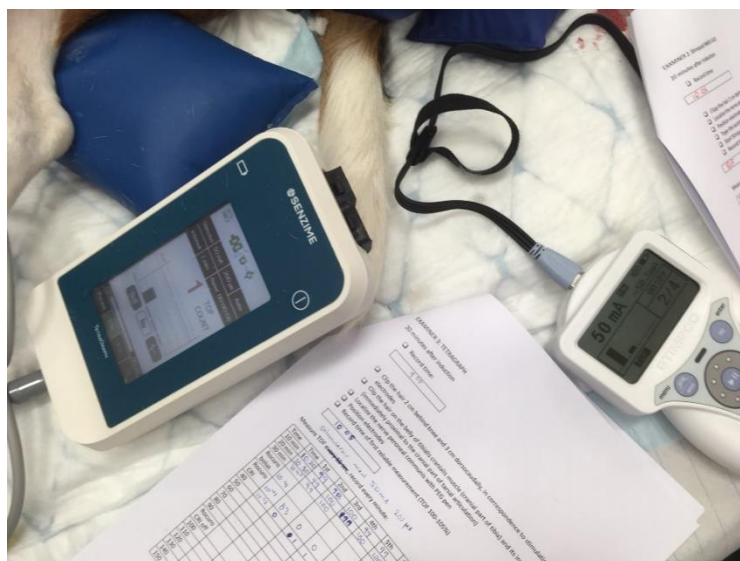


Jämförelse av olika övervakningstekniker för monitorering av neuromuskulär blockad vid ögonkirurgi

Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph (Senzime) på hund

A comparative study of different techniques for monitoring of neuromuscular blockade during ophthalmology surgery

Application of electromyograph TetraGraph (Senzime) in dogs



Jonathan Sverud

*Uppsala
2020*

Jämförelse av olika övervakningstekniker för monitorering av neuromuskulär blockad vid ögonkirurgi

Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph (Senzime) på hund

A comparative study of different techniques for monitoring of neuromuscular blockade during ophthalmology surgery

Application of electromyograph TetraGraph (Senzime) in dogs

Jonathan Sverud

Handledare: Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Lena Ström & Desiree Ferrari, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Patricia Hedenqvist, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0869

Kursansvarig institution: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2020

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Omslagsillustration: fotografiet taget av Desiree Ferrari

Nyckelord: anestesi, övervakning, neuromuskulär blockad, acceleromyografi, elektromyografi, mekanomyografi, hund

Key words: anaesthesia, monitor, neuromuscular blockade, acceleromyography, electromyography, mechanomyography, canine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Central position av ögat är nödvändigt hos hundar som genomgår ögonoperation som innefattar cornea- och intraokulär kirurgi. Neuromuskulär blockad (NMB) har en relaxerande effekt på muskulatur och kan användas för centrering av ögat. Dessa läkemedel påverkar dock ventilationen negativt. Dock har det visats att det är relativt få veterinärer som använder sig av objektiva övervakningsmetoder vid användning av NMB. Det beror möjligtvis p.g.a. bristande kännedom om olika monitorers egenskaper. Acceleromyografi (AMG) mäter accelerationen av extremiteten och är den mest använda metoden för övervakning av NMB inom veterinärmedicinen idag. Inom humanmedicinen har introduktionen av en användarvänlig utrustning byggd på elektro-myograf-teknik (EMG) TetraGraph (Senzime Uppsala), ökat objektiv övervakning av NMB. Metoden mäter aktionspotentialen vid en muskelkontraktion. Monitorerna (AMG och EMG) ger elektriska stimuli av en lokal nerv fyra gånger efter varandra vilket ger fyra muskelspasmer (T1-T4). Utrustningen mäter sedan train of four ratio (TOFr). TOFr är kvoten av T4/T1. Studier har pekat på att AMG överestimerar värdet på TOFr jämfört med EMG vid övervakning av NMB. Det gör det relevant att studera tillämpbarheten av EMG hos hund. Syftet med det här arbetet var att: 1) i litteraturen undersöka om en låg dos av något icke depolariserande NMB kombinerat med continuous rate infusion (CRI) har visats åstadkomma central position av ögat under minimal andningspåverkan; 2) jämföra känsligheten byggd på EMG-teknik med befintlig AMG-monitorering avseende när en hund kan väckas ur inhalationsnarkos med NMB; 3) prova om det är möjligt att lätt applicera sonden av TetraGraph (Senzime) på hund. En central position av ögat kunde i vårt arbete ses trots $\text{TOFr} > 0,9$. $\text{TOFr} > 0,9$ är bestämt som ett gränsvärde för när en patient anses kunna väckas från narkos med NMB. Enligt tidigare beskriven litteratur kan en dos på $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ rokuronium användas inför oftalmologiska ingrepp med en duration runt 20 minuter. Den beskrivna doseringen orsakar ingen andningsdepression men ger en central position av ögat vilket är viktigt att beakta vid val av anestesiprotokoll. Val av anestesiläkemedel och den individuella variationen är faktorer som har en stor påverkan på durationen av NMB. För att jämföra känsligheten mellan AMG Stimpod NMS 410 och TetraGraph ingick sex friska beaglar i studiens andra del. Hundarna sövdes enligt ett fastställt narkosprotokoll och monitoreringen undersöktes under påverkan av en intravenös bolus rokuronium ($0,4 \text{ mg kg}^{-1}$) följt av CRI ($0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$). Vi kunde i vår studie se att AMG visade på en signifikant snabbare återhämtning av muskelspasm 2-4 (T2-T4) jämfört med EMG. Dock kunde ingen signifikant skillnad åskådliggöras för tiden till $\text{TOFr} > 0,9$ mellan metoderna, vilket tidigare studier på hund och människa har visat. För att undersöka tillämpbarheten av TetraGraph på olika individer mättes längden av tibia på hundar av flera raser. TetraGraph är framtagen för människor där längden på sonden går att justera. Den minimala begränsningen av TetraGraph sond uppmättes till 7 cm och dess maximala begränsning var 19 cm. Enligt vår studie borde TetraGraph ha en stor tillämpbarhet på många olika raser. Vid mätning av tibia på hundar som inkom till Universitetsdjursjukhuset hade 9,9 % av de utvalda hundarna en för lång tibia och 7,0 % hade en för kort tibia. Resterande 83,1 % hade den tibia-längd som sonden passar för. Därmed är sonden teoretiskt inte applicerbar på precis alla hundar. TetraGraph är definitivt tillämpbar på hundar av jämförbar storlek som beaglar. Hos beaglar var det lätt att utifrån anatomiska riktlinjer applicera sonden. Eftersom användningen av TetraGraph inte överskattar värdet på TOFr i lika hög utsträckning som AMG kommer användningen av EMG troligtvis att öka vid övervakning av NMB inom veterinärmedicinen.

SUMMARY

Central position of the eye globe is important in dogs undergoing ophthalmology surgery, including cornea- and intraocular surgery. The use of neuromuscular blockade (NMB) is crucial to accomplish a central position of the eyeball. These drugs affect the respiratory function. Today, monitoring of NMB during anesthesia is vital to avoid complications. It has been shown that there are relative few veterinarians who use objective neuromuscular monitors in clinical practice. Perhaps due to inadequate knowledge of the different monitors. Nowadays, in veterinary medicine acceleromyography (AMG) is the most common objective monitor for neuromuscular blockade. It measures the acceleration of the limb. In human medicine, an introduction of a monitor that is easier to use, based on electromyography, TetraGraph (Senzime Uppsala), has increased the potential to objective monitor neuromuscular blockade during anesthesia. EMG measures the action potential during a muscle contraction. These objective monitors (AMG and EMG) produce electrical stimuli on a local nerve four times which produce four muscle twitches (T1-T4). The monitors then measure the train of four ratio (TOFr). TOFr is the ratio of T4/T1. Studies have discovered that AMG overestimates EMG during monitoring of neuromuscular blockade. It is therefore relevant to study the application of EMG in dogs. The first aim of the study was to investigate if we could find evidence in literature for a low dose of NMB including a continuous rate infusion (CRI) that results in centralization of the eyeball with only minor depression of the respiration. A central position of the eye globe could in our study been observed despite $\text{TOFr} > 0.9$. $\text{TOFr} > 0.9$ is the cut off value when a patient has recovered from NMB. According to previous studies a dose of 0.05 mg kg^{-1} rocuronium causes no respiratory depression but still causes a central position of the eye globe with a duration of 20 minutes. It is important to take into concern which type of anesthetic protocol that is used. Different drugs during anesthesia and the individual variation are factors that have a major influence on the duration of NMB. Six healthy beagles were enrolled in the second part of the study to investigate the sensitivity of AMG Stimpod NMS 410 and EMG TetraGraph. A standard protocol was used for induction and maintenance of the anesthesia. We examined EMG TetraGraph and AMG during influence of rocuronium bolus (0.4 mg kg^{-1}) followed by a CRI ($0.2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) intravenously. It was significant that muscle twitch 2-4 (T2-T4) recovered faster with AMG than compared with EMG. However, a significant difference could not be recorded for the recovery of $\text{TOFr} > 0.9$ between the monitors in the present study. This difference has though been described in previous studies in dogs and human. The last aim was to study the applicability of TetraGraph sensor (Senzime) in dogs. We measured the length of tibiae in the different dogs. TetraGraph is developed for humans and has a flexible length. The minimal length of the electrodes of TetraGraph was measured to 7 cm and its maximal length was measured to 19 cm. According to our results TetraGraph theoretically has a great applicability in many different breeds and sizes of dogs. 9.9% of the selected dogs that arrived at the Swedish veterinary university hospital had a too long tibia-bone and 7.0% had a too short tibia-bone. The remaining 83.1% had a tibia-length adjusted for the length of the TetraGraph electrodes. We can therefore conclude that TetraGraph theoretically is not applicable in all sizes of dogs. However, TetraGraph is valid in Beagle dogs. In Beagles it was easy to position the electrodes of TetraGraph with the assistance of anatomical guide marks. Because TetraGraph does not overestimate the value of TOFr in the same manner as AMG, the application of EMG will hopefully increase within veterinary medicine.

INNEHÅLL

INLEDNING	1
Syfte och målsättning	2
Målsättning.....	2
Syftet med arbetet var att	2
LITTERATURÖVERSIKT	3
Bakgrund och nomenklatur till användning av neuromuskulära blockader	3
Neuromuskulära blockader	4
Övervakning under anestesi	5
Typer av icke depolariserande neuromuskulära blockader och deras egenskaper.....	7
Reversering av icke depolariserande neuromuskulära blockader	13
Val av övervakningsutrustning för neuromuskulär blockad	14
När skall patienten väckas?	18
Val av neuromuskulär blockad och dos för tillfredställande effekt inom oftalmologi ...	20
MATERIAL OCH METODER	23
Urval och målgrupp	23
Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi	23
Viktiga parametrar inför och under narkos	23
Neuromuskulär blockad	24
Monitorering av neuromuskulär blockad	24
Monitorering av fysiologiskt förlopp och grad av neuromuskulär blockad under narkos	27
Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser	28
Statistisk analys	29
Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi	29
Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser	29
RESULTAT	30
Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi	30
Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser	32
DISKUSSION	33
Diskussion av litteraturöversikt	33
Val av neuromuskulär blockad och dos för tillfredställande effekt inom oftalmologi.....	34
Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi	35
Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser	36
Faktorer som kan påverka monitorering av neuromuskulära blockader	36
Studiens begränsningar	39
KONKLUSION.....	40
POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING.....	41
REFERENSER.....	44

INLEDNING

Paralyserande växter (*Chondodendron Tomentosum*) innehållande kurare började användas redan på 1500-talet av indianerna i Sydamerika som ett gift. Beroende på var växterna växte innehöll de olika mängder av olika giftextrakt. Det dröjde dock till 1900-talet innan substanserna lyckades renas fram till aktiva alkaloider av kurare, bl.a. d-tubokurarin och alkuronium. De här två substanserna är exempel på icke depolariserande neuromuskulära blockader (NMB) och tillhör gruppen bensyloquinoliner. Även i Afrika har växter innehållande gifter med liknande egenskaper som kurare använts, där malouetin är en av dem. Det har visat sig att den här typen av substans också är en icke depolariserande NMB, men i form av en aminosteroid, dvs. den andra gruppen av icke depolariserande NMB. Från malouetin har derivat isolerats under 1900-talet och substanser som pankuronium, pipekuronium, vekuronium, rapakuronium och rokuronium är några av dem. Under 1800-talet började NMB introduceras inom sjukvården, till en början främst i experiment för att försöka behandla rabies och tetanus. Det var dock inte förrän i mitten på 1900-talet som den här typen av läkemedel fick genomslag inom anestesi när de började användas för endotrakeal intubering till människa inför narkos. Då skapades också målet att hitta NMB med kort anslagstid med få biverkningar. Suxameton (succinylkolin) var den första syntetiska depolariserande NMB och används än idag. Suxameton började användas i stor utsträckning eftersom det var snabbt verkande med en kort duration. Suxameton hade dock många bieffekter. Så småningom var målet att istället gå över till icke depolariserande NMB där läkemedel med allt från kort till lång duration skulle kunna finnas att tillgå. Genomslaget av många av de icke depolariserande NMB som används idag tog fart i slutet på 60-talet och fram till 2000-talet (Booij, 2000). Inom humansjukvården är det stora användningsområdet för NMB i samband med anestesi och kirurgi där de bl.a. underlättar intubering (Hemmerling & Le, 2007). I samband med att den kirurgiska behandlingen av djur blivit alltmer avancerad har användningen av NMB även ökat inom veterinärmedicinen, där ortopedi och oftalmologi är två exempel.

Vid ögonoperation på hund som innefattar cornea- och intraokulär kirurgi är det viktigt med en god precision. Ventromedial position av ögat orsakas ofta av läkemedel som producerar anestesi och kirurgiskt anestesidjup försvårar tillgängligheten av cornea (Gelatt, 2011). För en god precision under ögonoperationer måste ögat därför hållas centrerat. För detta krävs neuromuskulär blockad, hållsuturer eller ett djupt anestesiplan. Djup narkos kan innebära onödiga risker varför användningen av icke depolariserande NMB är fördelaktigt vid ögonkirurgi. I många undersökningar har val av dos av icke depolariserande NMB studerats på djurslaget hund. Även låga doser av icke depolariserande NMB har visats resultera i en central position av ögat med minimal andningsdepression (Briganti *et al.*, 2015). Eftersom andningsmuskulaturen påverkas av NMB måste hunden ventileras mekaniskt vilket i sin tur är negativt för den kardiovaskulära funktionen. När övertrycksandning används, påverkas det venösa återflödet till hjärtat negativt vilket i sin tur minskar hjärtminutvolymen och det arteriella blodtrycket. För att undvika risk för komplikationer postoperativt, som t.ex. hypoxi, behöver effekten av NMB under narkos och i samband med uppvak övervakas (Murphy *et al.*, 2008a; Eriksson *et al.*, 1997; Kopman, 1997). Dock har det visats att det är relativt få veterinärer (Martin-Flores *et al.*, 2018) som använder sig av objektiva övervakningsmetoder vid användning av NMB.

Orsaken kan vara bristande kännedom om tillgänglig utrustning för monitorering av NMB, samt att metoder för objektiv övervakning tidigare varit svåra att tillämpa kliniskt. Många anestesiologer är säkerligen vana att övervaka NMB som de alltid gjort, dvs. utan specifik utrustning. Därför är det ytterst relevant att hitta en metod som är lätt att använda och samtidigt är tillförlitlig för att förhindra komplikationer vid användning av NMB. Mekanomyografi (MMG) är den metod för övervakning som ansetts vara ”gold standard” men är ofta opraktisk att använda i klinisk miljö. Metoden mäter graden isometrisk muskelkontraktion, dvs. kraften av muskelkontraktionen (Hemmerling & Le, 2007; Trager *et al.*, 2006). Acceleromyografi (AMG) är den vanligaste metoden inom veterinärmedicinen men med metoden tenderar man att överskatta när patienten kan väckas ur narkos med NMB (Sakai *et al.*, 2015; Liang *et al.*, 2013; Kopman *et al.*, 2005). Metoden mäter accelerationen av extremiteten som stimuleras (Jensen *et al.*, 1988; Viby-Mogensen *et al.*, 1988). Inom humanmedicinen har introduktionen av en användarvänlig utrustning byggd på elektromyograf-teknik (EMG) ”TetraGraph” (Senzime, 2019) ökat objektiv övervakning av NMB. EMG mäter aktionspotentialen vid en muskelkontraktion (Shook, 2014).

Syfte och målsättning

Målsättning

Få studier har gjorts på tillämpbarheten av EMG på hund. Vi ville därför undersöka om EMG var en tillämpbar metod som kan användas under ögonoperationer. Den långsiktiga målsättningen är att öka patientsäkerheten vid ögonkirurgi under allmän anestesi av hund. Ett annat långsiktigt mål är att kunna använda en låg dos NMB kombinerat med CRI för att bibehålla spontan ventilation samtidigt som ögongloben förblir centralt positionerad.

Syftet med arbetet var att

1. Undersöka om det i befintlig litteratur finns beskrivet att en låg dos av icke depolariserande NMB kan kombineras med CRI av samma NMB för att hålla ögat centrerat samtidigt som andningspåverkan blir minimal.
2. Jämföra känsligheten hos en ny övervakningsutrustning byggd på EMG-teknik (TetraGraph) med befintlig AMG-monitorering (Stimpod NMS 410) för fastställande av när en hund kan väckas ur inhalationsanestesi som inkluderar intravenös administrerad NMB.
3. Prova om det är möjligt att enkelt kunna applicera sonden av TetraGraph enligt anatomiska riktlinjer hos hundar av olika storlek, dvs. utan att först behöva lokalisera aktuell nerv med specialutrustning.

Vår hypotes var att EMG är en känsligare metod för monitorering av NMB hos hund, att applicerbarheten av EMG TetraGraph sond på hund är god, och att en lägre dos av ett icke depolariserande NMB räcker för att centrera ögat utan att ge en uttalad andningsdepression.

LITTERATURÖVERSIKT

Bakgrund och nomenklatur till användning av neuromuskulära blockader

Enligt en sammanställning av Clutton (2007) är fullständig avslappning av djuret nödvändigt för många kirurgiska ingrepp. All form av rörelse är för det mesta oönskad. Genom anestesi vill vi undvika de rörelser djuret frivilligt åstadkommer, vilka indikerar otillräcklig anestesi. Vi vill dessutom undvika reflexmässiga rörelser och tonus i musklerna som härstammar från ventrala hornet i ryggmärgen. För att åstadkomma ett rörelsefritt djur kan generell anestesi med tillräckligt djup, spinalt verkande läkemedel med mindre central påverkan, lokalanestesi och NMB användas. För att minska biverkningarna används ofta en kombination av läkemedel från flera grupper. Generell anestesi ger avslappning genom blockering av högre centra vilket i sin tur indirekt påverkar alfa-motorneuronens ledning till motorändplattorna. Eftersom högre centra påverkas så är dock andningsdepression en oönskad faktor. Guaifenisin är ett spinalt verkande läkemedel som påverkar neuron i ryggmärg, hjärnstam och subcortikalt i cerebrum och ger därför muskelrelaxering. Eftersom läkemedlet inte påverkar högre centra i lika stor utsträckning som generellt verkande anestesiläkemedel är inte andningsdepression lika uttalad för guaifenisin. Lokalanestesi kan användas som en del i anestesiprotokollet för smärtlindring för att minimera tonus och risk för muskelkontraktioner p.g.a. smärta hos djuret. Lokalanestetika kan också användas för t.ex. paravertebrala blockader som blockerar impulser ner till motorändplattorna (Clutton, 2007). Dessutom kan lokalanestesi användas inom oftalmologi som bedövning. Exempel är retrobulbär anestesi och peribulbär anestesi (Shilo-Benjamini, 2019). NMB kan också användas. Vid oftalmologiska ingrepp eller nervkirurgi är det viktigt med god precision varför NMB då är användbara. På humansidan används ofta NMB för att underlätta intubering, men på djur krävs dock inte detta (Clutton, 2007). Även vid thoraxkirurgi kan NMB användas. Under thoraxkirurgi måste djuret ventileras mekaniskt och mekanisk ventilation underlättas med hjälp av NMB. Därmed behöver positive pressure ventilation (PPV) inte ökas lika mycket. På så sätt minskas den kardiovaskulära påverkan vid mekanisk ventilation med NMB närvarande. Det förekommer också hundar med allvarlig otitis externa där klådreflex kan kvarstå även under djup anestesi. Hos sådana patienter kan NMB användas för att slå ut muskelaktiviteten under operation. Onormala andningsmönster under anestesi vill undvikas och kan korrigeras genom att djuret ventileras mekaniskt. Ibland andas djuret dock mot ventilatorn och gasutbytet kan påverkas. Vid användning av NMB kan således djurets egen andning mot ventilatorn förhindras så att PPV underlättas (Clutton, 2007). Även inom ortopedin har NMB sin nytta. Vid manipulering av dislokerade frakturer kan NMB användas inom veterinärmedicinen för att minimera muskeltonus (Hall *et al.*, 2000).

Vid användande av NMB måste dock utrustning för att manuellt eller mekaniskt ventileras djuret finnas tillgänglig. Det beror på att NMB blockerar de intercostala musklerna samt diafragma, och vid tillräckligt höga doser orsakas apné. Det gäller att ha noggrann uppsikt över ett djur som sövs med NMB eftersom alla reflexer slås ut. Den som övervakar narkosen kommer inte kunna använda sig av kontroll av reflexer förmedlade via kranialnerverna för bedömning av anestesidjup, och ögat blir centrerat vilket i frånvaro av NMB skulle innebära väldigt djup narkos. NMB passerar inte blod-hjärnbarriären och påverkar på så sätt inte det centrala

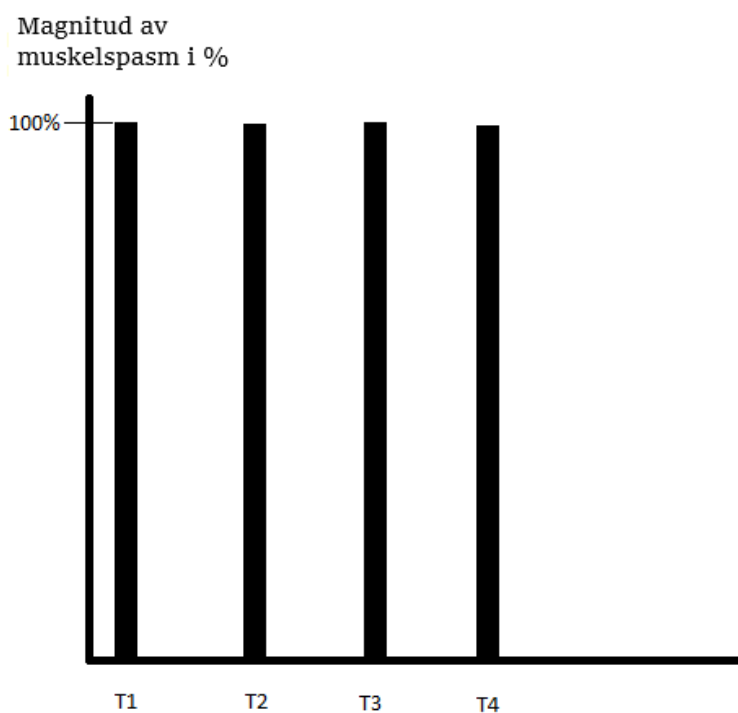
nervsystemet (CNS). Trots frånvaro av reflexer kan alltså djuret vara vid medvetande eller i för ytlig narkos. Tillräckligt anestesidjup och analgesi är därför ytterst viktigt (Clutton, 2007).

