeno povećanje incidencije rezidualne mišićne blokade, iz tog razloga je preporučljiva upotreba NMB srednjeg dejstva u kliničkoj praksi (118). *Naguib* i saradnici su u meta-analizi 2007. godine dokazali da je incidencija postoperativne rezidualne blokade mnogo veća u prilikom upotrebe dugo-delujućih NMB u odnosu na upotrebu NMB srednjeg dejstva (119).

Tok anestezije i operacije kod pojedinih bolesnika ponekad zahtevaju uvećanje doziranja NMB što može da utiče i na pojavu akumulaciju i prolongiranje oporavka od neuromišićne blokade. TOF test se u kliničkoj praksi rutinski određuje subjektivnim metodama, vizuelnom ili taktilnom koje predstavljaju zlatni standard u monitoringu neuromišićne blokade ali ne pružaju u potpunosti precizne rezultate o prisustvu blokade, te je neophodno uvesti metodu koja ima veću specifičnost, kao što je kvantitativna TOF metoda (120, 121).

TOF monitoring mišića donjih ekstremiteta je neophodan prilikom fuzije lumbalnog dela ki menog stuba, obzirom da neuromišićna blokada može biti prisutna u mišićima različite regije tela u različitoj meri i zavisi od vremenskog zaostatka (period oporavka od neuromišićne blokade može biti različit kod mišića gornjih i donjih ekstremiteta). Ukoliko su mišićne kontrakcije određene TOF testom prisutne na donjem ekstremitetu, na gornjem

ekstremitetu miši i mogu u istom vremenskom periodu pokazati nekompletan oporavak (može do i do razlike u broju i ja ini miši njih kontrakcija). Aplikacija kvantitativnog TOF testa u toku intraoperativnog monitoringa u ovom slučaju može biti korisna u cilju determinisanja razlika između oporavka od neuromiši ne blokade između u gornjih i donjih ekstremiteta bolesnika. TOF monitoring na miši ima donjih ekstremiteta pruža više informacija o stepenu relaksacije miši a donjih ekstremiteta, što može biti značajno jer su miši i ove regije u vezi sa korenom nerva u ovom području se obavlja lumbo-sakralna fuzija kičmenog stuba. Klinički rezultati ukazuju da intraoperativni monitoring sa više primenjenih protokola omogućuje veću specifičnost i senzitivnost u odnosu na upotrebu istih neurofizioloških metoda u protokolu neurofiziološkog monitoringa.

Poređenje razlika u prisustvu neuromiši ne blokade na šaci i na stopalu dobijenih kvantitativnim TOF testom

Kod svih testiranih bolesnika u ovom istraživanju, rezultati analize procene prisustva neuromiši ne blokade kvantitativnim TOF metodom, ukazuju na prisustvo značajne razlike između u TOF vrednosti na stopalu i na šaci. Razlika u vrednostima TOF rezultata je prisutna u različitim uslovima, zavisnim od proteklog vremena od aplikacije NMB kao i od doze datog NMB. Ustanovljeno je da primenjena doza NMB i vreme koje protekne od aplikacije NMB do TOF testa utiču na vrednosti dobijene TOF testom, ali ne prouzrokuju razlike u vrednostima TOF između u šake i stopala. Niže vrednosti TOF odnosa (T4-T1 kontrakcija) na stopalu u odnosu na vrednosti TOF odnosa (T4-T1 kontrakcija) na šaci, nastaju zbog razlike u trajanju oporavka od neuromiši ne blokade između u *m. abductor hallucis* i *m. interosseus dorsalis primus*. Postoji pozitivna korelacija između u TOF vrednosti i proteklog vremena od aplikacije NMB, odnosno negativna korelacija u vezi sa dozom NMB.

Razlike između u TOF vrednosti na šaci i stopalu su u ovom istraživanju poređene u periodu spontanog oporavka od neuromiši ne blokade kada su sve četiri TOF miši ne kontrakcije (T1, T2, T3 i T4) prisutne. Ukoliko su prisutne sve četiri miši ne kontrakcije poznato je da je tada blokirano manje od 75% Ach receptora. Prisustvo sve četiri miši ne kontrakcije na TOF testu ukazuje na činjenicu da je trajanje aktivnosti NMB uskoro završeno, ali se ne može u

potpunosti tvrditi da nije bilo rezidualne miši ne blokade. *Yamamoto* i saradnici su 2011. godine u Japanu analizirali spontani oporavak bolesnika od neuromiši ne blokade nakon aplikacije rokuronijuma u prva tri sata nakon aplikacije NMB. Većina bolesnika je bilo neophodno više od 1h, kako bi TOF odnos iznosio više od 0.90, dok je jedna trećina bolesnika imala TOF odnos manji od 0.90 kada je proteklo vreme od aplikacije iznosilo 1 do 2 h. Analizom je utvrđeno da je spontan oporavak od neuromiši ne blokade bio u granici od 1 do 2 h nakon aplikacije NMB, međutim stariji bolesnici su imali sporiji oporavak te je u većini rezidualna miši na paralizaciji i nakon 2 h (122).

Ukoliko je proteklo vreme od NMB aplikacije duže, a doza apliciranog NMB manja tada su otkrivane vrednosti TOF testa veće, što je potvrđeno u istraživanju. Iako je kod svih pacijenata TOF testom dobijeno prisustvo sve četiri kontrakcije, odnosno time uočen period spontanog oporavka od NMB, kvantitativne razlike između TOF testova obavljenih na *m. abductor hallucis* i *m. interosseus dorsalis primus* su postojale u ovom periodu spontanog oporavka od neuromiši ne blokade. Niže vrednosti TOF odnosa T4-T1 kontrakcije, koje su uočene na stopalu, zapravo predstavljaju manji stepen neuromiši ne blokade, odnosno manji procenat blokiranih Ach receptora i jača mišićna kontrakcija.

Nakon određivanja odnosa T4 i T1 mišićne kontrakcije, u ovom istraživanju je utvrđeno postojanje pada vrednosti T4 mišićne kontrakcije kod svih bolesnika, što je normalna pojava u toku oporavka i prisustva različitih vrednosti neuromiši ne blokade. Izraženi pad vrednosti četvrte mišićne kontrakcije je registrovan i na šaci i na stopalu, odnosno *m. abductor hallucis* i *m. interosseus dorsalis primus*. Pad vrednosti T4 kontrakcije u odnosu na T1 kontrakciju pokazatelj je nepotpunog oporavka, odnosno spontanog oporavka od prisustva neuromiši ne blokade. Ukoliko je razlika između prve i četvrte mišićne kontrakcije veća, tada je prisustvo neuromiši ne blokade izraženije, odnosno oporavak mišića je sporiji, u odnosu na oporavak kada je razlika T4 u odnosu na T1 manja. U studiji je utvrđeno i pad vrednosti na *m. abductor hallucis*, u odnosu na *m. interosseus dorsalis primus*, što ukazuje da je prisustvo neuromiši ne blokade veće na *m. abductor hallucis* u odnosu na *m. interosseus dorsalis primus*. Obzirom da su oba mišića u istraživanju bila kod svih bolesnika u periodu oporavka od neuromiši ne blokade, uočeno je da je oporavak testiranog mišića na šaci sporiji u odnosu na oporavak testiranog mišića na stopalu.

Prednosti upotrebe kvantitativne TOF metode u proceni miši ne blokade

Dobijeni rezultati istraživanja podudarni su sa nalazima sli njih studija u kojima je opisano da primena objektivne metode za procenu neuromiši ne blokade omogu uje dobijanje specifi njih i pouzdanijih podataka o stepenu neuromiši ne blokade, u odnosu na subjektivnu, vizuelnu ili taktilnu metodu. Pomo u vizuelne ili taktilne metode ne može se precizno detektovati postojanje rezidualne neuromiši ne blokade (120). Ukoliko je vrednost T4/T1 TOF odnosa od 0.4 do 0.6 preporu ljiivo je koristiti kvantitativnu TOF metodu za pouzdanu detekciju prisustva neuromiši ne blokade (123).

U metanalizi koja je obavljena u više centara u periodu od 1979-2005. godine sa ciljem da se ispita klini ka upotreba NMB i pojava komplikacija kod bolesnika nakon njihove upotrebe, prikazano je da je postojala visoka incidencija neracionalne upotrebe NMB i da je kvantitativni monitoring neophodan u cilju precizne detekcije (123). Neophodno je uvesti EMG metodu za TOF monitoring neuromiši ne blokade u klini ku praksu kao novi zlatni standard za procenu neuromiši ne blokade (11). Kao jedan od nedostataka ove metode može se navesti mogu a veli ina i konfiguracija dobijenih EMG odgovora u odnosu na plasiranje EMG elektroda. Tako e, neki miši i koji ne doprinose u evociranoj snazi mogu da uti u na dobijeni EMG rezultat. Neophodno je navesti da ukoliko se za EMG koriste površne elektrode, merena aktivnost više uklju uje miši na vlakna u podru ju površine, koja predstavljaju EMG aktivnost svih vlakana na tom miši u uklju enih u kontrakciju (124).

