



KLINISCH ONDERZOEK VAN STERCURONIUM (MYC 1080), EEN
KORTWERKEND NIET-DEPOLARISEREND SPIERRELAXANS

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van

doctor in de geneeskunde

aan de Medische Faculteit te Rotterdam

op gezag van de dekaan dr. J. Moll,

hoogleraar in de faculteit der geneeskunde,

tegen de bedenkingen van het college van dekanen

uit de faculteit der geneeskunde te verdedigen op

woensdag 21 juni 1972

te 16.00 uur door

PIETER VULJK ADMIRAAL

Geboren te Papendrecht in 1929

Promotor : Prof. dr. D.H.G. KEUSKAMP

Co-referenten : Prof. dr. I.L. BONTA
Prof. dr. M.W. van HOF

INDEX

INLEIDING		5
HOOFDSTUK	I ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE NEUROMUSCULAIRE SYNAPS	7
HOOFDSTUK	II OVERZICHT VAN DE GANGBARE SPIERRELAXANTIA EN ANTAGONISTEN	17
	1. Depolariserende spierrelaxantia	
	1.1. Succinylcholine	19
	1.2. Combinatie succinylcholine - hexafluorenium	24
	2. Niet-depolariserende spierrelaxantia	
	2.1. d-Tubocurarine	24
	2.2. Gallamine	26
	2.3. Alcuronium	27
	2.4. Pancuronium	28
	3. Antagonisten	
	3.1. Neostigmine	29
	3.2. Edrophonium	30
	3.3. Pyridostigmine	31
	3.4. Galanthamine hydrobromide	31
HOOFDSTUK	III DE TOEPASSING VAN SPIERRELAXANTIA	33
	1. Bij kortdurende ingrepen bij een niet-geïntubeerde patiënt met een spontane ademhaling	35
	2. Bij korter of langer durende ingrepen om de patiënt te kunnen intuberen waarna de spontane ademhaling zich herstelt	35
	3. Bij langdurende ingrepen om de patiënt te kunnen intuberen waarna kunstmatige beademing plaatsvindt	35
	3.1. met een depolariserend spierrelaxans alléén	35
	3.1.1. in intermitterende doses	
	3.1.2. als continue toediening	
	3.1.3. in combinatie met hexafluorenium	
	3.2. met een enkelvoudige dosis van een depolariserend spierrelaxans gevolgd door een niet-depolariserend spierrelaxans	36
	3.2.1. in minimale hoeveelheden	
	3.2.2. in grote hoeveelheden	
HOOFDSTUK	IV REDENEN OM NAAR EEN KORTWERKEND, NIET-DEPOLARISEREND, SPIERRELAXANS TE ZOEKEN	41
HOOFDSTUK	V DE WERKING VAN STERCURONIUM BIJ PROEFDIEREN	45
HOOFDSTUK	VI RELAXOMETRIE	49
	1. Bij proefpersonen zonder anesthesie	51
	2. Bij patiënten tijdens narcose	51
	3. Differentiatie van het neuromusculaire blok door middel van elektrische prikkels	53
	4. Relaxatie-duur	54
HOOFDSTUK	VII VRAAGSTELLING, PROEFOPSTELLING EN NARCOSETECHNIEK BIJ HET KLINISCH ONDERZOEK	57
	1. Vraagstelling	59
	2. Proefopstelling	59
	3. Narcosetechniek	62
HOOFDSTUK	VIII RESULTATEN	65
HOOFDSTUK	IX CONCLUSIE	89
SAMENVATTING		95
SUMMARY		97
LITERATUURLIJST		99



INLEIDING

De toepassing van spierrelaxatie door middel van stoffen die de neuromusculaire prikkeloverdracht blokkeren is een belangrijk hulpmiddel van de anesthesist om tijdens de narcose, enerzijds het chirurgisch ingrijpen te vergemakkelijken en anderzijds om met een geringe narcosediepte te kunnen volstaan. Het is een zienswijze die dan ook sinds de invoering in 1942 een grote vlucht heeft genomen.

Door een gelukkig toeval leerde ik bij Gist-Brocades N.V. te Delft de farmacoloog dr. J. Wieriks kennen die mij vertelde met het onderzoek van stercuronium (Myc 1080), een nieuw niet-depolari- serend spierrelaxans met korte werkingsduur, te zijn begonnen. Het was het begin van een prettige samenwerking die er, na een intensief farmacologisch onderzoek, toe leidde dat mij verzocht werd de stof in het St. Hippolytus Ziekenhuis te Delft klinisch te onderzoeken.

Dit proefschrift geeft een verslag van dit klinisch onderzoek en is tot stand gekomen dankzij de medewerking van velen.

Het klinisch onderzoek was onmogelijk geweest zonder de medewerking van de Heer J.M. de Man, de Heer B.L. van Kan en de Heer R. Dinkelman, de tolerantie van de snijdende specialisten en de bereidwilligheid van het verplegend personeel van de operatiekamers.

De Heer J.S.C. Verschoor heeft de resultaten statistisch bewerkt en zodoende wezenlijk bijgedragen tot het gereedkomen van dit proefschrift.

Prof. dr. J.P. Roos, cardioloog aan de Vrije Universiteit te Amsterdam dank ik voor de beoordeling van de vele electrocardiogrammen.

Dank ook aan Mevr. dr. J. Stibbe van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam die de invloed van stercuronium op de bloedstolling onderzocht en aan Drs. P.A.E. Scheck, anesthesist, die de patiënten voor dit onderzoek narcose gaf.

De Raad van Bestuur en de Research Leiding van Gist-Brocades N.V. te Delft, dank ik voor de steun die ik ondervond bij de bewerking van dit proefschrift.

Mijn bijzondere dank gaat uit naar Mej. C.M.M. Brouwer die al het typewerk verrichtte.

Mijn vrouw tenslotte heeft ongetwijfeld het grootste offer gebracht: zij heeft mij meer moeten missen dan misschien redelijk leek.

In de internationale literatuur worden zowel de in het centrale zenuwstelsel als de in de neuromusculaire synaps aangrijpende medicamenten, die respectievelijk een spiertonus verlagende of spierontspannende en een neuromusculair blokkerende of spierverslappende werking hebben, samengevat onder de naam: spierrelaxantia.

Het Latijnse werkwoord "relaxare" betekent: slapmaken, ontspannen, losmaken, openmaken, verdunnen, verwijden (Muller en Renkema 1961).

Het Nederlandse werkwoord "relaxeren" betekent: ontspannen, verslappen, losmaken, verzachten (van Dale 1956).

Konsekwent zouden we een onderscheid moeten maken tussen de twee soorten medicamenten in "spierontspanners" en "spierverslappers", ook al dekt het woord "relaxans" beide betekenissen. Wij willen echter niet afwijken van de gebruikelijke nomenclatuur maar wel uitdrukkelijk als uitgangspunt stellen dat we in dit proefschrift met "spierrelaxans" een spierverslappend middel bedoelen.

HOOFDSTUK I

ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE NEUROMUSCULAIRE SYNAPS

"Alles is simpeler dan de mens zich kan voorstellen en tegelijk ingewikkelder dan hij kan begrijpen".

- Johann Wolfgang Goethe -
(1749 - 1832)

Om de werking van spierrelaxantia te kunnen begrijpen is een overzicht van de anatomie en fysiologie van de neuromusculaire synaps onontbeerlijk. Daar in het proefschrift van Wieriks (1972) over de farmacologie van stercuronium (Myc 1080) eveneens een dergelijk overzicht voorkomt heb ik in overleg en in nauwe samenwerking met hem in dit proefschrift grotendeels dezelfde tekst gebruikt.

Er is ondermeer gebruik gemaakt van publicaties door Elvira Nickel (1966); Ruch (1966); Thesleff (1966); Hodgkin (1967); Guyton (1968); Cookson (1969) en Bowman (1971).

I ANATOMIE

Een efferente motorische zenuwvezel splitst zich aan zijn uiteinde in een groot aantal takjes die vlak bij de spiervezel hun myeline schede verliezen en dan nog alleen door een Schwannse cel worden omgeven. Elk takje eindigt op een aparte spiervezel. Het uiteinde is ellipsvormig (40 bij 60 μ) en wordt motorische eindplaat genoemd. Het sarcolemma van de spiervezel ter plaatse van de eindplaat is sterk geplooid en heet zoolplaat. Door deze ploovorming wordt een oppervlakte vergroting van 4.5 maal verkregen.

De oppervlakte membraan van het zenuwuiteinde wordt "prae-synaptische membraan" genoemd en is bedekt door de basaal-membraan van de Schwannse cel; het sarcolemma van de spiervezel wordt "post-synaptische membraan" genoemd en is bedekt door de basaal-membraan van de spiercel.

De ruimte tussen de eindplaat en de spiervezel is de primaire synapsspleet (400-500 Å), de ruimten tussen de plooiën van de zoolplaat vormen de secundaire synapsspleet (200-300 Å).

Zowel het terminale axon als de zoolplaat bevatten veel mitochondriën hetgeen op een hoge ferment-activiteit wijst. Bij de prae-synaptische membraan vinden we in het zenuwuiteinde een opeenhoping van zogenaamde synapsblaasjes of vesiculae (300-600 Å diameter), elk gevuld met ongeveer 3000 moleculen acetylcholine. Aan de post-synaptische membraan bevindt zich het acetylcholinesterase.

De spiervezel (10-100 μ diameter bij een lengte van 0.5-30 cm) is opgebouwd uit myofibrillen. Iedere myofibril is opgebouwd uit filamenten: dikke myosine filamenten (lengte $1\frac{1}{2}$ μ) elk omgeven door zes dunne actine filamenten (lengte 1 μ). De filamenten liggen zó gerangschikt dat bij een zenuwimpuls de actine filamenten verder tussen de myosine filamenten schuiven en er zodoende een verkorting optreedt.

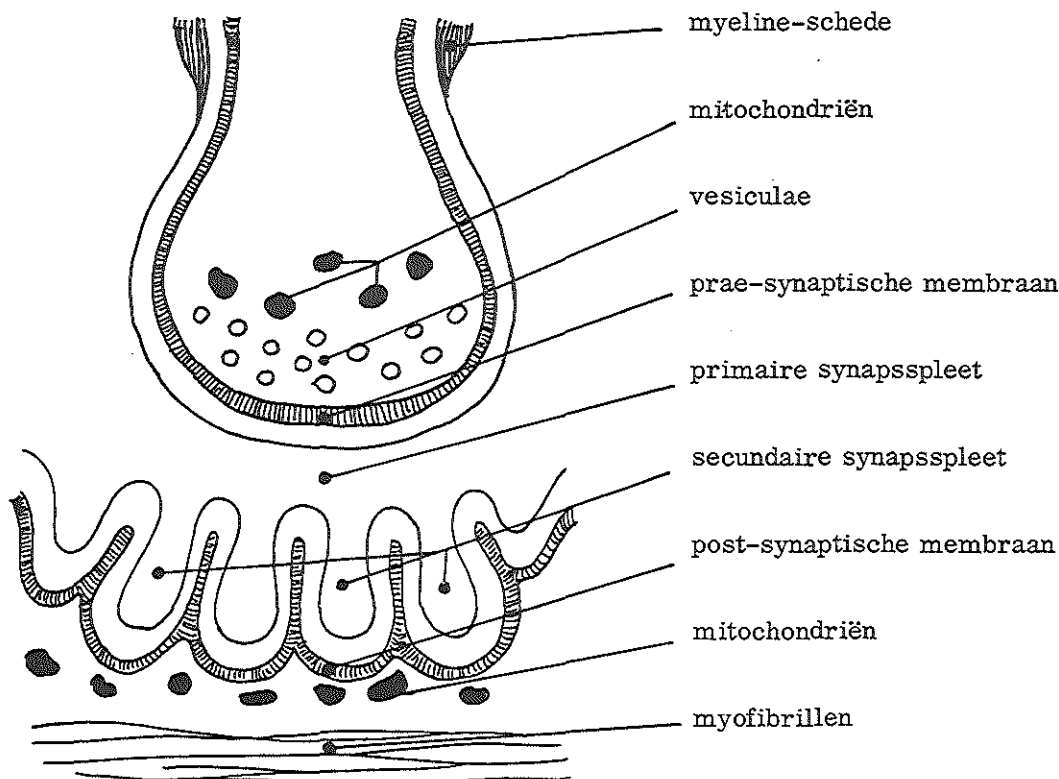


Fig. 1 Schema neuromusculaire synaps

II FYSIOLOGIE

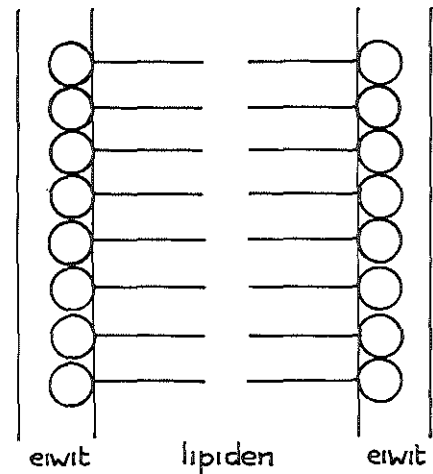
1. Fysiologie van de prikkelbare membraan

1.1. Structuur

De membraan is opgebouwd uit een dubbellaagje van lipiden, aan twee zijden begrensd door een dun eiwitlaagje. De lipiden bestaan voornamelijk uit fosfatiden, die met hun geïoniseerde groepen gekoppeld zijn aan tegengesteld geladen groepen van eiwitmoleculen en aan vrije ionen (Ca^{++} , Na^+ , K^+).

De vetzuren ketens zijn gerangschikt in een dubbellaag, zoals hiernaast aangegeven. Tussen de fosfatiden bevinden zich in het lipidenlaagje nog fosfatide-zuren en cholesterol.

De membraan is niet homogeen en continu, maar bezit poriën van wisselende en veranderende grootte. Deze poriën dragen een positieve elektrische lading, voornamelijk veroorzaakt door Ca^{++} , gebonden aan de eiwitten van de membraan.



1.2. Permeatie van ionen

Door de membranen kunnen velerlei stoffen de cel binnendringen en verlaten. Dit geschiedt door middel van diffusie zowel via de lipidenlaag (lipofiele stoffen) als via de poriën (hydrofiele stoffen). Naast diffusie spelen ook actieve transporten een rol. Voor de verklaring van de prikkelbaarheid van de membraan is slechts het ionentransport van belang. Daarom zullen in het navolgende alleen de ionenbewegingen worden besproken.

Het ionentransport vindt op twee manieren plaats via de poriën:

1.2.1. Passief

Deze manier wordt door de volgende factoren beheerst:

- de poriëngrootte
- de lading van de poriën
- de ladingsgradiënt via de membraan: de prikkelbare membraan is, zoals straks zal blijken, aan de extracellulaire kant positief en aan de intracellulaire zijde negatief geladen.
- de effectieve grootte van de ionen, d.w.z. de diameter van de gehydrateerde ionen.
- de lading van de ionen, waarvan zowel het teken als de valentie een rol speelt.
- de concentratie-gradiënt van de permeërende ionen.

1.2.2. Actief

Hieronder wordt verstaan een transport via de membraan in een richting die niet wordt bepaald door de onder 1.2.1. genoemde factoren, maar door een energie-vragend proces dat de ionen stuurt in een door de cel bepaalde richting, zelfs tegen een ladings- of concentratiegradiënt in.

Het energetische aspect - waarbij onder andere ATP betrokken is - wordt uitgedrukt in de term "pompen". Men spreekt van een natrium-pomp en van een kalium-pomp. Deze twee transporten zijn gekoppeld en tegengesteld gericht: de natrium-pomp perst Na^+ -ionen van binnen naar buiten en de kalium-pomp K^+ -ionen van buiten naar binnen. Omdat de passieve permeatiemogelijkheden van gehydrateerde Na^+ -ionen veel geringer zijn (100 maal zo klein) dan die van de kleinere gehydrateerde K^+ -ionen, is de natrium-pomp veel belangrijker (ook kwantitatief) dan de kalium-pomp. Andere ionen blijven buiten beschouwing. Slechts zij vermeld dat de cel Mg^{++} -ionen behandelt als K^+ -ionen en Ca^{++} -ionen als Na^+ -ionen.

De resultante van actief en passief transport van allerlei permeërende ionen, zowel kationen als anionen, leidt tot een ionenverdeling, waarbij Na^+ -ionen voornamelijk extracellulair en K^+ -ionen voornamelijk intracellulair worden geconcentreerd, resulterend in een membraanpotentiaal van -85 mV (inwendig negatief).

Er ontstaat slechts een "local excitatory state", die ongeveer 15 msec duurt en zich lokaal ook uitbreidt in de omgeving van het aangrijpingspunt van de prikkel. Gedurende deze periode is de drempel voor een andere of volgende prikkel verlaagd: men spreekt van facilitatie. Mits snel genoeg opeenvolgend, kan een aantal op zichzelf ontoereikende prikkels met behulp van facilitatie tot een volledige depolarisatie aanleiding geven ("temporal summation"). Ook gelijktijdig op aangrenzende plaatsen toegediende ontoereikende prikkels, waarvan de gebiedjes van "local excitatory state" elkaar overlappen, kunnen tot een actiepotentiaal leiden ("spatial summation"). Een "local excitatory state" van een post-synaptische membraan, teweeggebracht door een stimulerende overdrachtstof (bijv. acetylcholine), wordt een "excitatory post-synaptic potential" (e.p.s.p.) genoemd. Dezelfde potentiaalverandering op de acetylcholinereceptor in de motorische eindplaat heet eindplaatpotentiaal (e.p.p.).

2. Fysiologie van de neuromusculaire synaps.

2.1. Acetylcholine-synthese.

Algemeen werd aangenomen, dat de mitochondriën acetylcholine maken uit acetaat en choline met behulp van coenzym A en ATP. Volgens nieuwere opvattingen vindt de synthese echter plaats in het cytoplasma. Het wordt gestapeld in de blaasjes. Van de benodigde bouwstoffen moet het choline uit de extracellulaire vloeistof worden opgenomen met behulp van satureerbare carriers. De snelheid van opname kan daardoor de beperkende factor zijn bij de acetylcholine-synthese.

2.2. Afgifte van acetylcholine.

Als een impuls aankomt aan het eind van de zenuwvezel, wordt de prae-synaptische membraan gedepolariseerd. Daardoor dringt Ca^{++} naar binnen en wordt een aantal blaasjes naar het oppervlak getrokken. De Ca^{++} -ionen zouden de blaasjes doen barsten, waardoor acetylcholine vrijkomt in de synapsspleet. Mg^{++} -ionen antagoneeren dit proces. In rust ledigt zich per zenuwuiteinde ongeveer elke seconde spontaan een aantal blaasjes, waardoor quanta van vele duizenden acetylcholinemoleculen vrijkomen. Deze verhogen de permeabiliteit van de post-synaptische membraan voor Na^+ en K^+ . Hierdoor daalt de membraanpotentiaal een heel klein beetje (1 mV): miniatuureindplaatpotentiaal (m.e.p.p.).

Depolarisatie en voortgeleiding van de depolarisatie langs de spiervezel ontstaan pas, wanneer onder invloed van een impuls, die het uiteinde van de zenuwvezel bereikt, minstens 300 quanta gelijktijdig worden vrijgemaakt.

De betekenis van de plooiing van de post-synaptische membraan is, dat door oppervlaktevergroting "spatial summation" (zie 1.5.) mogelijk wordt. Het gevolg is, dat de eindplaatpotentiaal (e.p.p.) de drempel overschrijdt waardoor depolarisatie optreedt. (Onder e.p.p. wordt verstaan de verandering van de membraanpotentiaal in de omgeving van de acetylcholine-receptoren van de post-synaptische membraan).

Normaliter wordt per impuls meer dan voldoende acetylcholine afgegeven om de post-synaptische "drempel" te overschrijden (zie hierna: Safety factor) maar boven een impulsfrequentie van 150 per seconde neemt de hoeveelheid acetylcholine per impuls vrij snel zodanig af, dat niet alle impulsen effectief worden (vermoeidheid). Zulke frequenties worden fysiologisch zelden bereikt. Na een periode van indirecte faradische prikkeling is de post-synaptische membraan tijdelijk meer prikkelbaar: post-tetanische facilitatie. Hiervoor zijn enkele verklaringen mogelijk. Een verklaring zou kunnen zijn dat de pre-synaptische membraan door de vele rupturen van blaasjes zodanig is veranderd, dat tijdelijk lediging van de volgende blaasjes gemakkelijker gaat; een andere verklaring, dat de extracellulaire vloeistof ter plaatse door de grote activiteit verandert in ionensamenstelling in die zin, dat het K^+ tijdelijk verhoogd is. Dit gekoppeld aan een verlaagd intracellulair K^+ verhoogt de potentiaal van de post-synaptische membraan, m.a.w. er ontstaat een soort "excitatory post synaptic potential" (e.p.s.p.).

Safety factor

Zoals eerder is gezegd, wordt gewoonlijk per impuls meer acetylcholine afgegeven dan nodig is om de post-synaptische drempel te overschrijden. Deze overmaat kan voor verschillende vezels van een hele spier variëren van een factor 3 tot een factor 20. Deze factor heet safety factor. Dit garandeert, dat elke impuls die langs de zenuwvezel de spiervezel bereikt, effectief zal zijn (= de "drempel" overschrijdt). Dit heeft consequenties voor de activiteit van eindplaatremmende stoffen. Wanneer men de werking van een competitieve, niet-depolariserende eindplaatremmer beschouwt als functie van de dosis, zullen bij een verhouding van 3 op 1 t.o.v. de geproduceerde hoeveelheid acetylcholine bepaalde spiervezels uitvallen; pas bij een verhouding = 20 zullen de voor de eindplaatremmende stof minst gevoelige vezels geblokkeerd worden. Anders gezegd: de safety factor daalt met stijgende dosering van een niet-depolariserende eindplaatremmer.

1.3. De actiepotentialen

1.3.1. Depolarisatie

De natrium-pomp handhaaft tegen alle diffusiepotentialen in de membraanpotential op -85 mV, de z.g. rustpotential. Door een (supra) maximale prikkel neemt de effectieve poriëngrootte toe. Een van de hypothesen is, dat aan de negatieve kathode Ca^{++} -ionen worden losgemaakt uit de poriën waardoor de positieve lading van de poriën lager wordt. Dit heeft weer tot gevolg dat de diffusie van positieve Na^+ , K^+ en negatieve Cl^- -ionen toeneemt. Beperken we ons tot Na^+ -ionen en K^+ -ionen, dan zien we dat aanvankelijk de diffusiesnelheid van Na^+ -ionen korte tijd sterk stijgt, vrij spoedig compensatoir gevolgd door K^+ -ionen, waarvan de diffusie minder sterk maar langduriger is en omdat deze ionen zich in tegengestelde richting bewegen is het duidelijk dat er aanvankelijk een netto influx van positieve lading is, gevolgd door een netto efflux. De in rusttoestand uitwendig positief en inwendig negatief geladen membraan wordt daardoor tijdelijk gedepolariseerd: de verhoudingen keren zelfs gedurende korte tijd om, zodat de membraanpotential van -85 mV omslaat in $+60$ mV (omkeerpotential). Dit is een "self-limiting" proces: immers, de stijgende positieve lading (tot $+60$ mV) binnen remt de Na^+ -bewegingen meer en meer af en bevordert de tegengestelde K^+ -bewegingen. De Ca^{++} -ionen keren terug in de poriën en de repolarisatie voltrekt zich. Kwantitatief is de ionenbeweging tijdens deze processen niet erg groot. In feite is het netto resultaat, dat er na afloop slechts weinig meer Na^+ -ionen binnen zijn dan er voordien waren. Dit teveel wordt door de natrium-pomp weer verwijderd. Electricisch uit zich de activiteit van de natrium-pomp in deze fase als een positieve na-potential (50 msec). De natrium-pomp is dus niet de oorzaak van de repolarisatie. Zelfs als alle pompen volledig zijn geblokkeerd, kan een zenuwvezel vele honderdduizenden depolarisaties doormaken, voordat zij niet meer kan werken. Het teveel aan K^+ -ionen aan het oppervlak van de membraan verdwijnt met de uitwendige vloeistofstromen in de circulatie. Ook dit is weinig. Depolariserende relaxantia, zoals succinylcholine, kunnen echter door massale depolarisaties de K^+ -concentratie in de circulatie verhogen. Figuur 3 illustreert één en ander.