Neuromuskulära blockader

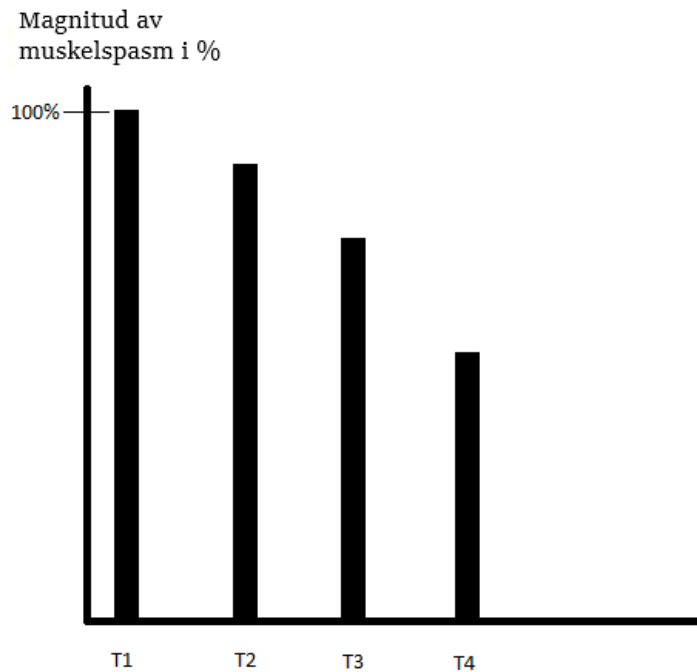
För att åstadkomma en muskelkontraktion går impulser från ryggmärgen via alfa-motorneuron till motorändplattan där depolariseringen gör så spänningsstyrda kalciumjonkanaler öppnar sig och kalciumjoner (Ca^{2+}) transporteras in i presynapsen. Ca^{2+} leder i sin tur till frisättning av vesikler med acetylkin från det presynaptiska membranet. Acetylkin binder till nikotinerga kolinreceptorer postsynaptiskt. Det krävs att två acetylkin-molekyler binder till samma receptor för att utlösa en konformationsändring av receptorn. Konformationsändringen resulterar i att en jonkanal öppnar sig och extracellulära natriumjoner (Na^+) strömmar in och intracellulära kaliumjoner (K^+) strömmar ut ur cellen. Membranpotentialen postsynaptiskt kommer då sjunka. Om tillräckligt med receptorer genomgår konformationsändring sker en depolarisering av det postsynaptiska membranet och vidare fortplantning i muskelfibern, vilket utlöser en muskelkontraktion (Clutton, 2007). I litteraturen delas NMB in i depolariserande respektive icke depolariserande läkemedel. Depolariserande NMB verkar som agonister på acetylkinreceptorer vilket ger en depolarisation av det postsynaptiska membranet. Läkemedlen metaboliseras inte av acetylkinesteras vilket leder till en förlängd depolarisering och förhindrar repolarisering. Resultatet blir muskelfascikulationer som ger en paralys av muskulaturen. Substansen bryts dock så småningom ner av pseudokolinesteras. Exempel på två depolariserande NMB är suxameton och decameton. De här läkemedlen används inte mycket inom veterinärmedicinen längre. Dock används fortfarande suxameton i stor utsträckning vid trakeal intubering inom humanmedicinen när snabb anslagstid och kort duration är önskvärd. Dock har användningen av rokuronium ökat vilket är en icke depolariserande NMB (Welch & Seupaul, 2017; Abraham, 2013). Icke depolariserande NMB verkar som kompetitiv antagonist på acetylkinreceptorer och resulterar därför i en blockering av depolarisering och vidare aktionspotential till musklerna. Det resulterar därmed i en paralys. Som nämnts tidigare kan icke depolariserande NMB kemiskt delas in i bensylisoquinoliner och aminosteroider. Bensylisoquinoliner är sammansatta av en kedja metylgrupper som binder samman två kvartära ammoniumgrupper. Bensylisoquinoliner bryts lättare ner i plasman än aminosteroiderna och är inte lika beroende av organ för nedbrytning. Den vagolytiska effekten saknas för bensylisoquinoliner. Å andra sidan är deras nackdel att de i större grad frisätter histamin, samt har en blockande effekt på ganglion tillhörande det sympatiska nervsystemet och muskarinerga receptorer inom det parasympatiska nervsystemet. Nackdelarna är vanligare för äldre typer av bensylisoquinoliner. Aminosteroider är uppbyggda av androstan. Den här gruppen har inte lika stor benägenhet att orsaka histaminfrisättning eller ganglionblockad. Äldre typer av den här gruppen var mer benägna att orsaka perifer muskarineffekt jämfört med mera moderna varianter. Aminosteroiderna bryts ner i levern genom deacetylering och är därför mer beroende av organ för nedbrytning. En del av sådana metaboliter har fortfarande kvar en neuromuskulär funktion. Exempel på icke depolariserande NMB är d-tubokurarinklorid, atrakurium, mivakurium, doxakurium, cisatrakurium, alcuronium, pankuronium, vekuronium, pipekuronium, rokuronium och rapakuronium. Dagens läkemedel har i princip ingen effekt på hjärt- och glatt muskulatur (Clutton, 2007; Appiah-Ankam & Hunter, 2004).

Övervakning under anestesi

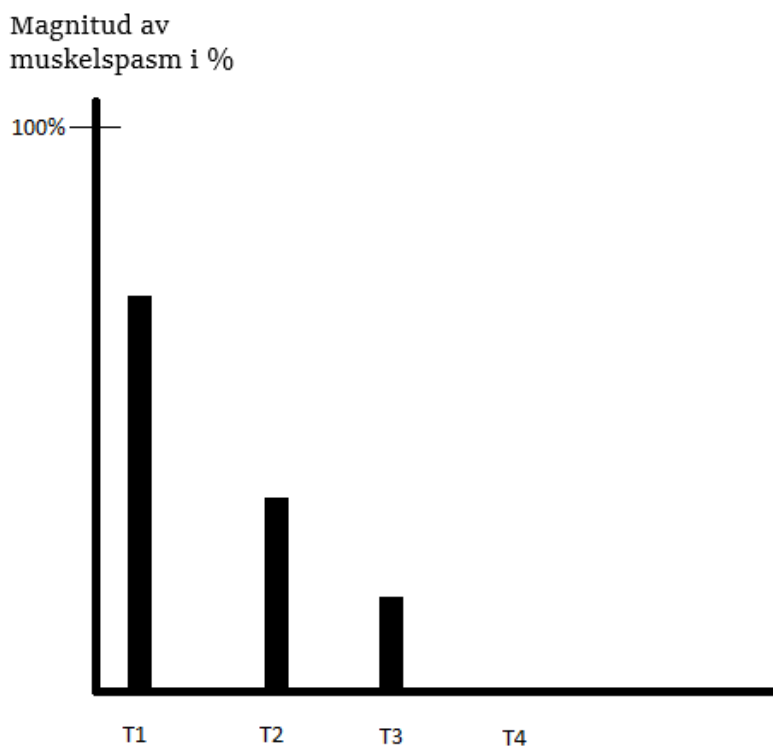
Under anestesi vid användning av NMB är det viktigt att övervaka den neuromuskulära funktionen objektivt. Train of four ratio (TOFr) är ett mått på att mäta muskelaktiviteten exempelvis under narkos. Elektriska stimuli av nerven fyra gånger efter varandra ger fyra muskelspasmer ("twitch") av samma storlek, vilka ofta benämns T1-T4 (se figur 1). T1 är den första muskelspasmen och T4 är således den sista. En kort stund efter att en icke depolariserande NMB har givits kommer muskelaktiviteten gradvis att minska (se figur 2), vilket kallas "fade". Det kvarstår fortfarande fyra muskelspasmer där den första spasmen till en början uppnår 100 %. TOFr definieras som amplituden av T4 dividerat med amplituden av T1. Ytterligare en stund efter att en icke depolariserande NMB har givits kommer T4 att försvinna och T1 kommer inte uppnå 100 % av dess ursprungliga amplitud. Nu finns endast tre muskelspasmer och TOFr blir 0 (se figur 3) (Ali *et al.*, 1970). Övervakning av TOFr kan ske på olika anatomiska lokaliseringar på kroppen: *n. (nervus) peroneus communis* på bakben, *n. ulnaris* på framben och *n. facialis* i ansiktet. Att övervaka den neuromuskulära funktionen genom *n. peroneus communis* och *n. ulnaris* är lämpligt vid oftalmologiska kirurgiska ingrepp eftersom de typerna av anatomiska lokaliseringar inte interfererar med lokaliseringen av ingreppet.



Figur 1. Visar muskelresponsen i form av train of four (TOF) innan giva av icke depolariserande neuromuskulär blockad (NMB). På x-axeln visas muskelspasm 1-4 (T1-T4) (Hall *et al.*, 2000); Ali *et al.* (1970). Figur 2 av Boon *et al.* (2018) (CC BY 4.0) modifierad.



Figur 2. Visar muskelresponsen i form av train of four (TOF) strax efter giva av en icke depolariserande neuromuskulär blockad (NMB). Den här typen av bild över muskelspasmer brukar kallas för "fade". På x-axeln visas muskelspasm 1-4 (T1-T4) (Hall et al., 2000); Ali et al. (1970). Figur 2 av Boon et al. (2018) (CC BY 4.0) modifierad.



Figur 3. Visar train of four (TOF) en ännu längre tid, jämfört med figur 2, efter giva av icke depolariserande neuromuskulär blockad (NMB) när $TOFr=0$. På x-axeln visas muskelspasm 1-4 (T1-T4) (Hall et al., 2000); Ali et al. (1970). Figur 2 av Boon et al. (2018) (CC BY 4.0) modifierad.

Typer av icke depolariserande neuromuskulära blockader och deras egenskaper

Kännedom om vilken NMB som används är viktigt vid övervakning postoperativt. Residual-effekt kan förväntas om ett läkemedel med medellång-lång duration använts eller om läkemedlet har givits som en infusion iv (Clutton, 2007; Appiah-Ankam & Hunter, 2004). För en översikt av typ av substans, dos, anslagstid, duration, elimineringsväg och nackdelar för följande läkemedel hänvisas till tabell 1.

D-tubokurarin

D-tubokurarin tillhör gruppen bensylisoquinoliner (Appiah-Ankam & Hunter, 2004). Anslagstiden har visat sig vara förhållandevis lång och likaså durationen. I en studie på hund användes en dos mellan 0,10-0,45 mg kg⁻¹ iv (medelvärde 0,33 mg kg⁻¹), vilket gav en duration mellan 6-52 min (medelduration 27 min) (Hughes, 1970). Anslagstiden var mellan 1,5-8 min (medelanslagstid ca 3,5 min). Eftersom tubokurarin har visats orsaka en stor histaminfrisättning hos hund blir effekten även hypotension. Blockerande effekt på ganglion tillhörande det sympatiska nervsystemet och muskarinerga receptorer inom det parasympatiska nervsystemet har observerats hos hund. De kardiovaskulära effekterna av tubokurarin förvärras av denna blockad. Blockad av sympatomimetiska ganglion leder till att den perifera kärlresistansen inte kan kontrolleras. Därav förloras kroppens förmåga till att kontrollera blodflödet vilket i sin tur påverkar hjärtminutvolymen negativt. Hjärtminutvolymen har också setts påverkas p.g.a. att hjärtats sympatiska innervering blockeras vilket ger en bradykardi hos hund (Hughes, 1970). Substansen har visats elimineras oförändrad främst via urinen hos människa och katt, vilket kan resultera i en förlängd duration vid njursvikt och hos äldre patienter (Matteo *et al.*, 1985; Ham *et al.*, 1978). Elimineringen har också till viss del visats ske via gallan fastän i betydligt mindre utsträckning (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Ham *et al.*, 1978). Tubokurarin påverkar inte det intraokulära trycket (IOP) (Gelatt, 2011).

Atrakurium

Atrakurium är en substans som tillhör gruppen bensylisoquinoliner (Appiah-Ankam & Hunter, 2004). Substansen har fastställts ha en medelmåttigt lång duration och bryts ner förhållandevis snabbt i kroppen. Clutton (2007) beskrev att en dos på 0,5 mg kg⁻¹ iv gav en varierande duration hos hund, från 25-35 min. I en annan studie gavs 0,2 mg kg⁻¹ iv till hundar med och utan diabetes (Leece & Clark, 2017). Durationen för blockaden var ca 30 min. Hundarna övervakades med EMG-teknik och visuell bedömning av muskelfunktionen. Durationen definierades som när T1 kom tillbaka. Liknande duration sågs i studien av Kastrup *et al.* (2005). I den föregående studien (Kastrup *et al.*, 2005) sågs ett dosberoende samband både för två grupper av hundar som sövdes med propofol iv respektive med sevofluran. Dock var durationen av atrakurium signifikant längre för gruppen som sövdes med sevofluran. I en annan studie (Tas *et al.*, 2003) gavs doserna 0,3 och 0,5 mg kg⁻¹ atrakurium iv. Hundarna övervakades med AMG-teknik. Anslagstiden var definierad som tiden från injektion till TOFr under 0,05. Durationen räknades utifrån tiden från behandling till TOFr över 0,75. Anslagstiden för dosen 0,5 mg kg⁻¹ iv beräknades till 6 ± 1 min och durationen till 45 ± 10 min. För dosen 0,3 mg kg⁻¹ iv blev anslagstiden 7 ± 1 min och durationen 40 ± 5 min (Tas *et al.*, 2003). Durationen har inte påverkats nämnvärt av lever- eller njurpatologi i en studie på katter (Hughes & Chapple, 1981), samt vid njursvikt

hos människa (Fahey *et al.*, 1984). Atrakurium har även visats kunna ges hos hundar med leversvikt (Jones & Clutton, 1984). Atrakurium kan därför vara att föredra hos hundar och katter med patologi i lever eller njurar. Istället har det observerats att substansen bryts övervägande ner genom "Hofmann-elimination" som är pH- och temperaturberoende (Hughes & Chapple, 1981), samt genom esterhydrolys, via ospecifika esteraser i plasman. Hofmann-elimination ihop med esterhydrolys har visats utgöra 40 % hos människa (Fisher *et al.*, 1986) och resterande mängd via lever och njurar (Fahey *et al.*, 1984). Eliminationsvägen har betydelse eftersom eliminationshastigheten kan bli förlängd hos patienter med pH-rubbningar (Hughes & Chapple, 1981). Substansen har inte visats orsaka några kardiovaskulära effekter direkt, men kan frisätta histamin vilket i sin tur kan ge kardiovaskulära effekter indirekt hos hund (Clutton, 2007; Hughes & Chapple, 1981). Histaminfrisättningen har störst betydelse vid höga doser som ges som en snabb injektion menade Clutton (2007), vilket även visats av Hughes & Chapple (1981). Dock är de kardiovaskulära effekterna vid kliniska doser hos hund minimala (Jones *et al.*, 1983). En metabolit vid nedbrytning av atrakurium via Hofmann-elimination är laudanosin vilken har beskrivits orsaka epilepsi vid höga nivåer. Dock har epilepsi ej observerats under anestesi (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000). En fördel med atrakurium är att studier har visat att det inte påverkar IOP i ögat hos hund (McMurphy *et al.*, 2004).

Mivakurium

Mivakurium är en bensylisoquinolin (Appiah-Ankam & Hunter, 2004). Mivakurium har fastställts ha en lång duration och snabb anslagstid hos hund. I en studie på hund sågs ett dosberoende samband för duration och anslagstid vid tre olika doseringar. En dos på 0,01, 0,02, 0,05 mg kg⁻¹ iv gav en anslagstid på respektive 3,92 ± 1,70; 2,42 ± 0,53 och 1,63 ± 0,25 min. Anslagstiden var beräknad utifrån tid från giva av injektion till 100 % neuroblockad. Durationen för mivakurium var i studien 33,72 ± 12,73; 65,38 ± 12,82 och 151 ± 38,50 för de olika doseringarna (Smith *et al.*, 1999). I en annan studie på hund administrerades mivakurium i doser om 0,03 och 0,05 mg kg⁻¹ iv. Hundarna övervakades med AMG. Anslagstiden var definierad som tiden från injektion till TOFr < 0,05. Durationen räknades utifrån tiden från behandling till TOFr > 0,75. För 0,05 mg kg⁻¹ iv beräknades anslagstiden till 50 ± 10 sek med en duration på 80 ± 10 min. Dosen 0,03 mg kg⁻¹ iv gav en något längre anslagstid, 60 ± 10 sek och en duration på 70 ± 10 min. Vid 0,03 mg kg⁻¹ iv sågs tendens till andetag vilket är viktigt att beakta. Det beror på att försök till egna andetag kan vara oönskat vid vissa operationer (Tas *et al.*, 2003). De direkta kardiovaskulära effekterna har visats vara små vid långsam injektion. Indirekt ger dock den betydande histaminfrisättningen hypotension (Stoops *et al.*, 1989). Substansen består av tre isomerer: cis-trans, trans-trans och cis-cis. Cis-trans och trans-trans står för 96 % och är mest potenta, 10-15 gånger mer potent än cis-cis (Cook *et al.*, 1992). Cis-trans och trans-trans har setts brytas ner snabbt i plasman av kolinesteras hos människa. Cis-cis bryts också ner via plasmakolinesteras men betydligt långsammare (Laurin *et al.*, 2002). Durationen kan därför förlängas hos individer med njur- och leverproblematik ifall effekten av kolinesteras i plasman är nedsatt (Head-Rapson *et al.*, 1994; Cook *et al.*, 1992).

Doxakurium

Likt de ovanstående tillhör doxakurium också gruppen bensylisoquinoliner. Den här substansen har beskrivits som den mest potenta icke depolariserande neuromuskulära blockaden

(Appiah-Ankam & Hunter, 2004). I en studie på hund gavs $0,0035 \text{ mg kg}^{-1}$ doxakurium iv vilket gav en duration på $108 \pm 31 \text{ min}$. Durationen var definierad som tid från maximal depression av T1 till 25 % återhämtning av T1. Anslagstiden var för samma dosering $40 \pm 5 \text{ min}$. Anslagstiden var definierad som tiden från administrering av läkemedlet till maximal depression av T1. Övervakningen utfördes med MMG-teknik. Med tanke på den långa anslagstiden är användningen av doxakurium begränsad hos hund (Martinez *et al.*, 1998). Vid kliniska doseringar på humansidan sågs ingen histaminfrisättning eller kardiovaskulära effekter (Faulds & Clissold, 1991; Basta *et al.*, 1988; Stoops *et al.*, 1988). Utsöndringen har beskrivits ske via njurarna och gallan vilket resulterar i förlängd duration vid nedsatt funktion hos människa (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Cook *et al.*, 1991; Faulds & Clissold, 1991).

Cisatrakurium

Cisatrakurium är ännu en bensylisoquinolin. Substansen är en isomer innehållande 15 % av vad atrakurium består av. Potensen av atrakurium har beskrivits som en fjärdedel av potensen för cisatrakurium. Cisatrakurium har därför givits i lägre doser och produktionen av laudanosin har då blivit mindre för cisatrakurium. Anslagstid och duration har visats vara förhållandevis lång för cisatrakurium (Appiah-Ankam & Hunter, 2004). I en studie på hund gavs $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ iv vilket orsakade total frånvaro av muskelspasmer i $28,3 \pm 10,2 \text{ min}$ (Adams *et al.*, 2001). Durationen var tiden till två-tre synliga muskelspasmer vid bedömning av TOF. Anslagstiden, dvs. tiden till frånvaro av alla muskelspasmer, var i studien $6,2 \pm 1,4 \text{ min}$. TOFr bestämdes genom visuell bedömning av *n. facialis* i 14 fall och *n. peroneus* i 6 fall. Dock sågs en stor individuell variation där olika doser krävdes för olika individer (Adams *et al.*, 2001). I en annan studie gav $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ iv ett anslag på $195 \pm 85,44 \text{ sek}$ för gruppen av hundar som fick xylazin i premedicineringen, respektive $153,3 \pm 38,16 \text{ sek}$ för hundarna som ej fick xylazin (Kariman & Shahabeddin, 2007). Anslagstiden var definierad som frånvaro av alla muskelspasmer. Hundarna hade i övrigt liknande anestesiprotokoll. Durationen i studien var $24,8 \pm 4,79 \text{ min}$ för hundarna som administrerats xylazin och $28,3 \pm 5,46 \text{ min}$ för kontrollgruppen. Durationen räknades ut genom skillnad i tid från anslagstid till detektion av en muskelspasm. Skillnaden i anslag och duration var ej signifikant mellan grupperna. TOFr bestämdes genom palpation (Kariman & Shahabeddin, 2007). Histaminfrisättning har inte beskrivits vid användning av detta läkemedel och inga direkta kardiovaskulära effekter har setts hos människa (Reich *et al.*, 1998). Största delen av läkemedlet (77 %), har visats brytas ner via Hofmann-elimination och resterande 23 % via organnedbrytning. Ungefär 16 % utsöndras oförändrat via njurarna hos människa (Kisor *et al.*, 1996). Cisatrakurium påverkade inte IOP i stor utsträckning i en studie på människa (Jabalameli *et al.*, 2011).

Alkuronium

Alkuroniumklorid tillhör gruppen bensylisoquinoliner och har använts en del på hästar och hundar. Substansen har inte visats ge någon nämnvärd frisättning av histamin eller blockad av ganglion. Således har alkuronium ingen större påverkan på den kardiovaskulära funktionen (Hall *et al.*, 2000). Redan små doser av $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ iv har visats orsaka fullständig relaxation av andningsmuskulaturen med en duration på ca 70 min. Vid mer än en iterering har det visats vara svårare att reversera den här typen av NMB blockad (Hall *et al.*, 2000; Jones *et al.*, 1978). Anslagstiden hos människa vid en dos av $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ iv var i en studie $5,0 \pm 3,4 \text{ min}$ (Puhlinger

et al., 1990). Elimineringen av alkuronium har fastställts vara högst beroende av njurarna hos människa (Walker *et al.*, 1980). Studier har visat att alkuronium inte påverkar IOP hos människa (George *et al.*, 1979).

Pankuronium

Pankuroniumbromid tillhör de aminosteroidbaserade substanserna och har fastställts ha en medelsnabb anslagstid med en lång duration (Clutton, 2007). Hos människa har det visats att pankuronium inte frisätter histamin (Appiah-Ankam & Hunter, 2004). De kardiovaskulära effekterna vid klinisk dosering har därför konstaterats vara små (Hall *et al.*, 2000). Det har dock visats i en studie på hund att läkemedlet kan ge en vagolytisk och sympatomimetisk effekt vilket leder till ökad hjärtfrekvens, ökat blodtryck och hjärtminutvolym (Smith *et al.*, 1970). Doserna som gavs i studien var 0,088 mg kg⁻¹ respektive 0,176 mg kg⁻¹ iv. Vid en dos av 0,06 mg kg⁻¹ iv var durationen ca 30 min hos hund (Cortopassi *et al.*, 1997). Clutton (2007) rekommenderade i sin sammanställning en dos på 0,05 mg kg⁻¹ iv som då skulle ge en duration mellan 25-45 min, samt något längre duration vid giva av 0,1 mg kg⁻¹ iv. I en annan studie gavs en dos på 0,066 mg kg⁻¹ iv vilket hade en anslagstid på 6,7 min för hundar under 6,8 kg och 4,6 min för hundar över 6,8 kg. Anslagstiden definierades som från giva av pankuronium till depression av muskelspasmer (Gerding *et al.*, 2002). Utsöndringen har beskrivits vara till stor del i oförändrad form via urinen men durationen har även visats vara förlängd vid obstruktion av gallflöde. Det har visats att en mindre del utsöndras via deacetylering via levern vilket ger metaboliter som är farmakologiskt aktiva på människa (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000; Hull *et al.*, 1978). Läkemedlet har allt mer ersatts av nyare produkter (Clutton, 2007). Pankuronium påverkade inte IOP i en studie på människa (George *et al.*, 1979).

Vekuronium

Vekuronium är en aminosteroidbaserad NMB och förhållandevis instabil struktur som därför förvaras som frystorkat pulver. Läkemedlet är ett derivat från pankuronium. Det har observerats att vekuronium är mer potent och har snabbare anslagstid än pankuronium. Pankuronium har dock visat sig ha effekt en längre tid. Durationen för vekuronium är således medellång (Clutton, 2007; Hall *et al.*, 2000). Vid en dos på 0,1 mg kg⁻¹ iv orsakades neuromuskulär blockad i 25 min (15-58 min) hos hund. Durationen var tiden till alla fyra muskelspasmer var synliga (Jones & Seymour, 1985). Liknande duration sågs i en annan studie på hund vid samma dosering (Cortopassi *et al.*, 1997). När 0,1 mg kg⁻¹ vekuronium gavs iv i ytterligare en studie på hund var anslagstiden 94 sek (65-120 sek). Anslagstiden var definierad som tiden från injektion till förlust av muskelspasmer monitorerade genom TOF. Medeldurationen i studien var 18,6 min (13-27 min). Då hade T1 uppnått 50 % av sin ursprungliga amplitud (Jones, 1985). Vekuronium har visats ge låg risk för kardiovaskulära effekter vid klinisk dosering. De små kardiovaskulära effekterna beror på liten tendens att frisätta histamin och att läkemedlet har en låg blockerande effekt på ganglion (Clutton, 2007; Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000). Vekuronium kan även ges som CRI för att förlänga durationen av NMB vilket gör det användbart inom anestesi på hund och katt (Clutton, 2007). Vekuronium har hos människa visats utsöndras via urinen med ca 10-20 % och via levern med ca 50 %. En studie på hund visade en utsöndring via levern till 7-20 % och via urinen till 5-20 % (Booij *et al.*, 1981 : se Clark *et al.*, 2012 s. 477). Upptaget i levern är alltså större för vekuronium än för pankuronium,

vilket beror på att vekuronium är mer fettlösligt. Metaboliterna i levern har dessutom visat sig vara farmakologiskt aktiva (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000; Bencini *et al.*, 1986a; Bencini *et al.*, 1986b). Till sist har vekuronium visats kunna sänka IOP hos människa (Jantzen *et al.*, 1986).