U toku sprovedenog istraživanja nisu se javili zna ajni tehni ki problemi, iako se u pojedinim istraživanjima navode mogu i tehni ki problemi prilikom primene TOF testa, a koji su u vezi sa koriš enjem ure aja ili samim stanjem bolesnika. Greške vezane za rad ure aja obuhvataju nepravilno povezane kablove koji onemogu uju pouzdano postignutu amperažu ure aja. Greška u povezivanju kablova rezultira zamenom elektroda, katode i anode u odnosu na podru je gde je neophodna TOF stimulacija, ime se na ure ajima može registrovati oslabljeni odgovor ili nedostatak odgovora nakon elektrostimulacije. Poznato je da se upotrebom kondukcionih gelova i lepljivih traka poboljšava konduktivnost.

Greške u monitoringu neuromiši ne blokade koje su u vezi sa bolesnikom obuhvataju brojna oboljenja i stanja kao što su periferne neuropatije, hipokalijemija, hipokalcemija, acidoza i

primena brojnih lekova ija interakcija uti e na stepen neuromiši ne blokade. Stanja kao što su gojaznost, kaheksija ili edemi mogu uticati na rezultate dobijene TOF testom. Kod pojave edema, akumulacija ekstracelularne te nosti prouzrokuje pove anje intercelularne razdaljine, što ima uticaj na kondukciju elektri nih signala izme u nerva i kože (116).

Prilikom izvo enja TOF testa neophodno je imati u vidu ja inu stimulusa, kako bi se postigla supramaksimalna stimulacija. Supramaksimalna stimulacija se može posti i ja inom stimulusa od 15mA i više. U ovom istraživanju je stimulacija *n. tibialis posterior* izvršena strujom ja ine 30-60mA, dok je stimulacija *n. ulnaris-a* 20-30mA. Stimulacija od 80mA i više u klini koj praksi iako je izvodljiva, nije poželjna zbog izazivanja nelagodnosti i bolova kod bolesnika (116).

Prednost EMG metode u monitoringu neuromiši ne blokade je mogu nost jednostavne aplikacije na razli itim miši ima pri emu se jednostavno može vršiti monitoring odre enih miši a koji su u vezi sa podru jem na kome se obavlja hirurška intervencija (125). Tako e, prednost EMG metode u odnosu na subjektivnu metodu je mogu nost odre ivanja TOF odnosa (T4/T1) koji nije mogu e odrediti upotrebom subjektivne metode (126).

Monitoring prisustva neuromiši ne blokade na dijafragmi prvi put je opisao autor *Donati* sa saradnicima 1986. godine. Tada je ustanovljeno da su mogu e modifikacije podru ja za monitoring dijafragme u podru ju sedmog i osmog interkostalnog prostora izme u medio-klavikularne linije i prednje aksilarne linije. *Hemmerling* i saradnici su u studiji 2011. godine prikazali mogu nost aplikacije TOF testa na odre enom podru ju upotrebom EMG metode u cilju pra enja neuromiši ne blokade dijafragme. U studiji je prikazano da je stimulacija *n. phrenicusa* i pra enje kontrakcije EMG metodom mogu e nakon plasiranja elektroda u para-vertebralnom podu ju izme u T12 i L3 ki menog pršljena (127).

Pojedine studije su analizirale upotrebu razli itih subjektivnih metoda TOF monitoringa u cilju pronalaženja najpovoljnije metode u cilju precizne procene neuromiši ne blokade. U istraživanju 1993. godine obavljenom u Danskoj, upore ene su dve metode koje su pratile oporavak od NMB, evocirani elektromiogram - EMG i evocirani mehanomiogram - MMG. Pore enjem amplituda i površine dobijenih EMG i MMG rezultata, utvr eno je da je EMG metoda pouzdanija od MMG u monitoringu neuromiši ne blokade, jer su dobijeni rezultati precizniji (124).

Utvrđeno je da postojanje efekta "stepenika", koji predstavlja povećanje amplitude mišićne kontrakcije nakon ponovljenih stimulacija motornog nerva u toku anestezije, nema efekta na visinu signala EMG odgovora. Do ove pojave dolazi jer ponavljanje kontrakcija dovodi do pojačane fosforilacije regulatornog mehanizma miozina, što povećava senzitivnost na kalcijum i snagu mišićne kontrakcije. Ovaj efekat je značajan u farmakodinamskim studijama jer definiše trajanje kontrolisane stimulacije pre nego što je stabilan odgovor na stimulaciju mišića postignut. Dok prisustvo ove pojave ima pozitivan efekat na mehanomiografiju MMG i akceleromiografiju AMG, ista pojava nema uticaj na EMG. Pojedini autori kao što je *Deschamps* i saradnici su opisali da su pojedini mišići i podložniji pojavi ovog fenomena, dok su drugi otporniji, što je dokazano poređenjem mišića šake sa *m.corrugator supercilii*. Kod mišića šake nastajanje pojave moguće, dok kod *m.corrugator supercilii* prisustvo ove pojave nije utvrđeno (128).

Procena neuromišićne blokade kod različitih mišića, postojanje razlika u periodu oporavka i značaj u TOF monitoringu

Različiti mišići mogu imati različitu senzitivnost na mišićnu paralizu nakon aplikacije NMB. U pojedinim studijama u kojima je senzitivnost mišića prema NMB agensima testirana kod različitih grupa mišića, utvrđeno je da *m.adductor pollicis* reaguje na manje doze neuromišićnog blokatora u poređenju sa dijafragmom. Pri istim dozama može doći do 90% paralize *m.adductor pollicis*, dok je 20% paralize prisutno na dijafragmi. Takođe, *m.orbicularis oculi* ima brži oporavak od *m.adductor pollicis* prilikom aplikacije istih doza NMB (118, 129, 130). Monitoring NMB na mišićima šake pruža samo parcijalni prikaz prisustva mišićne blokade u odnosu na ostale mišićne grupe, obzirom da oporavak od dejstva NMB može biti različit. Iz tog razloga je neophodno utvrditi koji mišić je neophodno pratiti u zavisnosti od područja izvornog hirurške procedure. Utvrđeno je da podaci dobijeni monitoringom *m.adductor pollicis* nisu precizan pokazatelj postojanja neuromišićne blokade pri operacijama grudnog koša, jer se period oporavka od NMB može znatno razlikovati u odnosu na dijafragmu. Monitoring *m.corrugator supercilii* se preporučuje u toku operativnih zahvata na grudnom košu (117).

U toku hirurške fuzije lumbalnog dela ki menog stuba neophodno je odsustvo neuromiši ne blokade, a naro ito na miši ima donjih ekstremiteta jer se prilikom IOM prati EMG a prisustvo može uticati na relevantnost EMG. Obzirom da se u klini koj praksi TOF test obi no izvodi na gornjem ekstremitetu od strane anesteziologa, ovaj test ne pruža u potpunosti pouzdane podatke o stepenu neuromiši ne blokade miši a donjih ekstremiteta. Tako e, anesteziološka metoda koja se naj eš e koristi u klini koj praksi je vizuelna metoda, koja nije u potpunosti pouzdana. Determinacija razlika u periodu oporavka od neuromiši ne blokade je mogu a kvantitativnom metodom, prilikom ega je mogu e odrediti kvantitativnu TOF vrednost miši a na stopalu i šaci u istom vremenu.

U više studija je prikazano da *m.flexor hallucis brevis* ima zna no duži po etak dejstva i kra i oporavak od dejstva NMB u odnosu na pojedine miši e na šaci. Morfološke razlike izme u razli itih miši a mogu biti odgovorne za ispoljavanje razlike u vremenu oporavka od NMB. Ukoliko miši sadrži više tip-2 vlakana koja su otpornija na ne-depolarišu e NMB, period oporavka e biti kra i u pore enju sa miši ima koji sadrže više tip-1 vlakana koja su senzitivnija na dejstvo NMB agensa. Utvr eno je da *m.adductor pollicis* i *m. flexor hallucis brevis* imaju razli ite periode oporavka od NMB aplikacije, što je u vezi sa ve im prisustvom tip-1 vlakana kod *m.adductor pollicis*. *M. flexor hallucis* sadži više tip-2 miši nih vlakana koja pokazuju ve u otpornost na prisustvo NMB u odnosu na *m.adductor pollicis* koji sadrži više tip-1 miši nih vlakana (117, 131). U studiji objavljenoj u Japanu 1999. godine analiziran je oporavak od prisustva neuromiši ne blokade izme u *m. gastrocnemius* i *m. abductor digiti minimi* nakon aplikacije istih doza vekuronijuma. Rezultati su ukazali na brži oporavak od prisustva neuromiši ne blokade *m.gastrocnemius* u odnosu na *m.abductor digiti minimi*, a kao razlog je navedeno ve e prisustvo tip-2 miši nih vlakana u odnosu na *m.abductor digiti minimi* (131). Autori *Engbek i Roed* su demonstrirali da je senzitivnost *m.adductor pollicis* i *m. abductor digiti minimi* na pankuronijum sli na (131). *Donati* i saradnici su prikazali u svom istraživanju da dijafragma, *m. orbicularis oculi* i *m.adductor pollicis* imaju isti intenzitet blokade nakon aplikacije istih doza vekuronijuma , me utim period oporavka je znatno duži kod *m.adductor pollicisa* u odnosu na pore ena dva miši a (132). *Debaene* i saradnici su u svom istraživanju opisali kra e trajanje oporavka od neuromiši ne blokade miši a larinksa u odnosu na *m.adductor pollicis* nakon aplikacije rapakuronijuma. Kao mogu i razlog navedeno

je ve e prisustvo Ach receptora kod miši a larinksa u odnosu na manje prisustvo receptora kod miši nih vlakana *m.adductor pollicisa* (133).