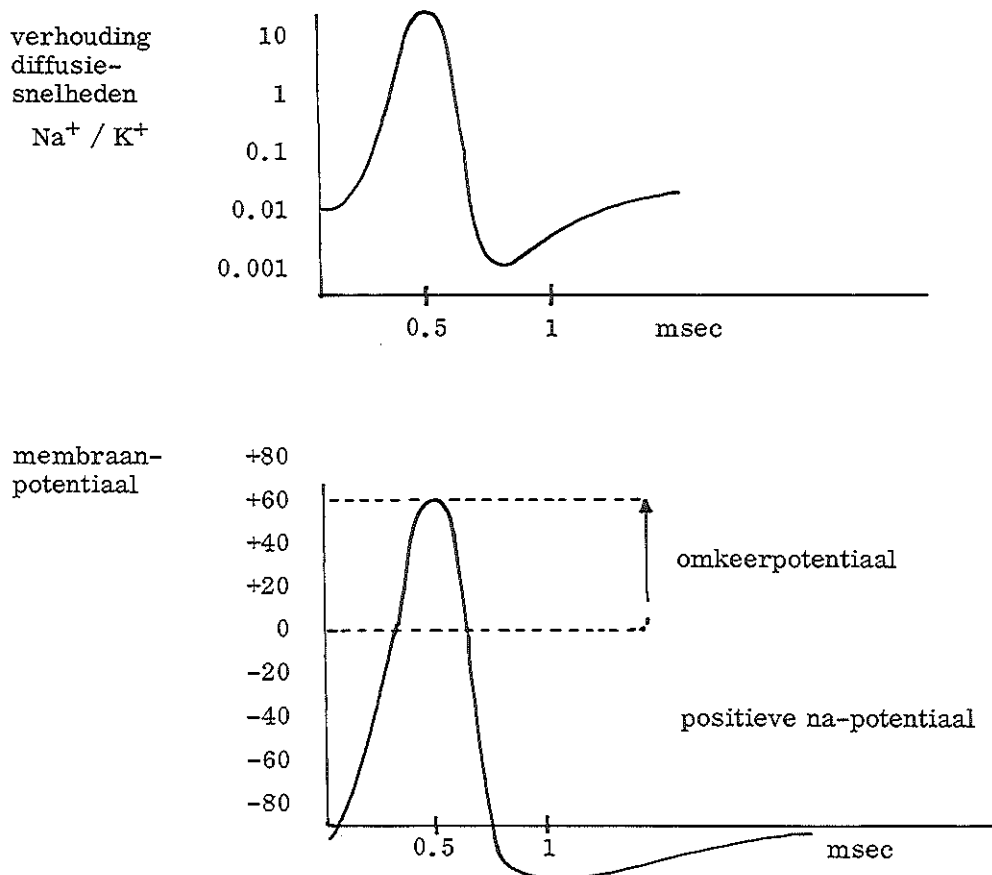


Fig. 3

1.3.2. Voortplanting van de depolarisatie

De lokale stijging van de Na^+ -ionen-concentratie aan de binnenzijde van de membraan is er de oorzaak van, dat deze ionen zich ook verspreiden naar het aangrenzende, rustende deel van de membraan. Dit deel wordt daardoor ook gedepolariseerd. Door de afgenomen ladingsgradiënt neemt de doorlaatbaarheid voor Na^+ -ionen en compensatoir voor K^+ -ionen toe, zodat zich hier dezelfde processen afspelen als op de oorspronkelijk geprikkelde plaats. De depolarisatie breidt zich in twee richtingen uit, onmiddellijk gevolgd door een even snelle repolarisatie. Leidt men met gevoelige galvanometers deze elektrische fenomenen af, dan registreert men het beeld van de z.g. actiepotentiaal.

1.4. Accommodatie en desensitisatie

Tijdens de inwerking van een continue elektrische prikkel kan een "repetitive response" ontstaan. De reeks actiepotentialen wordt echter begrensd door de geleidelijke afnemende prikkelbaarheid van de membraan tijdens de inwerking van de continue prikkel; ondanks het voortduren van de prikkel voltrekt zich een repolarisatie. Dit proces heet accommodatie (adaptatie van de membraan aan de prikkel).

Voortbouwende op de hypothese (1.3.1.) dat Ca^{++} -ionen belangrijk zijn voor de effectieve poriëngrootte in de membraan en daarmee voor de diffusiemogelijkheden van Na^+ -ionen, kan men accommodatie verklaren uit een geleidelijke toeneming van de Ca^{++} -concentratie in de omgeving van de (negatieve) kathode. Dit is in overeenstemming met de waarneming, dat een zenuwvezel, die normaal zeer snel accommodeert, dit in een Ca^{++} -vrij milieu in het geheel niet meer doet. Wanneer de continue prikkel een chemische is, spreekt men van desensitisatie. Een voorbeeld hiervan is het decamethonium. Deze stof bindt zich aan de acetylcholine-receptor van de eindplaatjes en depolariseert deze; heeft aldus dezelfde werking als acetylcholine. Het gevolg is, dat de door indirecte prikkeling opgewekte spiercontracties gepotentieerd worden. Omdat decamethonium niet door acetylcholinesterase wordt afgebroken, duurt zijn depolariserende werking veel langer dan die van acetylcholine. Dit heeft twee consequenties:

1. decamethonium werkt als continue prikkel en veroorzaakt een "repetitive response", leidend tot fasciculaties van de spier.
2. zolang de depolarisatie duurt, is acetylcholine niet in staat de receptor te stimuleren.

Er bestaat derhalve een competitief synergisme tussen decamethonium en acetylcholine.

Tijdens de occupatie van de receptor door decamethonium ontstaat evenwel desensitisatie. Dit heeft tot gevolgen:

1. door de verminderde gevoeligheid van de receptor voor decamethonium is het effect van een volgende dosering kleiner of zelfs geheel afwezig.
2. de periode van potentiëring en fasciculaties is begrensd.
3. de receptor kan nu wel door acetylcholine gedepolariseerd worden.

Er ontstaat dus een competitief antagonisme tussen acetylcholine en decamethonium, dat met neostigmine in het voordeel en met d-tubocurarine in het nadeel van acetylcholine verschoven kan worden.

Decamethonium veroorzaakt aldus een z.g. "dual block" (Zaimis 1953), achtereenvolgens bestaande uit een competitief synergistische en een competitief antagonistische fase. Deze laatste fase wordt door sommigen "phase II-block" genoemd. De boven gegeven verklaring voor het ontstaan van fasciculaties en potentiëring door depolariserende stoffen, zoals decamethonium, is niet volledig. Behalve de "repetitive response" speelt nog een ander mechanisme een rol, n.l. repetitieve depolarisatie van de pre-"synaptische" membraan, aan het uiteinde van de zenuwvezel (Koelle 1962). Hierdoor kunnen via axonreflexen contracties van hele motorische eenheden ontstaan.

Omdat de γ -vezels ook cholinergisch zijn, neemt de contractietoestand van de spierspoeltjes door direct of indirect werkende depolariserende stoffen toe, waardoor zij gevoeliger worden voor rekking. Dit kan bij geïnnerveerde spieren via ruggemereflexen verder bijdragen tot het ontstaan van fasciculaties.

1.5. Facilitatie

Een ontoereikende prikkel verhoogt wel de permeabiliteit van de membraan voor Na^+ -ionen zodanig dat de membraanpotentiaal stijgt, d.w.z. minder negatief wordt, maar niet voldoende om een volledige depolarisatie te verkrijgen.

De contractiekracht van de spier zal daardoor geleidelijk afnemen, de contractieamplitudo kan bij een onbelaste spier nog lang ongewijzigd blijven. Het omgekeerde gebeurt, wanneer een dergelijke stof uitgewerkt raakt. Dan zullen de spiercontracties weer schijnbaar geheel zijn teruggekeerd, terwijl nog een groot aantal spiervezels geblokkeerd is. Kleine doseringen van depolariserende stoffen zullen door drempelverlaging de safety factor vergroten.

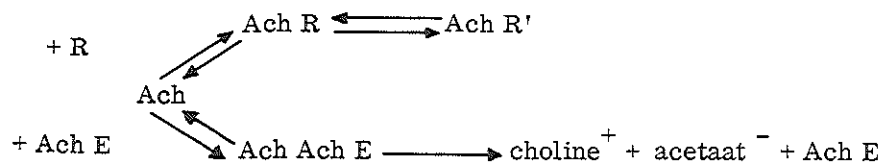
2.3. De acetylcholinereceptor

De geïnnerverde spiervezel is slechts gevoelig voor acetylcholine ter plaatse van de motorische eindplaat. Dit pleit voor specifieke structuren in het eindplaatgebied: de z.g. acetylcholinereceptoren.

Waser (1967) meent met radioactief gemerkt curare de localisatie van de receptoren autoradiografisch zichtbaar te kunnen maken. Hiertegen zijn wel enige bedenkingen in te brengen. Zo is het merkwaardig dat, hoewel na denervatie van de spiervezel de gevoeligheid voor acetylcholine zich uitbreidt over de gehele spiervezel, deze nieuw gevormde receptoren met de Waser-techniek niet zichtbaar te maken zijn. Daarom lijkt het niet onmogelijk dat de affiniteit van curare voornamelijk betrekking heeft op de mucopolysacchariden van de post-synaptische membraan en niet specifiek op de receptoren. Ook Wieriks (1972) heeft aanwijzingen gevonden dat Wasers voorstelling van zaken niet geheel bewezen is.

2.4. Acetylcholinesterase

Acetylcholine (Ach) heeft ook affiniteit tot het enzym acetylcholinesterase (Ach E) in het eindplaatgebied. Nadat het zich hieraan gebonden heeft, wordt het acetylcholine snel afgebroken tot choline + acetaat. Deze reactie verloopt in competitie met de binding van acetylcholine aan de echte receptoren (R):



Omdat de reacties, behalve de afbraak van acetylcholine, evenwichtsreacties zijn, loopt het geschetste proces snel af in de richting van choline + acetaat. Hierdoor duurt de werking van acetylcholine slechts kort en wordt desensitisatie voorkomen. Stoffen die zich wel binden aan de receptoren en niet worden afgebroken door acetylcholinesterase, kunnen na een initiële depolarisatie een langer durend blok veroorzaken door occupatie en desensitisatie van de receptoren.

Dat acetylcholine een affiniteit heeft voor zowel receptor als acetylcholinesterase betekent nog niet, dat deze "receptoren" identiek zijn. Dit blijkt duidelijk uit het feit, dat cholinesteraseremmers, zoals neostigmine, een hoge affiniteit bezitten voor het enzym en een lage affiniteit voor de receptor. Het omgekeerde is waar voor d-tubocurarine.

Het verschil in activiteit van beide stoffen komt duidelijk tot uiting in het verschil in invloed op de eindplaatpotentiaal. Door occupatie van een deel der receptoren met d-tubocurarine is het aantal voor depolarisatie beschikbare receptoren kleiner dan normaal. De veranderingen in de membraanpotentiaal als gevolg van de werking van acetylcholine zijn in toto dus kleiner: afname van de eindplaatpotentiaal. Door occupatie van een deel der enzymen door neostigmine wordt de afbraak van acetylcholine vertraagd. Het gevolg is, dat er relatief gezien meer receptoren bezet worden door acetylcholine: stijging van de eindplaatpotentiaal.

De splitsing van acetylcholine door acetylcholinesterase geschiedt zeer snel: de hoeveelheid per impuls vrijgemaakte acetylcholine wordt afgebroken in 40-60 microseconden (Lawler 1959). Bedenkt men dat de absoluut refractaire periode van de zenuwvezel ongeveer 0.5 msec (= 500 microseconden) duurt, dan volgt hieruit onmiddellijk, dat het met indirecte faradische prikkeling onmogelijk is, zonder gelijktijdige cholinesteraseremming aan de eindplaat of een prae-"synaptische" secretiebevordering, een verhoging van de acetylcholine-concentratie te bereiken.

III NEUROMUSCULAIRE BLOKKADE

Stoffen die de prikkeloverdracht in de neuromusculaire synaps beïnvloeden kunnen op verschillende manieren worden ingedeeld (Linssen 1961, Pittinger 1966, Bowman 1971, Wieriks 1972).

Wij willen voor het volgende overzicht uitgaan van de dominerende rol die acetylcholine speelt bij de prikkeloverdracht. Een neuromusculaire blokkade kan dan op de volgende manieren bewerkstelligd worden:

1. Door remming of verhindering van de synthese van acetylcholine.
2. Door remming of verhindering van het vrijkomen van acetylcholine.
3. Door sterke verhoging van de acetylcholinesterase activiteit.
4. Door sterke remming van het acetylcholinesterase.
5. Door niet-competitieve verdringing van acetylcholine van zijn receptor.
6. Door competitieve verdringing van acetylcholine van zijn receptor.

Voorbeelden:

- ad 1. Hemicholinium nr. 3 (HC3) remt op een nog niet geheel duidelijke manier de synthese van acetylcholine, interferentie met het cholinetransport is waarschijnlijk.
- ad 2. Het vrijkomen van acetylcholine kan verhinderd worden door teveel magnesium-ionen; te weinig calciumionen (bijvoorbeeld als gevolg van teveel fosfaationen); procaïne; clostridium botulinum-toxine; kanamycine, neomycine en streptomycine.
- ad 3. Deze werking is tot nu toe niet beschreven.
- ad 4. Een overmaat aan acetylcholine tengevolge van sterke remming van het acetylcholinesterase veroorzaakt een langdurige depolarisatie van de eindplaat. Klinisch is dit van belang bij vergiftigingen met organische fosforverbindingen en carbonaten (onder andere die als insecticide gebruikt worden) en na een te hoge dosis neostigmine.
- ad 5. Dioxahexadekanium bromide (Prestonal ^R) heeft misschien een niet-competitieve antagonistische werking ten opzichte van acetylcholine.
- ad 6. Het meest belangrijk voor klinisch gebruik zijn echter de stoffen die een competitieve remming van acetylcholine veroorzaken.
Zij worden in 2 groepen verdeeld:
 - 6.1. Stoffen die de receptor bezetten en daar een acetylcholine-mimetische werking ontvouwen waardoor er een depolarisatie van de eindplaat ontstaat:
DEPOLARISERENDE RELAXANTIA
Voorbeelden: succinylcholine (suxamethonium) en decamethonium.
 - 6.2. Stoffen die de receptor bezetten zonder daarbij depolarisatie te veroorzaken: de acetylcholinolytica:
NIET-DEPOLARISERENDE RELAXANTIA
Voorbeelden: d-tubocurarine, gallamine (Flaxedil ^R), alcuronium (Alloferin ^R) en pancuronium (Pavulon ^R).

HOOFDSTUK II

OVERZICHT VAN DE GANGBARE SPIERRELAXANTIA EN ANTAGONISTEN

"Sommige geneesmiddelen zijn erger dan de kwaal zelve".

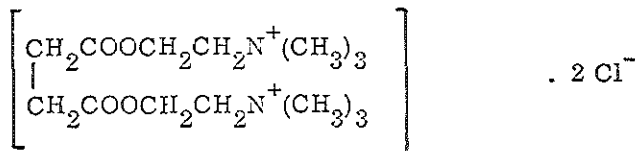
- Lucius Annaeus Seneca -
(4 v. Chr. - 65 n. Chr.)

In dit hoofdstuk zal een overzicht worden gegeven over de volgende medicamenten:

1. DEPOLARISERENDE SPIERRELAXANTIA
 - 1.1. Succinyldicholine-chloride = suxamethonium
(Scoline^R, Muscuryl^R, Curalest^R)
 - 1.2. Combinatie van succinylcholine-chloride met hexafluorenium-bromide
(Mylaxen^R)
2. NIET-DEPOLARISERENDE SPIERRELAXANTIA
 - 2.1. d-Tubocurarine
 - 2.2. Gallamine (Flaxédil^R)
 - 2.3. Alcuronium (Alloferin^R)
 - 2.4. Pancuronium (Pavulon^R)
3. ANTAGONISTEN
 - 3.1. Neostigmine
 - 3.2. Edrophonium (Tensilon^R)
 - 3.3. Pyridostigmine (Mestinon^R)
 - 3.4. Galanthamine-hydrobromide (Nivalin^R)

1. DEPOLARISERENDE SPIERRELAXANTIA

1.1. Succinyldicholine = Suxamethonium



Synthese in 1906 door Hunt en Taveau.

Bovet beschrijft in 1949 de neuromusculair-blokkerende werking. Klinisch in gebruik sinds 1951.

1.1.1. Dosering en werkingsduur.

Bij een volwassene is intraveneuze toediening van 0.5 mg/kg meestal voldoende om een volledige neuromusculaire blokkade te verkrijgen.

Inwerkingstijd: 10 - 60 seconden waarna intubatie mogelijk is.

Werkingsduur: de gemiddelde T^{50} (het tijdsverloop tussen het moment van toediening en het moment waarop de contractie-hoogte, bij indirecte zenuwstimulatie, weer 50% van de uitgangswaarde bereikt heeft) voor intraveneuze doses van 0.5 tot 4.0 mg/kg bedraagt 5.9 tot 17.1 minuten en is dosis-afhankelijk. Na intramusculaire toediening van 1.0 tot 4.0 mg/kg bedraagt de inwerkingstijd 1.8 tot 2.7 minuten en ligt de T^{50} tussen de 20 en 27 minuten (Walts 1967^A).

1.1.2. Antagonist: Het depolarisatie-blok is niet te antagoneren.

1.1.3. Invloed op het hart.

Hoewel succinylcholine reeds kort na de introductie op grote schaal werd toegepast heeft het lang geduurd alvorens er in de literatuur mededelingen verschenen over de nevenwerkingen op het hart.

Bullough (1959), Lupprian (1960) en Gologorsky (1970) beschrijven wat er gebeurt als men succinylcholine in intermitterende doses toedient: na de tweede of derde dosis succinylcholine treedt na ongeveer 30 seconden een bradycardie op die zelfs tot hartstilstand gedurende langere tijd (tot 20 seconden) kan leiden. Tevens treden soms arritmieën en bloeddrukdaling op. Na ongeveer 30 seconden treedt herstel op van ritme en bloeddruk met terugkeer tot de uitgangswaarden of iets hoger.

Soms treedt een bradycardie direct na de eerste toediening van succinylcholine op: het is beschreven bij kinderen (Leigh 1957), bij gedigitaliseerde patiënten (Dowdy 1963) en bij patiënten met ernstige brandwonden (Belin 1966).

De bradycardie is het meest uitgesproken als de eerste en de tweede dosis groot zijn (100 mg) en het tijdsinterval tussen de 2 doses niet korter dan 2 minuten en niet langer dan 20 minuten is (Churchill-Davidson 1969).

De verklaring voor de werking van succinylcholine op het hart is nog niet duidelijk. Schoenstadt (1963) stelt het choline dat bij de afbraak van succinylcholine vrijkomt verantwoordelijk: dit zou "sensibiliseren" waardoor een volgende dosis succinylcholine een negatief chronotroop effect zou hebben.

Hij argumenteert dit met de volgende waarnemingen:

- a. hexafluorenium, dat door cholinesterase-remming de afbraak van succinylcholine remt, voorkomt de bradycardie.
- b. met acetylcholine kan een patiënt "gesensibiliseerd" worden.
- c. succinylmonocholine veroorzaakt bij een "gesensibiliseerde" patiënt géén bradycardie (Williams 1961).
- d. als de tweede dosis te snel wordt toegediend, met andere woorden als de afbraak van de eerste dosis nog niet voltooid is, treedt géén bradycardie op.

Churchill-Davidson (1969) en Mathias (1970) concluderen dat succinylcholine (evenals acetylcholine) de baroreceptoren in de sinus caroticus stimuleert en dat de bradycardie die hiervan het gevolg is voorkómen kan worden door het direct van te voren toedienen van

- a. zéér kleine doses curare, alcuronium, pancuronium en c-toxiferine (blokkade van de receptoren zelf)
- b. gallamine en atropine (blokkade van de sino-auriculaire knoop in het hart)
- c. hexamethonium en penthametonium (blokkade van het ganglion cardinale C 6)

Goat (1970^A, 1970^B) komt na experimenten met het geïsoleerde konijnenhart tot de volgende conclusies:

- a. succinylcholine heeft, evenals acetylcholine, een bifasisch effect op het hart: kleine hoeveelheden hebben een negatief chronotroop effect, grote hoeveelheden een positief chronotroop effect.
- b. de negatieve chronotrope werking van beide stoffen kan voorkómen worden door toediening van atropine, pancuronium en gallamine.
- c. de aangrijpingspunten in het hart zijn waarschijnlijk cholinergische receptoren, mogelijk de sino-auriculaire knoop.

Bij volledig gedigitaliseerde patiënten kan de toediening van succinylcholine ernstige ventriculaire arritmieën veroorzaken terwijl er bij niet volledig gedigitaliseerde patiënten ECG veranderingen kunnen optreden die karakteristiek zijn voor digitalisatie: verlengde P-Q-tijd, S T-depressie en veranderingen van de T-top. Mogelijk vindt één en ander zijn oorzaak in de vergrote efflux van kaliumionen die beide preparaten veroorzaken (Dowdy 1963).

1.1.4. Succinylcholine spierpijnen.

Na toediening van succinylcholine treden spierfasciculaties op. Voor een verklaring hiervan mogen we verwijzen naar hoofdstuk I : "fysiologie van de prikkelbare membraan". De fasciculaties zijn uitwendig meer of minder zichtbaar, afhankelijk van de dikte van de huid en onderhuidse weefsels en van de ontwikkeling van het spierstelsel. Ze zijn het sterkst na snelle toediening van een eenmalige dosis, minder na langzame injectie of na intramusculaire toediening.

Deze ongecoördineerd verloopende spiercontracties geven hoogstwaarschijnlijk aanleiding tot beschadiging van spiercellen en spiervezels hoewel dit microscopisch niet bevestigd kon worden.

Door Tammisto (1966, 1968) werd na intermitterende toediening van succinylcholine een verhoging van het gehalte aan creatinine-phosphokinase in het serum vastgesteld alsmede een vrijkomen van myoglobine waarbij aangetekend moet worden dat dit tijdens een narcose met halothan 7 maal hoger was. Hypoxie wordt door Tammisto als oorzaak uitgesloten : hij stelt de spiercelbeschadiging centraal.

Genoemde factoren zijn er waarschijnlijk verantwoordelijk voor dat er al spoedig na ingebruikneming van succinylcholine in de literatuur melding gemaakt wordt van de zogenaamde "post-succinylcholine spierpijn".

Dit syndroom wordt gekenmerkt door een hevige tot matige spierpijn optredend op de eerste dag na de operatie en in intensiteit afnemend gedurende de volgende 2 - 3 dagen. De pijn is gelocaliseerd in de nek, de schouders, de rug en de borst en lijkt het meest op de pijn die op kan treden na zware arbeid met ongeoefende spieren. Het komt minder voor bij mensen die gewend zijn hun spieren veel te gebruiken hetgeen een verklaring zou kunnen zijn voor het feit dat de spierpijnen 2 maal meer vóórkomen bij vrouwen dan bij mannen; dat spierpijnen minder vóórkomen bij kinderen (Bush 1961) en dat de pijnen minder gelocaliseerd zijn in de handspieren.