Pipekuronium

Pipekuronium är en icke depolariserande NMB som också är aminosteroidbaserad. Substansen har beskrivits ha en långtidsverkande effekt och snabb anslagstid. Substansen är även beskriven som en analog till pankuronium men en mer potent sådan (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000). Redan vid en dos på 0,025 mg kg⁻¹ iv sågs en neuromuskulär blockad i ca 46 min hos hund. Vid den dubbla dosen var hundarna under neuromuskulär blockad i ca 83 min. Durationen klassades som tiden till 100 % återhämtning av T1. Atropin gavs iv vid 50 % återhämtning av T1. Anslagstiden var 30 respektive 41 sek för den höga respektive den låga dosen. Författarna räknade anslagstiden som tiden från injektion till första depression av T1 (Jones, 1987). Hos hund har det visats att eliminering via urinen är ca 77 %. Endast mindre än 5 % utsöndras via gallan (Hall *et al.*, 2000; Khuenl-Brady *et al.*, 1989). De kardiovaskulära effekterna har ansetts vara försumbara i kliniska doser (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000; Jones, 1987).

Rokuronium

Rokuronium är ett derivat från vekuronium och är således en aminosteroid (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall *et al.*, 2000). Rokuronium har visats ha en snabb anslagstid och medellång duration (Clutton, 2007). En dos mellan 0,3-0,6 mg kg⁻¹ iv till hundar visades orsaka total neuromuskulär blockad efter ca 1,1-2 min. Total neuromuskulär blockad var definierad som tiden till frånvaro av alla fyra muskelspasmer. Durationen, dvs. tiden från frånvaro av alla fyra muskelspasmer till alla fyra muskelspasmer var tillbaka var ca 24 till 32 min (Auer, 2007; Dugdale *et al.*, 2002). Studien av Auer (2007) specificerade durationen till när TOFr återvänt till 0,9. Rokuronium har visats vara en femtedel så potent som vekuronium men ha en snabbare anslagstid. Trots anslagstiden var fortare sågs en likartad duration som för vekuronium hos katter (Muir *et al.*, 1989) och hos hundar (Marshall *et al.*, 1994 : se Dugdale *et al.*, 2002 s. 49; Cason *et al.*, 1990). De kardiovaskulära biverkningarna av rokuronium har beskrivits som minimala hos hund. Substansen har inte setts ge några direkta sympatomimetiska egenskaper hos hund (Cason *et al.*, 1990). Dock har den beskrivits ha milda vagolytiska egenskaper (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Marshall *et al.*, 1994 : se Dugdale *et al.*, 2002 s. 52). Det har inte heller observerats histaminfrisättning i signifikant nivå vid giva av rokuronium hos människa (Naguib *et al.*, 1995). Dock har anafylaktisk reaktion beskrivits som en riskfaktor (Heier & Guttormsen, 2000). Risken är större vid giva av rokuronium än vid giva av pankuronium och vekuronium. Dock är risken högre vid giva av alkuronium och suxameton (Rose & Fisher, 2001). Administrering av rokuronium har dock visat sig vara smärtsamt hos människa och ska därför inte ges förrän under djupare anestesi (Borgeat & Kwiatkowski, 1997). Rokuronium är mer lipofilt än vekuronium och därför tas en större mängd rokuronium upp i levern för metabolism. På katter visades en utsöndring på 54,4 ± 9,2 % via gallan och endast 8,7 ± 5,7 % via urinen (Khuenl-Brady *et al.*, 1990). Metaboliterna från levern har i studier visats ha en minimal farmakologisk effekt. Huvudmetaboliten har visat sig vara 20 gånger mindre potent

än ursprungssubstansen (Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Muir *et al.*, 1989). Till sist orsakade rokuronium inte en ökning av IOP i en studie på människa (Vinik, 1999).

Rapakuronium

Rapakuronium tillhör aminosteroider och har beskrivits som en substans med en snabb anslagstid, låg potens och kort duration hos människa (Wierda *et al.*, 1993). En dos på 1,0 mg kg⁻¹ iv hos människa visades ha en anslagstid på 126 sek. I studien var patienterna återhämtade från NMB efter ca 15,3 min. Återhämtningen i den här studien var definierad som tid till TOFr>0,7 (Wierda *et al.*, 1994). Substansen är en förhållandevis ny NMB som blev tillgänglig 1999. Dess användning är dock begränsad p.g.a. att den har setts orsaka bronkospasm på människa (Meakin *et al.*, 2001; Sparr *et al.*, 1999). År 2001 blev läkemedlet indraget från marknaden (Moore & Hunter, 2001).

Tabell 1. Information om olika icke depolariserande neuromuskulära blockader hos hund

Substans	Dos mg kg ⁻¹ iv	Anslagstid (min) / Duration (min)	Elimination	Negativt	Referens
<i>Bensyl-isoquinol</i>					
Tubokurarin	0,33	3,5/27	Njurar, (lever)	Histamin, ganglion- block	(Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Matteo <i>et al.</i> , 1985; Ham <i>et al.</i> , 1978; Hughes, 1970)
Atrakurium	0,5	6/45	Hofmann (njurar, lever)	(Histamin) (epilepsi?)	(Clutton, 2007; Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Tas <i>et al.</i> , 2003; Hall <i>et al.</i> , 2000; Fisher <i>et al.</i> , 1986; Fahey <i>et al.</i> , 1984; Jones & Clutton, 1984; Jones <i>et al.</i> , 1983; Hughes & Chapple, 1981)
Mivakurium	0,05	1/80	Plasma, njurar	Histamin- frisättning	(Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Tas <i>et al.</i> , 2003; Laurin <i>et al.</i> , 2002; Head-Rapson <i>et al.</i> , 1994; Cook <i>et al.</i> , 1992; Stoops <i>et al.</i> , 1989)
Doxakurium	0,0035	40/108	Lever, Njurar	-	(Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Martinez <i>et al.</i> , 1998; Cook <i>et al.</i> , 1991; Faulds & Clissold, 1991; Basta <i>et al.</i> , 1988; Stoops <i>et al.</i> , 1988)
Cisatrakurium	0,2	2,5-3,25/24-28	Hofmann, njurar	-	(Kariman & Shahabeddin, 2007; Reich <i>et al.</i> , 1998; Kisor <i>et al.</i> , 1996)
Alkuronium	0,1	?/70	Njurar	-	(Walker <i>et al.</i> , 1980; Jones <i>et al.</i> , 1978)

Aminosteroid

Pankuronium	0,06	4-6/30	Njurar, (lever)	(vagolytisk, sympatomi- metisk)	(Clutton, 2007; Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Gerding <i>et al.</i> , 2002; Hall <i>et al.</i> , 2000; Cortopassi <i>et al.</i> , 1997; Hull <i>et al.</i> , 1978; Smith <i>et al.</i> , 1970)
Vekuronium	0,1	1,5/25	Lever, Njurar	-	(Clutton, 2007; Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall <i>et al.</i> , 2000; Cortopassi <i>et al.</i> , 1997; Bencini <i>et al.</i> , 1986a; Bencini <i>et al.</i> , 1986b; Jones, 1985; Jones & Seymour, 1985)
Pipekuronium	0,05	0,5/83	Njurar, (lever)	-	(Appiah-Ankam & Hunter, 2004; Hall <i>et al.</i> , 2000; Khuenl-Brady <i>et al.</i> , 1989; Jones, 1987)
Rokuronium	0,4	1,6/32	Lever, Njurar	Anafylax, smärtsamt vid injektion	(Dugdale <i>et al.</i> , 2002; Rose & Fisher, 2001; Heier & Guttormsen, 2000; Borgeat & Kwiatkowski, 1997; Khuenl-Brady <i>et al.</i> , 1990)

Reversering av icke depolariserande neuromuskulära blockader

Icke depolariserande NMB kan reverseras med neostigmin iv som har en antikolinesteraseffekt. Neostigmin har visats påskynda återhämtningen (Ali *et al.*, 1970). Kolinesteras hämmas och därför sker en ökning av mängden acetylcholin som tävlar kompetitivt om bindningen till de nikotinerga receptorerna, vilket ger tillbaka depolariseringen av muskulaturen. Acetylcholin binder även till muskarinerga receptorer. Därmed uppstår biverkningar via inverkan på hjärtats muskarinerga receptorer. I en studie på hund gavs neostigmin 100 mcg kg⁻¹ iv vilket resulterade i bradyarytmi, salivering och bronkosekretion (Clutton *et al.*, 1992). För att motverka biverkningar ges neostigmin tillsammans med ett antikolinergt läkemedel som t.ex. atropin eller glykopyrrolat iv. I studien av Clutton *et al.* (1992) kunde hjärtfrekvensen numeriskt ökas när atropin gavs före men inte efter givan av neostigmin iv. Dosen atropin som gavs var 40 mcg kg⁻¹ iv. Højningen av hjärtfrekvensen var dock inte signifikant. Kardiovaskulära förändringar kunde förhindras om glykopyrrolat gavs före eller efter giva av neostigmin (50 mcg kg⁻¹ iv). Dosen glykopyrrolat som gavs var 10 mcg kg⁻¹ iv (Clutton *et al.*, 1992). Istället för neostigmin kan även endrofonium användas. Reversering ska endast utföras när det finns kliniska tecken på spontan återhämtning från NMB. Extubering ska efter reversering inte ske förrän djuret kan syresätta sig optimalt (Clutton, 2007). Ett nytt läkemedel för reversering av rokuronium finns nu vid namn sugammadex (Bom *et al.*, 2002). Läkemedlet är dock dyrt vilket troligtvis är orsaken till att det ännu endast använts i begränsad omfattning inom veterinärmedicinen. Sugammadex togs fram inom humanmedicinen p.g.a. den långsamma återhämtningen från rokuro-

nium om traditionell reversering använts. Sugammadex kan genom ett snabbt anslag antagonisera effekten av rokuronium även under djup neuromuskulär blockad. Molekylen är uppbyggd som en ring. Den yttre delen är hydrofil vilket underlättar utsöndringen via njurarna. Den inre delen är hydrofob som binder in till rokuronium (Clutton, 2007). Substansen har även utvärderats inom veterinärmedicinen. På hundar som fick rokuronium 0,6 mg kg⁻¹ och vekuronium 0,1 mg kg⁻¹ iv kunde den neuromuskulära blockaden hävas och återhämtning till TOFr>0,9 skedde inom 2 min vid giva av sugammadex 8 mg kg⁻¹ iv (Mosing *et al.*, 2012).

Val av övervakningsutrustning för neuromuskulär blockad

Visuell och taktil övervakning med traditionell perifer nervstimulator

Det är viktigt att studera och jämföra apparater som används för övervakning av NMB under anestesi hos hund. Martin-Flores *et al.* (2018) visade i en enkätstudie att den vanligaste metoden att övervaka NMB under narkos hos hund var registrering av spontant uppkommen aktivitet i muskulatur, t.ex. notering av andningsmönster visuellt. Den här andelen uppmättes till 43 %. Användningen av en perifer nervstimulator för taktil och visuell övervakning estimerades till 34 %. Endast 20 % använde objektiva mätmetoder som AMG, EMG eller MMG.

För att inte enbart förlita sig på respirationen för att bedöma graden av NMB, blev det förr allt vanligare att också använda sig av perifer nervstimulator (PNS). Med en PNS undersöks graden av NMB genom att taktilt samt visuellt bedöma muskelaktiviteten genom att undersöka den studerade extremitetens rörelse. Den här metoden är, som nämndes i ovanstående stycke, vanlig än idag (Martin-Flores *et al.*, 2018). I en studie har det visats att erfarna anestesiloger i kliniska fall till 100 % kunde upptäcka avtagande muskelrespons när TOFr var under 0,4. Dock vid TORr 0,51-0,7 så estimerade endast 20 % rätt vid visuell och taktil bedömning av TOFr (Viby-Mogensen *et al.*, 1985).

Mekanomyografi

MMG har ursprungligen ansetts vara "gold standard" för att övervaka neuromuskulär transmission under anestesi (Hemmerling & Le, 2007; McCluskey *et al.*, 1997; Viby-Mogensen *et al.*, 1996 : se Sakai *et al.*, 2015; Ali *et al.*, 1975). Metoden grundar sig på mätning av graden isometrisk muskelkontraktion som produceras genom elektriska stimuli av en perifer nerv. Enklare uttryckt mäter metoden kraften som produceras vid en muskelkontraktion. Dock används inte sådan utrustning kliniskt av praktiska skäl. Metoden kräver fixering av muskeln med en elastisk förspänning så att muskeln återvänder till sin ursprungsposition (Hemmerling & Le, 2007; Trager *et al.*, 2006). Historiskt sätt valdes ett TOFr>0,7 som det värde där patienten har återhämtat respirationen tillräckligt och bör kunna väckas ur narkos (Ali *et al.*, 1975).

Acceleromyografi

AMG som nämndes i inledningen är en metod, likt EMG, som används i klinisk miljö för övervakning av neuromuskulär transmission på ett mer objektivt sätt än visuellt eller taktilt. Metoden går ut på att en perifer nerv stimuleras vilket ger en acceleration av en extremitet. Accelerationen är i sin tur direkt proportionell mot kraften som appliceras på extremiteten via en muskelkontraktion (Jensen *et al.*, 1988; Viby-Mogensen *et al.*, 1988). Metoden är således

grundad på Newtons 2:a lag: $F = m \cdot a$. I formeln står F för kraft, m är massa och a är acceleration (McCluskey *et al.*, 1997). För mätning av accelerationen använder AMG sig av piezoelektriska mottagare som omvandlar accelerationen till en elektrisk signal (Iwasaki *et al.*, 2018). Vid användning av AMG är det viktigt att ta hänsyn till den så kallade "staircase phenomenon/effect". Under de första 20 minuterna innan en NMB ges kommer TOFr övervakat med AMG att öka gradvis till ett basvärde. Det beror på att den första muskelspasmen (T1) potentiellas med tiden till den når ett max-värde. Om den övervakande personalen inte tar hänsyn till "staircase effect" kommer TOFr att visa ett högre värde efter återhämtning från NMB än före giva (Martin-Flores *et al.*, 2011). När väl värdena har stabiliserats före giva av NMB bestäms därför basvärdet. Vid mätning under återhämtningsfasen av NMB måste sedan det faktiska värdet normaliseras gentemot basvärdet för att ge en bättre uppskattning på TOFr jämfört med värdet för EMG (Kopman, 2005; Capron *et al.*, 2004). Det uppskattade TOFr som bättre stämmer överens med EMG kan kallas x. $x = \text{Faktiskt mätvärde} / \text{Basvärde}$. T.ex. om basvärdet är 1,20 och faktiskt mätvärde är 0,9 blir $x=0,75$. Kopman (2005) förespråkade att om denna korrektion ej görs ska åtminstone 10 % skillnad räknas med i beräkningen av TOF övervakat med AMG för att bättre spegla TOF uträknat med EMG. Vid användning av AMG är det också relevant att beakta att den är mer känslig för yttre faktorer jämfört med EMG (Hanzi *et al.*, 2007). I studien gav AMG ett mer varierat värde på T1 % än EMG vid rotation av handen. Under övervakning av NMB är det också viktigt att ta hänsyn till den perifera kroppstemperaturen på huden. Suzuki *et al.* (2004) fann i sin studie med AMG att: för varje minskning med 1 °C (Celsius) av den perifera hudtemperaturen så ökade durationen av NMB med 20 %. Durationen i studien var definierad som tiden till återhämtning av T1 till 25 %. Patienterna i studien genomgick bukkirurgi och där sjönk den perifera hudtemperaturen markant trots kroppstemperaturen förblev relativt konstant.

Det har visats att AMG överskattar värdet på TOFr i förhållande till MMG vid anslag av läkemedlet (McCluskey *et al.*, 1997; Harper *et al.*, 1994). McCluskey *et al.* (1997) undersökte dos-respons-samband för rokuronium där AMG jämfördes med MMG. Där visades att det krävdes en betydligt högre dos för att nå ED₅₀ vid AMG som övervakningsmetod jämfört med MMG som övervakningsmetod. ED₅₀ var definierat som dosen att nå 50 % depression av T1. Harper *et al.* (1994) såg liknande resultat, dvs. att anslagstiden för atrakurium uppmättes som längre vid mätning med AMG jämfört med MMG. Det visades också att AMG överestimerade värdet på TOFr vid återhämtning från NMB. För att öka tillförlitligheten kan en fjärde variabel inkluderas i formeln som AMG grundar sig på: f , vilket står för kraften motriktad mot F enligt; $F - f = m \cdot a$. På så sätt tas den elastiska kraften riktad mot den analyserande muskeln (exempelvis tummen) med i beräkningen (McCluskey *et al.*, 1997). Kopman *et al.* (2005) visade i en studie på människa att om en elastisk förspänning installeras på tummen vid mätning av *m. adductor pollicis* så minskar variabiliteten på TOFr. Den här tekniken underlättar för tummen att återvända till sin ursprungsposition.

Det är viktigt att beakta risken för residualeffekt vid val av övervakningsmetod. Följande studier visade tecken på residualeffekt hos patienter övervakade med AMG (Murphy *et al.*, 2008b; Gatke *et al.*, 2002; Mortensen *et al.*, 1995). Ca 3-5 % visade tecken på residualeffekt vilket

påpekades i studien av Murphy *et al.* (2008b). Studierna visade dock på lägre residualeffekt än om visuell och taktil bedömning användes.

Elektromyografi

EMG, som nämndes kort i inledningen, är ytterligare en metod för övervakning av neuromuskulär transmission. Det är också den äldsta metoden för sådan övervakning (Churchill-Davidson & Christie, 1959), vilket tas upp i en sammanställning av Hemmerling & Le (2007). Vid en muskelkontraktion, genom stimulering av en perifer nerv, mäter EMG den sammanlagda aktionspotentialen (Shook, 2014). Amplituden av aktionspotentialen kan därför direkt kopplas till antalet aktiverade muskelfibrer. Därmed kan kraften av muskelkontraktionen skattas (Iwasaki *et al.*, 2018). Metoden har ökat i popularitet eftersom den visat sig ha många fördelar jämfört med MMG och AMG. EMG kräver inte en fixering och elastisk förspänning av extremiteten som MMG och AMG (Iwasaki *et al.*, 2018; Harper *et al.*, 1986). Även fler muskelgrupper kan studeras med EMG jämfört med MMG (Harper *et al.*, 1986). Likaså är kalibreringen snabbare och metoden går snabbare att starta upp (Iwasaki *et al.*, 2018). EMG är inte lika känslig för rörelseartefakter (Hanzi *et al.*, 2007) som AMG (se ”Acceleromyografi”). EMG påverkas inte i lika stor utsträckning av inhalationsanestesi med förändringar på arteriellt koldioxidtryck eller pH som MMG (Katz, 1965). Till sist har EMG visats vara mindre känslig för temperaturförändringar jämfört med MMG (Engbaek, 1996 : se Iwasaki *et al.*, 2018 s. 139-140; Engbæk *et al.*, 1992). Amplituden av TOF övervakat med EMG ökar vid minskad temperatur (Viby-Mogensen *et al.*, 1996; Engbæk *et al.*, 1992) till skillnad från TOF övervakat med MMG där amplituden avtar vid minskning av temperaturen (Viby-Mogensen *et al.*, 1996). Dock är det viktigt att bevara en stabil hudtemperatur för både EMG och MMG.

Studier har visat olika resultat angående huruvida användningen av EMG är jämförbar med MMG. De flesta studier har visat ett gott samband mellan metoderna där EMG ansetts vara tillräckligt överensstämmande med MMG (Engbaek *et al.*, 1989 : se Iwasaki *et al.*, 2018 s. 139; Carter *et al.*, 1986; Kopman, 1985; Shanks & Jarvis, 1980; Katz, 1965), även om små skillnader i korrelation också har dokumenterats. Att studier har visat olika resultat är förvirrande, men detta kan bero på att olika muskelgrupper använts och att musklerna på handen är olika känsliga för NMB (Harper *et al.*, 1986). Det här argumentet styrks genom att Katz (1973) fann att en muskelgrupp på handen ansvarig för tummens rörelse (tenara), där *m. adductor pollicis* tillhör, påverkades i större grad av d-tubokurarin än vad de hypotenara muskelgrupperna gjorde. De hypotenara muskelgrupperna är i stor grad betydande för lillfingrets rörlighet. Nedan följer en rad studier som jämfört EMG och MMG. I två studier på människa sågs ingen signifikant skillnad avseende TOFr av EMG och MMG för när patienten kunde göra olika tester som indikerade återhämtning (Engbaek *et al.*, 1989 : se Iwasaki *et al.*, 2018 s. 139) och för TOFr 0,75 (Engbaek *et al.*, 1994). I studien av Engbaek *et al.* (1994) analyserade MMG *m. adductor pollicis* och EMG analyserade *m. interosseous dorsalis I*. Dock finns det studier där trots en god korrelation mellan metoderna visats, så stämmer inte TOFr av EMG mätt vid en viss tidpunkt helt med TOFr av MMG. I en studie på människa som fick atrakurium har det nämligen visats att TOFr övervakat med EMG överestimerar värdet av MMG under återhämtning. Under anslag visade MMG på en djupare blockad än EMG vid mätning av TOFr (Kopman, 1985). Det

konstaterades att ett $\text{TOFr} > 0,9$ ska åstadkommas innan NMB reverseras med EMG som övervakningsutrustning. Om den här riktlinjen följs så är EMG och MMG jämförbara. I den här studien gjordes MMG-mätningen på *m. adductor pollicis* (tenara muskelgruppen) medan EMG-mätningen utfördes på den hypotenara muskelgruppen (Kopman, 1985). Som beskrevs ovan är de hypotenara muskelgrupperna inte lika känsliga för NMB som *m. adductor pollicis*, vilket kan förklara att MMG visade på en högre blockad av TOF under anslag och återhämtning. Liknande resultat har setts i en annan studie på människa (Weber & Muravchick, 1986). Ett omvänt samband mellan EMG och MMG har dock visats i flera studier (Shanks & Jarvis, 1980; Carter *et al.*, 1986). I studierna sågs att EMG under anslag underestimerade värdet på TOFr i förhållande till värdet av MMG, där MMG inte visade en sänkning i muskelrespons lika fort som EMG. I studien av Shanks & Jarvis (1980) sågs också att MMG visade på återhämtning fortare än EMG. I den föregående studien fick dock människor en depolariserande NMB, suxameton medan i studien av Carter *et al.* (1986) fick människorna atrakurium. I båda studierna placerades de mottagande elektroderna för EMG och MMG över de tenara muskelgrupperna.

Det kan konkluderas att EMG och AMG bygger på olika tekniker och deras känslighet varierar vid övervakning av neuromuskulär transmission. Tidigare studier har visat att AMG estimerar ett högre värde än EMG vid giva av NMB. I en studie fick 10 beaglar cisatrakurium. Tiden till $\text{TOFr} > 0,9$ beskrevs som 5-6 min långsammare för hundarna övervakade med EMG jämfört med AMG. Utrustningen var placerad på hundarnas respektive framben (Sakai *et al.*, 2015). Den här studien visade att AMG konstant informerar om att patienten är återhämtad från NMB fortare, dvs. att patienten är redo att väckas fortare än vad EMG säger. Det innebär att patienter övervakade med AMG riskeras att väckas för tidigt. Flera studier på humansidan visade liknande resultat (Liang *et al.*, 2013; Kopman *et al.*, 2005). Liang *et al.* (2013) såg att AMG överestimerade EMG TOFr med ca 0,176. Kopman *et al.* (2005) visade en överestimation på ca 0,125 med användning av elastisk förspänning. Det kan, som Sakai *et al.* (2015) påpekade, betyda att trots muskelaktivitet indikerar återhämtning från NMB via mätning med AMG, kan läkemedlet fortfarande vara farmakologiskt aktivt via mätning med EMG. Dock var AMG och EMG överensstämmande avseende maximal depression av muskelaktivitet och anslagstid i studien av (Sakai *et al.*, 2015). Det är inte i alla studier som normalisering av TOFr sker. I ovanstående stycke normaliserades TOFr för AMG och EMG i 2/3 studier.

Fonomyografi

Fonomyografi eller akustisk myografi (PMG) är ytterligare en metod för att mäta muskelaktiviteten. Metoden är relativt ny som övervakningsutrustning under anestesi. Den har utvärderats i flera studier men finns ännu inte att tillgå kommersiellt (Hemmerling & Le, 2007). Metoden bygger på att muskelkontraktioner ger upphov till lågfrekventa ljud som kan mätas med speciell utrustning, så kallade piezoelektriska mikrofoner (Hemmerling & Le, 2007; Barry *et al.*, 1985). Metoden kräver bra sensitivitet eftersom ca 90 % av signalstyrkan mäts på Hertz (Hz) under 40 (Hemmerling *et al.*, 2002). Studier på *m. adductor pollicis* har visat god korrelation mellan PMG och MMG (Trager *et al.*, 2006; Hemmerling *et al.*, 2004b; Dascalu *et al.*, 1999). En annan studie visade dock att PMG gav en snabbare anslagstid och fortare återhämtning än MMG på *m. adductor pollicis* (Bellemare *et al.*, 2000). Dock har PMG visat sig vara en lämplig

metod vid mätning av de adducerande musklernas funktion i larynx (Hemmerling *et al.*, 2003). Även vid mätningar gjorda på *m. corrugator supercilii* har PMG visat sig vara lika användbar som MMG-liknande metoder (Hemmerling *et al.*, 2004a). En fördel med fonomyografi är således att den är enkel att använda och kan användas på flera olika muskler. Metoden är också icke invasiv. Om metoden används är det dock viktigt att tänka på hur mikrofonerna fästes runt muskeln som övervakas. Om kontakten mellan muskeln och mikrofonerna ändras påverkar det amplituden av signalen (Hemmerling & Le, 2007).