U studiji obavljenoj u Japanu 1996. godine, pore en je oporavak od neuromiši ne blokade *m. interosseus dorsalis primus* i *m. adductor pollicis-a*. U studiji je korištena akcelografijska metoda, a oporavak je pra en nakon aplikacije vekuronijuma u toku hirurške intervencije. Navedeno je da *m. interosseus dorsalis primus* sadrži više tip-2 miši nih vlakana od *m. adductor pollicis* koja su otpornija na dejstvo ne-depolarišu ih NMB u odnosu na tip-1 miši na vlakna.

U prethodnim studijama je pore enjem prikazano da postoje izuzetno male razlike u senzitivnosti navedenih miši a nakon aplikacije ne-depolarišu ih NMB. Vreme ponovne pojave prve miši ne kontrakcije nakon aplikacije istih doza NMB je bilo kra e kod *m. interosseus dorsalis primus* u odnosu na *m.adductor pollicis*. Tako e je uo eno da je broj miši nih kontrakcija u toku perioda oporavka bio ve i kod *m. interosseus dorsalis primus*. Vreme povratka, druge, tre e i etvrte miši ne kontrakcije je bilo kra e kod *m. interosseus dorsalis primus*. Uo en je kra i period oporavka nakon aplikacije NMB kod *m. interosseus dorsalis primus* u odnosu na *m. adductor pollicis*. Kao razlog tome navedeno je prisustvo ve e koli ine tip-2 miši nih vlakana kod *m. interosseus dorsalis primus*, koja su otpornija na ne-depolarišu e NMB (132).

U ovom istraživanju je dokazano da *m.abductor hallucis* ima kra i period oporavka u pore enju sa *m. interosseus dorsalis primus*, obzirom da su kod svih grupa bolesnika vrednosti TOF odnosa (T4-T1 kontrakcije) niže kod *m.abductor hallucis-a*. Iz tog razloga neophodno je ustanoviti za koje je miši e neophodno vršiti TOF monitoring u klini koj praksi i za koju svrhu, u zavisnosti od specifi ne hirurške intervencije. Obzirom da je utvr eno da postojanje kvantitativnih TOF razlika izme u miši a na stopalu i šaci, neophodna je upotreba kvantitativnog TOF monitoringa, naro ito na miši ima donjih ekstremiteta, neposredno pre neurofiziološkog testa pedikularnih zavrtnja. U brojnim studijama je definisano da ukoliko u toku hirurške intervencije postoji parcijalna neuromiši na blokada, prisustvo manje od 80% blokiranih Ach receptora je neophodno za dobijanje pouzdanog neurofiziološkog testa pedikularnog zavrtnja (132).

Procena prisustva neuromiši ne blokade vizuelnom TOF metodom

Miši i na kojima se naj češće u kliničkoj praksi prati stepen neuromiši ne blokade su mišići i tenara na šaci, čija se kontrakcija prati nakon stimulacije ulnarnog nerva. Razlozi za njihovu rutinsku upotrebu su jednostavan pristup i postavljanje elektroda i mogućnost pribavljanja dovoljno podataka o stepenu relaksacije mišića, koja se odnosi na mišiće u području gornjih disajnih puteva, neophodnih za endotrahealnu intubaciju (115).

Prilikom subjektivnog TOF testa broj posmatranih mišićnih kontrakcija definiše stepen neuromiši ne blokade. Procenat blokiranih Ach receptora se određuje na osnovu broja prisustva kontrakcija, u odnosu na potpunu prisutnost četiri kontrakcije (0/4 je 90-98%, 1/4 je 85-90%, 2/4 je 80-85%, 3/4 je 75-80% i 4/4 je 75% i manje). Posmatranjem amplitude prve mišićne kontrakcije - T1 takođe može da se determiniše procenat blokiranih Ach receptora. Kvantitativnom TOF metodom se precizno može odrediti i izraziti odnos različitih kontrakcija. Ukoliko je amplituda T1 mišićne kontrakcije nakon aplikacije NMB iznosi 80-90% od kompletne T1 amplitude (kada nije dat NMB), to odgovara prisustvu sve četiri mišićne kontrakcije T1, T2, T3 i T4 i TOF odnos T4/T1 je tada manji od 0.70 (113,115).

Klinički korisna neuromiši ne blokada je prisutna kada je 95% svih receptora blokirano, i nema prisutnih mišićnih kontrakcija (115). Nakon aplikacije NMB dolazi do redukcije u snazi mišićne kontrakcije, i to prvo T4 kontrakcije, zatim T3 mišićne kontrakcije, T2 i konačno T1. Ukoliko se apliciraju lekovi za reverziju od prisustva neuromiši ne blokade, snaga mišićne kontrakcije se povećava prvo na T1 odgovoru, da bi na kraju dejstvo obuhvatilo povećanje ostalih mišićnih kontrakcija i na kraju T4 mišićne kontrakcije. Poređenjem T4 i T1 mišićne kontrakcije moguće je pratiti oporavak od neuromiši ne blokade, poređenjem T4/T1 odnosa (T4/T1 ratio). Takođe moguće je i poređenje T4, T3 i T2 kontrakcije sa procentualnim opadanjem T1 mišićne kontrakcije, te se može definisati procentualno opadanje T1 mišićne kontrakcije kada su ostale kontrakcije odsutne. Tako je moguće odsustvo T4 mišićne kontrakcije, kada je snaga T1 mišićne kontrakcije smanjena za 75%. Pri odsustvu T3 mišićne kontrakcije, otprilike 80-85% T1 mišićne kontrakcije je smanjeno, dok je pri odsustvu T2 mišićne kontrakcije, T1 odgovor smanjen za oko 90%. Prilikom supresije T2, T3 i T4 kontrakcija za 90%, na TOF testu je prisutna samo jedna mišićna kontrakcija (134).

Procena neuromiši ne blokade prilikom pojave rezidualnog bloka i mogućnost eliminacije pojave rezidualnog bloka u kliničkoj praksi

Male doze neuromiši i blokatora imaju uticaj na funkciju gornjih disajnih puteva. *Isono* i saradnici su 1991. godine u svojoj studiji prikazali da i najmanje doze NMB utiču na funkciju gutanja i mezofaringelani pritisak (123). U cilju postizanja adekvatne zaštite disajnih puteva neophodan je TOF odnos veći od 0.90 (117).

Ukoliko je prisutna rezidualna mišićna blokada, TOF odnos (T4-T1 kontrakcija) je tada manji od 0.70, ova vrednost se smatra pragom za klinički značajno definisanje prisustva odnosno odsustva rezidualnog bloka. Neki autori smatraju preporučenu vrednost T4-T1 odnosa koja definiše prag oporavka od neuromiši ne blokade 0.74. Najnoviji rezultati istraživanja pokazuju da je optimalni prag u kliničkoj praksi za postizanje neuromiši ne blokade bezbedne za ekstubaciju bolesnika 0.90 i više. Ukoliko je TOF odnos manji od 0.90 tada postoji veća verovatnoća pojave faringealne disfunkcije i povećan rizik od aspiracije nakon hirurške intervencije (123). *Berg* i saradnici su prikazali da ukoliko je prisutan TOF odnos 0.70 postoji značajan rizik pojave postoperativne pulmonalne komplikacije nakon različitih hirurških intervencija (117).

Bolesnici sa adekvatnim oporavkom od neuromiši ne blokade su u mogućnosti da dišu normalno, gutaju, kašlju, smeju se i pričaju. Kod nekih bolesnika i kada je TOF odnos veći od 0.90 mišićna slabost može biti prisutna. Različite studije opisuju varijacije od 2% čak do 64% u slučaju nepotpunog oporavka od neuromiši ne blokade. Prisustvo neuromiši ne blokade može prouzrokovati neprijatan osećaj mišićne slabosti kod bolesnika, otežan govor, nemogućnost kretanja i sedenja bez pomoći i diplopiju (123).

Stilen i saradnici su u studiji obavljenoj 2012. godine prikazali da je prilikom upotrebe subjektivne metode TOF pojedinih mišića i oka, u poređenju sa TOF obavljenim na *m.adductor pollicis*, verovatnoća pojave postoperativne rezidualne blokade mnogo manja ukoliko se prati TOF test na *m.adductor pollicis* (128). Incidencija pojave rezidualne paralize prilikom TOF monitoringa pojedinih mišića i oka je 52% u odnosu na *m.adductor pollicis* kod koga je iznosila 22%. Povećana incidencija rezidualne blokade u studiji je definisana činjenicom da je

prilikom subjektivne procene kontrakcija stimulacijom n. facialis-a (u cilju pra enja kontrakcije m. orbicularis oculi), u pra enju kontrakcija su doprineli i ostali okolni miši i. Tako e, prilikom subjektivne procene uo ena kontrakcija *m. corrugator supercilii*, obzirom da je ovaj miši otporniji na prisustvo NMB, u odnosu na *m. orbicularis oculi* ije odsustvo kontrakcije je u pojedinim slu ajevima bilo mogu e jer je senzitivniji na dejstvo NMB (128).