Er is géén verschil in pijn na intramusculaire of intraveneuze toediening (Cooke 1963).

De bevinding van Foldes (1959) dat langzame toediening de spierpijn kan voorkomen wordt niet bevestigd door White (1962).

Spierpijnen zouden minder vóórkomen bij zwangere vrouwen (Crawford 1971). Merkwaardig en onverklaarbaar is de waarneming dat spierpijn niet zou vóórkomen bij Afrikaanse negers (Coxon 1962 en Russell 1966).

De percentages patiënten waarbij spierpijn optreedt wisselen bij de verschillende auteurs van 20 - 90%; de moeilijkheid om het subjectieve begrip pijn in objectieve cijfers vast te leggen is hiervoor wellicht een verklaring. In dit verband kan ook van belang zijn dat thiopental toegediend vlak vóór succinylcholine, een beschermende werking heeft (Burtles 1961 en Graig 1964) terwijl methohexital (Brietal^R) thiopental in dit opzicht nog overtreft (Clarke 1964).

Daar toediening van niet-depolariserende relaxantia enige minuten vóór die van succinylcholine de optredende fasciculaties kan verminderen ligt het voor de hand dat spierpijnen voorkómen zouden kunnen worden door giften van bijvoorbeeld 3 mg d-tubocurarine of 10 mg gallamine 2 - 3 minuten vóór toediening van succinylcholine (Lamoreaux 1960, Zhorov 1967).

De werking van depolariserende relaxantia wordt echter geantagoneerd door vooraf toegediende niet-depolariserende relaxantia (Foldes 1957, Katz 1966).

Miller (1971^B) vond dat toediening vooraf van 20 mg gallamine of 3 mg d-tubocurarine géén invloed had op de inwerkingstijd, de werkingsduur of de mate van relaxatie van een derde dosis van 1 mg/kg succinylcholine, vergeleken met die van twee voorgaande, gelijke doses. Tevens werden geen tekenen van een desensitisatie blok gevonden.

Cullen (1971) ondervond bij gelijke doses gallamine en d-tubocurarine toegediend vóór de eerste dosis van 1 mg/kg succinylcholine moeilijkheden bij de intubatie. Dit trad niet op als hij de dosis succinylcholine verhoogde tot 1.5 mg/kg, alhoewel dan bij de patiënten die vooraf 3 mg d-tubocurarine kregen, de inwerkingstijd van succinylcholine verlengd was. Hij adviseert de combinatie van 10 - 20 mg gallamine en 1.5 mg/kg succinylcholine. Toediening van 0.4 mg/kg hexafluorenum vooraf, wordt door hem voor dit doel ontraden: hierbij is de inwerkingstijd sterk verlengd en verliep de intubatie moeilijk.

Ook Freund (1972) toonde aan dat na voorafgaande toediening van 3 mg d-tubocurarine de dosis succinylcholine minstens 70% groter moet zijn om voldoende relaxatie te bewerkstelligen en zodoende de intubatie zonder moeilijkheden te doen verlopen.

1.1.5. Invloed op het serum-kaliumgehalte.

Na toediening van succinylcholine treedt bij de normale mens een significante verhoging van het serum-kaliumgehalte op in de orde van 0.5 m.aeq./L (Paton 1959, List 1967, Weintraub 1969). Dit is waarschijnlijk grotendeels het gevolg van het uittreden van kalium uit de spiercel tijdens de depolarisatie die door succinylcholine veroorzaakt wordt maar mogelijk ook het gevolg van de spiercelbeschadigingen die optreden tijdens het fasciculeren, zoals besproken bij het syndroom van de "post-succinylcholine pijn". Bij een aantal aandoeningen kan het serum-kaliumgehalte na toediening van succinylcholine echter snel en zeer sterk toenemen en aanleiding geven tot een hartstilstand als gevolg van een repolarisatie stoornis.

Het is beschreven bij patiënten met ernstige brandwonden (Bush 1962, Belin 1966, Tolmie 1967); bij patiënten met tetanus (Roth 1969); bij patiënten na een ernstig trauma (Mazze 1969, Birch 1969) en bij patiënten met verlammingen (Brian Smith 1970, Cooperman 1970, Stone 1970^A, Tobey 1970).

Het is eveneens beschreven bij patiënten met een uraemie (Roth 1969, Powell 1970) en bij uraemische ratten (Powell 1971). Bij de patiënten lijkt het hoge praeoperatieve serum-kaliumgehalte belangrijk en mogelijk ook de intermitterende toediening van succinylcholine. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, maar met een prae-operatief serum-kaliumgehalte niet hoger dan 5.5 m.aeq./L zagen Koide (1972) en Miller (1972) na toediening van enkelvoudige doses succinylcholine slechts stijgingen van 0.5 tot 0.7 m.aeq./L optreden en zij achten toediening van succinylcholine bij deze gevallen dan ook niet gecontraïndiceerd.

Hoewel Kopriva (1971) een patiënt met oorlogsverwondingen beschrijft waarbij al binnen 3 uur ná het trauma een stijging van het serum-kaliumgehalte optrad na toediening van succinylcholine wordt algemeen gesteld dat de periode waarin patiënten met brandwonden, tetanus, traumata en verlammingen gevaar lopen ligt tussen de 7^e en 90^{ste} ziektedag. Wat de oorzaak van een zo snelle stijging van het serum-kalium betreft wordt er op gewezen dat bij veel van de patiënten kleinere of grotere spiergroepen gedenerveerd zijn. Stone (1970^B) en Kendig (1972) konden bij honden en ratten duidelijk aantonen dat denervatie van spieren tot het vrijmaken van grote hoeveelheden kalium uit deze spieren na toediening van succinylcholine leidt. Vrijwel zeker is dit het gevolg van een verandering van de spiercelmembraan waardoor de oppervlakte die gevoelig is voor succinylcholine groter wordt waardoor over een groter gebied depolarisatie optreedt waardoor weer een grotere hoeveelheid kalium vanuit de cel in de extracellulaire ruimte komt en ook een grotere hoeveelheid natrium de cel binnengaat.

1.1.6. Fase I en II blok.

Het relaxerend effect van een eenmalige dosis succinylcholine is onder normale omstandigheden kort en de spontane ademhaling komt weer snel op gang. Toen men succinylcholine ook ging toepassen bij langduriger ingrepen door middel van intermitterende doses of door middel van een continu druppelinfuus bleek bij sommige patiënten dat na afloop van de narcose de ademhaling moeilijk op gang kwam: het gebruik van de hulp-ademhalingspijpen en de buikmusculatuur, een frekwent "luchthappen", gecombineerd met een "tracheal tug" waren hierbij typische symptomen. Dit komt overeen met het beeld dat ontstaat als een toegediende dosis niet-depolariserend relaxans nog niet uitgewerkt is.

Bij electromyografisch onderzoek blijkt er dan ook inderdaad een niet-depolariserend blok te bestaan dat eveneens gemakkelijk is aan te tonen met een perifere zenuwstimulator (zie hoofdstuk VI 3.3.).

Jenden (1951) noemde het een fase II blok in tegenstelling tot het depolarisatieblok dat hij het fase I blok noemde.

Zaimis (1952) voerde voor beide vormen samen de term "dual block" in, Thesleff (1955) en Gissen (1966) onderscheiden een depolarisatie blok en een desensitisatie blok.

Hoewel aanvankelijk gemeend werd dat een desensitisatie blok slechts optreedt na toediening van grote hoeveelheden succinylcholine (totaal 500 - 1000 mg; Churchill-Davidson (1960^A) konden White (1963) en Katz (1963^B) al een desensitisatie-blok aantonen na doses van totaal 150 mg; Crul (1966) zag het al na 0.6 mg/kg en onderscheidt een overgang van fase I blok naar desensitisatie-blok aan het optreden van post-tetanische facilitatie.

Freund (1967) en de Jong (1967) stellen dat het altijd aanwezig is en dat men derhalve met een perifere zenuwstimulator niet kan differentiëren, een mening echter die door Karis (1968) en Katz (1969^A) niet gedeeld wordt en door Karis toegeschreven wordt aan de gelijktijdige toediening van halothan door de Jong.

White (1963) en Crul (1966) toonden aan dat een desensitisatie-blok sneller ontstaat na intermitterende toediening van succinylcholine dan na continue toediening via een infuus.

Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat bij intermitterende toediening telkens een hoge bloedspiegel ontstaat waardoor dan meer succinylcholine naar de eindplaat diffundeert dan bij een constante lage bloedspiegel tijdens een continu infuus.

Als men via een continu infuus niet méér succinylcholine toedient dan nodig is om een 90% neuromusculaire blokkade te verkrijgen (op geleide van perifere zenuwstimulatie) dan zullen 2 verschijnselen opvallen: ten eerste dat bij verschillende individuen verschillende doses in mg/min. nodig zijn (mogelijk ten gevolge van individuele verschillen in circulatie, distributie of afbraak en ten tweede dat zelfs na een 60 minuten lange relaxatie nog een zéér snel herstel van de neuromusculaire blokkade optreedt (bij nog langere blokkade is het herstel minder snel) (Gissen 1966 en Katz 1969).

Churchill-Davidson (1966) en Katz (1969^A) vragen zich af of er bij een langdurige relaxatie na succinylcholine niet altijd sprake is van een absolute overdosering.

Het blijft overigens een vraag in hoeverre een langdurige relaxatie na een overdosering van succinylcholine óók op debet van het succinylmonocholine geschreven kan worden dat als afbraakproduct in de bloedbaan circuleert.

Als aan het einde van de narcose, met behulp van perifere zenuwstimulatie, een desensitisatie-blok wordt aangetoond kan geprobeerd worden het te antagoneren met een acetylcholinesterase-remmer (Freund 1969).

Lukt dit niet dan is kunstmatige ventilatie, tot dat alle succinylcholine afgebroken is, het enige alternatief.

Resumerend kan gesteld worden: indien men succinylcholine ook bij langduriger ingrepen wil toedienen dan verdient het de voorkeur dit door middel van een continu infuus te doen, op geleide van perifere zenuwstimulatie en zo mogelijk niet langer dan één uur.

1.1.7. Invloed op de oogboldruk.

Na toediening van succinylcholine neemt de intra-oculaire druk toe als gevolg van de contractie van de extra-oculaire spieren. Dat ook de contractie van de gladde oogmusculatuur tot de drukverhoging bijdraagt (Katz 1969^B) lijkt bij de mens nauwelijks van belang.

De drukverhoging duurt niet langer dan 6 minuten (Pandey 1972) zodat toepassing van succinylcholine bij oogoperaties niet gecontraïndiceerd is mits de voorste oogkamer niet te vlug geopend wordt en mits er géén penetrerende oogverwonding bestaat (Taylor 1968).

Het effect van succinylcholine op de oogboldruk kan voorkómen worden door middel van de toediening van 3 mg d-tubocurarine of 10 - 20 mg gallamine (Miller 1968) of 0.4 mg/kg hexafluorenum (Katz 1968) 2 tot 3 minuten vóór de toediening van succinylcholine.

1.1.8. Invloed op de intragastrische druk.

De fasciculaties van de spieren van de buikwand na toediening van succinylcholine veroorzaken bij volwassenen een verhoging van de intragastrische druk (Andersen 1962, Miller 1971^A).

Bij kinderen is dit effect door de minder sterke fasciculaties kleiner of afwezig (Salem 1972). De tonus van de cricopharyngeale sfincter wordt door succinylcholine verminderd (Denison Davies 1963).

Bij patiënten met een volle maag of met ileus kan één en ander tot een reflux van maaginhoud naar de neus-keelholte leiden, eventueel gevolgd door aspiratie in de longen.

Ook hier kan de toediening van 3 mg d-tubocurarine of 20 mg gallamine vóór de toediening van succinylcholine bovengenoemde effecten voorkómen (Miller 1971^A).

1.1.9. Histamine vrijmaking.

Bij intracutane toediening maakt succinylcholine histamine vrij en al is deze werking in vergelijking met curare beduidend minder: toch zijn er verschillende patiënten beschreven die overgevoelig reageerden (Smith 1957, Jerums 1967).

1.1.10. Uitscheiding en afbraak.

De wijze waarop de afbraak van succinylcholine in het menselijk lichaam verloopt is nog niet geheel bekend. In een goed gedocumenteerd overzichtsartikel komt Litwiller (1969) tot de conclusie dat ondanks de tegengestelde bevindingen van Pilsz (1967) de afbraak van succinylcholine hoogstwaarschijnlijk geschiedt onder invloed van een plasma-cholinesterase dat in de lever aangemaakt wordt.

De afbraak geschiedt door middel van hydrolyse in 2 fasen: eerst wordt in het verloop van enige minuten succinyldicholine gesplitst in succinylmonocholine en choline en daarna, dus als er geen succinyldicholine meer is, wordt het succinylmonocholine in succinylzuur en choline gesplitst. Deze laatste omzetting verloopt langzaam. Opgemerkt mag worden dat succinylmonocholine zelf een, zij het zwakke, relaxerende werking heeft.

Als steun voor bovenbeschreven opvatting geldt de klinische waarneming dat succinylcholine een sterk verlengde werking ontvouwt onder de volgende omstandigheden (Foldes 1959, 1969):

- a. als de aanmaak van cholinesterase ernstig gestoord is zoals kan vóórkomen bij sommige ernstige leverfunctiestoornissen, sterke ondervoeding en cachexie ten gevolge van een maligne aandoening.
- b. na toediening van cholinesterase-remmers zoals edrophonium, neostigmine en sommige insecticides.
- c. bij patiënten waarbij een atypische cholinesterase in het bloed voorkomt. Deze aandoening is hereditair en komt bij 1 op de 3000 mensen voor. Deze afwijking is onderkend en beschreven door Kalow (1957).

1.1.11. Placentapassage.

Succinylcholine passeert eerst in hoge doses de placenta zodat toepassing bij sectio caesarea niet gecontraïndiceerd is (Kvisselgaard 1961, Moya 1961). Felton (1966) die door middel van een trans-abdominale naald de intra-uterine druk mat vond dat succinylcholine deze druk verhoogde. Healy (1971) die door middel van een catheter, ingebracht via de cervix, de intra-uterine druk mat, vond géén effect van succinylcholine en meent dat de waarneming van Felton op contracties van de uterus, als reactie op de punctie, berust.

Volledigheidshalve vermelden we nog een aantal omstandigheden waaronder de werking van succinylcholine van de norm afwijkt (Foldes 1959, 1966):

- a. patiënten met myasthenia gravis zijn resistent.
- b. bij patiënten met een myotonie (myotonia congenita, paramyotonie en dystrophia myotonica) kan na toediening van succinylcholine een gegeneraliseerde myotonie optreden.
- c. hypothermie verlengt de werking van succinylcholine.

SAMENVATTING

Succinylcholine is een depolariserend spierrelaxans met een korte werkingsduur met alle daaraan verbonden voordelen.

De nadelen zijn:

1. de vaak optredende post-narcotische spierpijnen.
2. het vóórkomen van een desensitisatie-blok, meest optredend bij langdurige, intermitterende toediening, met als gevolg een verlengde apnoe.
3. een verlengde werkingsduur bij patiënten met een te laag gehalte aan cholinesterase of bij patiënten met een hereditair atypisch cholinesterase.
4. het optreden van bradycardie bij intermitterende toediening.
5. het ontbreken van een antagonist om de neuromusculaire blokkade op te heffen.

6. het is gecontraïndiceerd bij:
 - 6.1. spierziekten.
 - 6.2. myoglobininurie
 - 6.3. patiënten met ernstige verbrandingen of na grote traumata.
 - 6.4. volledig gedigitaliseerde patiënten.
 - 6.5. ileuspatiënten.
 - 6.6. penetrerende oogverwondingen.

1.2. Combinatie van succinylcholine met hexafluorenium.

Om de relaxerende werking van succinylcholine te verlengen wordt gebruik gemaakt van hexafluorenium bromide (Mylaxen^R) dat in 1954 door Cavallito gesynthetiseerd werd. Na een begindosis van 0.4 - 0.5 mg/kg hexafluorenium wordt het effect van 0.2 - 0.3 mg/kg succinylcholine 6 - 8 maal versterkt (Campbell 1969, Walts 1970).

Het potentiërend effect van hexafluorenium wordt verklaard door remming van het cholinesterase als gevolg waarvan de afbraak van succinylcholine vertraagd verloopt (Foldes 1960^A en Foldes 1960^B).

Van Hemert (1968) komt na proeven op kikkers, muizen, katten en konijnen tot de slotsom dat hexafluorenium de werking van succinylcholine nóch potentieert via cholinesterase remming, nóch door versterking van het depolariserende effect van succinylcholine. Hij stelt als hypothese dat succinylcholine behalve via een depolariserende werking nog op een andere wijze een neuromusculaire blokkade kan veroorzaken en dat deze laatste werking door hexafluorenium gepotentieerd wordt.

Torda (1967) kon na toediening van 1 mg/kg hexafluorenium een niet-depolariserend blok aantonen. Het komt ons voor dat deze laatste werking, gecombineerd met het desensitisatie-blok dat succinylcholine kan veroorzaken misschien medeverantwoordelijk is voor de potentiërende werking van hexafluorenium. Ook d-tubocurarine en hexafluorenium blijken elkaar te potentiëren.

Hexafluorenium maakt géén histamine vrij (van Hemert 1965).

Geringe muscarine-effecten (bradycardie, speekselsecretie) kunnen voorkómen worden met atropine. Soms komt een tachycardie voor die te antagoneren is met propranolol.

Hexafluorenium wordt meestal pas toegediend nadat de patiënt eerst met behulp van succinylcholine geïntubeerd is, toediening vooraf kan tot braken aanleiding geven.

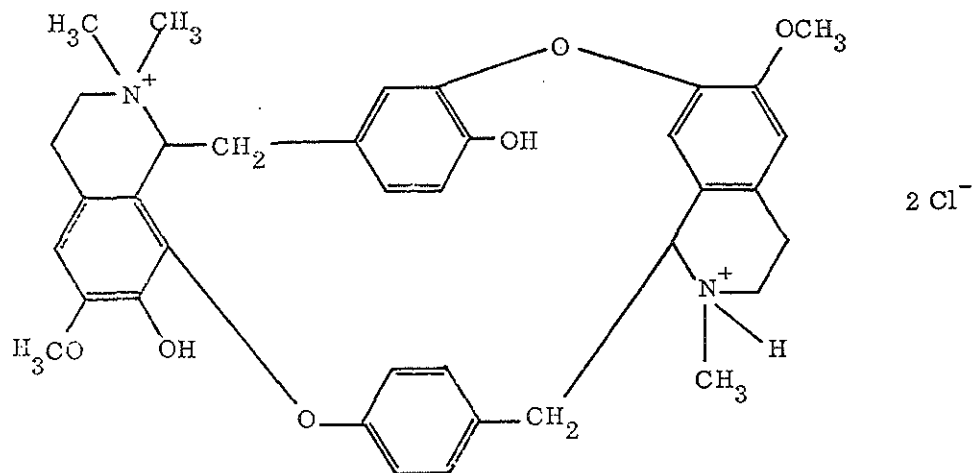
Geadviseerd wordt succinylcholine niet eerder dan 5 minuten na toediening van hexafluorenium in te spuiten en de dosis zo klein mogelijk te houden.

Daar de relaxatieduur die door potentiëring optreedt niet voorspelbaar is, is de methode gecontraïndiceerd bij operaties die korter dan 30 minuten duren.

Hoewel de benodigde dosis succinylcholine veel kleiner is dan bij gebruik zonder hexafluorenium blijven een aantal nadelen die de toepassing van succinylcholine kan hebben, bestaan. Uitgaande van een toch mogelijke cholinesterase-remming is toepassing bij patiënten met een laag cholinesterasegehalte of met een atypisch cholinesterase uiteraard streng gecontraïndiceerd.

2. NIET-DEPOLARISERENDE SPIERRELAXANTIA

2.1. d-Tubocurarine.



Door King in 1935 geïsoleerd uit chondrodendron tomentosum, klinisch geïntroduceerd in 1942 door Griffith en Johnson.

2.1.1. Dosering en werkingsduur.

Om een volledige neuromusculaire blokkade te verkrijgen is bij een volwassene 0.3 - 0.4 mg/kg benodigd.

Inwerkingstijd: 2 - 3 minuten waarna intubatie mogelijk is.

Werkingsduur: Walts (1968^A) vond na intraveneuze toediening van 7 tot 28 mg d-tubocurarine een gemiddelde T₁₀ van respectievelijk 10 tot 71 minuten, afhankelijk van de toegediende dosis.

Als herhalingsdosis wordt 0.1 - 0.2 mg/kg aanbevolen.

2.1.2. Antagonist.

De werking is te antagoniseren met acetylcholinesterase-remmers.

2.1.3. Invloed op de circulatie; ganglionblokkade.

d-Tubocurarine veroorzaakt een gedeeltelijke blokkade van het sympathische ganglion met als gevolg een vasodilatatie en een verlaging van de bloeddruk.

Morgenstern (1966) meent, aan de hand van dierproeven, te mogen besluiten dat vasodilatatie in het splanchnicusgebied de oorzaak van de bloeddrukdaling is.

Van belang kan ook de waarneming zijn dat hoge doses d-tubocurarine een negatieve inotropische werking op het geïsoleerde konijnenhart hebben en dat bij proeven met radioactief gemarkeerd d-tubocurarine bij ratten in het hart een 5 tot 8 maal grotere concentratie voorkomt dan in spierweefsel (Cohen 1968).

Dat d-tubocurarine in combinatie met halothane-narcose aanleiding tot bloeddrukdaling kan geven wordt ontkend door Summers (1962) en Chatas (1963), doch Maus (1966) meent dat de contractiekracht van het hart vermindert.

2.1.4. Histamine vrijmaking.

Dat d-tubocurarine na intracutane of intra-arteriële toediening histamine vrijmaakt wordt waarschijnlijk geacht (Comroe 1946, Grob 1947, Courvoisier 1948, Sniper 1952, Salem 1968) en verantwoordelijk gesteld voor een soms optredende broncho-constrictie en/of bloeddrukdaling.

Westgate (1962) kon een verhoogd histamine-gehalte in het bloed, gepaard gaande met een verhoogde weerstand in de luchtwegen en een bloeddrukdaling aantonen bij 3 van de 23 patiënten na toediening van een éénmalige dosis d-tubocurarine van 0.44 mg/kg, Gerbershagen (1967) kon deze waarneming bij een onderzoek met 10 patiënten niet bevestigen. Aangeraden wordt, zeker bij patiënten met een allergie in de anamnese, d-tubocurarine te combineren met een anti-histaminicum.

2.1.5. Uitscheiding.

Op grond van dierproeven waarbij onder andere gebruik gemaakt werd van radioactief gemarkeerde stoffen (Luthi 1966, Cohen 1968) meent men dat de bloedserumspiegel van d-tubocurarine na intraveneuze toediening als volgt verloopt:

direct na toediening bereikt de bloedspiegel een maximum om daarna geleidelijk weer af te nemen als gevolg van de volgende factoren:

- a. een tijdelijke binding aan zure mucopolysacchariden.
- b. een binding aan plasma-proteïnen, met name aan het γ -globuline.
Baraka (1968^C) en Stovner (1971^A) stelden een evenredig verband vast tussen de hoeveelheid γ -globuline en de benodigde hoeveelheid d-tubocurarine: zo zal er bijvoorbeeld in het terminale stadium van levercirrhose, als de γ -globulinefractie verhoogd kan zijn als gevolg van een verhoogde activiteit van het reticulo-endotheliale systeem, een grotere hoeveelheid d-tubocurarine benodigd zijn.
De specifieke binding aan γ -globuline wordt misschien verklaard door de aanwezigheid van twee phenol-hydroxyl-groepen in het d-tubocurarine molecuul.
- c. de passage van d-tubocurarine naar de extra-vasale ruimtes, met name de eindplaten.
- d. stapeling in hart, milt en longen.
- e. uitscheiding via de nier:
na 3 uur is 35%, na 24 uur is 75% onveranderd via de nieren uitgescheiden: metabolisme is praktisch niet van belang.
- f. uitscheiding via de lever:
na 24 uur is 10 - 12% in de gal aanwezig, deze uitscheiding kan tot 40% toenemen bij ernstig gestoorde of afwezige nierfunctie.