Kinetomyografi

Kinetomyografi (KMG) är också en relativt ny metod för att mäta muskeltransmission. Metoden mäter muskelrörelsen som åstadkoms när en elektrisk impuls träffar en perifer nerv som genererar en muskelkontraktion. För att mäta muskelrörelse bygger KMG på piezoelektriska omvandlare (Hemmerling & Le, 2007). Istället för att mäta accelerationen som AMG mäter så mäter KMG böjning av de piezoelektriska mottagarna som genererar en elektrisk signal (Kern *et al.*, 1994). KMG har visat sig vara överensstämmande med MMG för återhämtning av NMB (Trager *et al.*, 2006; Motamed *et al.*, 2003) fastän inte lika precis. Dock ett bättre val än att övervaka TOF manuellt (Kern *et al.*, 1994). I en studie på barn jämfördes EMG med KMG (Gaffar *et al.*, 2013). Där visades EMG vara jämförbar med KMG.

När skall patienten väckas?

Det tillhör inte det ovanliga att residualeffekt av NMB kvarstår hos människor och djur som vaknar ur anestesi. Enligt studier av personer som genomgick anestesi var det ungefär 40 % som vaknade utan tillräcklig neuromuskulär funktion (Cammu *et al.*, 2006; Baillard *et al.*, 2000). Hayes *et al.* (2001) visade på ännu högre andel fall med residualeffekt i en humanstudie. Förekomsten av residualeffekt är mindre studerad hos djur. Patienten anses kunna väckas från narkos när TOFr > 0,9. Även en liten mängd kvarstående effekt av NMB ökar risken för postoperativa komplikationer rörande främst respirationen. Exempel på komplikationer vid residualeffekt är hypoxi och övre luftvägsobstruktion hos människa (Murphy *et al.*, 2008a). Det sågs ett klart samband mellan respiratoriska komplikationer till följd av residualeffekt och TOFr < 0,9. Fallkontrollstudien hade en matchande kontrollgrupp men var inte blindad avseende undersökarna som analyserade TOFr hos patienterna. Två studier publicerade liknande resultat avseende att en patient inte bör väckas ur narkos före TOF > 0,9 (Eriksson *et al.*, 1997; Kopman, 1997). I studierna såg de en risk för aspiration om TOFr < 0,9. I studien av Eriksson *et al.* (1997) fastställdes att ett TOFr för *m. adductor pollicis* < 0,9 var associerat med dysfunktion av farynx vid giva av vekuronium. Den här studien använde sig av MMG och analyserade funktionen i svalg med manometri. En annan artikel visade att dubbelt så många patienter hade tecken på övre luftvägsobstruktion vid TOFr = 0,5 som TOFr = 0,83. Dock hade patienterna med TOFr på ca 0,8 fortfarande grav påverkan på respirationen och svalgfunktionen (Eikermann *et al.*, 2003). Det visades även att ett återställt TOFr = 1 innebar en stor sannolikhet för tillräckligt god respiratorisk funktion. Enligt ovanstående information grundar sig ett TOFr = 0,9 på att det då har setts färre antal komplikationer relaterade till residualeffekt som orsakar muskelsvaghet. Det är viktigt att vara medveten om att det här värdet för återhämtning i första hand är framtaget för människa där analysen av TOFr gjordes på *m. adductor pollicis* (Eikermann *et al.*, 2006). Dock har liknande tendens setts i studier på hund som tas upp längre ner i texten. I en studie

på hund sågs att när alla utom en av de respiratoriska parametrarna som övervakades under narkos hade uppnått sina ursprungliga värden efter giva av NMB, så var TOFr<0,2 övervakad med AMG på ett bakben (Martin-Flores *et al.*, 2014). Partiellt tryck för end-tidalt koldioxid uppnådde dock sitt basvärde vid TOFr 0,42. Respirationen var alltså återställd vid ett mycket lågt TOFr (Martin-Flores *et al.*, 2014). Att endast övervaka respiration, andningsmönster och utvärdera spontant uppkommen muskelaktivitet är således inte tillräckligt. Det har visats att genom att övervaka den neuromuskulära funktionen så kan antalet fall av människor, hästar och hundar som vaknar ur narkos med residualeffekt av läkemedel som inhiberar den neuromuskulära funktionen minskas (Martin-Flores *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2011; Martin-Flores *et al.*, 2008). Studien av Murphy *et al.* (2011) på människa var dubbelblindad och ett kliniskt försök vilket ökar tillförlitligheten i studien. Kriteriet för residualeffekt av NMB var TOF<0,9. Dessutom sågs att färre patienter fick en upprepad dos rokuronium under objektiv övervakning av NMB. De vanligaste symtomen på residualeffekt i studien var generell svaghet, svårigheter att följa objekt med ögonen, hålla ögonen öppna samt suddig syn. Svårigheter att prata var ett vanligt symptom den första tiden efter uppvak. Författarna antog att okulära och faryngeala muskler är extra känsliga för NMB. På hund har det observerats en signifikant påverkan på arytenoid-broskens dilaterande förmåga vid residualeffekt av NMB (Tseng *et al.*, 2017). Både TOFr 0,4-0,6 och TOFr 0,7-0,9 gav en påverkan på arytenoid-brosken och tidalvolymen. Övervakning av TOFr utfördes med AMG. Studien av Sakai *et al.* (2017) på hund stödjer föregående studier i att farynx och larynx muskulatur är känsligare för NMB än musklerna i benen där övervakning i de flesta fall sker. I studien av Sakai *et al.* (2017) sågs att muskelfunktionen återhämtades 36 % långsammare i larynx än i bakbenen. Som nämndes tidigare konstaterade Murphy *et al.* (2008a) att TOFr<0,9 gav en betydligt ökad risk för residualeffekt. För att orsaka en påverkan på den neuromuskulära transmissionen måste ungefär 70 % av receptorerna vid motorändplattan vara blockerade (Paton & Waud, 1967). Det kan förklara varför patienter subjektivt kan visa tecken på residualeffekt i form av synsvårigheter, vid TOFr >0,9 (Brull, 1997). I studien av Sundman *et al.* (2000) på människa sågs en påverkan på svalgfunktionen hos 13 % av gruppen med TOFr>0,9 efter återhämtning av NMB. Före giva av NMB sågs en påverkan på svalgfunktionen hos 6 % av patienterna i gruppen. Cammu *et al.* (2006) visade likt Sundman *et al.* (2000) att residualeffekt kan kvarstå trots TOFr>0,9 hos människa. Residualeffekten i studien var bl.a. objektiva mått som svårighet att svälja, le, prata och avsaknad av att kunna lyfta huvudet och ett ben i 5 sekunder. Även Kopman *et al.* (1997) fann evidens att de extraokulära musklernas funktion inte var helt återställda trots TOFr>0,9 i sin studie på människa. Studien av Kopman *et al.* (1997) var evidensen bakom de extraokulära musklernas funktion subjektiv då det grundade sig på patienternas upplevelse att följa rörande föremål. Dock fann Kopman *et al.* (1996) i sin tidigare studie att trots TOFr=0,95 så är inte den neuromuskulära klyftan helt återställd.

Det är viktigt att vara medveten om vilket narkosprotokoll som använts eftersom det kan påverka durationen av NMB. Kastrop *et al.* (2005) visade i sin studie att hundar som sövdes med sevofluran hade en längre duration av atrakurium än hundar sövda på propofol. Liknande resultat har setts på humansidan, under påverkan av inhalationsanestesi, vid giva av atrakurium (Ye *et al.*, 2015; Swen *et al.*, 1989), vekuronium (Ahmed *et al.*, 1999), rokuronium (Lee *et al.*, 2016), pankuronium och pipekuronium (Swen *et al.*, 1989).

Val av neuromuskulär blockad och dos för tillfredställande effekt inom oftalmologi

Flera studier har publicerats med olika doseringar av NMB till hund med varierande grad av påverkan på ventilationen. Olika anatomiska lokalisationer hos hund är olika känsliga för NMB. Enligt Clutton (2007) börjar anslagseffekten enligt följande:

1. Extraokulära muskler
2. Nackmuskulatur
3. (Diafragma)
4. Distala muskler på extremiteter
5. Proximala muskler på extremiteter
6. Abdominella muskler
7. Intercostalmuskulatur

Återhämtningen är dock det omvända, dvs. intercostalmuskulaturen återfår normal aktivitet först (Clutton, 2007). Det finns flera studier som stödjer att muskulatur kring ansikte, svalg, larynx och ögon återhämtar sig långsammare än muskulatur på extremiteter (Sakai *et al.*, 2017; Tseng *et al.*, 2017; Briganti *et al.*, 2015; Auer, 2007; Itoh *et al.*, 2000). Dock är det omdiskuterat exakt vad som gäller för diafragma. Donati *et al.* (1990) samt Derrington & Hindocha (1988) fann i sina studier att diafragma var känsligare än *m. adductor pollicis*, dvs. diafragma paralyseras fortare än *m. adductor pollicis*. Dock upptäckte Donati *et al.* (1990) samt Derrington & Hindocha (1988) att diafragma återhämtades fortare än *m. adductor pollicis*. Det här fyndet talar emot ovanstående gradering av musklers känslighet under återhämtningsfasen.

Målet inom oftalmologiska ingrepp är en så låg dos NMB som möjligt för att orsaka en central position av ögat men med så lite andningsdepression som möjligt. Tidigare studier har använt sig av en förhållandevis hög dos. Det har visats att en bolus av rokuronium på 0,1-0,6 mg kg⁻¹ iv orsakar en varierande andningsdepression hos hund (Auer, 2007; Auer *et al.*, 2007; Dugdale *et al.*, 2002). I studien av Auer *et al.* (2007) gav en dos på 0,1 mg kg⁻¹ av rokuronium iv central position av ögat med en minimal påverkan på ventilationen. Studien använde sig av AMG för monitorering. Ögat fick en central position efter 14-45 sek. Ögat höll sig centrerat i 10-47 min med ett medelvärde på 23 min hos alla hundar. TOFr var återställt 9 min efter iv giva av rokuronium. Det sågs ingen signifikant påverkan på minutvolym (MV), tidalvolym (TV) och andningsfrekvens (AF). Hundarna sövdes för diagnostisk undersökning inför en kataraktoperation. De diagnostiska metoderna som användes var elektroretinografi och ultrasonografi, vilka var utförda efter 15 min i genomsnitt. Författarna konkluderade att graden av parafys av skelettmusklerna perifert kopplat till TOFr inte kunde korreleras till den minimala påverkan på ventilationsparametrarna som sågs. Dessutom var anslagstiden för när ögat fick en central position kortare än när TOFr visade tecken på perifer parafys. Ögat höll sig centrerat tills TOFr var helt återställt. Författarna drog slutsatsen att ögats muskulatur är känsligare för NMB än vad skelettmuskler är (Auer *et al.*, 2007). Liknande indirekta fynd har setts i andra studier upplagda på annat vis. En studie på människa såg att *m. orbicularis oculi* och *m. corrugator supercilii* är mer sensitiva för NMB än *m. adductor pollicis* (Lee *et al.*, 2009). Ytterligare en

studie på människa visade att *m. orbicularis oculi* är mer känslig för NMB än *m. adductor pollicis* (Itoh *et al.*, 2000).

Flera studier har studerat dos av rokuronium hos hund. En studie använde sig av en dos på 0,6 mg kg⁻¹ rokuronium iv. Nackdelen med en så hög dosering var att hundarna fick apné i ungefär 20 minuter (Mosing & Auer, 1999). Låg dos rokuronium har studerats på hundar i flera studier. Briganti *et al.* (2015) studerade doserna 0,075, 0,05 samt 0,03 mg kg⁻¹ iv bolus av rokuronium till hund. Ögat höll sig centrerat i $24,3 \pm 4,2$; $23,4 \pm 3,6$ samt $8,7 \pm 2,8$ min i de olika grupperna. Tiden till ögat var centrerat för dosen 0,05 mg kg⁻¹ var $48,3 \pm 14,5$ sek. Den höga dosen 0,075 mg kg⁻¹ gav en tillfällig andningsdepression och lindrig skelettmuskelparalys detekterbar genom TOFr. Ingen påverkan på respirationen sågs när 0,05 mg kg⁻¹ gavs. I studien hann kirurgerna med respektive ingrepp som skulle utföras förutom två ingrepp i gruppen som fick 0,03 mg kg⁻¹. Ingrepp som ej kunde utföras tidsmässigt i gruppen som fick 0,03 mg kg⁻¹ rokuronium var konjunktivallambå och ytlig keratektomi (avlägsnande av en del av hornhinnan). De sammantagna ingreppen som utfördes i studien var keratotomi (ristning av hornhinnan), konjunktivallambå och ytlig keratektomi. Se även tabell 2 för relevant information om rokuronium för oftalmologi. I en studie på hund undersöktes hur länge ögongloben förblev i en central position med en låg dos atrakurium iv under spontan ventilation. Vid doser på 0,015 och 0,03 mg kg⁻¹ iv var ögat centrerat i 42,5 respektive 47,5 min. Saturationen var god i grupperna som fick atrakurium och ingen patient fick hypoxemi. Hundarna som fick den höga dosen 0,03 mg kg⁻¹ hade en tidalvolym under referensintervallet (10-20 mL kg⁻¹) till 45 min efter giva av atrakurium. Hundarna med den låga dosen låg under referensvärdet för tidalvolym till 15 min efter giva av atrakurium. Mest framträdande var en minskad minutvolym hos gruppen hundar som fick den höga dosen, vilket resulterade i hyperkapni och reducerat pH. Dock sågs liknande trend i alla grupper, både gruppen med 0,015 mg kg⁻¹ atrakurium och kontrollgruppen. Kontrollgruppen och hundarna som fick 0,015 mg kg⁻¹ hade också högre PCO₂-nivåer än fysiologiskt normalt trots att det inte var någon signifikant skillnad mellan de tre grupperna. Författarna konkluderade att det var inhalationsanestesi som var den betydande faktorn till respiratorisk acidosis i det här fallet (Carregaro *et al.*, 2010). Författarna till föregående studie nämnde ej tiden till central position av ögongloben i sin studie. Dock när McMurphy *et al.* (2004) gav atrakurium av en dos på 0,2 mg kg⁻¹ iv till hund fick ögat en central position efter 30 sek. Se tabell 2 för information om atrakurium relevant för oftalmologi. Ytterligare en studie (Lee *et al.*, 1998) som studerade en låg dos av NMB hos hund, använde sig av pankuronium 0,01 mg kg⁻¹ iv. I den studien blev ögat centrerat efter 5 min men andningsdepressionen var mer uttalad än i studien av Auer *et al.* (2007). Se tabell 2 för relevant information om pankuronium för oftalmologi. Utöver ovanstående information att ögat är känsligt för icke depolariserande NMB, har det upptäckts att råttor har en annorlunda subenhet av acetylkolinreceptorer i de extraokulära musklerna. Den här typen av receptorer finns inte i musklerna i extremiteterna (Fraterman *et al.*, 2006).

CRI av NMB har förutom bolus studerats. Ett CRI av rokuronium med en dos på 0,2 mg kg⁻¹ h⁻¹ iv var tillräcklig för att ge en fullständig neuromuskulär blockad hos hund. Dock hade hundarna fått en bolus av 0,5 mg kg⁻¹ rokuronium iv innan CRI. Patienterna monitorerades genom

visuell bedömning av muskelspasmerna utlösta av elektrisk stimulering av *n. facialis*. Protokollet orsakade komplett neuromuskulär blockad i 21/22 hundar med en anslagstid på 82 sek (38-184 sek) och median-durationen av infusionen till T4 återvände var 68,5 min (Alderson *et al.*, 2007).

Många hundar som genomgår oftalmologiska ingrepp är inte helt friska varför kännedom om sjukdomars påverkan på duration av NMB är viktigt. En studie jämförde durationen för vekuronium mellan en grupp friska hundar och en grupp hundar med diabetes. Vekuronium gavs med dosen 0,1 mg kg⁻¹ iv. Hundarna monitorerades med EMG och definitionen på durationen var från när T4 förlorades till att T1 kom tillbaka. Durationen för vekuronium var signifikant kortare hos hundarna med diabetes. Dock sågs ingen skillnad på anslagstiden mellan grupperna (Clark *et al.*, 2012). När atrakurium jämfördes mellan hundar med och utan diabetes sågs dock ingen skillnad i duration (Leece & Clark, 2017). Att en skillnad sågs mellan grupperna vid giva av vekuronium kan röra sig om en skillnad i metabolismen av vekuronium i levern hos hundar med diabetes, menade Clark *et al.* (2012). Atrakurium är som tidigare nämnts inte beroende av levern för nedbrytning (Jones & Clutton, 1984; Hughes & Chapple, 1981). En ny studie på hund undersökte CRI-dosering av rokuronium på hundar med diabetes samt friska hundar (Haga *et al.*, 2019). Författarna jämförde infusionshastigheterna hos de två grupper av hundar som skulle genomgå fakoemulsifikation. Rokuronium gavs först som en bolus på 0,5 mg kg⁻¹ iv följt av CRI av rokuronium iv. Målet i studien var att hålla TOFr mellan 0,2-0,7 som övervakades med AMG. Det krävdes ett högre CRI för hundar med diabetes. Medelvärde i CRI-dos för att hålla hundarnas TOFr mellan 0,2-0,7 var för diabetiker 0,43 mg kg⁻¹ h⁻¹ iv och för icke diabetiker 0,3 mg kg⁻¹ h⁻¹ iv. De fann även att den individuella variationen i CRI-hastighet för att hålla NMB konstant är stor. CRI-hastigheten började på 0,1 mg kg⁻¹ h⁻¹ iv för alla hundar. Titring gjordes i steg av 0,05-0,1 mg kg⁻¹ h⁻¹ iv där minst 2 min skulle ha passerat mellan titringarna. Dosen CRI som krävdes för respektive hund definierades när hunden hade legat på TOFr 0,2-0,7 i 15 min utan att hastigheten hade behövt ändras (Haga *et al.*, 2019). Hos människor med diabetes har patologiska förändringar på neuromuskulär nivå setts, vilket Clark *et al.* (2012) tar upp i sin studie. Risken för sådana förändringar har visats öka med durationen av diabetes (Tehrani, 2018). Betydelsen och utsträckning av diabetisk neuropati hos hund samt dess inverkan på neuromuskulära blockader är inte helt välkänt. Dock har diabetisk neuropati även setts hos hundar (Walker *et al.*, 2001; Ghani *et al.*, 1999; Misselbrook, 1987 : se Morgan *et al.*, 2008 s. 585; Anderson *et al.*, 1986; Johnson *et al.*, 1983 : se Morgan *et al.*, 2008 s. 585; Katherman & Braund, 1983 : se Morgan *et al.*, 2008 s. 585; Braund & Steiss, 1982 : se Morgan *et al.*, 2008 s. 585).

Tabell 2. Visar relevant information om olika icke depolariserande neuromuskulära blockader inför oftalmologiska ingrepp hos hund

Läkemedel	Dos (mg kg ⁻¹) iv	Anslag (sek)*	Duration (min) +	Andningsdepression
Rokuronium	0,05	48	20	Nej
Atrakurium	0,015	<30?	42,5	Minimal
Pankuronium	0,01	300	?	Ja

*Anslag var då ögat fick en central position.

+ Duration var så länge ögat förblev centrerat.

MATERIAL OCH METODER

Urval och målgrupp

Djurstudien utfördes på Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Universitetsdjursjukhuset (UDS), i Uppsala 2019-2020. Målgruppen var hundar i Sverige som genomgick ögonoperation. Arbetet delades in i två delar varav den första var en klinisk pilotstudie på friska beaglar. Av praktiska skäl användes beaglar som urval. Den här delen av arbetet jämförde EMG-teknik (TetraGraph, Senzime) med befintlig AMG-monitorering (Stimpod NMS 410, Xavant) med avseende på metodernas känslighet som stöd för att bedöma när en patient kan väckas ur narkos som inkluderar NMB under inhalationsanestesi på hund. Friska hundar valdes ut och noggrann monitorering av vitala parametrar säkerställdes vilket bidrog till att minimera riskerna för komplikationer. Studien utfördes under det generella etiska tillstånd (Diarienummer 5.8.18-15533/2018) som finns för ”undervisning och klinisk träning på undervisningsdjur och patientdjur i SLUs djurrelaterade grund- och forskarutbildningar, samt specialist-, fort- och vidareutbildning av teknisk och akademisk personal”. Den andra delen av studien gjordes för att teoretiskt undersöka applicerbarheten av sonden till EMG TetraGraph enligt anatomiska riktlinjer hos olika raser, utan att först behöva lokalisera aktuell nerv med specialutrustning. I den här delen av arbetet gjordes mätningar på flera hundraser som inkommit till UDS. Antalet berodde på hur många hundar som fanns att tillgå under perioden.

Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi

Sex friska (ASA I-II) beaglar; fem hanhundar och en kastrerad tik; 3-13,5 år; Body Condition Score (BCS) 4-6/9; 13,5-16,2 kg; fastades natten innan med fri tillgång till vatten och sövdes var för sig dagen efter. En allmän klinisk undersökning genomfördes på respektive hund på morgonen innan sövning.

Viktiga parametrar inför och under narkos

Premedicinering

Utfördes ca 20 minuter före induktion med acepromazin $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ (Plegicil® vet 10 mg ml⁻¹) intramuskulärt (im). Samtidigt gavs butorfanol $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ (Dolorex vet 10 mg ml⁻¹) im. När patienten var sederad placerades en permanentkanyl i *vena cephalica*.

Induktion

Hunden placerades i sidoläge och narkos inducerades symtomatiskt med propofol (PropoVet Multidose 10 mg ml⁻¹) iv. Under de sex olika induktionerna gavs mellan 3,25-6 ml propofol iv. Intubering genomfördes efter förlust av reflexer. Därefter placerades hunden i ryggsläge.

Underhåll

Som inhalationsanestesi användes isofluran (Attane vet 1000 mg g⁻¹) i 50 % syrgas, 50 % luft. Färskgasflöde var i början 3 L min^{-1} och sänktes till 1 L min^{-1} när jämvikt av utandad och inandad isofluran etablerats (”steady state”). Intravenös vätsketerapi med kristalloid vätska (Ringer-acetat Fresenius Kabi) $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ startades efter induktion.

Mekanisk ventilation

När patienten låg stabilt under anestesi på spontan ventilation och hade uppnått steady state, ändrades inställningen på narkosapparaten till ventilator. Peak inspiratory pressure (PIP) ställdes in på 7-10 cm H₂O med en andningsfrekvens på 8-12 min⁻¹ för att uppnå ett end-tidal CO₂ mellan 35-45 mmHg (4,7-6 kPa).

Temperatur

Kroppstemperaturen mättes genom hela narkosen via en termistor placerad i esofagus. Målet var att temperaturen skulle ligga mellan 37,5-38,5 °C. För att bevara patienternas kroppstemperatur användes värmedyna, filt och droppvärmare, samt bubbelplast rullades runt patienterna för ökad isolering.

Blodtryck

Blodtrycket mättes oscillometriskt, icke invasivt. Anestesin anpassades för att hålla ett medelartärtryck (MAP) över 60 mmHg. Först justerades vätsketerapin och narkosdjupet. Om justering av narkosdjup eller vätsketerapi inte hade tillräcklig effekt gavs dopamin som intravenös infusion till önskad effekt.

Neuromuskulär blockad

Patienten placerades under mekanisk ventilering under minst 10-15 min för att patienten skulle stabiliseras. Sedan gavs rokuronium (Rocuronium Fresenius Kabi 10 mg ml⁻¹) som en bolus av 0,4 mg kg⁻¹ iv. En infusion av rokuronium genom CRI, 0,2 mg kg⁻¹ h⁻¹ påbörjades direkt och pågick i en timme. Dosen av rokuronium valdes enligt tidigare beskriven litteratur (Alderson *et al.*, 2007; Dugdale *et al.*, 2002) som en effektiv dos för att uppnå fullständig neuromuskulär blockad hos hund.