Naguib i saradnici su u istraživanju 2007. godine objavili da je jedan od najzna ajnijih faktora koji doprinose pojavi postoperativnog rezidualnog bloka odsustvo upotrebe objektivne odnosno kvantitativne metode u klini koj praksi, obzirom da je subjektivna evaluacija miši nih kontrakcija nepouzdana (119).

U studiji obavljenoj na Harvardu 2012. godine je ispitivan uticaj neuromiši nih blokatora srednjeg dejstva na razvoj postoperativnih respiratornih komplikacija na uzorku od 18579 hirurških bolesnika. Tada je zaklju eno je da postoji pove an rizik od pojave respiratornih komplikacija nakon upotrebe neuromiši nih blokatora srednjeg dejstva iako se do smatra da je pove an rizik postoji samo nakon aplikacije NMB dugog dejstva (135).

Murphy i saradnici su analizirali prisustvo i potencijalne komplikacije od nepotpunog oporavka od neuromiši ne blokade kod 70 bolesnika (136). Bolesnicima je dat rokuronijum - bromid ili pankuronijum, a pri kraju operacije jednaka koli ina neostigmina u cilju reverzije blokade. U postoperativnom periodu su pra eni TOF odnosi kod obe grupe bolesnika. U grupi kojoj je dat pankuronijum TOF odnos je bio manji od 0.70 kod 40% bolesnika, dok je kod bolesnika kojima je apliciran rokuronijum-bromid isti TOF odnos bio prisutan kod 6% bolesnika. Kao posledica prisustva rezidualnog bloka u prvih 30 minuta merena hipoksemija je bila dva puta es a kod grupe kojoj je dat pankuronijum u odnosu na grupu koja je dobila rokuronijum-bromid (136).

Neki od faktora koji mogu da uti u na period pojave T1 miši ne kontrakcije su starost bolesnika, razli ite vrste anestezije kao i vrsta upotrebljenih NMB. *Baykara* i saradnici su 2003. godine ispitivali pojavu T1, T2, T3 i T4 miši ne kontrakcije nakon aplikacije iste doze rocuronium-bromid kod bolesnika razli itog pola. Pore enje je vršeno u toku ortopedske hirurgije 60 bolesnika od kojih 30 ženskog pola i 30 muškog pola. Za analizu TOF kontrakcija korišten je TOF Watch[®] odnosno akcelerometrijska TOF metoda. Sve merene miši ne kontrakcije T1, T2, T3 i T4 su se nakon TOF stimulacije ranije javile kod bolesnika

muškog pola u odnosu na ženski pol. Intervali pojave T1 i T2 kontrakcije se nisu značajno razlikovali kod osoba različitog pola dok se utvrđena značajna razlika u pojavi T3 i T4 mišićne kontrakcije, odnosno duži period nakon pojave T3 i T4 kontrakcije je utvrđen kod bolesnika ženskog pola (137).

Razlog za postojanje razlika u oporavku od NMB kod bolesnika različitog pola su kompozicija tela, distribucionni volumen i plazma koncentracija. Muškarci imaju veći i procenat mišićne mase i manji procenat telesnih masti u odnosu na žene. Distribucionni volumen (ml/kg) je takođe manji kod žena. Manja doza mišićnog relaksansa je neophodna kada su mišićna masa i distribucionni volumen manji. Prisustvo telesnih masti takođe doprinosi dužem oporavku od NMB (137).

Autor *Xue* i saradnici su utvrdili da je oporavak od neuromišićne blokade nakon aplikacije rokuronijum-bromida duži kod bolesnika ženskog pola u odnosu na bolesnike muškog pola. U istraživanju je utvrđeno da su osobe ženskog pola 30% senzitivnije na dejstvo NMB u odnosu na osobe muškog pola (138).

Autor *Baykara* i saradnici su 2002. godine utvrdili da je interval pojave T1 mišićne kontrakcije nakon aplikacije istih doza rokuronijum-bromida značajno duži kod odraslih bolesnika (18-60 godina) u odnosu na decu (2-5 godine), (139).

Na kraju operacije, ukoliko je neuromišićna blokada prisutna i broj TOF kontrakcija manji od 4, postoji indikacija za upotrebu antagonista rezidualnog bloka. Autor *Debaene* i saradnici su u studiji koja je uključila 238 bolesnika nakon aplikacije vekuronijuma i rokuronijum-bromida analizirali prisustvo rezidualnog bloka 2 sata nakon aplikacije, te prikazali da je kod 10% bolesnika TOF odnos još bio manji od 0.70, a kod 30% 0.90, tj. postojala je rezidualna NMB (140).

U kliničkoj praksi je nekada usled brojnih razloga neophodna ponovna operacija bolesnika u toku postoperativnog oporavka. Ukoliko je u prvoj hirurškoj intervenciji bolesnicima apliciran neuromišićni blokator, a nakon toga radi prevencije pojave rezidualnog neuromišićnog bloka izvršena reverzija korišćenjem -ciklodekstrina, ponovno upotreba NMB u sledećih 24 h nije preporučljiva. Ukoliko je ipak neophodno bolesniku dati NMB radi ponovne intubacije, neophodno je voditi računa da doze ponovno upotrebljenog NMB mogu biti nepouzdan indikator neuromišićne blokade uzimajući u obzir činjenicu da -ciklodekstrin još može biti

aktivan. Tada su neophodne veće doze NMB za postizanje poželjne neuromiši ne blokade. Upotreba TOF testa u ovim slučajevima može da bude korisna jer se pouzdanije može proceniti stepen relaksacije mišića (141).

Reverzija od neuromiši ne blokade je uspešna ukoliko je na TOF testu prisutno 3 ili više mišićnih kontrakcija. Inicijalno vrednost praga za uspešnu reverziju definisana je kada je T4/T1 odnos 0.70, da bi najnoviji stavovi definisali prag uspešne reverzije pri vrednosti TOF odnosa od 0.90 (134).

Paul i saradnici su 2009. godine demonstrirali efekte različitih stepena prisustva neuromiši ne blokade na brzinu oporavka reverzijom izazvanom primenom α -ciklodekstrina. Reverzija neuromiši ne blokade je vršena pri prisustvu 1, 2, 3 i 0 mišićnih kontrakcija aplikacijom istih doza α -ciklodekstrina. Nisu utvrdili značajne razlike u efektu reverzije α -ciklodekstrinom između različitih grupa, i kod 80% bolesnika je TOF odnos postignut već nakon 15 minuta. Upotreba lekova za reverziju NMB je korisna i neophodna u kliničkoj praksi (142).

Upotreba inhibitor acetilholinesteraze kao što je neostigmin koji je često u upotrebi za reverziju nedepolarizujuće neuromiši ne blokade nosi rizik pojave neželjenih efekata kao što je bradikardija, hipotenzija, bronhokonstrikcija, hipersalivacija, mučnina i povraćanje (143). Ukoliko su četiri TOF trzaja prisutna, upotreba neostigmina u cilju reverzije od prisustva neuromiši ne blokade nije preporučljiva zbog mogućnosti smanjenja aktivnosti gornjih disajnih puteva i tidalovog volumena (11).

U jednoj meta-analizi je prikazano da je incidencija rezidualnog neuromiši ne blokade i do tri puta veća ukoliko su aplikovani NMB dugog dejstva, u odnosu na incidenciju nakon aplikacije NMB srednjeg dejstva. Nasuprot tome, autor *Brull* u svojoj studiji navodi činjenicu da incidencija pojave rezidualnog blokade nakon upotrebe NMB srednjeg dejstva nije smanjena u praksi značajno iz razloga što se često koriste više doza 3-4 puta u toku hirurške intervencije kako bi se postigla odgovarajuća relaksacija. Time se produžava dejstvo srednje delujućih NMB od 50-300% u poređenju sa aplikacijom samo jedne ili dve doze. U cilju izbegavanja rezidualne NMB neophodno je voditi računa o adekvatnom doziranju koje se razlikuje kod različitih hirurških intervencija i bolesnika. U ovoj situaciji rutinski testovi za procenu mišićnih funkcija bolesnika takođe mogu biti nepouzdana u odnosu na podatke dobijene kvantitativnom TOF metodom (11).

Pore enje efikasnosti procene prisustva neuromiši ne blokade kvantitativnom TOF metodom i vizuelnom TOF metodom

Subjektivnu evaluaciju u monitoringu neuromiši ne blokade ine vizuelna i taktilna interpretacija. Obe metode su još uvek u širokoj upotrebi u klini koj praksi i predstavljaju zlatni standard. Miši i na šaci se naj eš e koriste u anesteziološkoj praksi, a jedan od naj eš e upotrebljivanih je *m.adductor pollicis*. U pojedinim istraživanjima je opisano da je mogu nost procene ukoliko je T4/T1 odnos 0.70 do 0.90 ograni en subjektivnim metodama (117).