Als gevolg van bovengenoemde factoren behoeft toediening van d-tubocurarine aan patiënten die een dubbelzijdige nephrectomie moeten ondergaan niet gecontraïndiceerd te zijn (Churchill-Davidson 1967) mits de dosis niet te hoog gekozen wordt. Bij te hoge dosering of bij langduriger toediening kan een zó hoge serumspiegel worden opgebouwd dat een urenlange neuromusculaire blokkade optreedt (Riordan 1971).

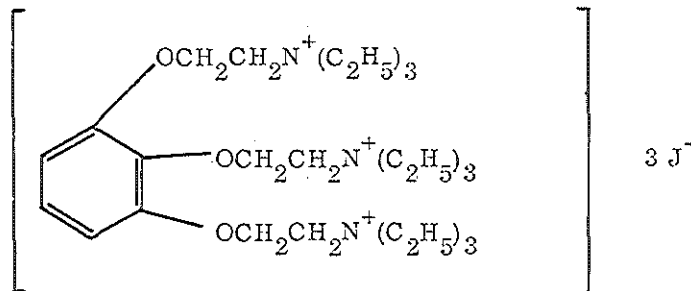
2.1.6. Placentapassage.

Placentapassage treedt bij kleine doses nauwelijks op (Crawford 1956); bij langdurige toepassing van grote doses echter kan wel degelijk zóveel d-tubocurarine de placenta passeren dat relaxatie van de neonatus het gevolg is (Older 1968).

In de vijftiger jaren is er enige ongerustheid geweest over een eventuele schadelijke werking van d-tubocurarine op het centraal zenuwstelsel en het optreden van massieve collaps van de long. Beide complicaties werden verantwoordelijk geacht voor een niet gering aantal narcoses met dodelijke afloop na toepassing van d-tubocurarine (Foregger 1950; Zimmerman 1951).

Bij het doorlezen van deze artikelen komt men onder de indruk van de moeilijkheden die de toenmalige anesthesisten met gebrekkige hulpmiddelen en ontoereikende technieken trachtten te overwinnen: in het licht van de hedendaagse wetenschap bieden ze echter géén houvast voor de geponeerde uitgangstellingen.

2.2. Gallamine triethiodide (Flaxédil).



Synthese in 1947 door Bovet en Halpern. Geïntroduceerd in de kliniek door Huguenard in 1948.

2.2.1. Dosering en werkingsduur.

Gebbruikelijke dosering: 1 - 1.8 mg/kg. Inwerkingstijd : ± 2 - 3 minuten.

Werkingsduur: Walts (1968^A) vond na intraveneuze toediening van 30 tot 130 mg gallamine bij normaal geventileerde patiënten een T₁₀ van 2.9 tot 40 minuten en bij gehyperventileerde patiënten van 6.4 tot 64 minuten. De relaxatieduur was afhankelijk van de dosis. Herhalingsdoses van 0.5 mg/kg.

Volledige neuromusculaire blokkade wordt bij volwassenen alleen met de hogere dosering bereikt: na volledige inwerking is dan intubatie mogelijk.

2.2.2. Antagonist.

De werking van gallamine is te antagoneren met acetylcholinesterase-remmers.

2.2.3. Invloed op de circulatie.

Gallamine heeft een specifieke werking op het hart. Reeds in 1949 beschreef Lamoureux de tachycardie die optreedt na toediening van gallamine.

Doughty (1951) constateerde dat, uitgaande van de polsfrekwentie vóór de operatie, er een polsversnelling van 20 - 80% op kan treden, onafhankelijk van de dosis en langer durend dan de relaxatie. Op het ECG werden géén ritmestoornissen waargenomen.

Smith (1967) toonde aan dat er tijdens halothane-zuurstof-narcose, na toediening van gallamine, een toename optrad van de hartfrequentie, de "cardiac output", de arteriële bloeddruk en de arbeid van de linker ventrikel.

Deze bevindingen konden bevestigd worden door Kennedy (1968) die een gemiddelde toename van de frequentie met 40% en van de "cardiac output" met 35% waarnam.

De toename van de frequentie wordt verklaard als een atropine-achtige werking: blokkade van het muscarine effect van acetylcholine dat aan de post-ganglionaire vagus-uiteinden vrijkomt (Riker 1951).

Gallamine veroorzaakt overigens géén complete vagusblokkade: atropine toegediend ná gallamine doet de hartfrequentie verder toenemen (Eisele 1971).

De toename van de "cardiac output" wordt misschien verklaard door de stimulatie van de β - adrenergische - receptoren in het hart (Morgenstern 1965) of de positief inotrope werking van gallamine op het hart van katten en marmotten aangetoond door Brown (1968, 1970).

Gallamine wordt om zijn tachycarde werking wel aanbevolen bij inhalatie-narcose met halothane om de hierdoor veroorzaakte bradycardie en hypotensie te antagoneren (Wolfson 1961).

2.2.4. Histamine vrijmaking.

Hoewel in mindere mate dan bij curare is de intracutane histamine test positief (Sniper 1952).

2.2.5. Uitscheiding.

De uitscheiding van gallamine geschiedt onveranderd via de nieren.

Als de nierfunctie ernstig gestoord is of afwezig, zoals bij patiënten waarbij een dubbelzijdige nephrectomie wordt uitgevoerd vóór niertransplantatie, zal géén gallamine worden uitgescheiden en kan een dagenlange neuromusculaire blokkade blijven bestaan.

In tegenstelling tot d-tubocurarine zou bij gallamine een redistributie ontbreken waardoor hoge plasma-concentraties blijven bestaan (Churchill-Davidson 1967; Cohen 1968).

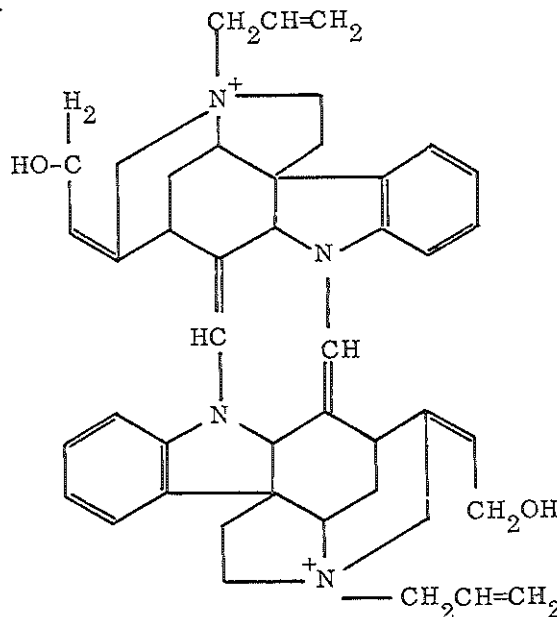
Om de neuromusculaire blokkade in deze gevallen op te heffen kan gebruik gemaakt worden van hemodialyse of peritoneaal-dialyse (Lowenstein 1970; Singer 1971).

De hoeveelheid gallamine die benodigd is om een goede relaxatie te verkrijgen is afhankelijk van het gehalte van het albumine in het serum (Stovner 1971^B).

2.2.6. Placentapassage.

Gallamine kan in werkzame doses de placenta passeren (Crawford 1956).

2.3. Alcuronium (Alloferin R)



Diallyl-nor-toxiferin. Klinisch geïntroduceerd door Hügin (1961).
Synthese door Boller, Els en Furst.

2.3.1. Dosering en werkingsduur.

Om een volledige neuromusculaire blokkade te verkrijgen is bij een volwassene 0.2 - 0.3 mg/kg benodigd.

Inwerkingstijd: 3 - 4 minuten, waarna intubatie mogelijk is. De werkingsduur is vergelijkbaar met die van d-tubocurarine (Baraka 1967^A).

Na de beginosis van 15 mg hebben volgende doses van 5 mg en daarna 2.5 mg ongeveer eenzelfde effect.

2.3.2. Antagonist.

De werking van alcuronium is te antagoneeren met neostigmine doch niet eerder dan 20 - 25 minuten na toediening (Bush 1964, Drost 1966).

2.3.3. Invloed op de circulatie.

Alcuronium veroorzaakt bij de mens na toediening, afhankelijk van de dosis, een geringe of grotere bloeddrukdaling (Hunter 1964; Baraka 1967^A; Tammisto 1969) en een geringe tachycardie zonder verdere ECG afwijkingen (Bush 1964; Tammisto 1969). Kennedy (1970) vond na toediening van 0.15 mg/kg alcuronium: een significante stijging van de hartfrequentie, een significante vermindering van het slagvolume en "cardiac output", terwijl de gemiddelde arteriële bloeddruk weinig veranderde.

2.3.4. Ganglionblokkade en histaminevrijmaking.

Alcuronium veroorzaakt wel een geringe ganglionblokkade en een geringe histaminevrijmaking bij intracutane toediening, doch beide werkingen worden vrijwel zonder klinische betekenis geacht (Seeger 1962, Ahnefeld 1966).

2.3.5. Uitscheiding.

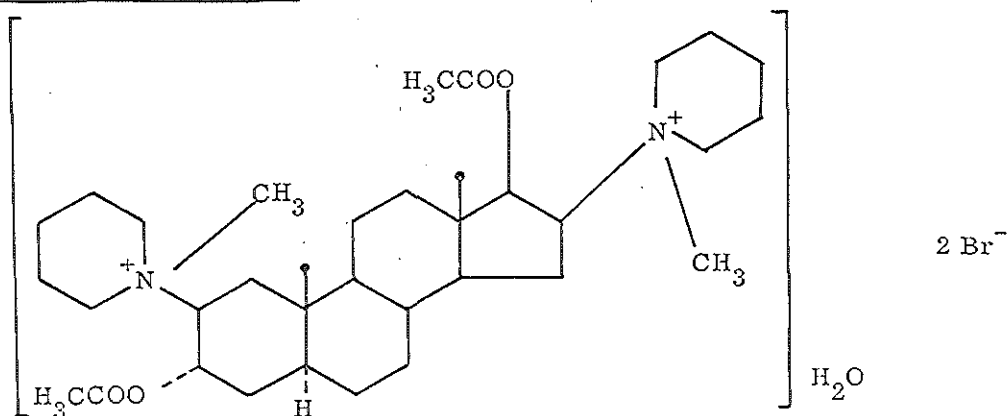
De uitscheiding geschiedt voor 80 - 85% via de nieren, en voor 15 - 20% via de gal (Raaflaub 1970).

Bij patiënten met anurie zag Tschirren (1967) géén verlengde relaxatie-duur na toediening van alcuronium in de gebruikelijke doses. Mogelijk treedt een redistributie op waardoor de bloedspiegel zó wordt verlaagd, dat geen neuromusculaire blokkade meer optreedt. De hoeveelheid alcuronium die voor een goede relaxatie benodigd is hangt samen met de hoeveelheid serum-albumine waaraan het gebonden wordt (Raaflaub 1970; Stovner 1971^A).

2.3.6. Placentapassage.

Alcuronium passeert de placenta in klinisch onwerkzame doses na snelle intraveneuze toediening van 10 - 15 mg en in nauwelijks meetbare doses na langzame toediening (Thomas 1969; Raaflaub 1970).

2.4. Pancuronium bromide (Pavulon^R).



Synthese in 1964 door Hewitt en Savage. Klinisch geïntroduceerd door Baird (1967).

2.4.1. Dosering en werkingsduur.

Een dosis van 0.02 mg/kg veroorzaakt een vermindering van de contractiehoogte bij zenuwstimulatie van 44% met een hersteltijd tot 90% van de uitgangswaarde (T⁹⁰) van 16 minuten; 0.04 mg/kg : 88% en de T⁹⁰ = 58 minuten; 0.08 mg/kg 98% of volledige uitdoving met een T²⁵ van 86 minuten (Katz 1971^A).

Na een dosis van 0.05 mg/kg is de hersteltijd tot 50% van de uitgangswaarde (T⁵⁰) gemiddeld 36.8 minuten (Norman 1970).

Om volledige neuromusculaire blokkade bij een volwassene te verkrijgen is 4 - 6 mg benodigd (Norman 1970).

De inwerkingstijd bedraagt 2½ - 4 minuten waarna, bij een aanvangsdosis van 5 - 6 mg, intubatie gemakkelijk mogelijk is. Een begindosis van 0.05 mg/kg wordt door van Oort (1971) te laag geacht om te intuberen. Als herhalingsdosis wordt 1 - 2 mg aanbevolen.

Toediening van 1 mg/kg succinylcholine 20 minuten vóór toediening van pancuronium veroorzaakt een grotere en langduriger neuromusculaire blokkade. Eenzelfde effect heeft 0.5 - 1% halothan (Katz 1971^B).

2.4.2. Antagonist.

De werking is te antagoneren met neostigmine of galanthamine (Baird 1970; Stojanov 1968). Het effect van neostigmine is meer uitgesproken naarmate er reeds spontaan een groter herstel is opgetreden (Katz 1971^A).

2.4.3. Invloed op de circulatie.

Crul (1970), Foldes (1971) en van Oort (1971) konden géén of nauwelijks invloed op bloeddruk of hartfrequentie aantonen; Biller (1970), Kölliker (1970) en Komesaroff (1970) vonden een toename van bloeddruk, hartfrequentie en "cardiac output".

Pancuronium vermindert bij proefdieren het effect van perifere vagus-prikkeling op het hart (Bonta 1968, Saxena 1970). Het gebruik van atropine (0.6 mg) als praemedicatie gaat met zeer geringe toename van de hartfrequentie gepaard in tegenstelling tot praemedicatie met hyoscine (0.4 mg); dit verklaart wellicht de tegengestelde bevindingen in de literatuur (Kelman 1971).

2.4.4. Ganglionblokkade.

Het ganglionblokkerend effect is half zo sterk als dat van d-tubocurarine (Bucket 1968).

2.4.5. Histamine vrijmaking.

Bij intracutane toediening van pancuronium werd een zéér geringe histamine vrijmaking geconstateerd (Weyne 1970), bij intraveneuze toediening werd géén verhoging van het histamine-gehalte van het plasma aangetoond (Fukushima 1970).

2.4.6. Uitscheiding.

De uitscheiding geschiedt voor een deel onveranderd via de nieren, een slechte nierfunctie zou overigens géén contra-indicatie vormen (Stojanov 1968).

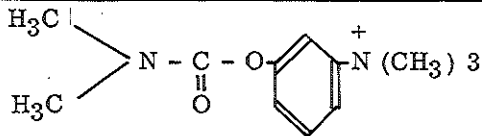
De hoeveelheid plasma-eiwitten heeft géén invloed op de werkzaamheid van pancuronium (Stovner 1971 B).

2.4.7. Placentapassage.

De passage door de placenta vindt waarschijnlijk in zeer geringe mate plaats: enige invloed op de Apgar-score van de neonatus na sectio caesarea kon niet worden aangetoond (Dumitrescu 1970; Forgacs 1970).

3. ANTAGONISTEN

3.1. Neostigmine methylsulfaat (Prostigmine^R)



Neostigmine heeft een sterk remmende werking op acetylcholinesterase waardoor een opeenhoping van acetylcholine ontstaat. Als gevolg hiervan kan na hoge doses neostigmine (0.1 - 0.12 mg/kg intraveneus) een depolarisatie van de neuromusculaire eindplaat optreden.

Na toediening van de, in de kliniek, gebruikelijke dosering (0.03 - 0.06 mg/kg intraveneus) kunnen, de volgende muscarine-effecten van acetylcholine optreden:

bronchusvernauwing,

versterking van de slijmafscheiding in de bronchi, de speekselsecretie en de darmperistaltiek,

samentrekking van de urineblaas,

vernauwing van de pupillen,

een bradycardie met verlengde P-Q-tijd.

Om deze muscarine-effecten, althans gedeeltelijk, te voorkomen wordt gebruik gemaakt van atropine.

Daar de effecten van atropine onder bepaalde omstandigheden nogal kunnen verschillen willen we op de farmacologie van deze stof wat dieper ingaan.

Atropine (d-l-hyoscyamine) antageert de werking van acetylcholine ter plaatse van de post-ganglionaire zenuwuiteinden van het para-sympathische systeem, zonder invloed op de prikkelgeleiding van de zenuw uit te oefenen of zonder het vrijkomen van acetylcholine te beïnvloeden (Eger 1962).

Belangrijk zijn de cardiovasculaire werkingen van atropine (Jones 1961, Eger 1962, Gottlieb 1963, Gravenstein 1964, Thomas 1965, Ovassapian 1969).

1. Bij niet met atropine gepraediceerde, niet genarcotiseerde proefpersonen is het effect afhankelijk van de dosis en de toedieningssnelheid:

1.1. Een dosis kleiner dan 0.5 mg intraveneus veroorzaakt onafhankelijk van de toedieningssnelheid meestal een vermindering van de hartfrequentie met verkorting van de P-Q-tijd als gevolg van een verkorte duur van de P top: een beïnvloeding van de geleiding in de atria.

1.2. Een dosis groter dan 0.5 mg intraveneus veroorzaakt:

a. langzaam toegediend een toename van de hartfrequentie, meestal voorafgegaan door een vermindering van de hartfrequentie

b. snel toegediend altijd een toename van de hartfrequentie.

2. Bij met atropine gepraediceerde, niet genarcotiseerde, proefpersonen treedt onafhankelijk van dosis of toedieningssnelheid een toename van de hartfrequentie op.

De toename van de hartfrequentie is dosisafhankelijk: boven een bepaalde dosis (1.2 - 2.0 mg) treedt geen grotere toename meer op. Tijdens de tachycardie blijft het slagvolume onveranderd, de "cardiac output" neemt dus toe afhankelijk van de tachycardie, de systolische- en diastolische bloeddruk veranderen nauwelijks. Dikwijls treden ECG-veranderingen op: A.V.-dissociatie, nodaal-ritme of nodale extrasystolie.

3. Bij narcose-patiënten is het effect eveneens afhankelijk van de dosis, de toedieningssnelheid en het wel of niet gepraediceerd zijn met atropine en gelijk aan dat vermeld onder punt 1 en 2.

Alleen kan de narcose hier invloed hebben als gevolg van het effect dat het toegepaste narcoticum heeft op het sympathische- of parasymphathische zenuwstelsel of op het hart zelf.

Zo zal er tijdens een thiopental-lachgas-zuurstof narcose slechts een geringe toename van de hartfrequentie kunnen optreden terwijl tijdens een diepe cyclopropan narcose en tijdens hypercapnie tengevolge van hypoventilatie ernstige ventriculaire arritmieën beschreven zijn.

Als grondregel kan gesteld worden dat intraveneuze toediening van atropine tijdens een narcose langzaam en in kleine doses dient te geschieden.

Zoals gezegd wordt atropine toegepast om met name de vermindering van de hartfrequentie na toediening van neostigmine tegen te gaan.

In de kliniek wordt hiertoe atropine vóór of gelijk met de neostigmine gespoten waarbij als dosis verhouding geldt: 1.3 mg atropine per 2.5 mg neostigmine. Ovassapian (1969), Kjellberg (1970) en Rosner (1971) pleiten voor langzame, gelijktijdige toediening.

Met deze dosis atropine kan men echter de bradycardie niet geheel voorkomen: daartoe zijn véél hogere doses atropine (10 - 20 mg !) noodzakelijk (Gravenstein 1966).

Men dient er dan ook op bedacht te zijn dat in de post-operatieve periode een bradycardie kan vóórkomen: met te kleine doses atropine versterkt men zelfs de bradycardie.

Na toediening van neostigmine, ook in grote doses, werden, behalve een bradycardie en verlenging van de P-Q-tijd, géén ECG veranderingen waargenomen (Gottlieb 1963).

Na gelijktijdige toediening van atropine en neostigmine echter wél en mogelijk is hier het te-gengestelde effect van atropine en neostigmine op de P-Q-tijd van belang (Fielder 1969).

Hypoxaemie zal eveneens het ontstaan van arritmieën bevorderen: er dient dan ook voor zorg gedragen te worden dat er een goede ventilatie en oxygenatie is tijdens de toepassing van atropine-neostigmine.

Hypercapnie als gevolg van hypoventilatie (en als gevolg daarvan mogelijk hypoxaemie) kan praedisponerend werken, hypercapnie als gevolg van toevoeging van koolzuur aan het gasmengsel tijdens een goede ventilatie en oxygenatie geeft geen moeilijkheden bij toediening van 1.2 mg atropine en 2.5 mg neostigmine (Baraka 1968^A), evenmin geeft hypocapnie als gevolg van hyperventilatie met een goede oxygenatie moeilijkheden (Baraka 1968^B).

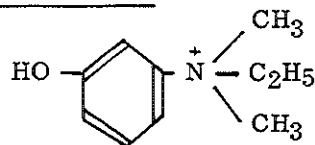
De dosering van neostigmine is afhankelijk van de toegediende hoeveelheid niet-depolariserend relaxans en de mate van neuromusculaire blokkade die daardoor nog bestaat.

In Engeland waar in sommige centra grote doses d-tubocurare worden toegepast adviseert men een dosering van 4 - 5 mg neostigmine (Bridenbaugh 1968).

Door toediening van relaxantia op geleide van een perifere zenuwstimulator zal, naar mijn mening, de hoeveelheid relaxans minimaal kunnen zijn, waardoor ook de hoeveelheid atropine-neostigmine klein zal kunnen zijn. De inwerkingstijd van neostigmine wordt als kort (2 - 4 minuten) opgegeven: waarschijnlijk wordt een herstel van de spontane respiratie hier maatgevend geacht, registreert men echter de contractiehoogte bij perifere zenuwstimulatie dan blijkt een herstel tot de uitgangswaarde wel tot 40 minuten te kunnen duren (Katz 1967^A).

De vraag hoe nu precies neostigmine de neuromusculaire blokkade als gevolg van niet-depolariserende relaxantia opheft is nog niet geheel bevredigend te beantwoorden. Directe verdringing van het relaxans van de receptor door neostigmine is onwaarschijnlijk, stimulatie van het motorische zenuwuiteinde met als gevolg een verhoogde productie van de transmittersubstantie is niet uitgesloten (Stovner 1970). Katz (1967^A) meent dat het grotendeels via de remming van het acetylcholinesterase en de daardoor veroorzaakte opeenhoping van acetylcholine geschiedt.

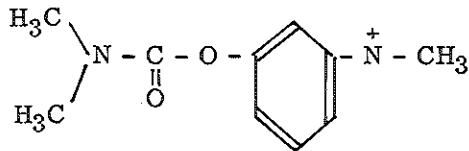
3.2. Edrophonium (Tensilon^R)



Acetylcholinesterase-remmer, waardoor het bij grote doses een depolariserend effect op eindplaat heeft. De muscarine-effecten zijn minder dan bij neostigmine; het werkt snel in, doch heeft een korte werkingsduur waardoor recurarisatie kan optreden.

Dosering: 10 mg komt in werking overeen met 1.25 mg neostigmine. Wordt door Katz (1967^A) niet geschikt geacht voor klinische toepassing.