Monitorering av neuromuskulär blockad

Elektromyograph TetraGraph

N. peroneus communis (*n. fibularis communis*) är en lämplig nerv att använda sig av för monitorering under ögonkirurgi. *N. peroneus communis* är en gren av *n. ischiadicus*. *N. peroneus communis* är dess benämning strax distalt om höftleden där den ligger under *m. biceps femoris*. Nerven sträcker sig distalt under *m. biceps femoris*. Där passerar nerven det laterala huvudet av *m. gastrocnemius*. Nerven grenar upp sig och sträcker sig mer distalt där den bl.a. innerverar hasen (Dyce *et al.*, 2009). Vid stimuli av nerven böjs hasen och tårna sträcks. Apparaten TetraGraph (Senzime) användes för att undersöka den kliniska tillämpbarheten av EMG. TetraGraph är en ny monitor som bygger på EMG-teknik. TetraGraph är en portabel, batteri-driven apparat som automatiskt kalibrerar och räknar ut ett TOF-värde efter elektriska stimuli av en nerv. TOF-värdet visas på en generator med display. Metoden är icke invasiv. Sonden till TetraGraph består av engångselektroder som är självhäftande (Senzime, 2019). Enligt Senzime (2019) ska elektroderna placeras på icke rakad hud. I försöket placerades EMG TetraGraph sond på ett randomiserat utvalt bakben. *N. peroneus communis* lokaliserades med hjälp av percutaneous electric guidance (PEG) pen och en avkännare (av märket Stimpod

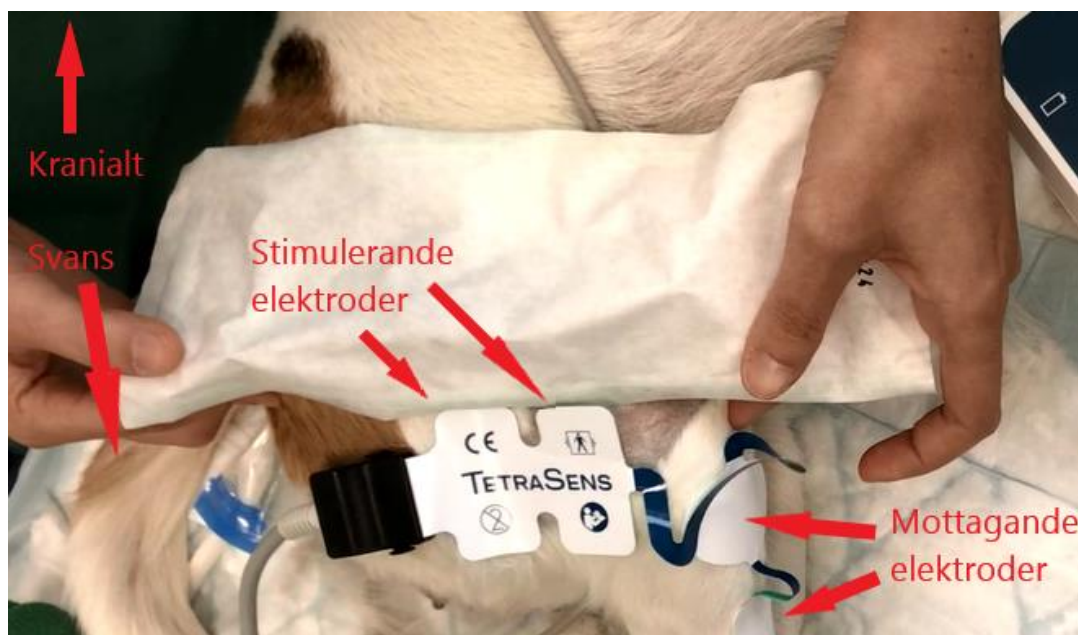
NMS410) (se figur 4) på den första hunden i försöket enligt följande sätt. Efter rakning placerades Stimpod grundelektrod (röd) på buken intill benet (se figur 4) för att hitta den optimala platsen för elektroden som skulle stimulera *n. peroneus communis*. Först användes en strömstyrka runt 10 mA över området för *n. peroneus communis*. Platsen där PEG pen med minsta möjliga milliampere utlöste en synlig flexion av tarsus markerades. Därefter togs så mycket som möjligt av klippta hårstrån bort med fuktat gastyg. Därefter placerades de två stimulerande elektroderna av TetraGraph över det markerade området enligt ovan, vilket var i området för tibiofemorala leden kaudalt om patella. En mottagande elektrod placerades på muskelbuen av *m. tibialis cranialis* och den andra på infästningssenan för *m. tibialis cranialis*. Ovanstående är approximerat för hund utifrån en inspelningsfilm av TetraGraph för människa (Senzime, 2019) och enligt användning av EMG på hund med annan EMG-utrustning (M-NMT Datex-Ohmeda AS/3; GE Healthcare) (Sakai *et al.*, 2017).



Figur 4. Bilden ovan visar hur lokaliseringen av *n. peroneus communis* utfördes med *percutaneous electric guidance* (PEG) pen och en avkännare (av märket Stimpod NMS410). Lokaliseringen av nerven gav riktpunkter för vart de två stimulerande elektroderna av sonden till elektromyograf TetraGraph (Senzime) skulle placeras. Ovanstående gjordes endast på den första hunden för TetraGraph.

Lokaliseringen av *n. peroneus communis* gjordes som nämnts tidigare endast på den första beaglen. Därefter användes anatomiska riktlinjer för att placera sonden. De två stimulerande elektroderna av sonden placerades kaudalt om en rak linje mellan *tuber ischiadicum* och *tuberositas tibiae*, två cm. proximalt om patella (se figur 5). Den här placeringen är i området för *n. peroneus communis*. De distala mottagande elektroderna placerades på liknande sätt enligt ovanstående beskrivning, dvs. på muskelbuen av *m. tibialis cranialis* och den andra på infästningssenan för *m. tibialis cranialis*. Ibland var det nödvändigt med ett extra lager av tejp för att hålla

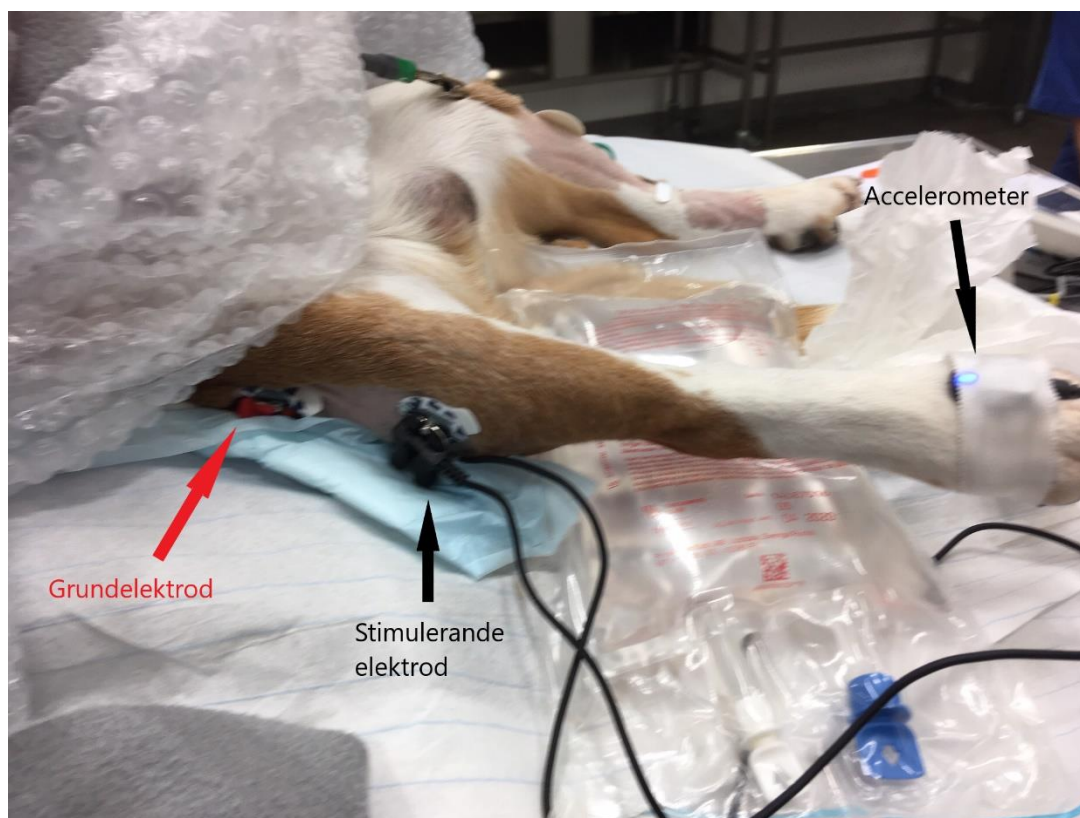
elektrodena på plats. Tejpning var extra viktigt på hundar som hade fet hud och uppenbarligen inte var rengjorda nyligen.



Figur 5. Bilden visar placering av elektromyograf TetraGraph sond utifrån anatomiska riktlinjer. Son- den placerades på lateralsidan av höger bakben. De två stimulerande elektrodena av sonden place- rades kaudalt om en rak linje mellan tuber ischiadicum och tuberositas tibiae, två cm. proximalt om patella. De två mottagande elektrodena placerades på muskelbuken av m. tibialis cranialis och på infästningssenan för m. tibialis cranialis.

Acceleromyograph Stimpod NMS 410

AMG Stimpod NMS 410 valdes som AMG-teknikbaserad monitor. Utrustningen består av: en generator med display där information om TOF visas; PEG pen; en grundelektrod; och en sti- mulerande elektrod. Elektrodena har engångssjälvhäftande kontaktytor som fästes mot huden. Den stimulerande elektroden kan bytas mot en stimulerande nål (Xavant, 2014). I försöket valdes stimulerande elektrod istället för nål. Efter rakning placerades grundelektroden på buken intill bakbenet. Det gjordes för att hitta den optimala platsen för elektroden som skulle stimu- lera *n. peroneus communis*. Först användes en strömstyrka runt 10 mA över området för *n. peroneus communis*. Platsen där PEG pen med minsta möjliga milliampere utlöste en synlig flexion av tarsus markerades och rakades. Därefter togs så mycket som möjligt av klippta hårstrån bort med fuktat gastyg. AMG Stimpod NMS 410 placerades på det kontralaterala be- net mot EMG TetraGraph. Stimulerande elektrod (svart) placerades på markeringen för *n. pe- roneus communis* enligt ovan. Grundelektroden (röd) placerades två cm. proximalt om den föregående. Accelerometern placerades dorsodistalt på metatarsalbenen (se figur 6). Ovanstå- ende är approximerat utifrån en studie på hund med annan AMG-teknik (TOF Watch SX; Organon Ltd, Ireland) (Sakai *et al.*, 2017).



Figur 6. Bilden ovan illustrerar placering av acceleromyograf Stimpod NMS 410 på höger bakben. Den stimulerande elektroden (svart) placerades på markeringen för *n. peroneus communis*. Grundelektroden (röd) placerades två cm. proximalt om den föregående. Accelerometern placerades dorso-distalt på metatarsalbenen.

Kalibrering och övervakning av apparatur

TetraGraph EMG kalibrerades automatiskt och detekterade den supramaximala strömstyrkan för stimuli av *n. peroneus communis*. Impulserna levererades med en puls-duration på 0,2 millisekunder, frekvens två Hertz (Hz) varje min. I studien var den supramaximala strömstyrkan 50-60 mA. Lika stor strömstyrka ställdes in på AMG-monitorn vid varje försök och undersökaren ansvarig för AMG utlöste samtidigt en gång i minuten motsvarande impulser till det kontralaterala benet. Inställningen ovan gav fyra muskelspasmer, T1-T4 och ett TOF-värde presenterades av TetraGraph respektive Stimpod NMS 410. En person var ansvarig för AMG och en för EMG. När minst tio pålitliga TOF-värden var registrerade gavs rokuronium (enligt ovan). TOF-registreringen pågick under hela infusionen av rokuronium av två undersökare. En annan person som övervakade ögats position och de undersökarna som övervakade narkosen, samt tiden till patienten började andas spontant, hade inte kännedom om TOF för AMG eller EMG (se tabell 3). Efter avslutat CRI av rokuronium beslutade undersökarna ansvariga för narkos om reverserande preparat (neostigmin och atropin) var indikerat. Om $TOF < 0,9$ efter patienten ställdes om till spontan ventilation, skulle atropin $0,04 \text{ mg kg}^{-1}$ och neostigmin $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ ges iv. Dosen reversering har getts i tidigare studier (Dugdale *et al.*, 2002).

Monitorering av fysiologiskt förlopp och grad av neuromuskulär blockad under narkos

Följande parametrar registrerades under narkos, se tabell 3.

Tabell 3. Registrerade parametrar under narkos

Ventilation	Cirkulation	Train of four	Övrigt
Tidalvolym, in och Utandad	Elektrokardiogram (EKG)	Tid till första "fade" av TOF	Kroppstemperatur
Minutventilation, in-utandad	Saturation blod (SpO ₂)	Tid till avsaknad av T1-T4	Tid bolus rokuronium
Peak inspiratory pressure	Oscillometrisk icke invasivt arteriellt blodtryck	Tid till T1-T4 kommer tillbaka	Tid start infusion av rokuronium
Andningsfrekvens	Hjärtfrekvens	Tid till TOFr över 0,9. TOFr registrerades för AMG och EMG varje minut	Tid till centrerat öga
EtCO ₂ (End-tidal koldioxid)	Pulskvalité		Komplikationer perioperativt
FiO ₂ , FeO ₂ : fraktionen syrgas av inandad gas, fraktionen syrgas av utandad gas			
Isofluran %			
Tid till patienten började spontanandas			
Tid till fysiologisk tidalvolym.			
Tid till fysiologiskt etCO ₂			
Tid för extubering			

Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser

För att undersöka applicerbarheten av sonden till TetraGraph på olika hundraser gjordes mätningar utifrån olika anatomiska lokaliseringar samt av mankhöjd, vikt och body condition score (BCS). Avståndet mellan följande anatomiska lokaliseringar undersöktes: *tuber ischiadicum* till *tuberositas tibiae*, *tuberositas tibiae* till *malleolus lateralis*. Till sist gjordes även några mätningar från *n. peroneus communis* till *tuberositas tibiae* och till *malleolus lateralis*. Efter bearbetning av data kom vi fram till att vi skulle utgå från en markör och jämföra denna med

sondens maximala och minimala begränsning. Som lämplig markör valdes längden på tibia. För att uppskatta längden på tibia utifrån ovanstående mätningar valdes avståndet mellan *tuberositas tibiae* till *malleolus lateralis*. För att få ett mått på sondens minimala begränsning avseende längden på tibia valdes avståndet från proximalt på den mest proximala av de två mottagande elektroderna på TetraGraph och den mest distala punkten på den mest distala av de mottagande elektroderna. Mätningen gjordes när sonden ”fälldes” ihop maximalt. Avståndet uppmättes till 7 cm. Det innebär att hundarnas längd på tibia inte fick vara kortare än 7 cm. För att skatta sondens längsta begränsning, dvs. hur lång tibia får vara på hundarna, undersöktes avståndet distalt på den distala stimulerande elektroden till distalt på den mest distala av mottagande elektroderna. Återigen var längden på tibia uppskattad från avståndet mellan *tuberositas tibiae* till *malleolus lateralis*. Sondens maximala begränsning när sonden sträcktes ut maximalt uppmättes till 19 cm.

Statistisk analys

Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi

För att jämföra resultat från AMG Stimpod NMS 410 respektive EMG TetraGraph innan ro-kurionium gavs och om någon skillnad fanns till återhämtning av T1-T4 samt TOFr>0,9 användes ett parat t-test. Signifikansnivån bestämdes till $p<0,05$ för två-sidigt test. För att visa hur väl AMG och EMG följer varandra, gjordes en scatter plot.

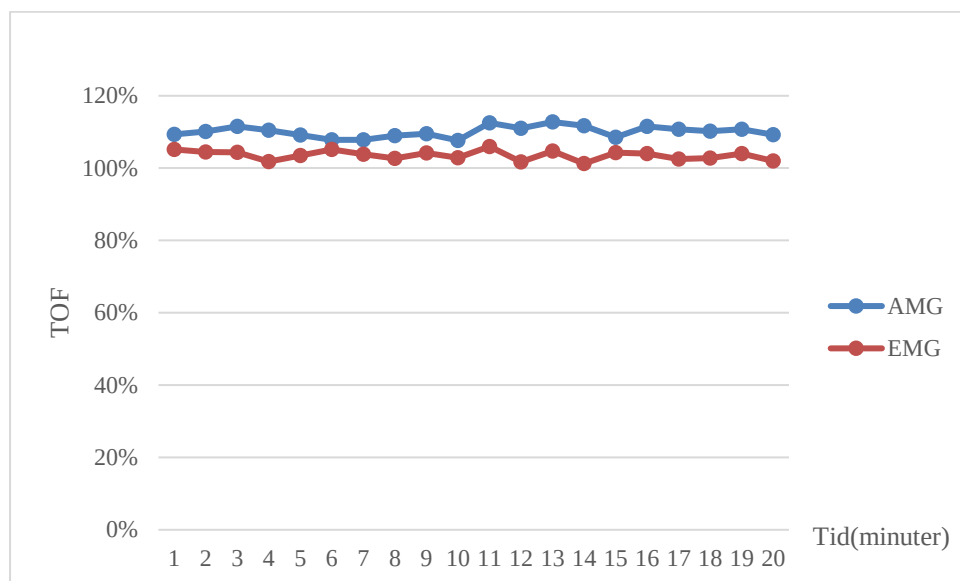
Applikerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser

Ett låddiagram gjordes för att visa på en teoretisk modell över applicerbarheten av TetraGraph sond för olika benlängd på olika hundar.

RESULTAT

Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi

Alla hundarna som genomgick den kliniska pilotstudien återhämtade sig från narkosen utan komplikationer. Varken neostigmin eller atropin behövdes ges. Mild hypotermi uppstod trots de åtgärder som utförts för att bevara kroppstemperaturen enligt ovan. Hundarna hade en temperatur mellan 35,8-38,0 °C. Dopamin-infusion behövde ges till 5/6 patienter. Dosen som gavs varierade från 2,5-10 mcg kg⁻¹ min⁻¹. Alla hundar hade en ventromedial position av ögongloben innan giva av rokuronium-bolus och CRI.



Figur 7. Visar medelvärde av train of four (TOF) respektive minut innan bolus och continuous rate infusion (CRI) av rokuronium påbörjades till sex beaglar. Det kan observeras att acceleromyografen (AMG) Stimpod NMS 410 konstant visade numeriskt högre värden än elektromyografen (EMG) TetraGraph (Senzime), dock ej signifikant ($p=0,1$).

Tabell 4. Rokuronium gavs som en bolus 0,4 mg kg⁻¹ iv följt av en iv infusion genom ett continuous rate infusion 0,2 mg kg⁻¹ h⁻¹. Följande parametrar registrerades

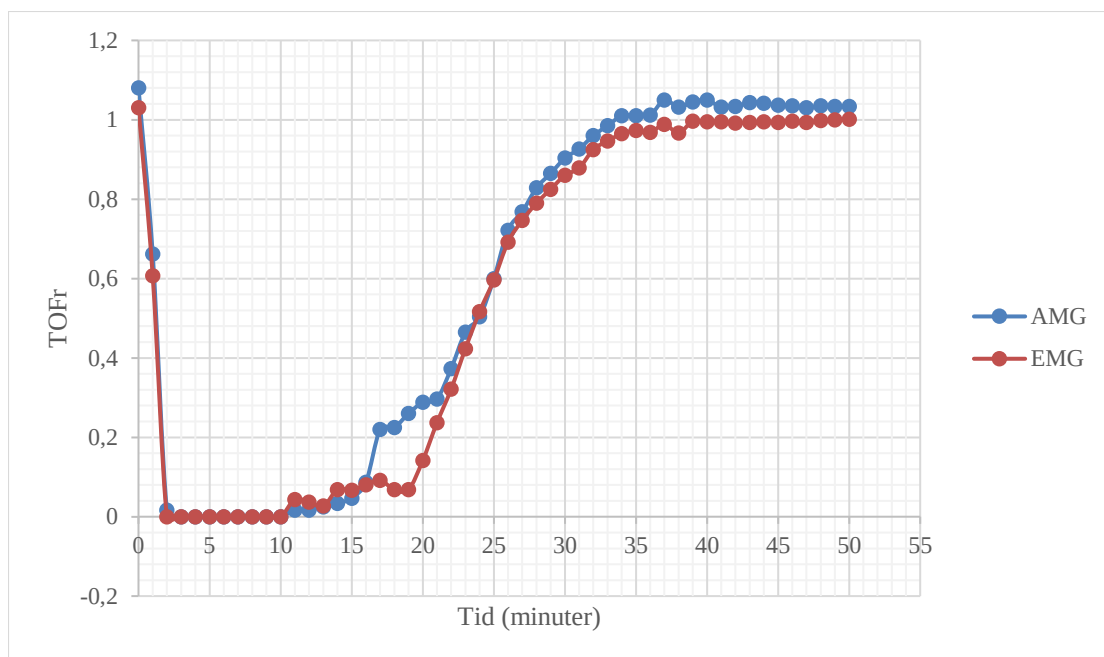
Hund	Anslagstid (min)§		Central position av ögat (sek)⊞	Medioventral position av ögat (min)#
	AMG	EMG		
1	2	2	20	2
2	2	2	55	5
3	1	1	30	-
4	1	2	30	-
5	2	2	75	5
6	2	2	45	3

§ Tid från injektion till TOFr 0.

⊞Tid från rokuronium-injektion.

#Tid från CRI avslutats.

- ej registrerat



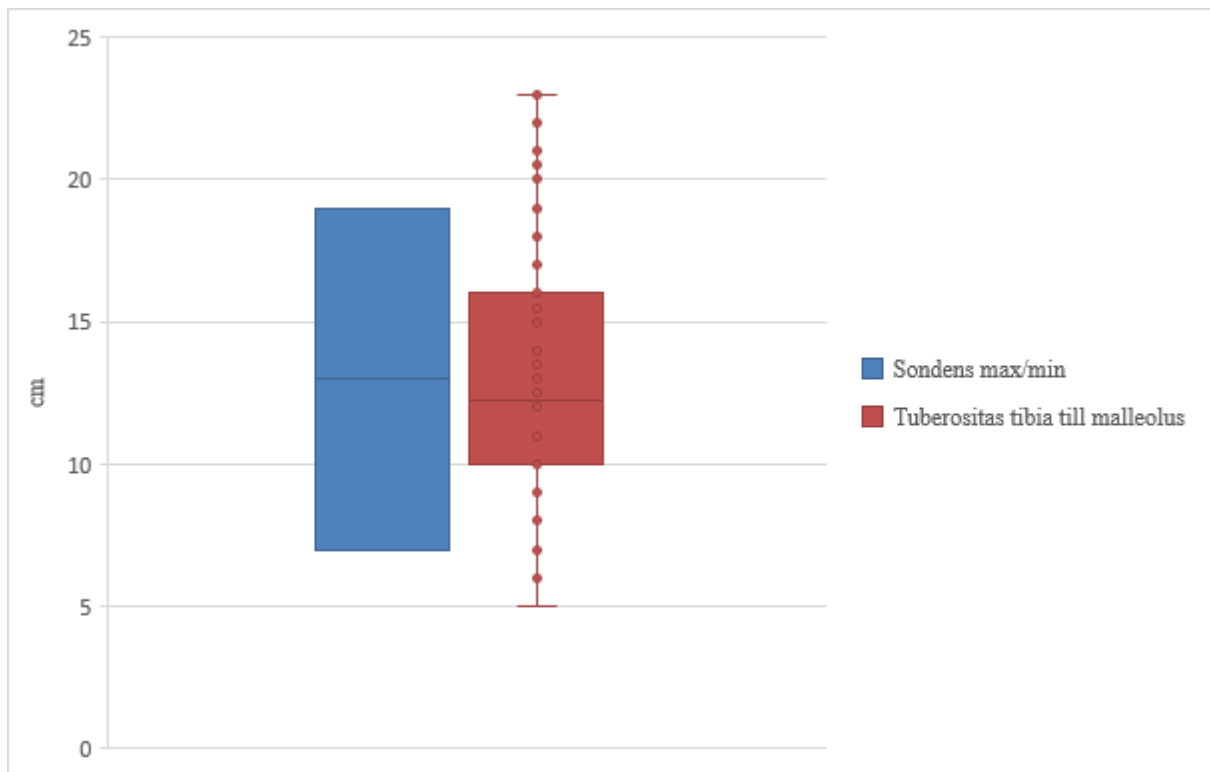
Figur 8. Medelvärde av train of four-ratio (TOFr) för acceleromyografi (AMG) Stimpod NMS 410 respektive elektromyografi (EMG) TetraGraph (Senzime) minut 1-50 efter giva av rocuronium för sex beaglar. Rocuronium bolus $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ gavs med efterföljande continuous rate infusion (CRI) $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ vid tidpunkt 0. Det observerades att AMG numeriskt visade $\text{TOFr} > 0,9$ före EMG, dock ej signifikant ($p=0,4$).

I resultatet från studiens första del kunde det fastställas att tiden till T2-T4 återvände var signifikant kortare för AMG Stimpod NMS 410 än för EMG TetraGraph ($p=0,02$, $p=0,03$ respektive $p=0,03$), se tabell 5. Ingen signifikant skillnad till återhämtning av T1 kunde ses mellan AMG och EMG ($p=0,22$).