Najbolja metoda koja se može upotrebiti u proceni prisustva neuromiši ne blokade je zapravo ona metoda koja može da odredi ja inu miši ne kontrakcije, koja je u korelaciji sa stepenom miši ne relaksacije. EMG se zasniva na pra enju akcionog potencijala nakon stimulacije motornog nerva i mogu nost za pouzdanu determinaciju stepena neuromiši ne blokade na taj na in je znatno bolja u odnosu na druge TOF metode (117). EMG odgovor se može odrediti merenjem amplitude signala, pri emu se može dobiti i numerika vrednost. Jedna od mogu ih nedostataka upotrebe EMG metode u TOF testu je interferencija sa drugim elektri nim ure ajima, kao što je elektro-kauter, i otežana upotreba kod manjih miši a (11). Kako bi se spre ila neadekvatna stimulacija nerva, neophodno je otpor izme u tkiva i elektrode svesti na minimum, odnosno ne više od 2.5-3 k . Ukoliko je otpor ve i od navedenih vrednosti supramaksimalna stimulacija postaje submaksimalna stimulacija. Smanjenje otpora kože je mogu e koriš enjem alkohola i iš enjem kože a nakon toga upotrebom gelova (144).

Teoretski ova metoda je upotrebljiva kod svih superficijalnih miši a, u klini koj praksi može se lako koristiti na *m.adductor pollicis* ili *m. interosseus dorsalis primus*. Za EMG monitoring prisustva neuromiši ne blokade može se koristiti pozicioniranje elektroda u podru ju tenara i hipotenara, ali pra enje u podru ju hipotenara može pokazati manje relevantan rezultat u odnosu na pra enje na *m.adductor pollicis* (145).

Aplikacijom kvantitativne metode na *m. interosseus dorsalis primus* mogu e je uporediti pouzdanost procene neuromiši ne blokade sa drugim subjektivnim TOF metodama koje se rutinski koriste u klini koj praksi. Subjektivnim metodama se vrši procena broja miši nih kontrakcija vizuelno te se nakon procene definiše procenat blokiranih receptora (146).

Objektivnom kvantitativnom TOF metodom moguće je odrediti numeričku vrednost za svaku mišićnu kontrakciju. Taktilna evaluacija je u manjoj meri, ali ne značajno, osetljivija u detekciji prisustva rezidualnog bloka u odnosu na vizuelnu (11).

U toku oporavka od neuromišićne blokade poznato je da se javlja razlika između T1 i T4 kontrakcije. Jedan od faktora koji utiču na TOF odnos (T4/T1) je doza NMB, dok je drugi faktor proteklo vreme od aplikacije NMB do TOF testa. Podelom ispitanika u ovom istraživanju na različite grupe u odnosu na pad vrednosti T4 mišićne kontrakcije (T4-T1 odnos) određene su doze i proteklo vreme od doziranja NMB za svaku grupu, čime je utvrđen uticaj oba faktora na T4/T1 odnos. U slučajevima kada je postojao pad jačine T4 u odnosu na T1 kontrakciju, a vizuelnom metodom nije detektovan i evaluiran, to definiše prisustvo nedostatka u vizuelnoj interpretaciji TOF testa, odnosno vizuelnog poređenja T1 i T4 kontrakcije. Obzirom da je u istraživanju utvrđeno da pad T1 kontrakcije u odnosu na T4 kod pojedinih bolesnika varira od 5-90%, može se zaključiti da je vizuelna detekcija kod nižih procentualnih vrednosti pada T4 kontrakcije mnogo komplikovanija u odnosu na mogućnost detekcije kod veće procentualne razlike. Takođe, kao moguć i nedostatak subjektivne metode neophodno je navesti postojanje još jednog faktora, odnosno iskustvo osobe koja vrši vizuelnu evaluaciju. U jednom istraživanju samo 37% anesteziologa je bilo u mogućnosti da detektuje prisustvo rezidualne neuromišićne blokade vizuelno, u odnosu na 57% koji su detektovali manuelno, taktilno. U oba slučaja se vizuelna interpretacija na ščaci pokazala kao pouzdanija. Osobe sa iskustvom su u 20% slučajeva bile u mogućnosti da vizuelno detektuju razliku između T1 i T4 mišićne kontrakcije kada je T4/T1 odnos iznosio 0.50 do 0.70 (11).

U istraživanju su upotrebljene dve vrste neuromišićnih blokatora, rokuronijum-bromid i cisatracurijum. Svakom bolesniku aplikovan je samo jedan od navedenih NMB, čime je izbegnuta interakcija dva različita NMB u smislu povećanja neuromišićnog bloka. *Breslin* i saradnici su u studiji 2004. godine analizirali interakciju cisatracurijuma i rokuronijum-bromida kod 60 bolesnika. Bolesnicima je nakon prvobitne aplikacije jednog, nakon određenog vremena apliciran i drugi lek, a nakon toga pronađeno prisustvo neuromišićne blokade. Sinergističko dejstvo dva NMB je prouzrokovalo intenzivniju neuromišićnu blokadu i trajanje dejstva je bilo duže kod grupe bolesnika kojima su aplicirana dva različita NMB. Jedan od razloga koji utiče na duže prisustvo neuromišićne blokade je razlika u eliminaciji

kod dva navedena leka, bilo putem bubrega i jetre za rokuronijum-bromid odnosno Hofmanova degradacija za cisatrakurijum (147).

Kod odre enih bolesnika nije aplikovan NMB, pa je o ekivano je prisustvo sve etiri kontrakcije, kod nekolicine tih bolesnika je kvantitativnom metodom utvr en pad T4 u odnosu na T1 kontrakciju. Razlog za to nije ustanovljen, jer nisu pra eni mogu i uzroci relaksacije, kao što su upotreba antibiotika, povrede nerava i prisustvo ostalih oboljenja. U ovim slu ajevima se ne može pouzdano tako e re i koja je metoda senzitivnija i objektivnija. Neki antibiotici (Klindamicin), magnezijum, blokatori Ca kanala, kortikosteroidi, diuretici, karbamazepin, furosemid, anti aritmici, acidoza, hipotermija mogu da pove aju relaksaciju miši a. Antiepileptici mogu da uti u na stepen neuromiši ne blokade. Tako e, periferne neuropatije, *miastenija gravis*, *Bellova* paraliza i prethodne povrede nerava mogu uticati na rezultate TOF testa (115,116).

Pojedini faktori koji imaju uticaj na stepen miši ne relaksacije kao što su promena telesne temperature i uticaj isparljivih anestetika nisu analizirani. Procenat upotrebljenih isparljivih anestetika sevofluran i desfluran je u proseku iznosio 1-1.3%, i nije uticao na prisustvo neuromiši ne blokade, što je i opisano u razli itim studijama ime je dokazano da uticaj na relaksaciju nije statisti ki zna ajan. Svi isparljivi anestetici imaju uticaj na farmakodinamiku ne-depolarišu ih NMB, uticaj desfluran i sevofluran nije statisti ki zna ajan (148,149). Inhalatorni anestetici pove avaju incidenciju postoperativne rezidualne neuromiši ne blokade. Uticaj ovih anestetika produžava dejstvo NMB a tako e i oporavak od neuromiši ne blokade. Rezidualne koncentracije inhalatornih anestetika u kombinaciji sa rezidualnim prisustvom rokuronijum-bromida imaju uticaj poja avaju i intenzitet neuromiši ne blokade (150).

Stout i saradnici su u studiji 2006. godine u kojoj je izvršeno pore enje uticaja desflurana na aktivnost trajanja dejstva rokuronijum-bromida utvrdili da desfluran zna ajno odlaže po etak dejstva rokuronijum-bromida, ali nema uticaj na trajanje dejstva i period oporavka nakon doziranja (151). U sli noj studiji 1998. godine autor *Wulf* i saradnici su prikazali da interakcija rokuronijum-bromida sa desfluranom i sevofluranom uti e na intenzitet neuromiši ne blokade, ali nema uticaj na trajanje dejstva i period oporavka od blokade (152). Vreme spontanog oporavka od neuromiši ne blokade može biti u manjoj meri, ali ne zna ajno, odloženo upotrebom inhalatornih anestetika (153).

Telesna temperatura bolesnika nije praćena u toku istraživanja, ali je rutinski održavana kao nepromenljiva temperatura i bila je pod kontrolom anesteziologa. Smanjenje temperature može imati uticaj na farmakokinetiku NMB i uzrokovati povećanje stepena neuromišne blokade. Heier i saradnici su prikazali da smanjenje temperature tela od 2.5 °C može izazvati povećanje neuromišne blokade 45-50% pri kontinuiranoj aplikaciji vekuronijuma, usled uticaja na njegovu farmakokinetiku. Ukoliko se telesna temperatura smanjuje, promene u farmakokinetici mogu povećati koncentraciju vekuronijuma u plazmi i do 20% što može uticati na povećanje stepena neuromišne blokade (116). U jednoj studiji je prikazano da lokalno zagrevanje šake ne može sprečiti uticaj smanjenja celokupne telesne temperature na pad vrednosti T4 kontrakcije u odnosu na T1 mišnu kontrakciju (116).

EMG metoda se retko koristi u kliničkoj praksi jer je neophodna instalacija više elektroda u odnosu na vizuelnu metodu i zahteva upotrebu opreme pomoću koje je moguće pratiti EMG (11). Ukoliko ne postoji mogućnost za upotrebu kvantitativnog TOF uređaja, u protokolu intraoperativnog neurofiziološkog monitoringa kvantitativna EMG metoda TOF monitoringa se može koristiti.

Uzimajući u obzir činjenicu da se oporavak od neuromišne blokade kod mišića različite regije može razlikovati, kod obe metode (vizuelni TOF i kvantitativni TOF na šaci) koje su poređene u istraživanju upotrebljeni su mišići iste regije, odnosno šake. U anesteziološkoj proceni nakon stimulacije ulnarnog nerva praćena je kontrakcija *m.adductor pollicis*. Oporavak navedenog mišića i mišića u području gornjih disajnih puteva je manje više simultano (145).