3.3. Pyridostigmine (Mestion R)

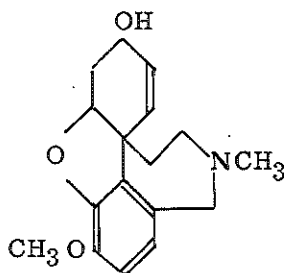


Acetylcholinesterase-remmer. Een depolariserend effect treedt eerst op bij 6 maal de gebruikelijke dosis: er is dus een grote veiligheidsmarge, waardoor minder kans op overdosering. De muscarine effecten zijn minder dan bij neostigmine; het werkt langzaam in, doch de werkingsduur is langer dan die van neostigmine.

Dosering: 10 mg komt overeen met 2.5 mg neostigmine. Door Katz (1967 B) zéér geschikt geacht voor klinisch gebruik.

Dosering: 5 - 10 mg mestinon + 0.5 - 1 mg atropine intraveneus 10 minuten voor het einde van de operatie, zonodig herhalen op geleide van perifere zenuwstimulatie.

3.4. Galanthamine hydrobromide (Nivalin R)



Alkaloïd dat in 1956 door Paskov en Iwanova werd bereid uit het sneeuwkllokje (*Galanthus nivalis*). Klinisch geïntroduceerd door Stojanov.

Galanthamine remt acetylcholinesterase en cholinesterase en potentieert zodoende de werking van succinylcholine. Het heeft een geringe muscarine werking en veroorzaakt soms een geringe bradycardie (daling van 10 - 15 slagen per minuut) en een geringe bloeddruk-daling (10 - 15 mmHg).

Hoewel de toediening van galanthamine niet vooraf gegaan behoeft te worden door een toediening van atropine wat betreft de optredende bradycardie is het bij hogere doses wel aan te bevelen in verband met een soms optredende vermeerderde speekselsecretie.

Galanthamine zou de cerebrale cortex en het ademcentrum stimuleren. De werkingsduur is 2 uur; 10 mg komt overeen met 1 mg neostigmine. De gebruikelijke dosering is 5 - 10 mg per keer tot een maximum van 25 mg. Wordt voor klinisch gebruik zéér geschikt geacht (Wislicki 1967, Mayerhofer 1967).

Galanthamine is nog niet in Nederland geregistreerd.

HOOFDSTUK III

DE TOEPASSING VAN SPIERRELAXANTIA

"Theorie en praktijk zijn één, evenals ziel en lichaam, en evenals ziel en lichaam liggen zij meestal met elkaar overhoop".

- Marie von Ebner - Eschenbach -
(1830 - 1916)

Allereerst kan worden gesteld dat nimmer spierrelaxantia mogen worden toegediend aan een patiënt zonder dat men de onmiddellijke beschikking heeft over de technische apparatuur om de patiënt te beademen: O₂, beademingsballon, masker, laryngoscoop, endotracheale buizen enz. Het lijkt vanzelfsprekend maar in de praktijk blijkt al te vaak met deze regel de hand gelicht te worden waardoor er zich soms onverwachte moeilijkheden voordoen, ten koste van de patiënt.

Wanneer een spierrelaxans tijdens de operatie wordt toegediend kan dat op een aantal manieren:

1. tijdens een veelal kortdurende narcose waarbij de niet geïntubeerde patiënt spontaan ademt.
2. bij het begin van de narcose om de patiënt te kunnen intuberen, waarna de patiënt weer spontaan gaat ademen.
3. bij het begin én tijdens het verdere verloop van de narcose waarbij de patiënt beademd wordt.

Ad 1.

Daar het hier vrijwel altijd om een kortdurende spierverslapping zal gaan is hiervoor succinylcholine het aangewezen middel. Nadat de narcose ingeleid is, hetzij langs intraveneuze weg of met een inhalatiemiddel, en de patiënt zonder belemmeringen spontaan ademt kan op het gewenste moment een dosis van 30 - 50 mg succinylcholine een snel optredende en kortdurende spierverslapping te weeg brengen. Zodra de patiënt niet meer zelf ademt wordt op handbeademing via het narcosemasker overgegaan totdat de spontane ademhaling zich weer hersteld heeft. Deze procedure kan desgewenst herhaald worden. Mochten er zich onverwachte moeilijkheden voordoen dan kan zonodig geïntubeerd worden.

Als voorbeeld van een dergelijke toepassing mag gelden de narcose bij reposities van luxaties of fracturen en bij de electroshock behandeling.

Ad 2.

In veel gevallen zal de anesthesist de patiënt intuberen: ook wanneer de aard van de operatie of verslapping van het operatieterrein hiervoor geen indicatie vormt: het verkleinen van de dode ruimte en de zekerheid van een onbelemmerde ademweg zijn indicaties die eveneens van groot belang zijn. Ook in dit geval is succinylcholine nog altijd te prefereren. Het geeft een kortdurende, doch volledige verslapping van de stembanden en kaakmusculatuur zodat praktisch zonder moeilijkheden m.b.v. een laryngoscoop een endotracheale buis kan worden ingebracht. Na de intubatie wordt de patiënt met de hand beademd tot de spontane ademhaling zich hersteld heeft.

Ad 3.

Bij deze groep van patiënten zou het voor de hand liggen zowel voor de intubatie als voor de verdere spierverslapping tijdens de narcose gebruik te maken van hetzelfde spierrelaxans. Jammer genoeg blijkt dit in de praktijk niet gemakkelijk te realiseren.

De niet-depolariserende spierrelaxantia hebben, indien bij de intubatie gebruikt, de volgende nadelen:

- a. men moet zoveel toedienen dat volledige neuromusculaire blokkade verkregen wordt: de dosis die hiervoor nodig is werkt bij de tot nu toe bekende middelen altijd lang, langer dan misschien nodig is.
- b. de inwerkingstijd, ofwel de tijd die verloopt tussen het moment van toedienen en het moment waarop de neuromusculaire blokkade compleet is en er geïntubeerd kan worden, is lang: 2 - 4 minuten. Gedurende deze tijd moet de patiënt met de hand via een masker beademd worden hetgeen niet altijd gemakkelijk is: er kan een hypoxaemie optreden en spoedintubatie op dat moment is technisch moeilijk.

Om deze redenen zullen de meeste anesthesisten, evenals in groep 2, succinylcholine aanwenden om te intuberen.

Om nu spierverslapping gedurende het verdere verloop van de operatie te verkrijgen kan men gebruik maken van de volgende mogelijkheden:

- 3.1. de toediening van succinylcholine wordt gecontinueerd.
- 3.2. er wordt op een niet-depolariserend spierrelaxans overgegaan.

Ad 3.1.

Als de toediening van succinylcholine wordt voortgezet kunnen we dat op verschillende manieren doen:

3.1.1. door middel van intermitterende toediening.

In verband met hetgeen hierover in hoofdstuk II 1.1.1. is geschreven, is deze vorm van toediening onjuist te achten, zeker als deze gedurende langere tijd geschiedt: nevenwerkingen komen dan meer tot uiting.

3.1.2. door middel van een continue toediening.

Door een 0.2% oplossing sneller of langzamer te laten inlopen kan de spierverslapping voortdurend aangepast worden aan de behoefte. Ook hier treden de nevenwerkingen van grote hoeveelheden succinylcholine aan het licht, al geschiedt dit minder dan met de methode onder 3.1.1. bedoeld.

3.1.3. door de werking van succinylcholine te potentiëren met hexafluorenium (zie hoofdstuk II 1.1.2.)

Ad 3.2.

Bij deze methode worden bij dezelfde patiënt zowel depolariserende als niet-depolariserende relaxantia toegepast.

Alvorens hierop nader in te gaan willen we eerst een aantal factoren noemen waarmee men rekening moet houden als zowel depolariserende als niet-depolariserende relaxantia tegelijkertijd worden aangewend.

- a. Depolariserende en niet-depolariserende relaxantia beïnvloeden elkaar antagonistisch bij de neuromusculaire synaps (Foldes 1957).
Zo zal er na voorafgaande toediening van een kleine dosis niet-depolariserend relaxans een grotere dosis depolariserend relaxans benodigd zijn om een neuromusculaire blokkade te verkrijgen. We noemen dit omdat deze procedure wel aanbevolen wordt om een aantal nevenwerkingen van succinylcholine te voorkómen (zie hoofdstuk II 1.1.). Maar ook nadat een relaxatie van langere duur met behulp van een niet-depolariserend relaxans heeft plaatsgehad zal toepassing van een depolariserend relaxans gecontraïndiceerd zijn. Ook hier weer zal een grote dosis benodigd zijn om een neuromusculaire blokkade te verkrijgen terwijl de werkingsduur verlengd is hetgeen moeilijkheden kan veroorzaken aan het eind van de narcose.
- b. Niet-depolariserende relaxantia kunnen de werking van depolariserende relaxantia versterken. Dit lijkt in tegenspraak met het voorgaande. Zoals we echter reeds in hoofdstuk II 1.1. bij de bespreking van succinylcholine vermeldde kan na toediening van succinylcholine een desensitisatie-blok ontstaan met de kenmerken van een niet-depolariserend blok. Dit kan nu versterkt worden door toediening van een niet-depolariserend relaxans. Van deze synergistische of liever gezegd additieve werking wordt klinisch wel gebruik gemaakt (Foldes 1966). Als bijvoorbeeld tijdens het inlopen van een succinylcholine-infuus een desensitisatie-blok kan worden aangetoond, wordt het infuus gestopt en een kleine hoeveelheid niet-depolariserend relaxans toegediend, bijvoorbeeld 0.15 - 0.20 mg/kg d-tubocurarine. Aan het eind van de narcose kan deze blokkade zonnodig met een cholinesterase-remmer worden opgeheven.
- c. Verschillende spierrelaxantia met eenzelfde werking op de neuromusculaire synaps kunnen tegelijkertijd worden toegepast.
Er is bijvoorbeeld geen bezwaar tegen het toepassen van d-tubocurarine en gallamine bij dezelfde patiënt.

Keren we nu terug naar ons uitgangspunt dat de patiënt met behulp van succinylcholine geïntubeerd wordt en dat na herstel van de neuromusculaire prikkeloverdracht een niet-depolariserend relaxans wordt toegediend, dan kan dit laatste volgens twee principes geschieden:

3.2.1. met minimale hoeveelheden

3.2.2. met grote hoeveelheden.

Ad 3.2.1.

Gebaseerd op het principe de patiënt zoveel mogelijk spontaan te laten ademen tijdens de narcose en alleen dan een spierrelaxans toe te passen als de chirurgische ingreep dit vereist, is de volgende techniek ontwikkeld:

Na inleiding en intubatie blijft de patiënt zo lang mogelijk spontaan ademen. De narcose wordt onderhouden met inhalatie-narcotica en zonnodig kleine hoeveelheden analgetica. Zodra spiersverlaxing nodig is wordt een kleine beginosis van een niet-depolariserend relaxans toegediend, waardoor wel een voldoende relaxatie van het operatieterrrein wordt verkregen maar de spontane ademhaling weinig of niet gestoord wordt. Dit kan dankzij het feit dat de ademhalingsspieren een grote reserve hebben (Johansen 1966). Toch zal meestal niet te voorkómen zijn dat het ademminutenvolume kleiner wordt. Als gevolg hiervan zal het koolzuurgehalte van het bloed toenemen waardoor het ademcentrum gestimuleerd wordt en de spontane ademhaling dieper wordt. Als echter het ademcentrum door toediening van narcotica en/of analgetica geremd is treedt deze compensatie niet op. Ook bij bepaalde longaan-doeningen als bijvoorbeeld emphyseem kan de reserve van de ademhalingsspieren te klein zijn om een sufficiënte spontane ademhaling op gang te houden. Het is bij deze techniek dan ook noodzakelijk het "tidal volume" en het ademminutenvolume te controleren met een respirometer en/of het koolzuurgehalte van het bloed of van de uitademingslucht te meten. Zonnodig kan door middel van handbeademing de tekort schietende eigen ademhaling ondersteund worden door het "tidal volume" te vergroten. Men noemt dit in de Engelse literatuur "assisted-ventilation". Zonnodig kan de ademhaling met de hand worden overgenomen: manuele "controlled ventilation". Zodra de eigen ademhaling zich herstelt voelt de anesthesist dit aan de ademballon en kan hij na een fase van "assisted ventilation" de patiënt weer spontaan laten ademen.

De hoeveelheid relaxans die op deze wijze wordt toegepast is minimaal en geheel aangepast aan de behoefte. Foldes (1966) noemt deze methode "titratie".

Mocht "controlled ventilation" gedurende langere tijd gewenst zijn dan is apnoe een vereiste: men kan deze verkrijgen door of een grotere hoeveelheid relaxans toe te dienen of door het ademcentrum te remmen door middel van morfine-achtige analgetica en de hoeveelheid relaxans minimaal te houden (Foldes 1958).

De bezwaren van deze methode zijn:

1. Men dient tijdens de narcose vrij veel inhalatie-anesthetica en/of analgetica toe waardoor aan het einde van de narcose de spontane ademhaling moeilijk op gang komt en men, om de nawerking van de analgetica te doen eindigen, nalorphine moet toedienen.
2. Men dient niet eerder een nieuwe dosis spierrelaxans toe voordat patiënt zijn spieren weer aanspant en daardoor de operatie bemoeilijkt. Men loopt zodoende achter de feiten aan hetgeen bij bepaalde operaties ongewenst is.
3. Zonder nauwgezette controle van het CO₂ gehalte van het bloed of de uitademingslucht kan met manuele beademing gemakkelijk een hypōventilatie optreden met als gevolg een hypoxaemie en een hypercapnie. Zo kan manuele "assisted ventilation" een vals gevoel van veiligheid geven.
4. De anesthesist is sterk "plaatsgebonden" hetgeen onpraktisch is in geval van optredende complicaties als bijvoorbeeld acuut bloedverlies en in de, jammer genoeg, veel vóórkomende situatie dat hij verantwoordelijk is voor meerdere narcoses tegelijkertijd.

De voordelen van deze methode zijn:

1. Door de minimale hoeveelheden spierrelaxantia zal de werkingsduur zo kort mogelijk zijn waardoor deze methode ook bij relatief kortdurende operaties kan worden toegepast.
2. De nevenwerkingen van de gebruikte hoeveelheden zullen zo gering mogelijk zijn.
3. Dikwijls zal aan het einde van de narcose de neuromusculaire blokkade gering of afwezig zijn waardoor het gebruik van acetylcholinesterase-remmers als antagonist gering of overbodig zal kunnen zijn.
4. Bij toepassing van aether wordt de werking van niet-depolariserende spierrelaxantia gepotentieerd zodat nog kleinere doses gebruikt kunnen worden.

Ad 3.2.2.

Gray (1952) en Geddes (1959) introduceerden de toepassing van grote hoeveelheden niet-depolariserende spierrelaxantia gecombineerd met hyperventilatie.

Het zal duidelijk zijn dat deze methode tegengesteld is aan de hiervoor genoemde methode. Hier is immers géén sprake van spontane ademhaling. Daar voor- en nadelen van deze techniek nauw samenhangen met de toegepaste hyperventilatie zal nader worden ingegaan op kunstmatige beademing en de daardoor teweeggebrachte fysiologische veranderingen.

"Controlled ventilation" zal praktisch altijd geschieden met behulp van een mechanische ventilator die tijdens de "inspiratiefase" het narcosegasmengsel onder overdruk in de longen brengt en waar- bij tijdens de "expiratiefase" het gasmengsel óf spontaan (onder invloed van de longelasticiteit) de longen verlaat, óf daarbij geholpen wordt door middel van een onderdruk: de zogenaamde "negatieve fase". Frekwentie, slagvolume, inspiratie- en expiratieduur, positieve en negatieve druk zijn meestal regelbaar.

Kunstmatige ademhaling dient zó te geschieden dat een voldoende aanbod van zuurstof en een voldoende uitwassen van koolzuur gewaarborgd is. Om te kunnen berekenen hoe groot het ademminutenvolume moet zijn om bij een gegeven patiënt op zijn minst een normoventilatie, en zonodig een hyperventilatie, toe te passen zijn er door Radford en Engström nomogrammen opgesteld. Hiermee kan, gebaseerd op de lengte en het lichaamsgewicht van een patiënt, diens ademminutenvolume berekend worden. Het is gebleken dat deze methode in de praktijk tot onverwachte uitkomsten kan leiden, veelal wordt geadviseerd het ademminutenvolume groter te kiezen dan berekend is om daardoor de kans op hypoventilatie te verkleinen.

Om te kunnen controleren of de ingestelde beademing tot het gewenste resultaat leidt zou de voortdurende bepaling van het zuurstof- en koolzuurgehalte van het bloed de beste oplossing zijn. Deze bepalingen vereisen echter veel tijd en arbeid. Continue registratie van de alveolaire CO₂ spanning is eenvoudiger en bij de normale patiënt, zonder stoornissen in de ventilatie-perfusie-verhouding in de long, een betrouwbare methode gebleken.

Voor diepgaande bespreking van deze "capnografie" moge verwezen worden naar het proefschrift van Smalhout (1967). Capnografie is niet alleen van belang als het gaat om de registratie van het CO₂ gehalte in de alveolaire uitademingslucht, het "capnogram" dat geregistreerd wordt kan ons, door vormveranderingen die optreden, belangrijke informatie verstrekken bij optredende bloeddrukdalingen, hartstilstand, ademdepressie door pharmaca en bij ademritme-stoornissen, terwijl Smalhout een specifiek "curare capnogram" beschrijft en aanvullende dosering of antagoneeren door acetylcholinesterase-remmers geheel op geleide van het capnogram doet. Op geleide van het capnogram kan dus de patiënt zó beademd worden dat normoventilatie of hyperventilatie het gevolg is.

Hyperventilatie is indertijd in de anesthesie geïntroduceerd omdat men er een aantal werkingen aan toeschreef. Zo zou door stimulering van de Breuer-Hering reflex tijdens de inflatie van de long en door de verminderde p_ACO₂ het ademcentrum minder prikkels uitzenden waardoor de tonus van de buikmusculatuur en andere ademhalingsspieren belangrijk vermindert; hetgeen weer tot gevolg heeft dat de hoeveelheid spierrelaxans verminderd kon worden (Gray 1952, Dundee 1952).

Katz (1964, 1965 A) kon echter aantonen dat manuele hyperventilatie met een gasmengsel dat 10% CO₂ bevatte eveneens een vermindering van de spieractiviteit van de buikspieren veroorzaakte: hij beschouwt dit als een reflexmechanisme zonder dit verder te verklaren, Downes (1963) vond hetzelfde bij de rat.

Hypocapnie, als gevolg van hyperventilatie, of hypercapnie, als gevolg van hypoventilatie en/of toevoeging van koolzuur aan het ademgasmengsel, hebben invloed op de werking van spierrelaxantia. Wij hebben dit in onderstaand schema samengevat.

relaxans	hypercapnie	hypocapnie	auteur		proef bij:
succinylcholine	versterking	versterking géén invloed	Baraka	1967 ^B	mens
			Payne Hughes	1958 1970	kat
			Hughes	1970	kat
			Baraka	1967 ^B	mens
d-tubocurarine	versterking	vermindering géén invloed	Payne	1958	kat
			Baraka	1964	mens
			Katz	1964	mens
			Coleman Hughes	1967 1970	mens kat
			Katz Hughes	1964 1970	mens kat
		Walts	1967 ^B	mens	
gallamine	vermindering	versterking	Payne Baraka Hughes	1958 1967 ^B 1970	kat mens kat
			Baraka Walts Hughes	1967 ^B 1967 ^B 1970	mens mens kat
alcuronium	géén invloed	géén invloed	Coleman	1967	mens
pancuronium		géén invloed	Dann	1971	mens

De verklaring van het bovenstaande is nog aan discussie onderhevig. De volgende argumenten worden genoemd:

- De binding van niet-depolariserende relaxantia aan plasmaproteïnen is afhankelijk van de pH: er wordt meer gebonden bij een lage pH en minder bij een hoge pH (Goldstein 1949). Dit kan de versterkte werking van gallamine verklaren tijdens hyperventilatie (Walts 1967^B) en de verminderde werking tijdens hypercapnie (Baraka 1967^B).
- Dat d-tubocurarine een tegengesteld effect vertoont (verminderde werking bij een hoge pH) wordt wellicht verklaard door het feit dat de twee phenol-hydroxyl groepen die het curare molecuul bevat bij een stijgende pH verder geïoniseerd worden, waardoor de binding met de negatief geladen cholinergische receptoren moeilijker wordt (Kalow 1954). Ook de ionisatiegraad van de receptoren neemt toe en zo zou een grotere binding aan bijvoorbeeld mucopolysacchariden kunnen ontstaan, waardoor de plasmaconcentratie vermindert. Utting (1963) kon dit bij honden aantonen, Cohen (1965) kon dit niet bevestigen. Baraka (1964) stelt als hypothese dat bij een hoge pH door zwitterion-formatie een grotere celbinding en daardoor een lagere extra-cellulaire concentratie zou optreden. Het is overigens de vraag of met geringe pH veranderingen bovengenoemd mechanisme wel van praktisch belang is (Katz 1963^A).
- Koolzuur zou als een soort fysiologisch anti-acetylcholinesterase en anti-cholinesterase werken daar de optimale werking van deze enzymen bij een hogere pH ligt dan de fysiologische bij de mens. Dit zou dan de remmende werking van koolzuur op gallamine en de versterkende werking op succinylcholine verklaren. Onverklaard blijft dan waarom dit effect niet bij d-tubocurarine optreedt tenzij het onder b genoemde werkingsmechanisme sterker is.

- d. Hypo- en hypercapnie hebben invloed op de neuromusculaire prikkeloverdracht, ook zonder de aanwezigheid van relaxantia. De contractie hoogte van de M. add. poll. bij supramaximale stimulatie van de nervus ulnaris wordt kleiner bij hypercapnie en groter bij hypocapnie (Katz 1964, Katz 1965^A).
- e. Hypo- en hypercapnie beïnvloeden de bloeddruk en hiermee waarschijnlijk de uitscheiding via de nieren.

Verder toekomstig onderzoek zal moeten leren wat de juiste gang van zaken is.

Hyperventilatie verlaagt de pijndrempel (Robinson 1961) en versterkt de werking van thiopentone (Dundee 1952). Mogelijk worden deze bevindingen verklaard door een cerebrale hypoxie die het gevolg kan zijn van een cerebrale vasoconstrictie die door hypocapnie veroorzaakt wordt. Het bestaan van een dergelijke hypoxie is echter nòch door electro-encephalografisch onderzoek, nòch door de "critical flicker fusion test" en nòch door directe cerebrale O₂ metingen onomstotelijk vastgesteld, al moet er wel degelijk rekening mee gehouden worden bij oudere patiënten met een krappe zuurstofvoorraad in het bloed als door de hypocapnie de dissociatie van zuurstof bemoeilijkt kan worden (Keuskamp 1965).

De cardiac output wordt bij sterke hyperventilatie verminderd (Theye 1966, Prys-Roberts 1967) terwijl, eveneens bij sterke hyperventilatie, een geringe stijging van de haematocriet en een daling van het natrium- en kaliumgehalte van het plasma zijn geconstateerd die echter klinisch niet van belang worden geacht (Robinson 1961). Bij deze onderzoeken waren ademminutenvolumina van gemiddeld 13.5 L bij patiënten onder narcose en gemiddeld 30 L bij spontaan ademende proefpersonen meestal regel. Desondanks bleven de vastgestelde veranderingen klein. Bij de normale narcosetechniek dienen deze waarden nimmer bereikt te worden.

Men kan zich de vraag stellen hoe de spontane ademhaling weer op gang komt na hyperventilatie en zo dit niet gebeurt wat de oorzaak is en hoe men die kan ondervangen.