Tabell 5. Medelvärde och standardavvikelsen (SD) för tiden till muskelspasm 1-4 (T1-T4) återvänder, övervakat med acceleromyograf Stimpod NMS 410 och elektromyograf TetraGraph

Tid till T1 återvänder (min)	
AMG	EMG
11,8 (4,4)	13 (3,1)
Tid till T2 återvänder (min)	
AMG	EMG
14,3 (3,6)	16,7 (3,4)
Tid till T3 återvänder (min)	
AMG	EMG
16,2 (4,3)	18,7 (4,5)
Tid till T4 återvänder (min)	
AMG	EMG
17,0 (4,5)	19,5 (4,2)

Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser



Figur 9. Låddiagrammet till höger visar längden av tibia hos 71 hundar av olika raser på vårdavdelningen på Universitetsdjursjukhuset i Uppsala. Längden på tibia var definierad som avståndet mellan tuberositas tibiae och malleolus lateralis. Elektromyograf TetraGraph (Senzime) sondens minimala begränsning var 7 cm och dess maximala begränsning var 19 cm (vänstra låddiagrammet). Hundarnas uppmätta minsta benlängd var 5 cm och den största var 23 cm. Medianen för hundarnas benlängd var 12,25 cm. Det konstaterades att längden på tibia hos en del raser låg utanför sondens begränsning. 7 av 71 hundar (9,9 %) hade en för lång tibia. 5 av 71 hundar (7,0 %) hade en för kort tibia. Resterande 59 hundar (83,1 %) hade en tibia-längd som sonden passar för.

Applicerbarhet av TetraGraph undersöktes också på beaglarna vid jämförelsen i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi. Sonden visades vara applicerbar på beaglar, vilket stämmer med sondens begränsning (7-19 cm) och avståndet på tibia (tuberositas tibiae och malleolus lateralis), se figur 9. Det tog ca 1-2 min att applicera TetraGraph efter att pälsen var rakad. För AMG Stimpod NMS 410 tog det ca 5-8 min att applicera elektroderna på korrekt position efter att pälsen var rakad.

DISKUSSION

I det aktuella arbetet har litteraturen avseende NMB studerats och en ny EMG monitor TetraGraph (Senzime) har undersökts för att ta reda på dess kliniska tillämpbarhet hos hund. För att begränsa arbetet valdes att fokusera på ett icke depolariserande NMB, eftersom de används i störst utsträckning inom veterinärmedicinen idag. Endast övergripande information om depolariserande NMB tas upp inledningsvis.

Diskussion av litteraturoversikt

Det finns en rad icke depolariserande NMB att tillgå under kirurgi. Anslagstid och duration skiljer mellan de olika läkemedlen. Endast ett begränsat antal farmakologiska och farmakinetiska studier finns att tillgå för hund med information och definition på anslag, duration samt doseringar. Utifrån genomgången litteratur kunde det konstateras att den individuella variationen av durationen är förhållandevis stor inom respektive läkemedelsgrupp. Rokuronium som använts i detta arbete har en snabb anslagstid och medellång duration (Auer, 2007; Clutton, 2007; Dugdale *et al.*, 2002) vilket gör det lätt att justera koncentrationen i djuret. Dessutom finns rokuronium i en vattenlöslig beredning. Rokuronium är därför färdigt för att användas direkt vilket underlättar det kliniska arbetet.

Det finns en stor risk för residualeffekt vid behandling med NMB på människor och djur när de vaknar ur narkos (Cammu *et al.*, 2006; Hayes *et al.*, 2001; Baillard *et al.*, 2000). Studien av Baillard *et al.* (2000) som visade att en stor andel människor vaknar med kvarvarande neuromuskulär påverkan, byggde på data från 1995. Det är möjligt att den andelen patienter som vaknar utan fullständig återhämtning från NMB är färre idag. I studien av Hayes *et al.* (2001) användes endast monitorering av NMB på färre än hälften av alla patienter som var med i studien. Det är möjligt, vilket även författarna själva påpekar, att antalet patienter med postoperativ residualeffekt hade varit färre om monitorering hade använts på alla patienter. Eftersom $TOFr < 0,8$ tidigare valdes som kritisk värde för att väcka patienten kan det också vara en anledning till högre incidens jämfört med om ett $TOFr > 0,9$ valts (Cammu *et al.*, 2006; Baillard *et al.*, 2000). Studien av Sundman *et al.* (2000) visade signifikant data på att patienter kan ha kvarstående residualeffekt vid $TOFr > 0,9$.

Litteraturstudien visar att det finns en stor risk för residualeffekt av NMB om inte objektiva övervakningsmetoder används. Det räcker alltså inte att endast övervaka de respiratoriska parametrarna (Martin-Flores *et al.*, 2014). Att endast förlita sig på taktil och visuell bedömning är heller inte tillräcklig då endast 20 % av anesthesiologerna kunde detektera korrekt $TOFr$ mellan 0,51-0,7. Studien var designad med $TOFr > 0,7$ som cut-off värde för återhämtning från NMB. Det är möjligt att anesthesiologer har lättare att bedöma $TOFr > 0,9$ (Viby-Mogensen *et al.*, 1985). Med endast visuell och taktil bedömning för övervakning är dock risken stor att patienten väcks ur narkos för tidigt, med risk för aspiration eftersom svalgfunktionen ännu inte är helt återställd vid $TOFr < 0,9$ (Sakai *et al.*, 2017; Eikermann *et al.*, 2003; Sundman *et al.*, 2000; Eriksson *et al.*, 1997; Kopman *et al.*, 1997). Att övervaka graden av NMB objektivt är ett steg närmare att minimera riskerna postoperativt. Därför är det oroväckande att förhållandevis få veterinärer använder sig av objektiva övervakningsmetoder som AMG, EMG eller

MMG (Martin-Flores *et al.*, 2018). Objektiva mätmetoder för bedömning av grad av NMB bör därför användas mer i klinisk verksamhet.

Val av neuromuskulär blockad och dos för tillfredställande effekt inom oftalmologi

En tillräckligt låg dos av NMB som orsakar en central position av ögat utan att signifikant påverka andningsfunktionen skulle underlätta anestesi under ögonkirurgi. I det här arbetet såg vi att ögat hade en central position efter att patienten hade återfått ett TOFr>0,9 efter giva av rokuronium. Eftersom vi endast observerade tiden för när medioventral position av ögongloben återkom i fyra av sex beaglar var antalet för litet för en statistisk analys (se tabell 4). Att ögat hade en central position efter att patienten hade återfått ett TOFr>0,9 har setts i flera studier (Briganti *et al.*, 2015; Auer *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 1998). I de nämnda studierna visades att hundars extraokulära muskler är mer känsliga för NMB än övriga skelettmuskler. Att ögat skulle räknas som ett centralt organ med en hög blodförsörjning är en möjlig orsak till kortare anslagstid. Dock bör iså fall återhämtningstiden varit fortare för ögat än för extremiteter, vilken inte visats i vår eller övriga studier (Briganti *et al.*, 2015; Auer *et al.*, 2007). Det krävs fler studier som tittar på de extraokulära musklernas känslighet för NMB hos hund. Det som stärker evidensen i studien av Briganti *et al.* (2015) var att de hade en kontrollgrupp som inte fick NMB och att studien var dubbelblindad. Dosförslaget för rokuronium 0,05 mg kg⁻¹ iv bolus är en bra dosering då central position av ögat höll i sig tillräckligt länge för enklare oftalmologiska ingrepp utan påverkan på respirationen. Tiden ögat var centrerat, 23,4 ± 3,6 min, är eventuellt på gränsen för mer avancerade oftalmologiska ingrepp som katarakt-operation. Då kan operationen dock förlängas med CRI av NMB. Fler studier skulle dock behövas för att komma fram till en optimal CRI-dosering för att ge central position av ögat utan andningspåverkan. Författarna Briganti *et al.* (2015) konkluderade också att 0,03 mg kg⁻¹ faktiskt gav centralisering av ögat, dvs. lika god effekt som 0,05 mg kg⁻¹ fast kortare tid. Det är inte studerat ifall ett tillägg av CRI med dosen 0,03 mg kg⁻¹ h⁻¹ skulle vara tillräckligt. Alternativt kan 0,03 mg kg⁻¹ som bolus vara en tillräcklig dos utan CRI vid snabba ingrepp som elektroretinografi, vilket Briganti *et al.* (2015) påpekade. Den höga dosen på 0,1 mg kg⁻¹ rokuronium som Auer *et al.* (2007) använde i sin studie, visade sig vara tillräcklig för central position av ögat med minimal andningsdepression. Till skillnad från studierna av Briganti *et al.* (2015) och Auer *et al.* (2007) övervakade vi djuret med EMG. Det har visats att de extraokulära musklerna skiljer sig från skelettmuskulaturen avseende innervering och neuromuskulär klyfta (Fraterman *et al.*, 2006). Kanske är den här skillnaden i uppbyggnad orsaken till de extraokulära musklernas ökade känslighet i förhållande till skelettmuskulatur i extremiteterna. Kan det spela någon roll att sarkolemmat i de extraokulära musklerna skiljer sig från övriga skelettmuskler, exempelvis i extremiteterna där analys av TOFr sker? (Khanna *et al.*, 2003). Likt den föregående studien så har heller inte studien av Fraterman *et al.* (2006) gjorts på hund. Kanske har den här skillnaden i uppbyggnad en betydelse vilket kan förklara resultaten i studierna (Briganti *et al.*, 2015; Auer *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 1998)? Det får inte glömmas att individuella variationer förekommer inom anestesi, vilket även visats i vår studie (se Tabell 4). Antalet studier som publicerats angående låg dos rokuronium är fortfarande lågt. Därför bör stor försiktighet iakttas även om låg dos rokuronium ges och övervakning av respirationen utförs.

Jämförelse i känslighet mellan acceleromyografi och elektromyografi

I det här arbetet jämfördes AMG och EMG. Vi valde att endast fokusera på monitorering på bakbenen, eftersom den delen av hunden är tillgänglig för den som övervakar narkosen under ögonoperationer.

Tills nu har det endast funnits en maskin som använder sig av EMG, vilken är GE Datex-Ohmeda NMT, Waukesha, WI, USA. GE Datex-Ohmeda NMT är dock inte portabel, vilket TetraGraph (Senzime) är (Iwasaki *et al.*, 2018). Viktigt att påpeka är att många av de studier som gjorts på EMG inte använt sig av samma utrustning som vi använde i den här studien. Det fungerande bra att använda de anatomiska riktlinjerna för att placera ut sonden. Det gick snabbt och enkelt, vilket är nödvändigt eftersom det i en klinisk miljö inte alltid är möjligt att lokalisera nerven med PEG pen. Vi kunde i vår studie detektera en signifikant skillnad mellan TetraGraph EMG och AMG Stimpod NMS 410 för när T2-T4 återhämtades efter rokuronium-giva. I figur 7 ses att AMG konstant visar numeriskt högre värden än EMG före bolus av rokuronium och CRI, även om skillnaden inte är statistiskt signifikant. TOFr av AMG för hund nummer fyra tenderade dock att visa ett värde under EMG genom alla mätningar under minut 1-10, innan giva av rokuronium. I studien kunde inte en signifikant skillnad ses vad gäller tiden till återhämtning av TOFr>0,9 vid jämförelse av de två olika övervakningsmetoderna. Trots att tiden till återhämtning till TOFr>0,9 inte skiljde sig åt signifikant, tenderade AMG att nå TOFr>0,9 före EMG (se figur 8). Det är intressant att den numeriska skillnaden ändå kunde åskådliggöras med så få hundar. Dock har det som observerades i den här delen av arbetet bekräftat det som en tidigare studie på hundar visat (Sakai *et al.*, 2015). Den föregående studien kunde även konkludera att EMG är mer sensitiv och bättre kan förhindra residualeffekt än AMG, vilket inte kunde säkerställas i vår studie. En skillnad var att föregående studie hade fler hundar med i försöket. Det skulle vara intressant att utöka vår studie till att involvera flera hundraser. Sakai *et al.* (2015) spekulerade i sin artikel att EMG-mätningarna eventuellt kan påverkas av storleken på muskeln hos den aktuella hunden.

Överestimering med AMG har upptäckts i liknande studier på humansidan och har där varit ca 12-17 % (Liang *et al.*, 2013; Kopman *et al.*, 2005). Därmed kan det tänkas att en patient väcks ur anestesin för tidigt med AMG för övervakning vid NMB. Det skulle vara intressant att veta hur många hundar som upplever symtom som muskelsvaghet trots TOFr är över 0,9 när patienten har väckts ur narkos. Frågeställningen är högst relevant med tanke på fynden i flera studier (Cammu *et al.*, 2006; Sundman *et al.*, 2000; Brull, 1997). I dessa studier påvisades som nämnts tidigare tecken på residualeffekt trots TOFr>0,9. I studien av Sundman *et al.* (2000) använde de sig av manometri och fluoroskopi. Studien var blindad; radiologerna som bedömde bilderna var inte medvetna om hur djup neuromuskulär blockad patienterna var påverkade av. I studien användes MMG som tidigare ansetts vara ”gold standard”. Även då sågs en nedsatt svalgfunktion hos patienter med TOFr=0,9 jämfört med kontrollmätningen hos samma patient innan giva av NMB. Kanske är TOFr=0,9 inte ett tillräckligt högt värde för att väcka patienten? Det kan definitivt ifrågasättas om TOFr=0,9 är tillräckligt vid användning av AMG, då det visats att den metoden frekvent underestimerar graden av NMB som kvarstår (Sakai *et al.*, 2015; Liang *et al.*, 2013; Kopman *et al.*, 2005). Det kan vara angeläget att trots TOFr>0,9 vid uppvak så bör patientens förmåga att svälja undersökas eftersom några patienter trots TOFr>0,9

visade tecken på residualeffekt (Eikermann *et al.*, 2006). För att orsaka en påverkan på den neuromuskulära transmissionen måste ungefär 70 % av receptorerna vid motorändplattan vara blockerade (Paton & Waud, 1967). Hos patienter kan det därför vara så att en del receptorer fortfarande är blockerade men att antalet blockerade receptorer är så få att det inte bör påverka den respiratoriska funktionen markant (Kopman *et al.*, 1997). Det kan förklara varför patienter subjektivt kan visa tecken på residualeffekt vid TOFr 0,9-1 genom att inte känna sig helt återställda, vilket Brull (1997) nämnde i sin studie. Det förklarar att en del patienter känner av effekten av NMB subjektivt genom svårighet att följa blicken, trots TOFr>0,9. Även Murphy *et al.* (2011) fann tecken på subjektiva känslor på muskelsvaghet trots att TOFr sannolikt var över 0,9. Författarna till studien spekulerade att det möjligtvis finns receptorer som fortfarande binder in NMB trots att TOFr återställts vilket ger en subjektiv muskelsvaghet. Dock är det omöjligt med dagens metoder att exakt bedöma när motorändplattorna är fria från NMB hos den aktuella patienten (Murphy *et al.*, 2011). Många studier som har beskrivit tecken på residualeffekt för TOFr>0,9 på humansidan är gjorda med AMG. Trots den här bristen är användning av objektiv övervakningsteknik bättre än subjektiv bedömning. Dock är det möjligt att EMG kan komma att bli mer användbar eftersom den inte överestimerar TOFr i lika hög utsträckning som AMG och därför bidrar till ökad patientsäkerhet vid övervakning av anestesi.

Applicerbarhet av elektromyograf TetraGraph på olika hundraser

Enligt figur 9 var tibia-längden på en del hundar utanför intervallet av sondens maximala och minimala begränsning. Troligen är det omöjligt att applicera TetraGraph på hundar med lång respektive kort tibia. Vi vill påpeka att det här endast var en teoretisk metod och att vi uppmanar till fler studier som undersöker sondens applicerbarhet kliniskt. Ett mål för framtiden är en studie som samlar in data på hundar där sonden inte fungerar och jämföra benlängden för den här gruppen hundar med beaglar som vi vet att sonden fungerar för. TetraGraph är användbar i kliniken eftersom metoden kunde appliceras fortare på beaglar jämfört med AMG Stimpod NMS 410.

Faktorer som kan påverka monitorering av neuromuskulära blockader

Innan TOF-mätningarna påbörjades testades först utrustningen under ca 10-20 minuter som en form av kalibrering. Testningen utfördes eftersom det har visats att det kan ta några minuter innan amplituden på muskelspasmerna har stabiliserats för AMG (Martin-Flores *et al.*, 2011). Även EMG kalibrerades innan mätningarna påbörjades.

Flera författare har föreslagit att kroppstemperaturen är av betydelse vid övervakning av neuromuskulära blockader. Hos alla beaglar i den kliniska studien uppstod mild hypotermi. Hypotermi uppstod p.g.a. perifer vasodilatation. Det är inte särskilt märkligt med tanke på inverkan av acepromazin, propofol och isofluran som alla orsakar vasodilatation och där acepromazin direkt kan påverka kroppstemperaturen. Beaglarna i pilotstudien genomgick dessutom inte något kirurgiskt stimuli och fenylefrin gavs inte vilket ibland ingår som pupillvidgande under ögonoperationer (Gelatt, 2011). Fenylefrin höjer även blodtrycket genom vaso-konstriktion. Är kroppstemperaturen betydelsefull för resultatet i vår studie? En studie på hundar visade en 5 % minskning i muskelspasm per sänkning av 1°C (Thornton *et al.*, 1976 : se Heier och Caldwell, 2006 s. 1071). En studie på katt visade att durationen av d-tubokurarin

förlängdes vid hypotermi (Ham *et al.*, 1978). Suzuki *et al.* (2004) fann att vid minskning av den perifera hudtemperaturen så ökade durationen av NMB analyserad med AMG. Den perifera hudtemperaturen var inget vi tog hänsyn till i vår studie. Att mäta den perifera hudtemperaturen kan dock vara viktigt att beakta i framtida studier.

Strömstyrkan vid analys av TOFr kan ha betydelse vid monitorering av NMB. I vår studie användes en lika stor strömstyrka för registrering av TOFr för TetraGraph EMG och AMG Stimpod NMS 410. I en annan studie (Sakai *et al.*, 2015) gavs olika supramaximal strömstyrka för AMG och EMG. Supramaximal strömstyrka definieras som "A stimulus having strength significantly above that required to activate all the nerve or muscle fibers in contact with the electrode; used when response of all the fibers is desired" (Farlex Partner Medical Dictionary, 2012). Sakai *et al.* (2015) menade att supramaximal strömstyrka är nödvändigt för att mäta amplituden på T1 på ett korrekt sätt.

En väl rakad päls och ren hud var viktigt i försöket. Vid lokaliseringen av *n. peroneus communis* användes PEG pen. Nerven var svår att lokalisera utan att pälsen var rakad för god kontakt. Det var även viktigt att applicera den stimulerande elektroden på sin exakta position. Vid användning av TetraGraph på hundarna i vår studie var det viktigt att raka pälsen, trots Senzime (2019) nämnde att det inte ska rakas i området för applikationen av sonden hos människa.

Diabetes är högst angeläget att ta hänsyn till vid val av dos då katarakt-operation inte är ovanligt hos hundar med diabetes (Plummer *et al.*, 2007; Wilkie *et al.*, 2006; Sato *et al.*, 1991). Diabetes hos hund har visats kunna sänka durationen av NMB (Clark *et al.*, 2012). Fastän en sådan studie inte är gjord kan det tänkas att om protokollet av Briganti *et al.* (2015) skulle tillämpas på hundar med diabetes så skulle effekten inte kvarstå lika länge, varför doserna kanske skulle behöva justeras (Clark *et al.*, 2012). En dosjustering i sin tur skulle teoretiskt sätt kunna leda till större påverkan på respirationen. Att hundar med diabetes förbrukar NMB fortare och kräver högre doseringar stärks av att liknande fynd upptäcktes i en studie där effekten av CRI med rokuronium på hundar med diabetes respektive icke diabetiker undersöktes (Haga *et al.*, 2019). Ovanstående fynds stöds även i studien av Auer (2007). I den sistnämnda studien sågs att 3 hundar med diabetes av totalt 80 hundar hade de tre kortaste durationerna av rokuronium. En svaghet i studien av Haga *et al.* (2019) var att gruppen hundar med diabetes respektive icke diabetiker inte var särskilt matchade. Gruppen icke diabetiker innehöll fler hundar, fler hanhundar än tikar, fler olika raser, lägre medianålder och större spann på kroppsvikten, vilket författarna observerade. En begränsning i studien av Clark *et al.* (2012) var, vilket författarna själva påpekar, att EMG inte är validerad som övervakning av NMB hos hundar med diabetes. Dock var den manuella övervakningen av neurotransmissionen korrelerad till EMG-mätningarna. En styrka i studien av Clark *et al.* (2012) var att hundar med förändringar i nivåer av leverenzymers uteslöts i studien. Att vekuronium hade en kortare duration hos hundar med diabetes jämfört med friska hundar i studien av Clark *et al.* (2012) skiljer sig från människor där det omvända har setts (Saitoh *et al.*, 2003). Varför hundar med diabetes svarar annorlunda än människor på NMB är inte utrett. Det finns dock studier som tar upp och diskuterar möjliga orsaker (Leece & Clark, 2017; Clark *et al.*, 2012). Clark *et al.* (2012) spekulerade i att skillnaden mellan

grupperna av hundar bör ha att göra med clearance, distribution eller metabolismen av vekuronium. Det skulle varit intressant att djupare studera farmakologin över hur olika NMB metaboliseras och deras påverkan vid olika sjukdomar hos hund. Utöver det hade det också varit givande att mer omfattande studera samspelet mellan olika läkemedel, t.ex. kortikosteroider och NMB. Kortikosteroiders inverkan skulle vara intressant att studera vidare då många hundar är multisjuka och kan ha Cushings syndrom. Kortikosteroider har setts orsaka resistens mot NMB (Fiacchino & Giannini, 1992 : se Clark *et al.*, 2012 s. 477; Parr *et al.*, 1991a; Parr *et al.*, 1991b). I en studie av Haga *et al.* (2019) var det en hund med historia av diabetes och hyperadrenokorticism som behövde betydligt högre infusionshastighet av rokuronium än övriga hundar för att TOFr skulle hamna mellan 0,2-0,7. Den här hunden behövde en bolus på 0,7 mg kg⁻¹ h⁻¹ rokuronium medan övriga behövde 0,5 mg kg⁻¹ h⁻¹ iv. Det är inte ovanligt att hundar med Cushings sjukdom har förändringar i leverbilden. Dock fångas inte alltid fall av sådana endokrina sjukdomar upp genom biokemiska prover. Detta var Clark *et al.* (2012) medvetna om när de exkluderade hundar med påverkan på leverenzymerna. En hund i vardera gruppen hade dessutom fått kortikosteroider i anslutning till studien, vilket kan ha påverkat resultatet. Clark *et al.* (2012) spekulerade i att orsaken till kortare duration av vekuronium hos hundarna var en kombination av påverkan på levermetabolismen, ökad volymdistribution samt ökat renalt clearance. Clark *et al.* (2012) hänvisade till en studie (Packianathan *et al.*, 2005) på människa där viktuppgång som ett resultat av insulinbehandling orsakade förändring på kroppsvattenmängden. Den här typen av människor hade en dåligt kontrollerad typ II diabetes. Enligt Clark *et al.* (2012) är dock inte kroppsvatteninnehållet studerat hos hundar med diabetes. När T1 återställdes i studien av Clark *et al.* (2012) var blodglukosvärdet i medeltal 13,1 mmol L⁻¹, vilket är över det renala tröskelvärdet. Ett blodglukosvärde över 12 mmol L⁻¹ kan resultera i osmotisk diures hos hund (Braun & Lefebvre, 2008). Clark *et al.* (2012) postulerade att osmotisk diures kan ha påverkat renalt clearance hos hundarna i studien. Det beror på att 5-20 % av vekuronium utsöndras via urinen hos hund (Booij *et al.*, 1981 : se Clark *et al.*, 2012 s. 477). Sammanfattningsvis är det inte fullständigt klarlagt varför hundar med diabetes har kortare duration av vekuronium och rokuronium (Haga *et al.*, 2019; Clark *et al.*, 2012) eller vilken betydelse kortikosteroider har för durationen av NMB.

Det är slutligen viktigt att veta om att effekten och durationen kan variera för läkemedel, exempelvis rokuronium, vid olika narkosprotokoll. Många av de läkemedel som används under anestesi kan påverka durationen av NMB. Exempel är att sevofluran har visats öka durationen av atrakurium jämfört med propofol på hundar (Kastrup *et al.*, 2005). Liknande trend har setts för flera NMB hos människa (Lee *et al.*, 2016; Ye *et al.*, 2015; Ahmed *et al.*, 1999; Swen *et al.*, 1989). Ovanstående information är viktigt att känna till eftersom de flesta studier som tagits upp i arbetet utgår från olika anestesi-protokoll. Två studier på hund har sett en tendens till att medetomidin kan förlänga durationen av rokuronium fast resultaten inte varit signifikanta (Kariman & Eddie Clutton, 2008; Auer, 2007). I studien av Auer (2007) hade medetomidin en viss inverkan på durationen av rokuronium. En liten tendens till förlängning av durationen kunde nämligen ses. Författarna såg ingen signifikant påverkan på durationen av rokuronium rörande vikt eller ålder vilket dock har setts hos människa (Bevan *et al.*, 1993; Matteo *et al.*, 1993). Troligtvis är eventuell påverkan av ålder och vikt mindre uttalad än individuella skillnader, vilket gör att faktorer som vikt och ålder då kan döljas, menade Auer (2007).