U toku perioda oporavka od neuromišne blokade odnos T1 i T4 mišne kontrakcije može da varira zavisno od doze NMB i proteklog vremenskog perioda od doziranja do TOF testa. Vizuelna interpretacija nije mogućnost da precizno odredi razlike između T1 i T4 kontrakcije. Za detekciju rezidualne mišne blokade (manje od 70% blokiranih receptora) neophodna je upotreba senzitivne metode (120). U studiji u kojoj je u evaluaciji mišnih kontrakcija, upoređivana vizuelna metoda i EMG metoda (za EMG upotrebljen EKG monitor), uočeno je da EMG metoda pruža pouzdanije informacije o mišnim kontrakcijama od vizuelne TOF interpretacije (126).

VII ZAKLJUČCI

1. Kvantitativna TOF metoda je preciznija i pouzdanija, senzitivnija i specifičnija metoda u proceni postignutog stepena neuromišićne blokade i dinamike oporavka mišića a od nje, u odnosu na subjektivnu, vizuelnu TOF metodu i omogućuje da se detektuje i veoma nizak stepen neuromišićne blokade;
2. Kvantitativnom TOF metodom utvrđeno je da je period oporavka od neuromišićne blokade kraći kod *m. abductor hallucis* u odnosu na *m. interosseus dorsalis primus*, a T1-T4 odnos, tj. razlika između prve i četvrte mišićne kontrakcije na TOF testu ima manje vrednosti na stopalu, u odnosu na šaku;
3. U toku hirurške procedure fuzije lumbalnog dela kičmenog stuba neophodno je primeniti neurofiziološki EMG test za proveru pravilnosti plasiranih pedikularnih zavrtnja, što je moguće pouzdano obaviti samo u odsustvu neuromišićne blokade. Neophodno odsustvo neuromišićne blokade se precizno može detektovati primenom kvantitativnog TOF testa; Na taj način se može izbегi dobijanje lažno negativnih rezultata;
4. Monitoringom neuromišićne blokade kvantitativnom TOF metodom moguće je smanjiti incidenciju nastanka postoperativnih komplikacija, nastalih usled prisustva rezidualne neuromišićne blokade koja se vizuelnom subjektivnom metodom ne može precizno detektovati;

5. Kvantitativni TOF test pruža precizne podatke o stepenu neuromišićne blokade određene regije tela na kojoj se vrši hirurška procedura te zbog toga u okviru protokola za primenu intraoperativnog monitoringa u ortopedskoj hirurgiji koji mnogostuba predstavlja klinički opravdanu i neophodnu metodu, koja obezbeđuje prevenciju nastanka hirurških i anestezioloških komplikacija.

LITERATURA:

1. Katz RL. Comparison of electrical and mechanical recording of spontaneous and evoked muscle activity. *Anesthesiology*, 1965; 26:206-11.
2. Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assesment of residual antidepolarizing block (part II). *British Journal of Anaesthesia*, 1971; 43:478-85.
3. Ali HH, Utting JE, Gray TC. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 1970; 42:967-78.
4. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, Ording H, Engbaek J at al. Postetatanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1981; 55:458-61.
5. Muchhal KK, Viby-Mogensen J, Fernando PU, Tamilarsan A, Bonsu AK at al. Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using posttetanic count (PTC). *Anesthesiology*, 1987; 66:846-9.
6. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*, 1989; 62:274-8.
7. Ueda N, Viby-Mogensen J, Engbaek J, et al. New stimulation pattern for manual evaluation of neuromuscular transmission - double burst stimulation (DBS). *Masui*, 1988; 37:716-21.
8. Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train of four monitoring and residual curarization. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1995; 42:711-5.
9. Padmaja D, Mantha S. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2002; 46(4):279-288.
10. Viby-Mogensen J: Monitoring of neuromuscular block. In Swen J, et al (eds): *New Developments in Neuromuscular Relaxant Drugs*. Leiden, Boerhave Committee for Postgraduate Medical Education, 1984, p 71.

11. Brull S. J, Murphy G.S. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. *Anaesthesia Analgesia*, 2010; 111(1): 129-140.
12. Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1995; 39:797-801.
13. Gatke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 2002; 46:207-13.
14. Motamed C, Kirov K, Combes X, Duvaldestin P. Comparison between the Datex Ohmeda M-NMT module and a force displacement transducer for monitoring neuromuscular blockade. *European Journal of Anesthesia*, 2003; 20:467-9.
15. Hemmerling TM, Donati F. The M-NMT mechanosensor can not be considered as a reliable clinical neuromuscular monitor in daily anesthesia practice. *Anesthesia Analgesia*, 2002; 95:1826-7.
16. Hemmerling TM, Donati F, Beaulien P, Babin D. Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *British Journal of Anesthesia*, 2002; 88:389-93.
17. Frangioni JV, Kwan - Gett TS, Dobrunz LE, Mc Mahon TA. The mechanism of low frequency sound production in muscle. *Biophys Journal*, 1987; 51:775-83.
18. Trager G, Michaud G, Dechamps S, Hemmerling TM. Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2006; 53:130-5.
19. Sevarese J, Caldwell J, Lein C, Miller R. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. Miller R. (ed), *Anesthesiology: 5th*; Churchill Livingstone, 2000; 414.
20. Kvolik S. Neuromiši ni relaksanti i njihovi antagonisti. *Klini ka Anesteziologija, Juki i sar.* (ed). Medicinska naklada, 2005; 106-7.
21. Sharpe M. The use of muscle relaxant in the intensive unit. *Canadian Journal of Anesthesia*, 1992; 39(9): 949-62.

22. Collins L, Premetice J, Vaghadia H. Tracheal intubation of outpatients with and without muscle relaxants. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2000; 47(3):427-32.
23. Smith I. Anesthesia for laparoscopy with emphasis on outpatient laparoscopy. *Anesthesiology Clin North America*, 2001; 19(1):21-41.
24. Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millenium: current practice, future trends-comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Anesthesia Analgesia*, 2000; 90:S2-6.
25. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block agents of intermediate, short, and ultrashort duration. *Anesthesiology*, 1999; 90:425.
26. Gammu G, De Beardemaeker L, de Blauwen N, de Mey JC. Postoperative residual curarisation with cisatracurium and rocuronium infusions. *European Journal of Anesthesia*, 2002; 19:129-34.
27. Maybauer DM, Goldner G, Blobner M, Puhlinger F, Hofmockel R. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administration of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia*, 2007; 62:12-7.
28. Cook DR. Can succinylcholine be abandoned? *Anesthesia Analgesia*, 2000; 99:24-8.
29. Robertson EN, Driessen JJ, Vogt M. Pharmacodynamics of rocuronium 0.3mg/kg in adult patients with and without renal failure.. *European Journal of Anesthesia*, 2005; 22:929-32.
30. Bowman WC. Neuromuscular block. *British Journal of Pharmacology*, 2006; 147(1):277-86.
31. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clinical Pharmacokinetics*, 1996; 31(3):174-183.
32. David W, Roehr C, Leatherman L. EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids, and paralytics: clinical and electrophysiologic correlation. *Electromyogr. Clinical Neurophysiology*, 1998; 38:371-6.
33. Hemmerling TM, Schettler J, Schwilden H. Desflurane reduces the effective therapeutic infusion rate (ETI) of cisatracurium more than isoflurane, sevoflurane, of propofol. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2001; 48:532.

34. Kopman AF, Chin WA, Moe J, Malik R. The effect of nitrous-oxide on the dose response relationship of rocuronium. *Anesthesia Analgesia*, 2005; 100:1343.
35. Suzuki T, Mizutani H, Ishikawa K, Myake E, Saeki S et al. Epidurally administered mepivacaine delays recovery of train-of-four ratio from vecuronium induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*, 2007; 99:721.
36. Ferres CJ, Mirakhur RK, Pandit SK, Clarke RS, Gibson FM. Dose response studies with pancuronium vecuronium and their combination. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984; 18:947.
37. Kim KS, Chun YS, Chon SU, Suh JK. Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia*, 1998; 53:872.
38. Johnson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC et al. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology*, 2006; 104:724.
39. Szalados JE, Donati F, Bevan DR et al. Effect of d-tubocurarine pretreatment on succinylcholine twitch augmentation and neuromuscular blockade. *Anesthesia Analgesia*, 1990; 71:55.
40. Sokoll MD, Gergis SD. Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology*, 1981; 55:148.
41. Loan PB, Connolly FM, Mirakhur RK, Kumar N, Farling P. Neuromuscular effects of rocuronium in patients receiving beta adrenoreceptor blocking, calcium entry blocking and anticonvulsant drugs. *British Journal of Anaesthesia*, 1997; 78: 90.
42. Szmuk P, Ezri T, Chelly J, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesthesia Analgesia*, 2000; 90: 1217.
43. Gopalakrishna MD, Krishna HM, Shenoy UK. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium. *British Journal of Anaesthesia*, 2007; 99:191.

44. Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anesthesia. *Anesthesia*, 2006; 61:1058.
45. Stacey MR, Barclay K, Asai T, Vaughan RS. Effects of magnesium sulphate on suxamethonium induced complications during rapid sequence induction anaesthesia. *Anesthesia*, 1995; 50:933.
46. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four response and respiratory measurements in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 1975; 47:570-4.
47. Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HH. Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses. *Anaesthesia and Analgesia*, 1977; 56:55-8.
48. Ibebunjo C, Donati F. Sensitivities of different muscles to relaxant drugs. In: Goldhill D, Flynn P, Eds., *Bailliere's Clinical Anaesthesiology*, 8(2). Philadelphia: Bailliere Tindall, 1994, 369-94.
49. Kopman A, Yee P, Neuman G. Relationship of the train-of-four ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 1997; 86(4):765-771.
50. Eriksson L, Nilsson L, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuzlenstierna R. Videoradiographical computerized manometry in assesment of pharyngeal function in partially paralised humans. *Anesthesiology*, 1995; 83:886.
51. Pavlin E, Holle R, Shoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology*, 1989;70:381-5.
52. El Mikatti N, Wilson A, Pollard BJ, Healz TEJ. Pulmonary function and head lift during spontaneous recovery from pipecuronium neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*, 1995; 74:16-9.
53. Dupuis JY, Martin R, Tetrault JP. Clinical, electrical and mechanical corelations during recovery from neuromuscular blockade with vecuronium. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1990; 37:192-6.

54. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT. Clinical recovery and train-of-four measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology*, 1989; 71:391-5.
55. Murphy G, Szokol J, Marymont J, Franklin M, Avram M, Vender J. Residual Paralysis at the Time of Tracheal Extubation. *Anesthesia Analgesia*, 2005;100:1840-5.
56. Ansermino JM, Sanderson PM, Bevan JC, Bevan DR. Acceleromyography improves detection of residual neuromuscular blockade in children. *Can J Anaesth*, 1996;43:589-94.
57. Lunn JN, Hunter AR, Scott DB. Anesthesia-related surgical mortality. *Anaesthesia*, 1983; 38:1090-6.
58. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia*, 2007; 62:806-9.
59. Brull S, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Design, Developing and Therapy*, 2009; 3:119-129.
60. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory?. *Anesthesia Analgesia*, 2004; 98:102-6.
61. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesthesia Analgesia*, 2004; 99:1080-5.
62. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlin NL. Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing . *British Journal of Anesthesia*, 2008; 101:344-9.
63. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Junke E, Longrois D, Donati F. Dose requirements of neostigmine to antagonize low levels of atracurium-induced residual paralysis. *Anesthesiology*, 2008; 109:A1402.
64. Sprague DH. Severe bradycardia after neostigmine in a patient taking propranolol to control paroxysmal atrial tachycardia. *Anesthesiology*, 1975; 42:208-10.

65. Hazizaj A, Hatija A. Bronchospasm caused by neostigmine. *European Journal of anesthesiology*, 2006; 23:85-6.
66. Wilkins JL, Hardcastle JD, Mann CV, Kaufman L. Effects of neostigmine and atropine on motor activity of ileum, colon and rectum of anaesthetized subjects. *British Medical journal*, 1970; 1:793-4.
67. Herbstreit F, Christof Ocheterbeck C, Peters J, Eikermann M. Unwarranted administration of neostigmine increases upper airway collapsibility in humans. *Anesthesiology*, 2008; 109:A1401.
68. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*, 2008; 109:816-24.
69. Nuwer M. Overview and history. In: Nuwer M, Daube J, Manguire F, editors. Amsterdam: Elsevier; 2008. p.2-3.
70. Penfield, W and Boldrey, E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 1937; 37: 389–443.
71. Jasper HH. Electrocorticograms in man. *Electroencephalography in Clinical Neurophysiology*, 1949; 2: 16–29.
72. Marshall, C and Walker, AE. Electrocorticography. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1949; 85: 344–359.
73. Thompson, JE. *Surgery for Cerebrovascular Insufficiency (Stroke) with Special Emphasis on Carotid Endarterectomy*. Charles C Thomas, editor. Springfield, IL; 1968.p.96.
74. Sharbrough, FW, Messick, JM, Jr. and Sundt, TM, Jr. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke*, 1973; 4: 674–683.
75. Sundt, TM, Jr., Sharbrough, FW, Anderson, RE and Michenfelder, JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *Journal of Neurosurgery*, 1974; 41: 310–320.

76. Shimoji, K, Higashi, H and Kano, T. Epidural recording of spinal electrogram in man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 1971; 30: 236–239.
77. Tamaki, T, Yamashita, T, Kobayashi, H and Hirayama, H. Spinal cord monitoring. *Journal of Japanese Electroencephalography Electromyography*, 1972; 1: 196.
78. Tamaki, T, Tsuji, H, Inoue, S and Kobayashi, H. The prevention of iatrogenic spinal cord injury utilizing the evoked spinal cord potential. *Int. Orthop.*, 1981; 4:313–317.
79. Nash, CL, Schatzinger, L and Lorig, R. Intraoperative monitoring of spinal cord function during scoliosis spine surgery. *J. Bone Joint Surgery*, 1974; 56: 1765.
80. Nash, CL, Lorig, RA, Schatzinger, LA and Brown, RH. Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clinical Orthopedics*, 1977; 126: 100–105.
81. Grundy, BL. Monitoring of sensory evoked potentials during neurosurgical operations: methods and applications. *Neurosurgery*, 1982; 11: 556–575.
82. Jones, SJ, Edgar, MA and Ransford, AO. Sensory nerve conduction in the human spinal cord: epidural recordings made during scoliosis surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1982; 45: 446–451.
83. Nuwer, MR and Dawson, EC. Intraoperative evoked potential monitoring of the spinal cord: enhanced stability of cortical recordings. *Electroencephalogr. Clinical Neurophysiology*, 1984; 59: 318–327.
84. Hicks, RG, Burke, DJ and Stephen, JP. Monitoring spinal cord function during scoliosis surgery with Cotrel-Dubouset instrumentation. *Medical Journal Aust.* 1991; 154: 82–86.
85. Peeling L, Hentschel S, Fox R, Hall H, Fourney D. Intraoperative spinal cord and nerve root monitoring: a survey of Canadian spine surgeons. *Journal of Canadian chir.*,2010; 53(5):324-328.
86. Stalberg E, Andreassen S, Falck B, Lang H, Rosenfalck A et al. Quantitative analysis of individual motor unit potentials: A proposition for standardized terminology and criteria for measurement. *Journal of clinical neurophysiology*, 1986; 3:313-48.
87. Basmajian JV, DeLuca CJ. *Muscle Alive: Their functions revealed by electromyography*: 5th Edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1985; p.43.

88. Balzer J, Crammond D, Habeych M, Sciabassi R. Intraoperative EMG during spinal pedicle screw instrumentation. In: Nuwer M, Daube J, Mauguire F, editors. Amsterdam: Elsevier; 2008. p.404-22.
89. Roy-Camille R, Roy-Camille M, Demeulenaere C. Pedicle screws for spinal fixation. *Presse Med.*, 1970; 78:1447-48.
90. Harrington PR, Tullos HS. Reduction of severe spondylolisthesis in children. *South Med. Journal*, 1969; 62:1-7.
91. Steffee AD, Biscup RS, Sitkovski DJ. Segmental spine plates with pedicle screw fixation. A new internal fixation device for disorders of the lumbar and thoracolumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*, 1986; 203:45-53.
92. Ferrik MR, Kowalski JM, Simmons ED. Reliability of roentgenogram evaluation of pedicle screw position. *Spine*, 1997; 22:1249-52.
- 93 Laine T, Makitalo K, Schenzka D, Tallroth K, Poussa, Alho A. Accuracy of pedicle screw insertion: a prospective CT study in 30 low back patients. *European Journal*, 1997; 6:402-05.
94. Raynor BL, Lenke LG, Kim Y, Hanson DS, Wilson-Holden TJ, Bridwell KH, Padberg AM. Can triggered electromyography thresholds predict safe thoracic pedicle screw placement? *Spine*, 2002; 27:2030-35.
- 95 Kim Y, Lenke L, Bridwell K, Cho Y, Riew KD. Free hand pedicle screw placement in the thoracic spine. Is it safe?. *Spine*, 2004; 29:333-42.
96. Raynor BL, Lenke LG, Bridwell KH, Taylor BA, Padberg A. Correlation between low triggered electromyographic thresholds and lumbar pedicle screw malposition: Analysis of 4857 screws. *Spine*, 2007;32:2673-78.
97. Rosen CD. Letter to the editor: Complications of pedicle fixation. *Spine*, 1991; 16-599.
98. Oh CH, Yoon SH, Kim YJ, Hyun D, PArk HC. Technical Report of Free Hand Pedicle Screw Placement using the Entry Points with Junction of Proximal Edge of Transverse Process and Lamina in Lumbar Spine: Analysis of 2601 Consecutive Screws. *Korean Journal of Spine*, 2013; 10(1):7-13.