In 1962 toonden Utting en Gray aan dat de ademhaling weer spontaan op gang kan komen ondanks een lage p_A CO₂ en zonder dat de patiënt bij bewustzijn is. Stimulerende prikkels uit de periferie (wondpijn) en prikkeling van trachea en pharynx zouden hiervoor verantwoordelijk zijn, waarbij voorop gesteld moet worden dat er natuurlijk géén farmacologische remming van het ademcentrum mag bestaan. Edelist (1969) kan het optreden van een spontane ademhaling bij een nog lage p_A CO₂ bevestigen doch meent hiervoor een andere verklaring te moeten aanvoeren:

Na langdurige hyperventilatie neemt de bicarbonaat concentratie in de liquor af

1. omdat in het begin de bicarbonaat concentratie van het plasma óók afneemt,
2. omdat een sterke hypocapnie mogelijk een cerebrale hypoxie veroorzaakt waardoor er een ophoping van melkzuur optreedt met als gevolg een metabole acidose,
3. Omdat er een actief transport van bicarbonaat via de bloedliquor-barrière naar het plasma plaatsvindt, ook in een later stadium van de hyperventilatie als de bicarbonaat concentratie van het plasma zich weer herstelt.

Het resultaat is dat de pH van de liquor weer normaal wordt bij een lage cerebrale pCO₂, waardoor het ademcentrum zijn aktiviteit weer herneemt. Toch moet men er op bedacht zijn dat er in de posthyperventilatieperiode een hypoxaemie kan optreden.

Hiervoor kunnen een aantal mechanismen verantwoordelijk zijn. Zo zal bij het beëindigen van een N₂O-O₂ narcose en de daarop volgende luchtademhaling het, nog in het lichaam aanwezige, N₂O sneller naar de alveolaire lucht diffunderen dan de N₂ vanuit de alveolaire lucht naar het bloed waardoor de p_A O₂ gedurende de eerste 10 minuten 5 - 10% kan dalen: de diffusie anoxie (Fink 1955). Hoewel Frumin (1969) bij normale patiënten geen significante daling van de arteriële O₂ verzadiging kon aantonen in de directe posthyperventilatieperiode bleek bij patiënten met ademhalingsstoornissen of bij een verhoogd zuurstofverbruik door rillen wel degelijk een hypoxaemie op te treden, iets wat ook bij patiënten in aansluiting aan een narcose zonder hyperventilatie en met een normale postoperatieve ventilatie is aangetoond (Bay 1968). Van groot belang is ook dat tijdens langdurige hyperventilatie en sterke hypocapnie een groot verlies van CO₂ uit de opslagplaatsen in het lichaam (spierstelsel) optreedt en dat dit verlies in de postoperatieve fase weer aangevuld wordt door middel van een hyperventilatie die gekenmerkt wordt door een normale arteriële koolzuurspanning en een verlaagde arteriële zuurstofspanning (Sullivan 1968; Salvatore 1969). Daarbij ook nog rekening houdende met eventueel optredende veranderingen in de ventilatie-perfusie verhouding, met een eventueel tekort schietende cardiac output, en met eventueel atelectatische longgedeelten ligt het voor de hand dat alle auteurs wijzen op het belang van zuurstoftoediening in de direct-postoperatieve periode: aanvankelijk 100%, later als extra bij de luchtademhaling gedurende minstens één uur.

Om de lage arteriële koolzuurspanning aan het einde van de hyperventilatie te doen stijgen kan een 3-tal methodes gevolgd worden:

- a. het ademminutenvolume kan sterk verminderd worden,
- b. er kan in het gesloten systeem zonder CO₂-absorptie met een kleine verse gasstroom beademd worden,
- c. er kan 5 - 6% CO₂ toegevoegd worden aan het narcose gasmengsel gedurende 5 minuten (Ivanov 1963).

De bezwaren van deze methode zijn:

1. Door de grote dosis niet-depolariserend relaxans is toepassing alléén geschikt bij langdurige operaties.
2. Door deze grote dosis is er de meeste kans op nevenwerkingen.
3. Door deze grote dosis bestaat praktisch altijd de noodzakelijkheid om aan het einde van de operatie het neuromusculaire blok te antagoneeren.
4. De hiervoor benodigde dosis acetylcholinesterase remmer moet groot zijn waardoor ook hier de grootste kans op nevenwerkingen bestaat.
5. Door eventuele cerebrale hypoxie is de methode gecontraïndiceerd bij patiënten in slechte algemene conditie of met circulatiestoornissen.
6. Posthyperventilatie-hypoxie in de postoperatieve fase.
7. Als alléén met lachgas en zuurstof beademd wordt zonder gebruik te maken van inhalatieanesthetica en/of analgetica kan het vóórkomen dat de patiënt een zéér onplezierige herinnering aan de operatie overhoudt.

De voordelen van deze methode zijn:

1. De hoeveelheid inhalatie narcotica en/of analgetica kan zo klein mogelijk gehouden worden of weggelaten waardoor de patiënt aan het eind geheel wakker en coöperatief is.
2. Het operatieterrein is gedurende de gehele operatie verslapt waardoor de operatieve ingreep ongestoord kan verlopen.
3. Mechanische beademing waarborgt een betere ventilatie dan manuele beademing waardoor de kans op hypoxaemie kleiner wordt.
4. De anesthesist is niet gebonden aan de beademingsballon en heeft zijn handen vrij voor andere aandacht vereisende zaken.
5. De patiënt gebruikt tijdens de narcose zijn spieren niet actief en kan zodoende in de post-operatieve fase zijn gehele spierkracht aanwenden.

HOOFDSTUK IV

REDENEN OM NAAR EEN KORTWERKEND, NIET-DEPOLARISEREND, SPIERRELAXANS TE ZOEKEN

"Slechts vernieuwing kan behouden, achter raakt wie stil blijft staan".

- Everhardus Johannes Potgieter -
(1808 - 1875)

Na het voorafgaande zal het duidelijk zijn dat géén van de huidig gangbare spierrelaxantia voldoet aan de eisen die aan een ideaal middel gesteld kunnen worden, namelijk:

1. Korte inwerkingstijd.
De werking moet direct intreden zodra het middel bij de neuromusculaire synaps aankomt: de circulatietijd wordt dan bepalend en zo zal optimale verslapping binnen 60 seconden op kunnen treden.
2. Korte werkingsduur.
De werking moet kort aanhouden en voor iedere volgende dosis behouden blijven, met andere woorden er mag géén tachyphylaxie of cumulatie optreden.
De neuromusculair blokkerende werking mag niet van aard veranderen.
3. Korte hersteltijd.
Het is van groot voordeel als het tijdsverloop tussen volledige spierverslapping en volledig herstel zo kort mogelijk is.
4. Volledige neuromusculaire blokkade.
Het middel moet ook in een dosis die voldoet aan de eerste drie eisen een volledige blokkade veroorzaken opdat intubatie snel en gemakkelijk kan plaatsvinden.
5. Snelle eliminatie of afbraak.
Eliminatie moet zo snel mogelijk geschieden of er moet door redistributie snel een bloedspiegel ontstaan die zó laag is dat neuromusculaire blokkade niet meer optreedt. Afbraak moet snel gebeuren en dan in bestanddelen die op zichzelf géén neuromusculaire blokkade kunnen veroorzaken; het mechanisme van de afbraak mag nimmer falen.
6. Antagoneerbare werking.
Het middel moet antagoneerbaar zijn of onwerkzaam te maken door stoffen die zelf géén ongewenste bijwerking ontvouwen.
7. Specifieke werking bij de neuromusculaire synaps.
Er mag geen werking uitgeoefend worden op andere synapsen, met name niet op die van het autonome zenuwstelsel, waardoor onder andere veranderingen in bloeddruk en polsfrequentie zouden kunnen ontstaan.
8. Géén spierfasciculaties.
Vrijwel zeker veroorzaken spierfasciculaties bij sommige patiënten spierpijnen na de narcose.
9. Géén nevenwerkingen.
 - 9.1. Er mag géén histamine worden vrijgemaakt waardoor hypotensie, bronchospasme, oedemen en urticaria kunnen optreden.
 - 9.2. Er mogen in het bloed géén veranderingen in de electrolytenbalans optreden.
 - 9.3. Er mag géén invloed op de bloedstolling zijn.
 - 9.4. Er mag géén invloed op lever- en nierfunctie zijn.
 - 9.5. De oogboldruk mag niet veranderen.
 - 9.6. Er mag géén hormonale werking optreden bij, van steroïden afgeleide, relaxantia.
10. Géén passage door de placenta.

Het is de vraag of er ooit een spierrelaxans gevonden zal worden dat geheel aan bovenstaande eisen kan voldoen. Het is echter duidelijk dat er voortdurend naar gezocht zal moeten worden. Het zal een middel in de groep van de niet-depolariserende stoffen moeten zijn om de volgende redenen:

1. géén fasciculaties bij inwerking.
2. antagoneerbaar met acetylcholinesterase remmers.
3. géén verandering in het karakter van het blok.

Getracht zal moeten worden een dergelijke stof te vinden met een zo kort mogelijke werkingsduur om aan de eerste drie eisen te voldoen.

Churchill-Davidson (1960 B) zegt dan ook, sprekend over succinylcholine chloride en de nevenwerkingen daarvan, : "Despite these facts, suxamethonium still enjoys widespread popularity which is likely, however, to be lost as soon as an effective short-acting non-depolarizing drug is discovered", een mening die door Karis (1971) in zijn artikel over de "Evaluation of new neuromuscular blocking agents" onderschreven wordt.

HOOFDSTUK V

DE WERKING VAN STERCURONIUM BIJ PROEFDIEREN

"Medelijden met dieren vormt een zo onmisbaar onderdeel voor een goed karakter, dat men rustig kan beweren dat wreedheid jegens dieren enkel bij slechte mensen is aan te treffen".

- Arthur Schopenhauer -
(1788 - 1860)

Conessine, gewonnen uit de bast van *Holarrhena antidysenterica*, een struik in India en Centraal Afrika, bezit in hoge doseringen een spierverslappende werking. De aanwezigheid van 2 N-atomen in de steroid-structuur op ongeveer gelijke afstand als in d-tubocurarine maakte het waarschijnlijk dat mono- of biskwaternisering van de stof potente spierrelaxantia zou kunnen opleveren. Op het farmacologisch laboratorium van Gist-Brocades N.V. te Delft werden 20 nieuw-gesynthetiseerde conessinderivaten op hun spierrelaxerende eigenschappen onderzocht. De stoffen waren gecodeerd met een Myc-nummer.

Voor uitgebreide bespreking van deze farmacologische onderzoeken, mag verwezen worden naar het proefschrift van Wieriks (1972), voor dit proefschrift laten we, in overleg met hem, een overzicht volgen van de belangrijkste punten uit zijn samenvatting.

Voor primaire screening werd gebruik gemaakt van het indirect geprikkelde N.peroneus-M.tibialis-preparaat van kat en hond in vivo. Er werd gewerkt met enkelvoudige, supramaximale, recht-hoekige prikkels met een duur van 0,4 seconde en een frekwentie van 4 per minuut. Naast de, op het ontdekken van ongewenste bijwerkingen gerichte, registratie van bloeddruk, hartfrequentie en electrocardiogram, werden als parameters gehanteerd de latente tijd (TL_{90}), gedefinieerd als het tijdsverloop tussen het moment van intraveneus spuiten van een dosis, die 90% relaxatie teweeg brengt (RD_{90}) en het moment waarop juist een maximale relaxatie is bereikt; voorts de T_{50} , dit is het tijdsverloop tussen het moment van injectie en het moment, waarop 50% van het maximaal bereikte effect weer is verdwenen. Dit is uiteraard mede afhankelijk van de toegepaste dosering. Daarom werden dosis- T_{50} -relaties vastgesteld. Tenslotte werd een onderzoek ingesteld naar het verband TL_{90} - T_{50} , waarbij werd verondersteld, dat een stof met korte TL_{90} en een korte T_{50} evenals succinylcholine kans zou maken bruikbaar te zijn in de kliniek.

Als selectiecriteria werden gehanteerd:

1. korte latente tijd (TL_{90}).
2. kleine T_{50} tot zo hoog mogelijke, ook supramaximale, doseringen.
3. afwezige of onbetekenende veranderingen in bloeddruk, hartfrequentie en electrocardiogram in een zo groot mogelijk dosisgebied.
4. antagoniseerbaarheid met specifieke antagonisten, in casu acetylcholinesterase-remmers.

Nadat deze parameters in de beschreven proefopstellingen waren bepaald voor de referentiestoffen alcuronium, gallamine, d-tubocurarine, pancuronium en succinylcholine, werden de Myc-stoffen op dezelfde wijze onderzocht.

Evenals voor de referentiestoffen bleek er voor de Myc-stoffen zowel bij honden als bij katten een positieve correlatie te bestaan tussen de duur van de TL_{90} en de duur van de T_{50} . Uit de groep van de kortstwerkenden met een over een groot dosisbereik vlakke dosis- T_{50} -curve, zowel bij de hond als bij de kat, werd Myc 1080 uitgekozen op grond van zijn haemodynamisch gunstige eigenschappen: bloeddruk- en frequentieafwijkingen van betekenis werden pas gezien boven doseringen van $5 \times RD_{90}$.

Om Myc 1080 verder te evalueren werden allereerst de, in de primaire screening gevonden waarden in verscheidene proeven nauwkeuriger vastgesteld. De RD_{90} bij hond en kat bleken ongeveer gelijk, respectievelijk 0,42 en 0,46 mg/kg; de bijbehorende T_{50} bedroeg 6 minuten en de TL_{90} 1,25 - 1,5 minuut. Bij supramaximale doseringen werd 100% relaxatie reeds bereikt binnen 30 seconden. Bij ongeveer $3 \times RD_{90}$ werd een T_{50} verkregen van 15 minuten. De stof is dus kortwerkend en kan zich, ook in het supramaximale dosisgebied, meten met succinylcholine. Uit de primaire screening was reeds het vermoeden gerezen, dat de stof behoort tot de groep van de competitief werkende niet-depolariserende eindplaatremmers. Stoffen, die tot dit type eindplaatremmers behoren, onderscheiden zich van de andere bekende typen door de volgende experimentele kenmerken: ze veroorzaken een slappe verlamming zonder fasciculaties bij zoogdier-, kikker- en vogelspieren, die te antagoniseren is door acetylcholinesterase-remmers en door depolariserende stoffen zoals succinylcholine. Het tijdsverloop tussen moment van injectie en inzettende verlamming is kort, terwijl de acetylcholinesterase-remmende werking zwak is.

Zowel in vivo (N.peroneus-M.tibialis kat en hond) als in vitro (M.semispinalis kuiken, M.rectus abdominis kikker) bleek Myc 1080 zich geheel te gedragen volgens de kenmerken van een niet-depolariserend spierrelaxans. De acetylcholinesterase-remmende werking werd in vitro gemeten en bleek ongeveer 600 maal zo zwak te zijn als die van neostigmine en 8 maal zo sterk als die van d-tubocurarine. Berekening leerde, dat de acetylcholinesterase-remmende werking aanzienlijk begint te worden, bij 3 mg/kg, dit is $6 \times RD_{90}$. Hieruit volgt, dat de remming van de neuromusculaire overdracht niet primair veroorzaakt wordt door de acetylcholinesterase-remmende werking van Myc 1080, hetgeen in overeenstemming is met de andere genoemde bevindingen.

Er zijn aanwijzingen, dat in vivo de marge tussen ganglion-blokkerende en acetylcholinesterase-remmende, dus ganglion-stimulerende werking klein is, zodat bij hogere doseringen zeker met een dualistische werking op het ganglion gerekend moet worden.

Er werd een onderzoek verricht naar een aantal bijwerkingen.

Bij proefdieren kon geen histaminevrijmaking worden aangetoond. In vivo werd bij de kat met praeganglionaire prikkeling van de membrana nictitans en indirecte prikkeling van de M. tibialis een verhouding tussen de doses met een ganglionblokkerende- en een eindplaatremmende werking van 5:1 gevonden. Dit laatste komt overeen met de verhouding tussen de dosis, waarbij juist haemodynamische effecten van betekenis beginnen op te treden, en de RD₉₀. De anti-muscarinewerking van Myc 1080 begint ongeveer bij dezelfde dosis op te treden als de eindplaatremmende. De kans op cumulatie is klein, omdat geen stijging werd gevonden van de T₅₀ bij vele malen herhaalde toediening van de RD₉₀ (= 0.5 mg/kg) bij de hond met een interval van 15 minuten. Myc 1080 bleek niet of nauwelijks de placenta te passeren, zoals sectio caesarea na 5 mg/kg bij rat en hond leerde. De jongen kwamen allen goed ademend en bewegend ter wereld.

Toxiciteitsonderzoekingen bij honden en ratten leverden geen aanwijzingen voor een toxische invloed van stercuronium op.

Hormonoïde bijwerkingen konden niet worden vastgesteld.

De volgende onderzoekingen werden verricht na toediening van met C₁₄ gemerkt Myc 1080.

Het bloedspiegelverloop en eliminatie via de ademhaling (meting C¹⁴O₂), via urine en faeces werden bestudeerd bij ratten met en zonder afgebonden galgangen, met galfistel of afgebonden nierarteriën. Hieruit bleek het volgende excretiepatroon gemeten over 10 dagen:

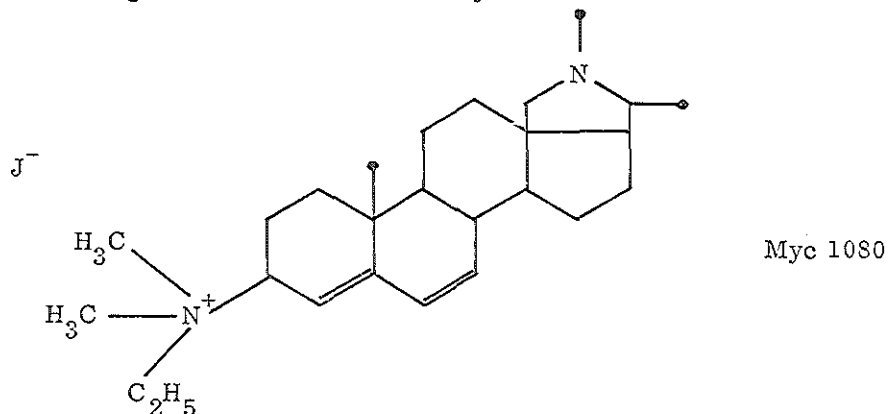
uitademingslucht	0%
urine	25%
via gal in faeces	55%
diffusie naar maagdarmkanaal	10%
	<hr/> 90%

De bloedspiegel vertoont een kortdurende piek, gevolgd door een langzame daling.

Er zijn geen duidelijke tekenen van omzetting van de stof gevonden. De stof verschijnt snel in urine en gal, maar toch kan de eliminatie niet de oorzaak zijn van de korte werkingsduur; serumbinding evenmin, omdat in een dialyse-experiment bleek, dat bij fysiologische pH slechts 2% van de stof zich bindt aan serumeiwitten.

Uit autoradiografische onderzoekingen bij de rat bleek, dat Myc 1080 na intraveneuze injectie zich verdeelt over de extracellulaire ruimte met een duidelijke affiniteit tot bind- en steunweefsel. Daarna volgt een snelle redistributie, waarbij de stof zich ophoopt in lever en nier. Deze organen scheiden de stof geleidelijk uit, via de urine met een T_{1/2} = 108 uur en via de gal met een T_{1/2} = 71 uur. De redistributie verloopt zó snel, dat hiermee de korte werkingsduur van Myc 1080 volledig kan worden verklaard.

Uit autoradiografische onderzoekingen bij de zwangere rat op verschillende tijdstippen van de zwangerschap bleek, dat in een vroeg stadium der placentatie (7 dagen post coitum) Myc 1080 in de vrucht doordringt. Het was niet uit te maken, of de radioactiviteit was opgehoopt in de placenta, dan wel in het foetus, dan wel in beide. In latere stadia van de zwangerschap (13 en 20 dagen post coitum) vormt de placenta een vrijwel onoverkomelijke barrière voor de stof. Enkele proefjes met katten en honden gaven een eliminatiepatroon te zien, dat grote overeenstemming vertoonde met dat bij ratten. Bij de hond en de kat en in vitro met het N.phrenicus-diafragma-preparaat van de rat werd een aantal oriënterende interactieproeven verricht met de volgende stoffen: succinylcholine, atropine, ether, lachgas, halothaan, morfine, meperidine, chlorpromazine, promethazine, diazepam, chlordiazepoxide, hexamethonium en streptomycine. Hieruit kon worden afgeleid, dat relaxatie en werkingsduur van Myc 1080 in dezelfde zin werden beïnvloed als bekend is van andere relaxantia zoals d-tubocurarine en gallamine. Als "generic name" werd aan Myc 1080 de naam "stercuronium" verleend.



HOOFDSTUK VI

RELAXOMETRIE

"De mens die wil waarnemen en de dingen alleen van buiten ziet, ziet niets".

- Marcel Proust -
(1871 - 1922)

Als men in de literatuur leest dat de "relaxatieduur" of de "werkingsduur" van een bepaald relaxans x minuten bedraagt laat de auteur veelal in het midden wat hij er onder verstaat en hoe hij deze tijdsduur bepaald heeft. Nòch de mate van blokkade van de neuromusculaire synaps, nòch de manier waarop deze gemeten is wordt vermeld en toch zijn dat juist gegevens waarover informatie nodig is wanneer de werking van een nieuw spierrelaxans wordt beschreven. Soms wordt vermeld dat de relaxatie "klinisch beoordeeld" werd en desondanks de duur op de minuut af nauwkeurig opgegeven.

Dit is een schijnbare nauwkeurigheid: de individuele beoordeling door de chirurg of anesthesist en de toegepaste narcosetechniek zijn slechts twee voorbeelden van variabelen die de uitkomst kunnen beïnvloeden. Van eenzelfde relaxans worden in de literatuur dan ook veruitlopende "relaxatietijden" opgegeven.

Het zal duidelijk zijn dat gezocht is naar methodieken die het verloop van de relaxatie bij de mens kwantitatief en kwalitatief bepalen, te meer daar resultaten verkregen bij proefdieren dikwijls niet zonder meer vergelijkbaar bleken te zijn met die bij de mens.

Hierna volgt een overzicht van de verschillende manieren waarop relaxatie bij de mens bestudeerd kan worden. In navolging van Kronschwitz (1967) vatten wij het geheel samen onder de naam "relaxometrie".

1. Bij proefpersonen zonder anesthesie.

1.1. Bepaling van de knijpkracht met behulp van een ergometer vóór en ná toediening van een relaxans.

1.2. Bepaling van de vitale longcapaciteit vóór en ná toediening van een relaxans met behulp van een spirograaf.

1.3. Electro-oculografie.

Horizontale oogbolbewegingen, bij het volgen van een horizontaal heen en weer bewegend lichtpunt, veroorzaken potentiaalverschillen in de directe omgeving van de oogbol.

Registratie van deze potentiaalverschillen levert een electro-oculogram op. Toediening van een relaxans vermindert duidelijk de oogbewegingen en derhalve de potentiaalverschillen. Wij vermelden volledigheidshalve deze methode die naar wij menen alléén is toegepast door Kronschwitz (1967).

1.4. Meting van de spiercontractie na toediening van een relaxans door middel van indirecte elektrische stimulatie van een perifere motorische zenuw met sub-maximale elektrische prikkels (Mapleson 1955).

Alle proeven met proefpersonen hebben de volgende bezwaren:

a. men is afhankelijk van de coöperatie van de proefpersoon.

b. het bewust ondergaan van de proefneming kan het resultaat beïnvloeden: zo heeft bijvoorbeeld een verhoogde adrenaline productie invloed op het neuromusculaire blok (Paton 1950).

c. men kan slechts kleine hoeveelheden relaxans toedienen om geen ademhalingsmoeilijkheden te veroorzaken.