Studiens begränsningar

Begränsningar i den kliniska pilotstudien var att endast sex beaglar ingick. För att kunna påvisa en signifikant skillnad mellan metoderna för tid till TOFr $>0,9$, skulle fler hundar ha behövts inkluderats i försöket. Amplituden av muskelspasmerna vid mätning av AMG ökar över tid (Martin-Flores *et al.*, 2011; Kopman *et al.*, 2005). Det som ökade tillförlitligheten i vår studie var att vi lät AMG stabilisera sig till ett basvärde 10-20 minuter innan rokuronium gavs. För att öka trovärdigheten från resultaten från AMG Stimpod NMS 410 bör vi dock ha korrelerat de faktiska mätvärdena för AMG med ett basvärde för att få en bättre approximation för ett motsvarande EMG-värde. Basvärdet är det värde utrustningen uppmäter innan rokuronium ges. En korrekt hänsyn till "staircase-effect" togs alltså inte i vårt arbete (Suzuki *et al.*, 2006; Kopman, 2005; Capron *et al.*, 2004). Den här felkällan kan sannolikt ha påverkat resultatet. För att minska variationen på f kan tassens förberedas i en elastisk ursprungsposition för att öka sannolikheten att tassens återvänder till sin ursprungsposition mellan mätningarna (Kopman *et al.*, 2005). Vi tog inte reda på vilka biokemiska analyser beaglarna i den kliniska studien hade genomgått innan studien genomfördes. Det var dock inget som var av större betydelse för resultatet i vår studie. Om vi hade studerat val av dos för en NMB för att inte påverka andningen skulle dock standardiserade provtagningar varit nödvändiga. Det beror på att ett sådant försök är mer beroende av metabolism och elimination hos djuret.

Vi utformade endast en teoretisk modell för vilken storlek på tibia sonden till TetraGraph är applicerbar hos. Resultatet visade att 9,9 % av hundarna hade en för lång tibia och 7,0 % av hundarna hade en för kort tibia. Resterande 83,1 % hade en tibia-längd som sonden är anpassad för. En möjlighet att förbättra studien hade varit att pröva sonden praktisk på en mängd andra raser och på så sätt kanske identifiera en annan population hundar som sonden inte fungerar på.

KONKLUSION

Det finns en riklig tillgång av icke depolariserande NMB med olika anslag och duration vilket är viktigt att beakta vid val av substans för oftalmologiska ingrepp. I det här arbetet användes rokuronium som har en snabb anslagstid och medellång duration.

1. En central position av ögat kunde i vårt arbete ses trots $TOFr > 0,9$. De extraokulära musklerna har visats vara mer känsliga för NMB än perifera extremiteter. Enligt tidigare beskriven litteratur kan en dos på $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ rokuronium vara tillräcklig för oftalmologiska ingrepp med en duration runt 20 min. Denna dosering orsakar ingen andningsdepression, men ger en central position av ögat (Briganti *et al.*, 2015). Val av läkemedel under anestesi och den individuella variationen är faktorer som har en stor påverkan på durationen av NMB. Dessutom är det viktigt att vara medveten om att duration av rokuronium och vekuronium kan vara kortare på hundar med diabetes (Haga *et al.*, 2019; Clark *et al.*, 2012).
2. Vi kunde i vår studie se en signifikant skillnad; T2-T4 visade snabbare återhämtning vid monitorering med AMG jämfört med EMG. Dock kunde ingen signifikant skillnad åskådliggöras mellan metoderna för tiden till $TOFr > 0,9$, vilket tidigare studier visat (Sakai *et al.*, 2015; Liang *et al.*, 2013; Kopman *et al.*, 2005).
3. Enligt vår studie har EMG TetraGraph teoretiskt en stor tillämpbarhet på många olika hundraser av olika storlek. TetraGraph är definitivt tillämpbar på hundar av jämförbar storlek som beaglar. Hos beaglar var det lätt att utifrån anatomiska riktlinjer applicera sonden. EMG är inte en lika vanlig metod kliniskt för att övervaka neuromuskulär transmission under anestesi. Inom veterinärmedicinen används i störst utsträckning AMG. Med tanke på att AMG överestimerar graden av återhämtning jämfört med EMG kan användningen av EMG tänkas öka mer i framtiden.

Idéer för framtida studier:

- Fastställande av dos rokuronium till hund vid laparoskopi och reponering av frakturer, då muskelrelaxerande ibland behövs. Inom studien ta ett större hänsynstagande till perifer kroppstemperatur och blodtryck korrelerat till effekten av NMB.
- Pröva TetraGraph på en mindre homogen grupp av hundar vid laparoskopi och reponering av frakturer.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Växter med förlamande verkan innehållande kurare började användas redan på 1500-talet av indianerna i Sydamerika som ett pilgift. De här gifterna är roten till de läkemedel som används idag under narkos där förlamning av kroppens muskulatur är önskvärd. I det här arbetet benämns effekten av sådana läkemedel för neuromuskulär blockad (NMB). Ett revolutionerande användningsområde inom människosjukvården var när NMB i mitten på 1900-talet började användas för att underlätta att få ner en tub i luftstrupen, för att möjliggöra fria andningsvägar och konstgjord andning under narkos. Hos hundar som genomgår ögonoperation är det viktigt med en god precision. För att åskådliggöra hela ögat krävs vanligen ett läkemedel med förlamande effekt. De här läkemedlen påverkar tyvärr andningen varför djuret måste ventileras mekaniskt. Därför är övervakning av NMB under narkos och i samband med uppvak nödvändigt för att undvika risk för komplikationer. Det är dock relativt få veterinärer som använder sig av objektiva övervakningsmetoder vid användning av NMB. Orsaken kan vara bristande kännedom om dagens utrustning för övervakning av NMB, och att objektiv övervakning tidigare varit svårt att tillämpa kliniskt. Många är dessutom vana att övervaka NMB som de alltid gjort, nämligen utan utrustning. Därför är det ytterst relevant att hitta en metod som är lätt att använda och samtidigt är tillförlitlig för att förhindra komplikationer vid användning av NMB. Mekanomyografi (MMG) är den metod för övervakning som ansetts vara referensmetod, men ofta opraktisk att använda i klinisk miljö. Acceleromyografi (AMG) är den vanligaste metoden inom veterinärmedicinen idag. Inom humanmedicinen har introduktionen av en användarvänlig övervakningsutrustning byggd på elektromyograf-teknik (EMG), TetraGraph (Senzime), ökat objektiv övervakning vid användning av NMB. Gemensamt för alla tre övervakningsmetoder är att de mäter muskelfunktionen genom elektriska stimuleringar av en nerv. Studier har pekat på att AMG visar högre värde än EMG vid övervakning av NMB.

Syftet med det här arbetet var att; 1) undersöka om EMG kan används kliniskt under ögonoperationer genom att undersöka i litteratur om en låg dos av NMB kan ges som håller ögat centrerat och har minimal andningspåverkan; 2) jämföra känsligheten mellan EMG- och AMG-teknik under narkos med NMB, samt 3) prova om det är möjligt att lätt applicera tekniken av EMG TetraGraph enligt riktlinjer direkt på djuret utan att först behöva hitta aktuell nerv med specialutrustning. Sex friska beaglar sövdes i vårt arbete för att jämföra känslighet mellan EMG och AMG. Rokuronium som är en NMB användes i vårt försök. Tillämpbarheten av TetraGraph undersöktes teoretiskt genom att mäta bakbenens benlängd på hundar på Universitetsdjursjukhuset (UDS) med kännedom om den maximala och minimala längden på TetraGraph.

I det här arbetet såg vi att ögat hade en central position även efter att patienten hade återfått den specifika kliniska markören för återhämtning av muskelfunktionen, efter rokuronium hade getts. Liknande resultat har setts i andra studier. I tidigare studier visades också att hundars ögonmuskler är mer känsliga för NMB än övrig muskulatur. Dosförslaget för rokuronium 0,05 mg kg⁻¹ (milligram per kilogram kroppsvikt) via injektion i blodet visades vara en bra dosering, eftersom central position av ögat höll i sig tillräckligt länge för enklare ögonoperationer utan inverkan på andningen. Dock är tiden som ögat förblev i en central position eventuellt för kort för mer avancerade ögonoperationer som t.ex. operation av grå starr. För dessa fall kan opera-

tionen förlängas genom att rokuronium ges i en låg dos kontinuerligt i blodet. Fler studier skulle dock behövas för att komma fram till en optimal dosering. I en studie visades också att 0,03 mg kg⁻¹ faktiskt gav centralisering av ögat, dvs. lika god effekt som 0,05 mg kg⁻¹ fast under kortare tid. Dosen 0,03 mg kg⁻¹ kan vara en tillräcklig dos vid snabba ingrepp. Det har visats att ögonmusklerna skiljer sig från övrig muskulatur avseende nerver som når ögonmusklerna och muskelstrukturen på cellnivå. Kanske är den här skillnaden i uppbyggnad orsaken till ögonmusklernas ökade känslighet i förhållande till muskulatur i benen. Det får inte glömmas att individuella variationer förekommer eftersom individer är olika känsliga för läkemedel. Studier som publicerats angående låg dos rokuronium är fortfarande få. Därför bör stor försiktighet iakttas även vid låg dos rokuronium och övervakning av andningen utföras.

Vi kunde i vår studie upptäcka en signifikant skillnad mellan EMG och AMG för när en del muskelspasmer hade återhämtats. Enligt övervakningsutrustningen AMG tog det kortare tid för återhämtning av muskelspasmer jämfört med EMG. Innan rokuronium gavs visade övervakning med AMG konstant högre värde jämfört med EMG. Värdet på övervakningsutrustningen talar om graden av muskelaktivitet, där högre värde visar på större muskelaktivitet. Den här skillnaden var dock inte signifikant. Det sågs också att AMG tenderade att nå den specifika markören för återhämtning av muskelfunktion före EMG, som specifikt talar om när patienten kan väckas. Den här tendensen var dock inte signifikant. Det är dock intressant att den här skillnaden ändå kunde åskådliggöras med så få hundar som deltog i den här studien. För att visa på en förmodad signifikant skillnad hade det varit nödvändigt att fler hundar inkluderats i försöket. Att AMG visar på fortare återhämtning av NMB har upptäckts i liknande studier på humansidan och på hundar. Därmed kan det tänkas att en patient väcks ur narkos för tidigt om AMG används som övervakningsutrustning för NMB. Det skulle vara intressant att veta hur många hundar som upplever symtom som muskelsvaghet efter att ha väckts ur narkos. Frågeställningen är högst relevant. Studier har nämligen visat tendens till tecken på kvarvarande läkemedelseffekt trots att den specifika markören var över värdet som indikerar återhämtning. Många studier där tecken visats på att läkemedelseffekt kvarstår efter att patienten har väckts ur narkos är gjorda med AMG på humansidan. Trots att AMG inte är lika känslig som övervakningsutrustning är användning av en sådan objektiv utrustning bättre än ingen för övervakning av NMB.

Hos alla beaglar i vår studie uppstod en sänkning i kroppstemperatur under den normala vilket beror på inverkan av läkemedel för narkos. Var kroppstemperaturen en viktig faktor i vår studie? En studie på hund visade en 5 % minskning i muskelspasm per grad Celsius sänkning av kroppstemperatur. Studier har också funnit att vid minskning av hudtemperaturen mätt i benen så ökade tiden NMB hade effekt i kroppen. Hudtemperaturen i benen var inget vi mätte i vår studie, men kan vara viktigt att beakta i framtida studier.

I den 3:e delen av vårt arbete visade vi att en del hundars benlängd låg utanför intervallet som vi uppmätte för den maximala och minimala begränsning av TetraGraph. Utrustningens minimala begränsning var 7 cm och dess maximala begränsning var 19 cm. De uppmätta hundarnas minsta benlängd var 5 cm och den största var 23 cm. Vi tror att det är svårt att applicera TetraGraph av Senzime på den här typen av hundar med för långa respektive för korta bakben.

Vi vill påpeka att det här endast är en teoretisk metod och att vi uppmanar till fler studier som undersöker sondens kliniska applicerbarhet.

Operation av grå starr är inte ovanligt hos hundar med diabetes, vilket är högst angeläget att ta hänsyn till vid val av dos av NMB. Diabetes hos hund har visats kunna minska tiden NMB har effekt i kroppen. Hundar med diabetes kräver därför högre dosering. Ett omvänt samband har dock setts på människor. Det är inte fullständigt klarlagt varför hundar med diabetes har kortare duration av NMB. Kortison/kortisol har setts orsaka resistens mot NMB. Hundar med störningar på kortisolproduktionen i kroppen (Cushings syndrom) har visats behöva högre dos av NMB.

Det är slutligen viktigt att ta i beaktande att tiden NMB har effekt i kroppen kan variera för läkemedel, exempelvis rokuronium vid olika narkosprotokoll. Exempel är att inandningsgaserna under sövning har visats öka tiden NMB har effekt i kroppen hos hund och människa. Avslutningsvis finns det en uppsjö av NMB som verkar olika länge i kroppen vilket är viktigt att beakta vid val av läkemedel för ögonoperationer. I det här arbetet användes rokuronium som verkar snabbt och har en medellång verkningstid i kroppen.

1. En central position av ögat kunde i vårt arbete ses när den specifika markören för återhämtning av muskelfunktionen var återställd. Ögonmuskulaturen har visats vara mer känsliga för NMB än muskulatur i ben. Enligt tidigare beskriven litteratur är en dos på $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ rokuronium lämplig för ögonoperationer. Denna dosering ger en effekt på ögonmuskulaturen i 20 min. Doseringen orsakar ingen andningspåverkan men ger en central position av ögat. Val av läkemedel under narkos och den individuella variationen är faktorer som har en stor påverkan på hur länge NMB har effekt i kroppen. Dessutom är det viktigt att vara medveten om att hundar med diabetes kan ha en kortare effekt av NMB i kroppen.
2. Vi kunde i vår studie se en signifikant skillnad i hur snabbt en del muskelspasmer visades vara återhämtade mellan monitorering med AMG jämfört med EMG (AMG < EMG). Däremot kunde ingen signifikant skillnad visas mellan metoderna för tiden till den specifika återhämtningsmarkören för muskelfunktionen var återställd, vilket dock tidigare studier har visat.
3. Enligt vår studie har EMG TetraGraph teoretiskt en stor tillämpbarhet på många olika hundraser av olika storlek. TetraGraph är dock definitivt tillämpbar på hundar av jämförbar storlek som beaglar. Hos beaglar var det lätt att placera ut TetraGraph utifrån kroppsliga riktlinjer hos djuret. EMG är inte en lika vanlig metod kliniskt för att övervaka NMB under narkos. Inom veterinärmedicinen används i störst utsträckning AMG. Med tanke på att AMG visar på en falskt snabb återhämtning kan användningen av EMG tänkas öka mer i framtiden.

REFERENSER

- Abraham, A. (2013). Gold standards and anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia*, 57:207-209.
- Adams, W.A., Robinson, K.J., Mark Senior, J. & Jones, R.S. (2001). The use of the nondepolarizing neuromuscular blocking drug cis-atracurium in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28:156-160.
- Ahmed, A.A.K., Kumagai, M., Otake, T., Kurata, Y. & Amaki, Y. (1999). Sevoflurane exposure time and the neuromuscular blocking effect of vecuronium. *Canadian Journal of Anesthesia*, 46:429-432.
- Alderson, B., Mark Senior, J., Jones, R.S. & Dugdale, A.H.A. (2007). Use of rocuronium administered by continuous infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34:251-256.
- Ali, H.H., Utting, J.E. & Gray, C. (1970). Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 42:967-978.
- Ali, H.H., Wilson, R.S., Savarese, J.J. & Kitz, R.J. (1975). The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 47:570-574.
- Anderson, P.G., Braund, K.G., Dillon, A.R. & Sartin, J.L. (1986). Polyneuropathy and hormone profiles in a chow puppy with hypoplasia of the islets of Langerhans. *Veterinary Pathology*, 23:528-531.
- Appiah-Ankam, J. & Hunter, J.M. (2004). Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 4:2-7.
- Auer, U. (2007). Clinical observations on the use of the muscle relaxant rocuronium bromide in the dog. *The Veterinary Journal*, 173:422-427.
- Auer, U., Mosing, M. & Moens, Y.P. (2007). The effect of low dose rocuronium on globe position, muscle relaxation and ventilation in dogs: a clinical study. *Veterinary Ophthalmology*, 10:295-298.
- Baillard, C., Gehan, G., Reboul-Marty, J., Larmignat, P., Samama, C.M. & Cupa, M. (2000). Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *British Journal of Anaesthesia*, 84:394-395.
- Barry, D.T., Geiringer, S.R. & Ball, R.D. (1985). Acoustic myography: a noninvasive monitor of motor unit fatigue. *Muscle Nerve*, 8:189-194.
- Basta, S.J., Savarese, J.J., Ali, H.H., Embree, P.B., Schwartz, A.F., Rudd, G.D. & Wastila, W.B. (1988). Clinical pharmacology of doxacurium chloride. A new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology*, 69:478-486.
- Bellemare, F., Ph.D., Couture, J., M.D., F.R.C.P.C., Donati, F., Ph.D., M.D., F.R.C.P.C. & Plaud, B., M.D. (2000). Temporal relation between acoustic and force responses at the adductor pollicis during nondepolarizing neuromuscular block. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93:646-652.
- Bencini, A.F., Scaf, A.H., Sohn, Y.J., Kersten-Kleef, U.W. & Agoston, S. (1986a). Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *British Journal of Anaesthesia*, 58:988-995.
- Bencini, A.F., Scaf, A.H., Sohn, Y.J., Meistelman, C., Lienhart, A., Kersten, U.W., Schwarz, S. & Agoston, S. (1986b). Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesthesia and Analgesia*, 65:245-251.
- Bevan, D.R., Fiset, P., Balendran, P., Law-Min, J.C., Ratcliffe, A. & Donati, F. (1993). Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 40:127-132.
- Bom, A., Bradley, M., Cameron, K., Clark, J.K., van Egmond, J., Feilden, H., MacLean, E.J., Muir, A.W., Palin, R., Rees, D.C. & Zhang, M.-Q. (2002). A novel concept of reversing neuromuscular

- block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angewandte Chemie International Edition*, 41:265-270.
- Booij, H.H.D.J. (2000). The history of neuromuscular blocking agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 11:27-33.
- Booij, L.H., Vree, T.B., Hurkmans, F., Reekers-Ketting, J.J. & Crul, J.F. (1981). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the muscle relaxant drug Org NC-45 and each of its hydroxy metabolites in dogs. *Anaesthesist*, 30:329-333.
- Boon, M., Martini, C. & Dahan, A. (2018). Recent advances in neuromuscular block during anesthesia. *F1000Research*, 7:167.
- Borgeat, A. & Kwiatkowski, D. (1997). Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? *British Journal of Anaesthesia*, 79:382-383.
- Braun, J.-P. & Lefebvre, H.P. (2008). Kidney Function and Damage. I: Kaneko, J.J., Harvey, J.W. & Bruss, M.L. (red.) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. ed. San Diego: Academic Press, 485-528. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123704917000167> [2019-10-20].
- Braund, K.G. & Steiss, J.E. (1982). Distal neuropathy in spontaneous diabetes mellitus in the dog. *Acta Neuropathologica*, 57:263-269.
- Briganti, A., Barsotti, G., Portela, D.A., Di Nieri, C. & Breggi, G. (2015). Effects of rocuronium bromide on globe position and respiratory function in isoflurane-anesthetized dogs: a comparison between three different dosages. *Veterinary Ophthalmology*, 18:89-94.
- Brull, S.J. (1997). Indicators of recovery of neuromuscular function: time for change? *Anesthesiology*, 86:755-757.
- Cammu, G., De Witte, J., De Veylder, J., Byttebier, G., Vandeput, D., Foubert, L., Vandenbroucke, G. & Deloof, T. (2006). Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesthesia and Analgesia*, 102:426-429.
- Capron, F., Alla, F., Hottier, C., Meistelman, C. & Fuchs-Buder, T. (2004). Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*, 100:1119-1124.
- Carregaro, A.B., Freitas, G.C., Cruz, F.S.F.d., Machado, M., Tognoli, G.K. & Pippi, N.L. (2010). Cardiopulmonary effects and eyeball centralization with low-dose atracurium in spontaneously breathing, anesthetized dogs. *Ciência Rural*, 40:1576-1582.
- Carter, J.A., Arnold, R., Yate, P.M. & Flynn, P.J. (1986). Assessment of the Datex Relaxograph during anaesthesia and atracurium-induced neuromuscular blockade. *British Journal of Anaesthesia*, 58:1447-1452.
- Cason, B., Baker, D.G., Hickey, R.F., Miller, R.D. & Agoston, S. (1990). Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (ORG 9616, ORG 9426, ORG 9991). *Anesthesia and Analgesia*, 70:382-388.
- Churchill-Davidson, H.C. & Christie, T.H. (1959). The diagnosis of neuromuscular block in man. *British Journal of Anaesthesia*, 31:290-301.
- Clark, L., Leece, E.A. & Brearley, J.C. (2012). Diabetes mellitus affects the duration of action of vecuronium in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39:472-479.
- Clutton, E. (2007). Surgical muscle relaxation and neuromuscular blockade. *In Practice*, 29:574-583.
- Clutton, R.E., Boyd, C., Flora, R., Payne, J. & McGrath, C.J. (1992). Autonomic and cardiovascular effects of neuromuscular blockade antagonism in the dog. *Veterinary Surgery*, 21:68-75.

- Cook, D.R., Freeman, J.A., Lai, A.A., Kang, Y., Stiller, R.L., Aggarwal, S., Harrelson, J.C., Welch, R.M. & Samara, B. (1992). Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *British Journal of Anaesthesia*, 69:580-585.
- Cook, R.D., Freeman, J.A., Lai, A.A., Robertson, K.A., Kang, Y., Stiller, R.L., Aggarwal, S., Abou-Donia, M.M. & Welch, R.M. (1991). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesthesia and Analgesia*, 72:145-150.
- Cortopassi, S.R.G., Fantoni, D.T., Safatle, A.d.M.V., Barros, P.S.d.M. & Quinzani, M. (1997). Estudo comparativo entre pancurônio e vecurônio em cães submetidos à facectomia extracapsular. *Ciência Rural*, 27:595-599.
- Dascalu, A., Geller, E., Moalem, Y., Manoah, M., Enav, S. & Rudick, Z. (1999). Acoustic monitoring of intraoperative neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*, 83:405-409.
- Derrington, M.C. & Hindocha, N. (1988). Comparison of neuromuscular blockade in the diaphragm and the hand. *British Journal of Anaesthesia*, 61:279-285.
- Donati, F., Meistelman, C. & Plaud, B. (1990). Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology*, 73:870-875.
- Dugdale, A.H., Adams, W.A. & Jones, R.S. (2002). The clinical use of the neuromuscular blocking agent rocuronium in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 29(1), ss. 49-53.
- Dyce, K., Wolfgang, S. & Wensing, C.J.G. (2009). *Textbook of Veterinary Anatomy*. 4. ed. Philadelphia: Saunders.
- Eikermann, M., Blobner, M., Groeben, H., Rex, C., Grote, T., Neuhäuser, M., Beiderlinden, M. & Peters, J. (2006). Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesthesia and Analgesia*, 102:937-942.
- Eikermann, M., Groeben, H., Husing, J. & Peters, J. (2003). Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 98:1333-1337.
- Engbaek, J. (1996). Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography during anaesthesia. A comparison with mechanomyography in cat and man. *Dan Med Bull*, 43:301-316.
- Engbaek, J., Ostergaard, D., Viby-Mogensen, J. & Skovgaard, L.T. (1989). Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology*, 71:391-395.
- Engbaek, J., Roed, J., Hangaard, N. & Viby-Mogensen, J. (1994). The agreement between adductor pollicis mechanomyogram and first dorsal interosseous electromyogram. A pharmacodynamic study of rocuronium and vecuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 38:869-878.
- Engbæk, J., Skovgaard, L.T., Friis, B., Kann, T. & Viby-Mogensen, J. (1992). Monitoring of the neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 36:495-504.
- Eriksson, L.I., Sundman, E., Olsson, R., Nilsson, L., Witt, H., Ekberg, O. & Kuylenskierna, R. (1997). Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*, 87:1035-1043.
- Fahey, M.R., Rupp, S.M., Fisher, D.M., Miller, R.D., Sharma, M., Canfell, C., Castagnoli, K. & Hennis, P.J. (1984). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology*, 61:699-702.
- Farlex Partner Medical Dictionary (2012). *Supramaximal Stimulus*. Tillgänglig: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/supramaximal+stimulus> [2019-12-10]

- Faulds, D. & Clissold, S.P. (1991). Doxacurium. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthesia. *Drugs*, 42:673-689.
- Fiacchino, F. & Giannini, A. (1992). Corticosteroids and resistance to vecuronium. *British Journal of Anaesthesia*, 68:540.
- Fisher, D.M., Canfell, P.C., Fahey, M.R., Rosen, J.I., Rupp, S.M., Sheiner, L.B. & Miller, R.D. (1986). Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology*, 65:6-12.
- Fraterman, S., Khurana, T.S. & Rubinstein, N.A. (2006). Identification of acetylcholine receptor subunits differentially expressed in singly and multiply innervated fibers of extraocular muscles. *Investigate Ophthalmology and Visual Science*, 47:3828-3834.
- Gaffar, E.A., Fattah, S.A., Atef, H.M., Omera, M.A. & Abdel-Aziz, M.A. (2013). Kinemyography (KMG) versus Electromyography (EMG) neuromuscular monitoring in pediatric patients receiving cisatracurium during general anesthesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 29:247-253.
- Gatke, M.R., Viby-Mogensen, J., Rosenstock, C., Jensen, F.S. & Skovgaard, L.T. (2002). Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46:207-213.
- Gelatt, K.N. (2011). *Veterinary Ophthalmic Surgery*. Edinburgh: W.B. Saunders. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702034299000031> [2019-10-04].
- George, R., Nursingh, A., Downing, J.W. & Welsh, N.H. (1979). Non-depolarizing neuromuscular blockers and the eye: a study of intraocular pressure. Pancuronium versus alcuronium. *British Journal of Anaesthesia*, 51:789-792.
- Gerding, P.A., Jr., Benson, G.J., Hamor, R.E. & Schaeffer, D.J. (2002). Onset and duration of paralysis and effect on intraocular pressure of pancuronium bromide in isoflurane-anaesthetized dogs. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 1:186-189.
- Ghani, M., Malik, R.A., Walker, D., Sharma, A.K., Lowrie, C.T., Schall, W.D. & Boulton, A.J.M. (1999). Perineurial abnormalities in the spontaneously diabetic dog. *Acta Neuropathologica*, 97:98-102.
- Haga, H.A., Bettembourg, V. & Lervik, A. (2019). Rocuronium infusion: A higher rate is needed in diabetic than nondiabetic dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46:28-35.
- Hall, L., Clarke, K. & Trim, C. (2000). *Veterinary Anaesthesia*. 10. ed. London: Harcourt Publishers Limited Tillgänglig: https://scholar.cu.edu.eg/ashrafseida/files/veterinary_anaesthesia.pdf [2019-09-22].
- Ham, J., Miller, R.D., Benet, L.Z., Matteo, R.S. & Roderick, L.L. (1978). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during hypothermia in the cat. *Anesthesiology*, 49:324-329.
- Hanzi, P., Leibundgut, D., Wessendorf, R., Lauber, R. & Zbinden, A.M. (2007). Clinical validation of electromyography and acceleromyography as sensors for muscle relaxation. *European Journal of Anaesthesiology*, 24:882-888.
- Harper, N.J., Bradshaw, E.G. & Healy, T.E. (1986). Evoked electromyographic and mechanical responses of the adductor pollicis compared during the onset of neuromuscular blockade by atracurium or alcuronium, and during antagonism by neostigmine. *British Journal of Anaesthesia*, 58:1278-1284.
- Harper, N.J., Martlew, R., Strang, T. & Wallace, M. (1994). Monitoring neuromuscular block by acceleromyography: comparison of the Mini-Accelograph with the Myograph 2000. *British Journal of Anaesthesia*, 72:411-414.
- Hayes, A.H., Mirakhur, R.K., Breslin, D.S., Reid, J.E. & McCourt, K.C. (2001). Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*, 56:312-318.