99. Skinner S, Rippe D. Threshold testing of lumbosacral Pedicle Screws: A Reappraisal. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2012; 29(6):493-501.
100. Takeda M, Yamauchi S, Morishige M, Eguchi K, Kurisu K. Utility of direct stimulation of roots in spinal surgery. *Neurologia Medico-chirurgica*, 2011; 51(5):356-60.
101. Heuristic map of myotomal innervation in humans using direct intraoperative nerve root stimulation. *Journal of Neurosurgery. Spine.*, 2011; 15(1):64-70.
102. Donohue M. Complications of thoracic pedicle screw neuromonitoring. *American Society of Neuromonitoring*, 2010; 171-6.
103. Wierzbowski LR, Wang B, Kamp AM, Allen D, Perkins G. Bone hemostasis materials with high electrical resistance: A potential source of inaccuracy during pedicle screw testing with stimulus evoked EMG. *American Society of Neuromonitoring*, 2008.
104. Misenhimer GR, Peek RD, Wiltse LL, Rothman SLG, Widel EH. Anatomic analysis of pedicle cortical and cancellous diameters as related to screw size. *Spine*, 1989; 14:367-72.
105. Reidy DP, Houlden D, Nolan PC, Kim M, Finkelstein JA. Evaluation of electromyographic monitoring during insertion of thoracic pedicle screws. *Journal of Bone Joint Surgery Br.*, 2001; 83:1009-14.
106. Calancie B, Lebowhl N, Madsen P. et. al. Intraoperative evoked EMG monitoring in an animal model. A new technique for evaluating pedicle screw placement. *Spine*, 1992; 17:1229-1235.
107. Calancie B, Madsen P, Lebowhl N. Stimulus evoked EMG monitoring during transpedicular lumbosacral spine instrumentation. Initial clinical results. *Spine*, 1994; 19:2780-6.
108. Owen JH, Kostuik JP, Gornet M, Petr M, Skelly J. et. al. The use of mechanically elicited electromyograms to protect nerve roots during surgery for spinal degeneration. *Spine* 1994; 19:1704-10.
109. Viby-Morgensen. Clinical assessment of neuromuscular transmission. *British Journal of Anaesthesia*, 1982; 54:209-23.

110. Wang MJ, Pineiro G, Mummaneni PV. Stimulus evoked electromyography testing of percutaneous pedicle screws for the detection of pedicle breaches: a clinical study of 409 screws in 93 patients. *J Neurosurg Spine*, 2010;13:600-605.
111. Parker LS, Amin GA, Farber HS, McGirt MJ, Sciuba DM. Ability of electromyographic monitoring to determine the presence of malpositioned pedicle screws in the lumbosacral spine: analysis of 2450 consecutively placed screws. *J Neurosurg Spine*, 2011;15:130-135.
112. Maguire J, Wallace S, Madiga R, Leppanen R, Draper V. Evaluation of Intrapedicular Screw position using intraoperative evoked electromyography. *Spine*, 1995; 20(9):1068-69.
113. McGrath C.D, Hunter J.M. Monitoring of neuromuscular block. *Continuing education in anaesthesia, critical care, and pain*, 2006; 6(1): 7-12.
114. Raynor BL, Lenke LG, Bridwell KH, Taylor BA, Padberg AM. Correlation between low triggered electromyographic thresholds and lumbar pedicle screw malposition: analysis of 4857 screws. *Spine*. 2007;32(24):2676-7.
115. Sloan T.B. Muscle relaxant use during intraoperative neurophysiologic monitoring. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2013; 27(1): 35-46.
116. Rudis M, Guslits B. G, Zarowitz B. J. Technical and interpretive problems of peripheral nerve stimulation in monitoring neuromuscular blockade in the intensive care unit, 1996; 30(2):165-72.
117. Hemmerling T. M, Le Nhien. Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2007; 54(1):58-72.
118. Hans P, Welter P, Dewandre P, Brichant J, Bonhomme V. Recovery from neuromuscular block after an intubation dose of cisatracurium and rocuronium in lumbar disc surgery. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2004; 55(2):129-133.
119. Naguib M, Kopman A. F, Ensor J.E. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 2007; 98(3): 302-316.
120. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy M. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1998; 42: 1172.

121. Karis JP, Burton LW, Karis JH. A quantitative neuromuscular blockade monitor. *Anesthesia and Analgesia*, 1980; 59 (4):310.
122. Yamamoto H, Uchida T, Yamamoto Y, Ito Y, Makita K. Retrospective analysis of spontaneous recovery from neuromuscular blockade produced by empirical use of rocuronium. *Journal of Anaesthesia*, 2011; 25:845-849.
123. Murphy G. S, Brull S. J. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, Incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anaesthesia Analgesia*, 2010; 111(1):120-128.
124. Engbaek J, Skovgaard T, Fries B, Kann T, Viby-Mogensen J. Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography (II). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1993; 37:795.
125. Engbaek J, Mortensen CR. Monitoring of Neuromuscular Transmission. *Annals of the Academy of Medicine*, 1994. 23(4):561.
126. Hardesty G. A. Neuromuscular blockade: Electromyographic and mechanical versus visual interpretation. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists*, 1991; 59(1): 82-90.
127. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Jacobi K. The lumbar paravertebral region provides a novel site to assess neuromuscular block at the diaphragm. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2001; 48(4):356-360.
128. Hemmerling TM, Le N Brief Review: Neuromuscular monitoring: an update for clinician. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2007;54(1):60-67.
129. Thilen SR, Hansen B, Ramaiah R, Knet Ch, Treggiari M, Bhananker S. Intraoperative Neuromuscular Monitoring Site and Residual Paralysis. *Anesthesiology*, 2012; 117(5):969.
130. Caffrey R, Warren M, Becker K. Neuromuscular blockade monitoring comparing the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology*, 1986; 65:95-97.
131. Saitoh Y, Narumi Y, Fujii Y, Makita K. Electromyographic assessment of neuromuscular block at the gastrocnemius muscle. *British Journal of Anesthesia*, 1999; 82 (3): 329-332.

132. Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H, Amaha K. Recovery of post-tetanic and train of four responses at the first dorsal interosseous and adductor pollicis muscles in patients receiving vecuronium. *Canadian Journal of Anesthesia*, 1996; 43(4):362-367.
133. Minahan R, Riley L, Lukaczyk T, Cohen D, Kostuik J. The effect of neuromuscular blockade on pedicle screw stimulation thresholds. *Spine*, 2000; 25 (19):2529.
134. Moore F, Hunter J. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *British Journal of Anesthesia*, 2001; (87):912-925.
135. McGrath C, Hunter J. Monitoring of neuromuscular block. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 2006; 6(1):7-12.
136. Grosse-Sundrup M, Henneman J, Sandberg W, Bateman B, Uribe J, Nguzen N et. al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*, 2012; 1-14.
137. Murphy G, Szokol J, Franklin M, Marymont J, Avram M et al. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesthesia and Analgesia*, 2004; 98:193-200.
138. Baykara N, Sahin T, Alpar R, Solak M, Toker K. Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by rocuronium using posttetanic count in male and female patients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2003; (15):446-450.
139. Xue F, Tong S, Liao X, Liu J, An G et al. Dose-response and time course effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesthesia and analgesia*, 1997; (85):667-671.
140. Baykara N, Woelfel S, Fine G, Solak M, Toker K, Brandom B. Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in children and adults. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2002; 14:214-217.
141. Kopman A, Eikermann M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anesthesia*, 2009; 64(1):22-30.

142. Fabregat-Lopez J, Veiga-Ruiz G, Dominguez-Serrano N, Martinez M. Re-establishment of neuromuscular block by rocuronium after sugammadex administration. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2011; 58:658-659.
143. White P, Tufanogullari B, Sacan O, Pavlin E, Viegas O. The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesthesia and Analgesia*, 2009; 108(3):846-851.
144. Pavoni V, Giancesello L, Scisciolo G, Provvedi E, Horton D. et al. Reversal of profound and deep residual rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex: a neurophysiological study. *Minerva Anestesiologica*, 2012; 78(5):542-549.
145. Donati F, Bevan DR. Neuromuscular blocking agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock CM, eds. *Clinical Anesthesia*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009; 504-524.
146. Engbaek J., Mortensen C. R. Monitoring of neuromuscular transmission. *Annals of the Academy of Medicine*, 1994; 23(4): 558-65.
147. Galloway GM Basic pharmacology of anesthetic agents and their effects on neurophysiological monitoring. In: Galloway GM, Nuwer MR, Lopez JR, Zamel KM, eds. *Intraoperative neurophysiologic monitoring*. Cambridge: University Press, 2010; 42-43.
148. Breslin D, Jiao K, Habib A, Schultzy J, Gan T. Pharmacodynamic interactions between cisatracurium and rocuronium. *Anesthesia and analgesia*, 2004; 98:107-110.
149. Oris B, Crul J.F, Vandermeersch E, Van Aken H, Van Egmond J, Sabbe M.B. Muscle paralysis by rocuronium during halothane, enflurane, isoflurane, and total intravenous anesthesia. *Anesthesia Analgesia*, 1993; 77:570-3.
150. Liu L, Li W, Wei K, Cao J, Luo J, Wang B, Min S. Synergistic effect of sevoflurane and isoflurane on inhibition of the adult-type muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Journal of Anesthesia*, 2013; 27:351-8.
151. Stout R.G, Gan T.J, Glass P.S.A, Silverman D.G, Brull S. J. The effect of desflurane on rocuronium onset, clinical duration and maintenance requirements. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2006; 57 (4): 349-353.

152. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1998; 45(6):526-532.
153. Bock M, Klippel K., Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady - state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 2000; 84(1):43-7.