Resultaten van deze proeven laten dan ook niet zondermeer conclusies betreffende klinisch gebruik toe.

2. Bij patiënten tijdens narcose.

2.1. Bepaling van het ademvolume of het ademminutenvolume na toediening van een relaxans met behulp van een respirometer (Thesleff 1952). Deze methode moet als onbetrouwbaar worden beschouwd daar de respiratie geregeld wordt via het ademcentrum dat beïnvloed kan worden door de aard en de diepte van de anesthesie, hypoxaemie, hypo- of hypercapnie en pijnprikkels (Katz 1963^A)

2.2. Electromyografie.

Zoals reeds in hoofdstuk I.1 beschreven is, vertakt het axon van een motorische voorhoorncel zich aan het eind en bereikt zodoende een aantal spiervezels. Het geheel van zenuw- en spiervezels heet een "motorische eenheid". Alle spiervezels van een motorische eenheid contraheren altijd tegelijk en de actiepotentiaal ervan is de som van de actiepotentialen van de ertoe behorende spiervezels. Bij een spiercontractie van geringe kracht zijn slechts een klein aantal motorische eenheden betrokken die asynchroon contraheren. Naarmate de frekwentie en synchronisatie van zenuwimpulsen toeneemt zal het aantal motorische eenheden dat aan een contractie deelneemt groter worden en wordt de kracht van de contractie groter.

De actiepotentialen van een spiergroep, een enkele spier of een aantal motorische eenheden van een spier kan gemeten worden met behulp van respectievelijk twee oppervlakteplaat-electroden, twee dicht op elkaar intramusculair gestoken naaldelectroden of één intramusculair gestoken co-axiale naaldelectrode. De gemeten potentiaal kan versterkt, geïntegreerd en geregistreerd worden. Men verkrijgt zo, een geïntegreerd electromyogram (I.E.M.G.). Het I.E.M.G. is klinisch geregistreerd om tijdens een operatie de relaxatie van de voorste buikwandspieren te bestuderen (Fink 1960 en 1961; Katz 1965^A).

Dit is een voor de hand liggend onderzoek als men bedenkt dat het vooral de spanning van deze spieren is die bepalend is voor het gemak waarmee de chirurg zijn werk kan doen: reden waarom ook het chirurgisch vakjargon indertijd verrijkt is met uitdrukkingen als "de patiënt spant", "de patiënt perst" of "de patiënt is niet slap".

Het I.E.M.G. van de voorste buikwandspieren kan ons aldus informeren over de spontane activiteit die daar optreedt en de beïnvloeding daarvan door de diverse, tijdens de narcose toegediende medicamenten, de beademing of de toegepaste spierrelaxantia. Hoewel het abdominale I.E.M.G. een goede graadmeter zou zijn voor de abdominale relaxatie stuit toepassing voor klinisch gebruik op praktische moeilijkheden (bijvoorbeeld de bevestiging van de electrodes dicht bij het operatieterrein).

2.3. Bepaling van de contractiekracht bij indirecte supramaximale elektrische prikkeling van een perifere motorische zenuw.

Om dit onderzoek te kunnen doen is een stimulator nodig die volgens Ross (1970) aan de volgende eisen moet voldoen:

- a. er moeten rechthoekige prikkels afgegeven worden.
- b. de enkelvoudige prikkel moet kort zijn (< 0.3 msec).
- c. de sterkte van de prikkel moet regelbaar zijn om desgewenst een supramaximale prikkel te leveren.

We zouden daar aan toe willen voegen:

- d. de prikkels moeten naar keuze enkelvoudig of faradisch gegeven kunnen worden.
- e. de frekwentie van de faradische prikkels moet regelbaar zijn en constant blijven.

Tot voor een aantal jaren was de geschikte apparatuur door zijn omvang nauwelijks klinisch bruikbaar voor toepassing op grote schaal. Hoewel reeds een klein apparaat beschreven was in 1963 (Cohen), gaf Churchill-Davidson (1965^B) een stoot in de goede richting door zijn publicaties over een getransistoriseerde stimulator, evenals Katz (1965^B) die de "Block Aid Monitor" beschreef. Beide toestellen worden door batterijen gevoed. Jammer genoeg blijkt de frekwentie tijdens faradische prikkeling bij de Block Aid Monitor toe te nemen naarmate de batterijen uitgeput raken, waardoor onjuiste conclusies over de neuromusculaire blokkade getrokken kunnen worden (Heisterkamp 1968).

Bij de door ons gebruikte "Isleworth Nerve Stimulator" was de frekwentie constant 45 Hz, niet regelbaar en de duur van de prikkel was 0.4 msec hetgeen, gelet op de duur van de absoluut refractaire periode van de zenuw acceptabel is.

Prikkeling geschiedt het meest betrouwbaar met behulp van 2 intracutane electrodes, de één in het verloop van de zenuw, de ander op een afstand hiervan van 1 - 2 cm.

Een essentieel verschil van een elektrische prikkeling en een willekeurige contractie is dat bij een supramaximale prikkel alle motorische eenheden ongeveer synchroon contracteren.

Om nu het effect van toegediende relaxantia te meten of te observeren met behulp van perifere elektrische prikkeling kan men een aantal methodes volgen:

- 2.3.1. Men kan een I.E.M.G. maken van de gestimuleerde spier (Churchill-Davidson 1952, 1959 en Kovanev 1964). Katz(1965^A) en Botelho (1955) vinden deze methode in vergelijking met de hierna te bespreken mechanische metingen minder betrouwbaar, minder bruikbaar en duurder.
- 2.3.2. Men kan de kracht waarmee de spier zich samentrekt registreren. Dit kan op drie manieren gebeuren:
 - a. Isotonisch : hierbij kan de spier zich bij een constante belasting vrij verkorten. Deze situatie komt in vivo niet voor en is in een meetopstelling alleen te verwezenlijken als de insertie van de pees wordt losgemaakt.
 - b. Isometrisch: hierbij kan de spier zich niet verkorten daar de afstand tussen de bevestigingspunten aan het meettoestel constant blijft. De kracht tussen de twee meetpunten neemt toe en wordt gemeten en geregistreerd.
 - c. Auxotonisch: hierbij kan de spier zich wel verkorten maar met een stijgende belasting.

Voorbeelden van een auxotonische meting zijn:

Stimulatie van de N. medianus aan de pols en registratie van de contractie van de duim op een kymograaf (Mapleson 1955);
stimulatie van de N. ulnaris aan de elleboog en registratie van de contractie van de pink op een kymograaf (Thesleff 1952, Brown 1955)
stimulatie van de N. medianus of N. ulnaris en registratie van de contractie van de hand met behulp van een drukballon waarvan de compressie op een manometer wordt afgelezen (Nemazie 1967) of met behulp van een injectiespuit die tegen de weerstand van een manometer in wordt "leeg" gedrukt (Brunner 1969), of met behulp van verplaatsingsstransducers (Walts 1968^B, Ali 1970^A, Crul 1970^B);

stimulatie van de N. radialis aan de bovenarm en registratie van de volume-toename bij contractie van de onderarmspiers met behulp van een bloeddrukmetermanchet en een drukopnemer: "Infraton" (Bark 1962, Passon 1962, Kronschwitz 1967, 1968);

stimulatie van intramusculaire zenuwen en registratie van de intramusculaire druktoename met behulp van een intramusculair gestoken holle naald (Kaufman 1970).

- 2.3.3. Men kan de contractie die bij de indirecte prikkeling optreedt visueel beoordelen. Doordat de spier zich hierbij vrij kan verkorten en de last vrijwel gelijkblijvend is, benadert dit een isotonische contractie of als men in de weerstand van opponerende spieren en van gewrichten een stijgende belasting wil zien een auxotonische contractie. Voorbeelden zijn:

Stimulatie van de N. facialis en beoordeling van de contractie van de M. orbicularis oculi;

stimulatie van de N. tibialis posterior en beoordeling van de contractie van de mediale flexoren van de voet;

stimulatie van de N. ulnaris en beoordeling van de contractie van de pink (de Jong 1966^B, Churchill Davidson 1960^B, 1965^B).

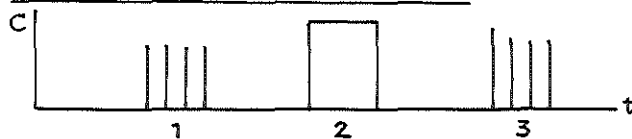
Bij deze visuele beoordeling wordt dus wel een verkorting waargenomen maar er is geen informatie over de kracht waarmee de spier zich verkort, verkorting kan optimaal lijken zonder dat de spierkracht zich geheel hersteld heeft.

3. Relaxometrie gaat verder dan alleen het aantonen van een blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht: door de elektrische prikkels op een bepaalde manier aan een dwarsgestreepte spier toe te dienen kan ook gedifferentieerd worden tussen een niet-depolariserend blok, een depolariserend- of fase I blok en een desensitisatie- of fase II blok.

De stimulatie gebeurt daarbij op de volgende manier: eerst een periode met enkelvoudige prikkels (frequentie 0.1 - 0.3 Hz), daarna een periode met faradische prikkels (frequentie 50 Hz), tenslotte wederom een periode met enkelvoudige prikkels. De sterkte van de prikkels dient hierbij supra-maximaal te zijn. Churchill Davidson (1965^B) noemt deze volgorde "slow-quick-quick-slow".

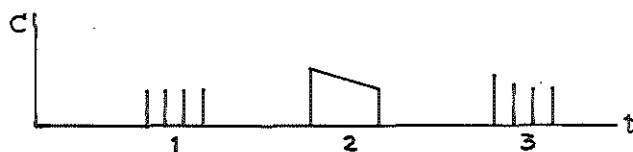
Als men nu de hoogte van spiercontracties (C), die hierbij optreden, uitzet tegen de tijd (t), kan het resultaat volgens een "geïdealiseerde grafiek" (Gissen 1969) worden weergegeven.

3.1. Een normale, niet-verlamde spier.



- 3.1.1. Enkelvoudige prikkels veroorzaken telkens een contractie van gelijke kracht.
 3.1.2. Faradische prikkels veroorzaken een tetanische contractie met een grotere kracht dan bij enkelvoudige prikkels.
 3.1.3. Enkelvoudige prikkels ná faradische prikkels veroorzaken aanvankelijk een grotere contractie dan bij enkelvoudige prikkels vóór faradische prikkels: "post-tetanische facilitatie".

3.2. Een, door een niet-depolariserend relaxans, gedeeltelijk verlamde spier.



- 3.2.1. Enkelvoudige prikkels veroorzaken telkens een contractie van gelijke kracht die echter kleiner is dan die van een niet-verlamde spier.
 3.2.2. Faradische prikkels veroorzaken een tetanische contractie, aanvankelijk met een grotere kracht dan bij enkelvoudige prikkels, daarna in kracht afnemend: "fade".
 3.2.3. Enkelvoudige prikkels ná faradische prikkels veroorzaken post-tetanische facilitatie.

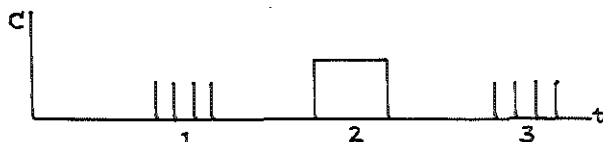
Hierbij kan het volgende worden opgemerkt:

- ad 3.2.1. De contractie als gevolg van een enkelvoudige prikkel zal pas in kracht af gaan nemen als het grootste deel (>75 - 80%) van de acetylcholine-receptoren bezet zijn door het niet-depolariserende relaxans (Waud 1971).
 ad 3.2.2. Het aantonen van "fade" is afhankelijk van het percentage blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht, de frequentie en de duur van de faradische prikkels. Zo bleek het bij patiënten, waar de contractiehoogte tot 35% van de uitgangswaarde was verminderd, in 63% van de gevallen onmogelijk een "fade" aan te tonen met een faradische prikkeling van 30 Hz gedurende 3 seconden (Heisterkamp 1969).

Evenzo bleek bij patiënten, waar enkelvoudige prikkels géén blokkade meer konden aantonen, toch een "fade" op te treden als de frekwentie van de faradische prikkels verhoogd werd tot 50, 100 of 200 Hz (Gissen 1969).

Treintjes van 4 prikkels met een frekwentie van 2-2.4 Hz toegediend met een interval van 10 seconden blijken eveneens een "fade" aan te kunnen tonen en de verhouding tussen de contractiehoogten na de vierde en de eerste prikkel is een maat voor de relaxatie (Ali 1970^B, 1971^A, 1971^B).

3.3. Een, door een depolariserend relaxans, gedeeltelijk verlamde spier.



Zoals reeds in hoofdstuk I-II.1.4. (accommodatie en desensitisatie) en in hoofdstuk II-1.1. (succinylcholine) behandeld werd verloopt de neuromusculaire blokkade na toediening van een depolariserend relaxans in twee fasen:

3.3.1. Het fase I blok met de volgende kenmerken:

- 3.3.1.1. Enkelvoudige prikkels veroorzaken telkens een contractie van gelijke kracht die echter kleiner is dan die van een niet verlamde spier.
- 3.3.1.2. Faradische prikkels veroorzaken een tetanische contractie met een grotere kracht dan bij enkelvoudige prikkels.
- 3.3.1.3. Enkelvoudige prikkels ná faradische prikkels tonen géén post-tetanische facilitatie.

3.3.2. Het fase II blok of desensitisatie blok met dezelfde kenmerken als een niet-depolariserend blok (3.2.).

Uit het voorafgaande mag blijken dat relaxometrie een waardevolle aanwinst gebleken is om tijdens de narcose de toepassing van spierrelaxantia te controleren.

Op de juiste wijze toegepast heeft relaxometrie de volgende voordelen:

- a. de hoeveelheid relaxans kan zo gedoseerd worden dat de bereikte relaxatie voldoende is om het chirurgisch ingrijpen te vergemakkelijken. De Jong (1966^A-1966^B) toonde aan dat de relaxatie van de buikspieren meestal voldoende is bij een neuromusculaire blokkade van 75% of meer.
- b. er kan vastgesteld worden of de klacht dat de patiënt "perst" inderdaad berust op onvoldoende relaxatie of dat dit bijvoorbeeld het gevolg is van uitgezette darmlijnen.
- c. als boven beschreven (3.3.) kan vastgesteld worden of langdurige toepassing van succinylcholine aanleiding gegeven heeft tot het optreden van een desensitisatie-blok.
- d. het antagoneren, aan het eind van de narcose, met acetylcholinesterase-remmers in een zo klein mogelijke dosis, kan op de voet gevolgd worden en met name het optreden van "fade" bij faradische prikkeling na toediening van niet-depolariserende middelen is een goede maatstaf voor het herstel van de prikkeloverdracht. Voor een uitvoerige beschrijving van relaxometrie als "patiënt monitoring" mag verwezen worden naar Katz (1970).

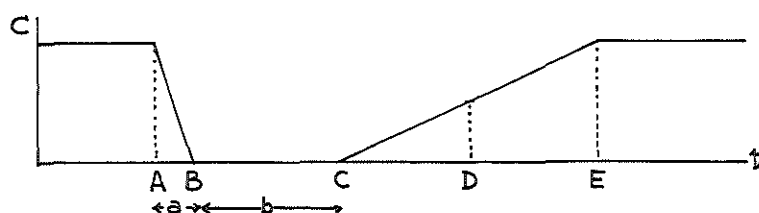
Terugkerend naar het uitgangspunt blijkt nog steeds de vraag onbeantwoord wat men moet verstaan onder "relaxatie-duur".

Hierover bestaat in de literatuur géén eenstemmigheid.

Toch is het noodzakelijk te definiëren wat men onder "relaxatieduur" verstaat.

Afgeleid van de vermindering van knijpkracht en/of vitale capaciteit kan men de relaxatieduur definiëren als "het tijdsverloop gedurende welke knijpkracht en/of vitale capaciteit meer dan 25% verminderd zijn ten opzichte van de uitgangswaarden" (Unna 1950, Foldes 1961).

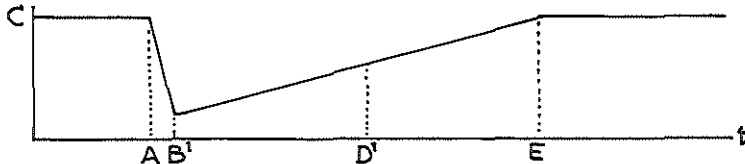
Ook aan de hand van vermindering van de contractiehoogte bij indirecte zenuwstimulatie kan de relaxatieduur bepaald worden. Wat er met de contractiehoogte gebeurt na toediening van een dosis spierrelaxans die groot genoeg is om gedurende enige tijd 100% neuromusculaire blokkade te veroorzaken, wordt in onderstaande figuur grafisch voorgesteld:



- A = tijdstip van toediening relaxans: neuromusculaire blokkade 0%.
- B = tijdstip waarop géén contracties meer optreden = neuromusculaire blokkade 100%.
- C = tijdstip waarop voor het eerst weer contracties optreden.
- D = tijdstip waarop 50% van de uitgangshoogte weer bereikt is.
- E = tijdstip waarop de uitgangshoogte weer bereikt is.
- a = tijdsverloop tussen tijdstip van toediening en tijdstip waarop grootste effect van de toegedien-
de dosis bereikt wordt = inwerkingstijd.
- b = tijdsverloop waarin 100% neuromusculaire blokkade bestaat.

Passon (1962) en Kronschwitz (1968) verstaan onder "relaxatie-duur" het tijdsverloop b.
Hierbij is dus de duur van de relaxatie gekoppeld aan de mate van de verkregen blokkade.

Als we grafisch weergeven wat er gebeurt na toediening van een dosis die níét groot genoeg is om 100% neuromusculaire blokkade te veroorzaken krijgen we het volgende:



- A = tijdstip van toediening: neuromusculaire blokkade 0%.
- B¹ = tijdstip waarop relaxatie het grootst is.
- D¹ = tijdstip waarop de ingetreden blokkade zich weer voor 50% hersteld heeft.
- E = tijdstip waarop de uitgangshoogte weer bereikt is.

We zullen voor ons eigen onderzoek onder "relaxatie-duur" verstaan: "de tijd die verloopt tussen het moment van toediening en het moment waarop de ingetreden blokkade zich voor 50% respectievelijk 99% heeft hersteld, de T⁵⁰ respectievelijk T⁹⁹ ofwel het tijdsverloop A - D respectievelijk A - E". Bij opgave van een T⁵⁰ of T⁹⁹ kan desgewenst tevens worden vermeld voor welk percentage neuromusculaire blokkade dit geldt; met andere woorden mate en duur van de relaxatie kunnen worden gekoppeld. We achten de T⁵⁰ het meest betrouwbaar.

Bij het onderzoek voor dit proefschrift werd, zoals verder zal blijken, de N. ulnaris indirect geprikkeld met supramaximale faradische prikkels, met een tijdsduur van 0.4 msec en een frekwentie van 45 Hz, en de contractie van de pink visueel beoordeeld.

Deze vorm van onderzoek werd om de volgende redenen gekozen:

- a. Het gebruik van meetapparatuur vereist omslachtige en tijdrovende handelingen alvorens een betrouwbare meting verricht kan worden. Dit maakt klinische toepassing op grote schaal op praktische gronden moeilijk.
- b. Katz (1965^A) stelt dat na enige ervaring visueel een onderscheid mogelijk is in 100%, 75%, 25% of 0% blokkade en dat deze waarnemingen overeenkomen met de gelijktijdig electromyografisch geregistreerde blokkade.
- c. Churchill-Davidson (1960^B-1965^A) stelt eveneens dat visueel "the precise amount of neuromuscular block that is present" kan worden vastgesteld.
- d. De visuele beoordeling van de contractie van de vingerspieren kan voldoende informatie verschaffen omdat deze spieren "gevoeliger" voor relaxantia zijn dan de ademhalingsspieren en het diafragma en daardoor eerder verslappen en langer verslapt blijven (Crul 1970^B). Wordt bij faradische prikkeling een tetanische contractie van de handspieren waargenomen zonder "fade" dan mag hieruit niet afgeleid worden, dat de neuromusculaire blokkade geheel is opgeheven maar wel dat voor ademhalingsmoeilijkheden als gevolg van de toegepaste relaxantia niet gevreesd hoeft te worden (Walts 1970).
- e. Voor visuele beoordeling is slechts een goede zenuwstimulator benodigd en behoeft men slechts twee intracutane naaldelectrodes te bevestigen aan de normaal gefixeerde arm. Zonodig kan zelfs gestimuleerd worden via uitwendige huidelectroden en geleidende pasta.

HOOFDSTUK VII

VRAAGSTELLING, PROEFOPSTELLING EN NARCOSE TECHNIEK BIJ HET KLINISCH ONDERZOEK

"Bezigheid is de arts der natuur en de grondslag van het geluk der mensen".

- Claudius Galenus -
(130 - 201)

I VRAAGSTELLING.

Het doel van het klinisch onderzoek met stercuronium was op de volgende vragen een antwoord te verkrijgen:

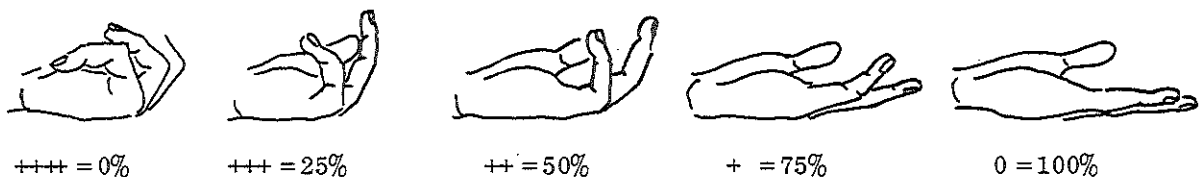
- 1.1. Hoe is het verband tussen de dosis en de mate en duur van de hierdoor veroorzaakte neuromusculaire blokkade.
- 1.2. Wat is de grootte van de dosis die nodig is om de, door de begindosis verkregen, blokkade te handhaven of te herstellen en wat is de werkingsduur van deze dosis. Bestaat er tachyphylaxie of cumulatie.
- 1.3. Hoeveel tijd verloopt er tussen het moment van intraveneuze toediening en het moment waarop het maximale effect optreedt: de inwerkingstijd.
- 1.4. Is het mogelijk de patiënt met behulp van stercuronium te intuberen.
- 1.5. Is het mogelijk de neuromusculaire blokkade op te heffen met neostigmine.
- 1.6. Wat is de invloed op:
 - 1.6.1. de bloeddruk
 - 1.6.2. de hartfrequentie
 - 1.6.3. het electrocardiogram
- 1.7. Zijn er synergistische- of antagonistische werkingen van andere, tijdens of vóór de narcose gebruikte, medicamenten.
- 1.8. Treden er bijwerkingen op.
- 1.9. Kan stercuronium toegepast worden bij de sectio caesarea.
- 1.10. Wordt de werkingsduur beïnvloed door:
 - 1.10.1. het geslacht
 - 1.10.2. het lichaamsgewicht
 - 1.10.3. de leeftijd
- 1.11. Hoe is de werkingsduur vergeleken met die van alcuronium.

II PROEFOPSTELLING.

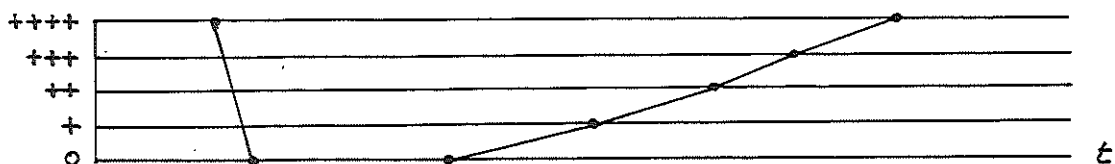
Uitgaande van de vraagstelling werd van de volgende proefopstelling gebruik gemaakt:

- Ad 1.1. Om mate en duur van het neuromusculaire blok te kunnen vaststellen werd gebruik gemaakt van elektrische indirecte perifere zenuwstimulatie van de N. ulnaris aan de pols, als beschreven in hoofdstuk VI.