- Head-Rapson, A.G., Devlin, J.C., Parker, C.J. & Hunter, J.M. (1994). Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. *British Journal of Anaesthesia*, 73:613-618.
- Heier, T. & Caldwell, J.E. (2006). Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology*, 104:1070-1080.
- Heier, T. & Guttormsen, A.B. (2000). Anaphylactic reactions during induction of anaesthesia using rocuronium for muscle relaxation: A report including 3 cases. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 44:775-781.
- Hemmerling, T.M., Babin, D. & Donati, F. (2003). Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology*, 98:359-363.
- Hemmerling, T.M., Donati, F., Beaulieu, P. & Babin, D. (2002). Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *British Journal of Anaesthesia*, 88:389-393.
- Hemmerling, T.M. & Le, N. (2007). Brief review: Neuromuscular monitoring: An update for the clinician. *Canadian Journal of Anesthesia*, 54:58-72.
- Hemmerling, T.M., Michaud, G., Babin, D., Trager, G. & Donati, F. (2004a). Comparison of phonomyography with balloon pressure mechanomyography to measure contractile force at the corrugator supercilii muscle. *Canadian Journal of Anesthesia*, 51:116-121.
- Hemmerling, T.M., Michaud, G., Trager, G., Deschamps, S., Babin, D. & Donati, F. (2004b). Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesthesia and Analgesia*, 98:377-381.
- Hughes, R. (1970). Haemodynamic effects of tubocurarine, gallamine and suxamethonium in dogs. *British Journal of Anaesthesia*, 42:928-934.
- Hughes, R. & Chapple, D.J. (1981). The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent *British Journal of Anaesthesia*, 53:31-44.
- Hull, C.J., Van Beem, H.B., McLeod, K., Sibbald, A. & Watson, M.J. (1978). A pharmacodynamic model for pancuronium. *British Journal of Anaesthesia*, 50:1113-1123.
- Itoh, H., Shibata, K., Yoshida, M. & Yamamoto, K. (2000). Neuromuscular monitoring at the orbicularis oculi may overestimate the blockade in myasthenic patients. *Anesthesiology*, 93:1194-1197.
- Iwasaki, H., Nemes, R., Brull, S.J. & Renew, J.R. (2018). Quantitative neuromuscular monitoring: current devices, new technological advances, and use in clinical practice. *Current Anesthesiology Reports*, 8:134-144.
- Jabalamel, M., Soltani, H.A., Hashemi, J. & Rahimi, M. (2011). Effect of cisatracurium versus atracurium on intraocular pressure in patients undergoing tracheal intubation for general anesthesia. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 16:395-400.
- Jantzen, J.P., Hackett, G.H., Erdmann, K. & Earnshaw, G. (1986). Effect of vecuronium on intraocular pressure. *British Journal of Anaesthesia*, 58:433-436.
- Jensen, E., Mogensen, J.V. & Bang, U. (1988). The Accelograph®: a new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 32:49-52.
- Johnson, C.A., Kittleson, M.D. & Indrieri, R.J. (1983). Peripheral neuropathy and hypotension in a diabetic dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183:1007-1009, 965.
- Jones, R.S. (1985). Neuromuscular blocking action of vecuronium in the dog and its reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science*, 38:193-196.

- Jones, R.S. (1987). Observations on the neuromuscular blocking action of pipecuronium in the dog. *Research in Veterinary Science*, 43:101-103.
- Jones, R.S. & Clutton, R.E. (1984). Clinical observations on the use of the muscle relaxant atracurium in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 25:473-477.
- Jones, R.S., Heckmann, R. & Wuersch, W. (1978). Observations on the neuromuscular blocking action of alcuronium in the dog and its reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science*, 25:101-102.
- Jones, R.S., Hunter, J.M. & Utting, J.E. (1983). Neuromuscular blocking action of atracurium in the dog and its reversal by neostigmine. *Research in Veterinary Science*, 34:173-176.
- Jones, R.S. & Seymour, C.J. (1985). Clinical observations on the use of vecuronium as a muscle relaxant in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 26:213-218.
- Kariman, A. & Eddie Clutton, R. (2008). The effects of medetomidine on the action of vecuronium in dogs anaesthetized with halothane and nitrous oxide. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35:400-408.
- Kariman, A. & Shahabeddin, M. (2007). Xylazine premedication does not modify the onset and duration of cisatracurium blockade in anaesthetized dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54:254-256.
- Kastrup, M.R., Marsico, F.F., Ascoli, F.O., Becker, T., Soares, J.H. & Gomez de Segura, I.A. (2005). Neuromuscular blocking properties of atracurium during sevoflurane or propofol anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32:222-227.
- Katherman, A.E. & Braund, K.G. (1983). Polyneuropathy associated with diabetes mellitus in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182:522-524.
- Katz, R.L. (1965). Comparison of electrical and mechanical recording of spontaneous and evoked muscle activity. the clinical value of continuous recording as an aid to the rational use of muscle relaxants during anesthesia. *Anesthesiology*, 26:204-211.
- Katz, R.L. (1973). Electromyographic and mechanical effects of suxamethonium and tubocurarine on twitch, tetanic and post-tetanic responses. *British Journal of Anaesthesia*, 45:849-859.
- Kern, S.E., Johnson, J.O., Westenskow, D.R. & Orr, J.A. (1994). An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for train-of-four measurement. *Anesthesia and Analgesia*, 78:978-982.
- Khanna, S., Richmonds, C.R., Kaminski, H.J. & Porter, J.D. (2003). Molecular organization of the extraocular muscle neuromuscular junction: partial conservation of and divergence from the skeletal muscle prototype. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44:1918-1926.
- Khuenl-Brady, K., Castagnoli, K.P., Canfell, P.C., Caldwell, J.E., Agoston, S. & Miller, R.D. (1990). The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology*, 72:669-674.
- Khuenl-Brady, K.S., Sharma, M., Chung, K., Miller, R.D., Agoston, S. & Caldwell, J.E. (1989). Pharmacokinetics and disposition of pipecuronium bromide in dogs with and without ligated renal pedicles. *Anesthesiology*, 71:919-922.
- Kisor, D.F., Schmith, V.D., Wargin, W.A., Lien, C.A., Ornstein, E. & Cook, D.R. (1996). Importance of the Organ-Independent Elimination of Cisatracurium. *Anesthesia and Analgesia*, 83:1065-1071.
- Kopman, A.F. (1985). The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. *Anesthesiology*, 63:208-211.
- Kopman, A.F. (1997). Surrogate endpoints and neuromuscular recovery. *Anesthesiology*, 87:1029-1031.

- Kopman, A.F. (2005). Normalization of the acceleromyographic train-of-four fade ratio. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49:1575-1576.
- Kopman, A.F., Chin, W. & Cyriac, J. (2005). Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49:316-322.
- Kopman, A.F., Mallhi, M.U., Neuman, G.G. & Justo, M.D. (1996). Re-establishment of paralysis using mivacurium following apparent full recovery from mivacurium-induced neuromuscular block. *Anaesthesia*, 51:41-44.
- Kopman, A.F., Yee, P.S. & Neuman, G.G. (1997). Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 86:765-771.
- Laurin, J., Donati, F. & Varin, F. (2002). Stereoselective in vitro degradation pattern of mivacurium in human plasma. *British Journal of Anaesthesia*, 89:832-838.
- Lee, D.D., Meyer, R.E., Sullivan, T.C., Davidson, M.G., Swanson, C.R. & Hellyer, P.W. (1998). Respiratory depressant and skeletal muscle relaxant effects of low-dose pancuronium bromide in spontaneously breathing, isoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Surgery*, 27:473-479.
- Lee, H.J., Kim, K.S., Jeong, J.S., Cheong, M.A. & Shim, J.C. (2009). Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi, and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia*, 102:869-874.
- Lee, S., Ro, Y.J., Koh, W.U., Nishiyama, T. & Yang, H.S. (2016). The neuromuscular effects of rocuronium under sevoflurane-remifentanyl or propofol-remifentanyl anesthesia: a randomized clinical comparative study in an Asian population. *BMC Anesthesiology*, 16:65.
- Leece, E.A. & Clark, L. (2017). Diabetes mellitus does not affect the neuromuscular blocking action of atracurium in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44:697-702.
- Liang, S.S., Stewart, P.A. & Phillips, S. (2013). An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. *Anesthesia and Analgesia*, 117:373-379.
- Marshall, R.J., Muir, A.W., Sleight, T. & Savage, D.S. (1994). An overview of the pharmacology of rocuronium bromide in experimental animals. *European Journal of Anaesthesiology*, 9:9-15.
- Martin-Flores, M., Campoy, L., Ludders, J.W., Erb, H.N. & Gleed, R.D. (2008). Comparison between acceleromyography and visual assessment of train-of-four for monitoring neuromuscular blockade in horses undergoing surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35:220-227.
- Martin-Flores, M., Lau, E.J., Campoy, L., Erb, H.N. & Gleed, R.D. (2011). Twitch potentiation: a potential source of error during neuromuscular monitoring with acceleromyography in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38:328-335.
- Martin-Flores, M., Sakai, D.M., Campoy, L. & Gleed, R.D. (2014). Recovery from neuromuscular block in dogs: restoration of spontaneous ventilation does not exclude residual blockade. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41:269-277.
- Martin-Flores, M., Sakai, D.M., Campoy, L. & Gleed, R.D. (2018). Survey of how different groups of veterinarians manage the use of neuromuscular blocking agents in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45:443-451.
- Martinez, E.A., Wooldridge, A.A., Hartsfield, S.M. & Mealey, K.L. (1998). Neuromuscular effects of doxacurium chloride in isoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Surgery*, 27:279-283.
- Matteo, R.S., Backus, W.W., McDaniel, D.D., Brotherton, W.P., Abraham, R. & Diaz, J. (1985). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and metocurine in the elderly. *Anesthesia and Analgesia*, 64:23-29.

- Matteo, R.S., Ornstein, E., Schwartz, A.E., Ostapkovich, N. & Stone, J.G. (1993). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesthesia and Analgesia*, 77:1193-1197.
- McCluskey, A., Meakin, G., Hopkinson, J.M. & Baker, R.D. (1997). A comparison of acceleromyography and mechanomyography for determination of the dose-response curve of rocuronium in children. *Anaesthesia*, 52:345-349.
- McMurphy, R.M., Davidson, H.J. & Hodgson, D.S. (2004). Effects of atracurium on intraocular pressure, eye position, and blood pressure in eucapnic and hypocapnic isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65:179-182.
- Meakin, George H., M.D., Pronske, Erik H., M.D., Lerman, J., M.D., Orr, R., M.D., Joffe, D., M.D., Savaree, Anne M., M.D. & Lynn, Anne M., M.D. (2001). Bronchospasm after rapacurium in infants and children. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 94:926-927.
- Misselbrook, N.G. (1987). Peripheral neuropathy in diabetic bitch. *Veterinary Record*, 121:287.
- Moore, E.W. & Hunter, J.M. (2001). The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *British Journal of Anaesthesia*, 87:912-925.
- Morgan, M.J., Vite, C.H., Radhakrishnan, A., Hess, R.S. (2008). Clinical peripheral neuropathy associated with diabetes mellitus in 3 dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 49:583-586.
- Mortensen, C.R., Berg, H., El-Mahdy, A. & Viby-Mogensen, J. (1995). Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 39:797-801.
- Mosing, M. & Auer, U. (1999). Application of rocuroniumbromide (Esmeron (R) in dogs. A clinical study. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere*, 27:389-395.
- Mosing, M., Auer, U., West, E., Jones, R.S. & Hunter, J.M. (2012). Reversal of profound rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex in isoflurane-anaesthetised dogs. *Veterinary Journal*, 192:467-471.
- Motamed, C., Kirov, K., Combes, X. & Duvaldestin, P. (2003). Comparison between the Datex-Ohmeda M-NMT module and a force-displacement transducer for monitoring neuromuscular blockade. *European Journal of Anaesthesiology*, 20:467-469.
- Muir, A.W., Houston, J., Green, K.L., Marshall, R.J., Bowman, W.C. & Marshall, I.G. (1989). Effects of a new neuromuscular blocking agent (org 9426) in anaesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *British Journal of Anaesthesia*, 63:400-410.
- Murphy, G.S., Szokol, J.W., Avram, M.J., Greenberg, S.B., Marymont, J.H., Vender, J.S., Gray, J., Landry, E. & Gupta, D.K. (2011). Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology*, 115:946-954.
- Murphy, G.S., Szokol, J.W., Marymont, J.H., Greenberg, S.B., Avram, M.J. & Vender, J.S. (2008a). Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia and Analgesia*, 107:130-137.
- Murphy, G.S., Szokol, J.W., Marymont, J.H., Greenberg, S.B., Avram, M.J., Vender, J.S. & Nisman, M. (2008b). Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*, 109:389-398.
- Naguib, M., Samarkandi, A.H., Bakhamees, H.S., Magboul, M.A. & el-Bakry, A.K. (1995). Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *British Journal of Anaesthesia*, 75:588-592.

- Packianathan, I.C., Fuller, N.J., Peterson, D.B., Wright, A., Coward, W.A. & Finer, N. (2005). Use of a reference four-component model to define the effects of insulin treatment on body composition in type 2 diabetes: the 'Darwin study'. *Diabetologia*, 48:222-229.
- Parr, S.M., Galletly, D.C. & Robinson, B.J. (1991a). Betamethasone-induced resistance to vecuronium: A potential problem in neurosurgery? *Anaesthesia and Intensive Care*, 19:103-105.
- Parr, S.M., Robinson, B.J., Rees, D. & Galletly, D.C. (1991b). Interaction between betamethasone and vecuronium. *British Journal of Anaesthesia*, 67:447-451.
- Paton, W.D.M. & Waud, D.R. (1967). The margin of safety of neuromuscular transmission. *The Journal of Physiology*, 191:59-90.
- Plummer, C.E., Specht, A. & Gelatt, K.N. (2007). Ocular manifestations of endocrine disease. *Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 29:733-743.
- Puhringer, F., Adler, R., Mitterschiffthaler, G., Koller, J., Mair, P., Khunl-Brady, K.S. & Agoston, S. (1990). The dose-response relationship and time course of the neuromuscular blockade by alcuronium. *Anaesthesist*, 39:508-512.
- Reich, D.L., Mulier, J., Viby-Mogensen, J., Konstadt, S.N., van Aken, H.K., Jensen, F.S., DePerio, M. & Buckley, S.G. (1998). Comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 45:794-797.
- Rose, M. & Fisher, M. (2001). Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *British Journal of Anaesthesia*, 86:678-682.
- Saitoh, Y., Kaneda, K., Hattori, H., Nakajima, H. & Murakawa, M. (2003). RETRACTED: Monitoring of neuromuscular block after administration of vecuronium in patients with diabetes mellitus. *British Journal of Anaesthesia*, 90:480-486.
- Sakai, D.M., Martin-Flores, M., Romano, M., Tseng, C.T., Campoy, L., Gleed, R.D. & Cheetham, J. (2017). Recovery from rocuronium-induced neuromuscular block was longer in the larynx than in the pelvic limb of anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44:246-253.
- Sakai, D.M., Martin-Flores, M., Tomak, E.A., Martin, M.J., Campoy, L. & Gleed, R.D. (2015). Differences between acceleromyography and electromyography during neuromuscular function monitoring in anesthetized Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42:233-241.
- Sato, S., Takahashi, Y., Wyman, M. & Kador, P.F. (1991). Progression of sugar cataract in the dog. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 32:1925-1931.
- Senzime (2019). *Nästa generation TOF-monitor*. Tillgänglig: <https://www.senzime.com/sv/tetragraph/> [2019-10-08].
- Shanks, C.A. & Jarvis, J.E. (1980). Electromyographic and mechanical twitch responses following suxamethonium administration. *Anaesthesia and Intensive Care*, 8:341-344.
- Shilo-Benjamini, Y. (2019). A review of ophthalmic local and regional anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46:14-27.
- Shook, S.J. (2014). Electromyography (EMG). I: Aminoff, M.J. & Daroff, R.B. (red), *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. Oxford: Academic Press, 1097-1103. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012385157400525X> [2019-10-18].
- Smith, G., Proctor, D.W. & Spence, A.A. (1970). A comparison of some cardiovascular effects of tubocurarine and pancuronium in dogs. *British Journal of Anaesthesia*, 42:923-927.
- Smith, L.J., Moon, P.F., Lukasik, V.M. & Erb, H.N. (1999). Duration of action and hemodynamic properties of mivacurium chloride in dogs anesthetized with halothane. *American Journal of Veterinary Research*, 60:1047-1050.

- Sparr, H.J., Mellinghoff, H., Blobner, M. & Noldge-Schomburg, G. (1999). Comparison of intubating conditions after rapacuronium (Org 9487) and succinylcholine following rapid sequence induction in adult patients. *British Journal of Anaesthesia*, 82:537-541.
- Stoops, C.M., Curtis, C.A., Kovach, D.A., McCammon, R.L., Stoelting, R.K., Warren, T.M., Miller, D. & Abou-Donia, M.M. (1988). Hemodynamic effects of doxacurium chloride in patients receiving oxygen sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesthesiology*, 69:365-370.
- Stoops, C.M., Curtis, C.A., Kovach, D.A., McCammon, R.L., Stoelting, R.K., Warren, T.M., Miller, D., Bopp, S.K., Jugovic, D.J. & Abou-Donia, M.M. (1989). Hemodynamic effects of mivacurium chloride administered to patients during oxygen-sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesthesia and Analgesia*, 68:333-339.
- Sundman, E., Witt, H., Olsson, R., Ekberg, O., Kuylensstierna, R. & Eriksson, L.I. (2000). The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*, 92:977-984.
- Suzuki, T., Fukano, N., Kitajima, O., Saeki, S. & Ogawa, S. (2006). Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*, 96:44-47.
- Suzuki, T., Kitajima, O., Watanabe, A., Nonaka, H., Saeki, S. & Ogawa, S. (2004). Duration of vecuronium-induced neuromuscular block can be predicted by change of skin temperature over the thenar muscles. *Journal of Anesthesia*, 18:172-176.
- Swen, J., Rashkovsky, O.M., Ket, J.M., Koot, H.W., Hermans, J. & Agoston, S. (1989). Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetics. *Anesthesia and Analgesia*, 69:752-755.
- Tas, A., Aslan, L., Atasoy, N., Ceylan, E., Altuğ, M. & Özbek, H. (2003). The assessment of effects of atracurium and mivacurium using tof guard device in dogs. *Indian Veterinary Journal*, 80:768-771.
- Tehrani, K.H.N. (2018). A study of nerve conduction velocity in diabetic patients and its relationship with tendon reflexes (T-Reflex). *Open access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6:1072-1076.
- Thornton, R.J., Blakeney, C. & Feldman, S.A. (1976). Proceedings: The effect of hypothermia on neuromuscular conduction. *British Journal of Anaesthesia*, 48:264.
- Trager, G., Michaud, G., Deschamps, S. & Hemmerling, T.M. (2006). Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. *Canadian Journal of Anesthesia*, 53:130.
- Tseng, C.T., Sakai, D.M., Libin, M., Mostowy, M., Cheetham, J., Campoy, L., Gleed, R.D. & Martin-Flores, M. (2017). Partial neuromuscular block impairs arytenoid abduction during hypercarbic challenge in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44:1049-1056.
- Walker, D., Siddique, I., Anderson, H., Gardiner, T.A., Archer, D.B., Boulton, A.J.M. & Malik, R.A. (2001). Nerve pathology in the type 1 diabetic dog: effects of treatment with sulindac. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 6:219-26.
- Walker, S., Shanks, C. & Triggs, E. (1980). Clinical pharmacokinetics of alcuronium chloride in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 17:449-457.
- Weber, S. & Muravchick, S. (1986). Electrical and mechanical train-of-four responses during depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesia and Analgesia*, 65:771-776.
- Welch, J.L. & Seupaul, R.A. (2017). Update: Does rocuronium create better intubating conditions than succinylcholine for rapid sequence intubation? *Annals of Emergency Medicine*, 69:55-56.

- Viby-Mogensen, J., Engbaek, J., Eriksson, L.I., Gramstad, L., Jensen, E., Jensen, F.S., Koscielniak-Nielsen, Z., Skovgaard, L.T. & Ostergaard, D. (1996). Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 40:59-74.
- Viby-Mogensen, J., Jensen, E., Werner, M. & Nielsen, H.K. (1988). Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 32:45-48.
- Viby-Mogensen, J., Jensen, N.H., Engbaek, J., Ording, H., Skovgaard, L.T. & Chraemmer-Jorgensen, B. (1985). Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*, 63:440-443.
- Wierda, J.M., van den Broek, L., Proost, J.H., Verbaan, B.W. & Hennis, P.J. (1993). Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine. *Anesthesia and Analgesia*, 77:579-584.
- Wierda, J.M.K.H., Beaufort, A.M., Kleef, U.W., Smeulders, N.J. & Agoston, S. (1994). Preliminary investigations of the clinical pharmacology of three short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents, Org 9453, Org 9489 and Org 9487. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 41:213-220.
- Wilkie, D.A., Gemensky-Metzler, A.J., Colitz, C.M.H., Bras, I.D., Kuonen, V.J., Norris, K.N. & Basham, C.R. (2006). Canine cataracts, diabetes mellitus and spontaneous lens capsule rupture: a retrospective study of 18 dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9:328-334.
- Vinik, H.R. (1999). Intraocular pressure changes during rapid sequence induction and intubation: a comparison of rocuronium, atracurium, and succinylcholine. *Journal of Clinical Anesthesia*, 11:95-100.
- Xavant (2014). *STIMPOD NMS410*. Tillgänglig: <https://www.xavant.com/products/stimpod-nms410/#1530777790718-b61f7b65-8a97> [2019-11-08].
- Ye, L., Zuo, Y., Zhang, P. & Yang, P. (2015). Sevoflurane enhances neuromuscular blockade by increasing the sensitivity of skeletal muscle to neuromuscular blockers. *International Journal of Physiology, Pathophysiol and Pharmacology*, 7:172-177.