Direct na inleiding van de narcose, doch vóór toediening van het relaxans, werd door faradische prikkeling van de N. ulnaris de mate van flexie van de pink visueel beoordeeld. Deze flexie, bij 0% neuromusculaire blokkade, werd op het protocol weergegeven als ++++. Ná toediening van het relaxans werd met korte tussenpozen (15 - 25 sec) geprikkeld om de mate van relaxatie, die door het toegediende relaxans veroorzaakt werd, vast te stellen. Uitgaande van de contractiegrootte die verkregen werd zonder neuromusculaire blokkade werd de intredende blokkade vergeleken met de afnemende contractie van de pink en genoteerd als +++, ++ en + ofwel respectievelijk 25%, 50% en 75% blokkade. Als er géén reactie meer optrad, dus bij 100% neuromusculaire blokkade, werd dit genoteerd als 0. Onderstaande tekening verduidelijkt dit.



Daar deze procedure van visuele waarneming door vooroordeel tot misleidende resultaten zou kunnen leiden werd ten eerste in het verloop van de relaxatie op willekeurige momenten geprikkeld en ten tweede de reactie op deze prikkeling zoveel mogelijk door 2 waarnemers onafhankelijk van elkaar beoordeeld en genoteerd. In de praktijk blijkt dat men reeds spoedig een juist oog krijgt voor de mate van blokkade hetgeen ook blijkt uit de vloeiende lijn die men krijgt als de genoteerde waarden met elkaar verbonden worden. Zie tekening.



Nadat de patiënt na toediening van succinylcholine was geïntubeerd werd de beginndosis stercuronium niet eerder toegediend dan nadat de neuromusculaire prikkeloverdracht weer geheel hersteld leek: met andere woorden als de contractie van de pink weer de uitgangswaarde bereikt had.

- Ad 1.2. Bij die operaties waar het niet mogelijk bleek met een éénmalige dosis stercuronium een goede relaxatie tot aan het eind van de operatie te handhaven werden een tweede dosis en eventueel volgende doses toegediend. Indien mogelijk werd deze dosis pas toegediend nadat de neuromusculaire blokkade geheel was verdwenen; de aard van de operatie liet deze gang van zaken begrijpelijkerwijs niet altijd toe: de volgende dosis stercuronium werd dan toegediend als de relaxatie van het operatieterrein onvoldoende werd: dit bleek in de praktijk veelal eerst het geval te zijn bij een neuromusculaire blokkade van ++ = 50%. Wederom werden na toediening mate en duur van het relaxerend effect genoteerd.
- Ad 1.3. Zoals uit het beschrevene onder ad 1.1. blijkt kon later gemakkelijk berekend worden hoe lang gemiddeld de inwerkingstijd van een toegediende dosis was.
- Ad 1.4. Om de mogelijkheid te onderzoeken om met behulp van stercuronium te kunnen intuberen werd bij een aantal patiënten direct na de inleiding van de narcose stercuronium als enige relaxans toegediend. Nadat het maximale effect van deze dosis was verkregen en vooropgesteld dat de verkregen neuromusculaire blokkade minstens + = 75% bedroeg werd de patiënt geïntubeerd. Het gemak waarmee geïntubeerd kon worden werd beoordeeld.
- Ad 1.5. Als aan het einde van de operatie de narcose beëindigd kon worden en er nog een neuromusculaire blokkade bleek te bestaan werd neostigmine toegediend om vast te stellen of hierdoor de neuromusculaire blokkade verminderde en zo ja, in welk tijdsverloop dit gebeurde.
- Ad 1.6. Om de invloed van stercuronium op het cardiovasculaire systeem vast te stellen werden de volgende onderzoeken verricht:
- 1.6.1. Met behulp van een oscillotometer volgens Recklinghausen werd de bloeddruk indirect gemeten aan een bovenarm:
- 1^e vóór de inleiding van de narcose
 - 2^e ná de inleiding dóch vóór de toediening van stercuronium.
 - 3^e ná de toediening van stercuronium.
- 1.6.2. De hartfrequentie werd óf achteraf berekend door telling van de R-toppen van het electrocardiogram óf door middel van een Sanei-polsteller gemeten.
- 1.6.3. De eerste drie afleidingen van het electrocardiogram werden geregistreerd met behulp van een Hellige recorder.
- De registratie werd begonnen vóór de inleiding van de narcose en daarna met regelmatige tussenpozen, doch in ieder geval altijd vóór, tijdens en na toediening van een medicament. Met behulp van een voetschakelaar werd gedurende het tijdsverloop dat een medicament intraveneus werd toegediend een markering op de papierstrook van het electrocardiogram bijgeschreven en bovendien de hoeveelheid en aard van het medicament plus tijdstip van toediening genoteerd.
- Bij een aantal patiënten zonder afwijkingen op het prae-operatieve electrocardiogram werd gedurende de proef het electrocardiogram op een oscilloscoop waargenomen: zodra er afwijkingen ontstonden werd op registratie overgegaan.
- Ad 1.7. Uit bovengeschetste proefopstelling mag blijken dat eventuele wederzijdse beïnvloeding van toegediende medicamenten en stercuronium achteraf vastgesteld kon worden.
- Ad 1.8. Om eventuele bijwerkingen van stercuronium op het spoor te komen werden bij een aantal patiënten de volgende onderzoeken verricht:
- 1.8.1. In veneus bloed, afgenomen vóór de inleiding en 48 uur later werden de volgende bepalingen gedaan:
- erythrocytentaal
 - leucocytenaantal
 - haemoglobine gehalte
 - haematocriet
 - bezinking na 1 uur en 2 uur
 - prothrombine tijd (P.T.T.)
 - ureum
 - alkalische fosfatase
 - lactid acid dehydrogenase (L.D.H.)
 - serumglutaminezuur-oxaalazijnzuur-transaminase (S.G.O.T.)
 - serumglutaminezuur-pyrodruivenzuur-transaminase (S.G.P.T.)
 - differentiatie bloedbeeld

- 1.8.2. Van urine geloosd vóór de operatie en 48 uur later werden bepaald: de pH, de reacties op albumen, glucose, bilirubine, ketogenen en het sediment.

Om te kunnen vergelijken werden dezelfde bepalingen óók verricht in bloed en urine bij operatie patiënten waarbij óf alcuronium óf géén relaxans was toegediend.

- 1.8.3. In het Academisch Ziekenhuis Rotterdam werd in een dubbelblind onderzoek "at random" aan 12 operatie patiënten stercuronium en aan 12 operatie patiënten alcuronium toegediend.

In veneus bloed, afgenomen één dag voor de operatie, tijdens de operatie (45-60 minuten na toediening van het relaxans), enkele uren na de operatie en 2 dagen na de operatie, werden de volgende bepalingen gedaan:

bloedingstijd
thrombocytenaantal
haematocriet
thrombotest
prothrombinetijd (P.T.T.)
thrombinetijd 10 E
5 E
recalcificatietijd 1/30 M Ca
1/5 M Ca
thromboelastogram (R-K-Ma)
retractiliteit (C-S-St)
fibrinogeen
euglobin clot lysistest

- 1.8.4. Bij 10 gezonde proefpersonen, zonder allergie in de anamnese, werd stercuronium intracutaan toegediend om histamine vrijmaking te kunnen vaststellen. Tijdens het verloop van de narcose werd in verband met een eventuele histamine vrijmaking na intraveneuze toediening gelet op bloeddrukval, bronchospasme, exantheem en urticaria.
- 1.8.5. Daar stercuronium in hoge dosering bij de dierproeven zowel een ganglionblokkerende als een acetylcholinesterase-remmende werking bleek te hebben en er bij de chronische toxiciteitsproef bij ratten mogelijk een darmparalyse optrad, werd bij 50 patiënten na chirurgische ingrepen in het abdomen de eerste post-operatieve dag bepaald waarop de defaecatie optrad en de resultaten hiervan vergeleken met die van 50 soortgelijke patiënten waarbij alcuronium gebruikt werd.

- Ad 1.9. Om de bruikbaarheid van stercuronium bij sectio caesarea te onderzoeken werd de narcose techniek gebruikt als hierna beschreven met dien verstande dat
1^e voor intubatie uitsluitend gebruik werd gemaakt van succinylcholine.
2^e de begin-dosis stercuronium zó groot werd gekozen dat hierdoor volledige neuromusculaire blokkade werd verkregen.
3^e het analgeticum niet eerder dan ná de geboorte van het kind werd toegediend.
Direct na de geboorte werd de Apgar-score van het kind vastgesteld. Voor verdere beschrijving hiervan zie hoofdstuk VIII: resultaten.
- Ad 1.10. Beïnvloeding van de werkingsduur van stercuronium door het geslacht, het lichaamsgewicht, of de leeftijd kon door statische bewerking van de verkregen resultaten eventueel vastgesteld worden.
- Ad 1.11. Om de werkingsduur van stercuronium te kunnen vergelijken met die van een reeds bekend niet-depolariserend relaxans werd bij 200 patiënten als spierrelaxans alcuronium (Alloferin^R) gebruikt en de T50 en T99 berekend van doses die bijna of juist volledige neuromusculaire blokkade veroorzaakten.
Alcuronium werd gekozen omdat daarmee in de afgelopen jaren grote ervaring was opgedaan.

NARCOSE-TECHNIEK EN VERLOOP KLINISCHE PROEF

1. Prae-operatief onderzoek.

Bij iedere patiënt werd vóór de operatie een anamnese afgenomen en een lichamenlijk onderzoek uitgevoerd. Zonodig werd de internist in consult gevraagd. Bij alle patiënten waar dit geïndiceerd was, maar in ieder geval bij patiënten boven de 50 jaar, werd een prae-operatief electrocardiogram gemaakt, als er ernstige afwijkingen gevonden werden werd géén stercuronium toegediend, later werd bij een aantal patiënten met lichte afwijkingen wél stercuronium toegediend.

2. Prae-medicatie.

2.1. Op de avond vóór de operatie kreeg de patiënt, afhankelijk van leeftijd, lichamenlijke toestand en eventueel reeds gebruikte medicamenten, 1 capsule Tuinal^R (100 mg secobarbitalnatrium + 100 mg amobarbitalnatrium) oraal, óf 25 mg Phenergan^R intramusculair toegediend.

2.2. Op de operatiedag werd $\frac{1}{2}$ - 1 uur vóór het begin van de narcose volgens schema gepraemediceerd:

20 - 60 jaar : 5 mg droperidol (Dehydrobenzperidol^R) + 0.5 mg atropine intramusculair.

61 - 70 jaar : 2.5 mg droperidol (Dehydrobenzperidol^R) + 0.5 mg atropine intramusculair.

71 jaar en ouder : 0.5 mg atropine intramusculair.

Indien de proef het vereiste werd van dit schema afgeweken met dien verstande dat dan alléén droperidol, alléén atropine of niets werd toegediend. Bij een aantal patiënten werd 0.250 mg atropine intraveneus toegediend tegelijk met de inleiding van de narcose.

3. Narcose.

Voor het vastleggen van het verloop van de narcose werd een protocol bijgehouden. Hierop werden alle gegevens over de patiënt genoteerd die van belang konden zijn voor het onderhavige onderzoek alsmede de hoeveelheid toegediende medicamenten terwijl alle gemeten waarden met bepaalde symbolen werden weergegeven. Als tijd werd die van een chronometer, die direct vóór de intraveneuze inleiding van de narcose gestart werd, aangehouden.

Nadat de patiënt op de operatietafel gelegd was werden achtereenvolgens de volgende handelingen verricht: de electrodes voor de registratie van het electrocardiogram werden bevestigd: aan beide armen en beide benen (waar dit laatste door de aard van de operatie onmogelijk was werden ze juist onder de ribbenboog bevestigd) en het prae-operatief electrocardiogram werd geregistreerd; de manchets van de bloeddrukmeter werd aan één van de bovenarmen aangelegd en de bloeddruk gemeten en genoteerd; zonodig het eerste bloedmonster via venapunctie afgenomen en een infuus aangelegd met Haemaccel^R of bloed.

De narcose werd nu via het infuus intraveneus ingeleid. Afhankelijk van de proef werd hiervoor gebruikt: thiopental (Thiopentone^R) 250 - 400 mg, methohexital (Brietal^R) 50 - 70 mg of diazepam (Valium^R) 15 - 20 mg.

Tegelijkertijd werden door een medewerker de subcutane naaldelectrodes van de perifere zenuwstimulator aan een pols bevestigd en de contractiegrootte van de pink bij prikkeling bepaald en genoteerd als ++++.

Terwijl de patiënt via een narcose masker 100% O₂ inademde werd gerelaxeerd met behulp van 50 - 75 mg succinylcholine (Curalest^R) óf de beginndosis stercuronium. Na handbeademing werd de patiënt geïntubeerd met een endotracheale buis met opblaasbare manchets. Er werd nu met kunstmatige ventilatie begonnen met behulp van een Blease Pulmoflator of een Engström 300: wisseldrukbeademing in het open systeem zonder terugademing.

Narcosegasmengsel: O₂ : N₂O = 3 : 7. Het ademminuutvolume werd in het begin van het onderzoek individueel berekend volgens een nomogram van Radford, later werd het aangepast aan het capnogram dat verkregen werd met behulp van een "capnograph" (Godart). Gestreefd werd naar een gehalte van $\pm 4\%$ CO₂ in de uitademingslucht, het gasmonster werd afgenomen bij het catheter-aansluitstuk volgens Noworthy.

Het verloop van de inmiddels ingetreden neuromusculaire blokkade werd geregistreerd en genoteerd op de manier als beschreven onder Ad 1 - proefopstelling.

Het verloop van de bloeddruk werd met de oscillotonometer volgens Recklinghausen gemeten. Wij achten de indirecte bloeddrukmetering met deze meter een uiterst betrouwbare methode met de volgende voordelen:

1. men behoeft geen stethoscoop te gebruiken.
2. ook bij zéér lage bloeddruk zijn nog duidelijke oscillaties waarneembaar.
3. bij (gering) bloedverlies wordt de amplitudo van de oscillatie kleiner en beginnen de oscillaties bij een lagere druk ondanks dat de gemeten systolische bloeddruk nog even constant blijft.

Wij noteerden als systolische bloeddruk de waarde waarbij de oscillaties het grootst waren en als diastolische bloeddruk de waarde waarbij deze oscillaties abrupt kleiner werden.

Registratie van het electrocardiogram gebeurde inmiddels op de manier beschreven onder "proefopstelling".

Afhankelijk van de aard en verwachte duur van de operatie en afhankelijk van hetgeen bij de gegeven proefopstelling moest worden geregistreerd werden gedurende het verdere verloop van de narcose eventueel nog toegediend:

1. als analgeticum : pethidine : 25 - 150 mg intraveneus of Fentanyl^R : 0.2 - 0.5 mg intraveneus
2. als neurolepticum : droperidol : 5 - 15 mg intraveneus
3. als inhalatienarcoticum : Halothan^R : 0.5 - 1.5% met behulp van een Fluotec (Cyprane) verdamper.
4. trimethaphan (Arfonad^R).
Als door de chirurg hypotensie verlangd werd en hiertegen géén contra-indicaties bestonden werd gebruik gemaakt van Arfonad, hetzij door middel van intermitterende intraveneuze doses van 25 - 50 mg hetzij als een 0.1% oplossing via een druppelinfuus. Er werd naar gestreefd de systolische bloeddruk tussen 60 en 80 mmHg te handhaven en deze aan het eind van de operatie weer op de uitgangswaarde terug te laten komen. Hiervoor werd zonodig 5 - 10 mg methylamphetamine (Methedrine^R) toegediend.
5. om een eventuele ademhaling-deprimerende werking van het gebruikte analgeticum te couperen werd zonodig aan het eind van de narcose 5 mg nalorphine hydrochloride toegediend.
6. incidenteel werden, als dit wenselijk werd geacht, nog intraveneus toegediend:
 - a Calcium Sandoz^R, na infusie van grote hoeveelheden citraatbloed (1 g calcium per liter bloed).
 - b Euphylline bij sommige longpatiënten.
 - c Insuline bij diabetici.
 - d Methergin^R bij sectio caesarea ná de geboorte van het kind.

Als de duur van de operatie of de duur van de bereikte relaxatie daartoe aanleiding gaven werden één of meerdere doses stercuronium toegediend, waarvan registratie verliep zoals beschreven onder: "Ad 2 - proefopstelling".

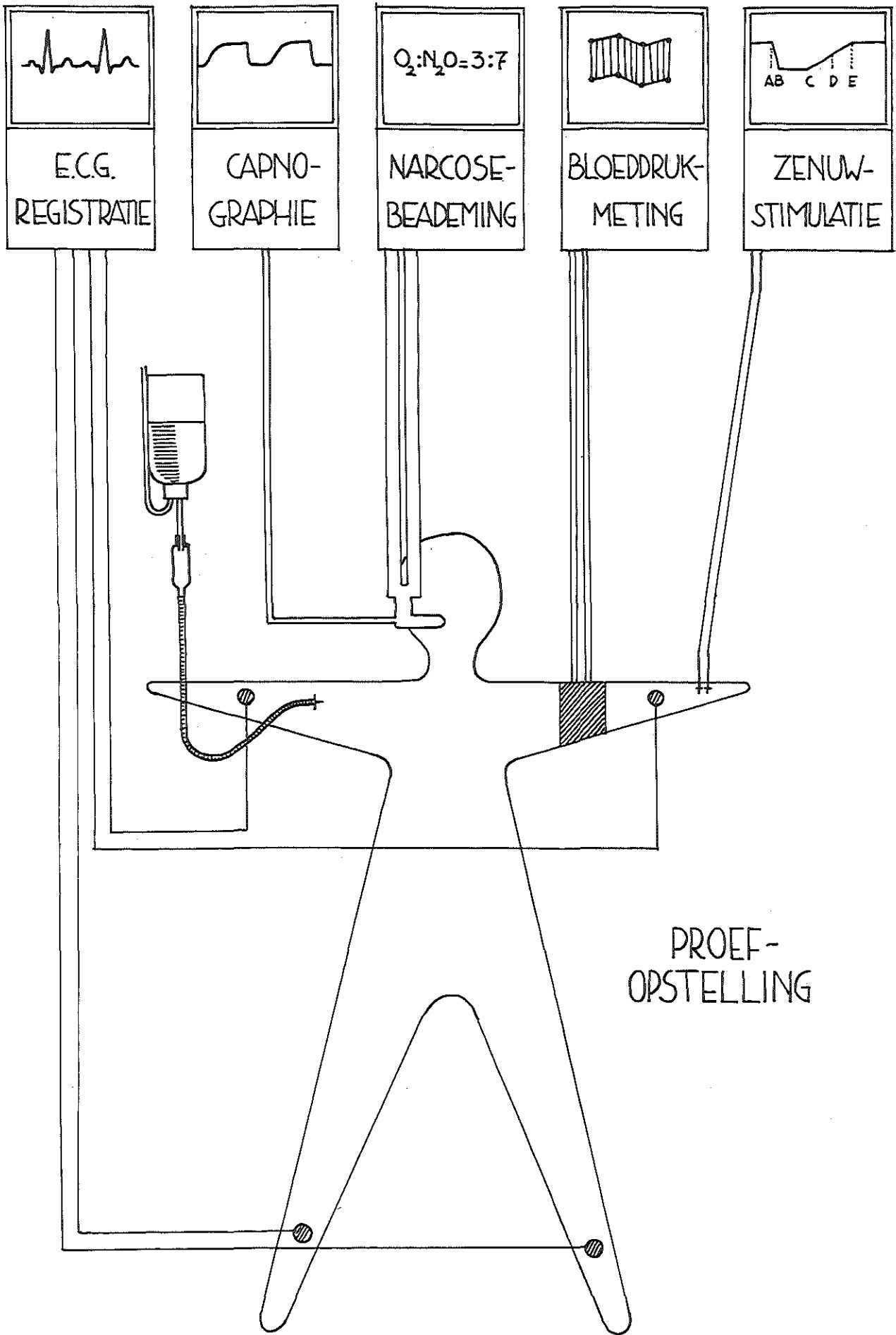
Per infuus kreeg de patiënt gedurende de operatie bloed toegediend als: óf het prae-operatieve haemoglobine gehalte daartoe aanleiding gaf (haemoglobine gehalte lager dan 10 g%) óf het bloedverlies tijdens de operatie groter dan 500 ml werd. Als er géén bloed nodig was werd begonnen met Haemacel^R. Indien de operatieduur dit wenselijk maakte werden vervolgens oplossingen van 0.9% natriumchloride, 5% glucose of 2.5% glucose + 0.45% natriumchloride toegediend. Aan het eind van de narcose werd het vocht snel toegediend om zodoende een betere diurese te verkrijgen en de plasmaconcentratie van nog aanwezige narcotica, analgetica en relaxantia te verlagen.

Om een eventueel nog bestaande neuromusculaire blokkade aan het eind van de narcose op te heffen werd 0.5 mg neostigmine per keer tot een maximum van 2.0 mg toegediend, meestal voorafgegaan door 0.250 - 0.5 mg atropine intraveneus.

Nadat de operatie beëindigd was en er geen neuromusculaire blokkade meer bestond werd op beademing met 100% O₂ overgegaan en de frekwentie van de beademing zó verminderd dat tengevolge van het verminderde ademminutenvolume de alveolaire pCO₂ weer ging oplopen en de spontane ademhaling terugkeerde. Na uitzuigen van eventueel aanwezig slijm in mond, keelholte of trachea werd de endotracheale buis verwijderd en de patiënt aangespoord goed en diep door te zuchten.

Het electrocardiogram werd nu voor het laatst geregistreerd en ook de bloeddruk gemeten waarna de patiënt werd overgetild in het bed om na een korte observatieperiode de operatiekamer te verlaten. Bij een enkele patiënt werd gedurende een langere postoperatieve periode het electrocardiogram met behulp van een oscilloscoop gecontroleerd.

Na 48 uur werd wederom veneus bloed afgenomen bij die patiënten waar dit ook vóór het begin van de operatie gedaan was.



HOOFDSTUK VIII

RESULTATEN

"Zaaien is minder moeilijk dan oogsten".

- Johann Wolfgang Goethe -
(1749 - 1832)

Stercuronium werd in het hier beschreven onderzoek klinisch toegediend bij 350 patiënten. De resultaten verkregen bij de eerste 30 patiënten werden buiten beschouwing gelaten, terwijl nog eens 24 protocollen wegens onvolledige registratie aan de statistische bewerking onttrokken werden. De hieronder volgende conclusies zijn dus gebaseerd op toepassing van stercuronium bij 296 patiënten.

Tabel 1 toont de verdeling naar aard operatie en geslacht, tabel 2 naar leeftijd en lichaamsgewicht.

Overzicht aard operatie en verdeling naar geslacht en aantal

aard operatie	man	vrouw	totaal
struma	1	3	4
thorax (longoperaties 11, oesophagus 2, nier 1)	12	2	14
mediastinoscopie	1	-	1
hernia diafragmatica	1	5	6
hernia diafragmatica + galblaas	-	4	4
maag (B.I, B. II, vagotomie)	21	6	28
galblaas + galwegen	7	39	46
darm (resecties, anastomoses)	7	5	12
abdominale uterusstirpatie	-	28	28
vaginale uterusstirpatie + prolaps	-	71	71
adnexoperaties	-	7	7
sectio caesarea	-	10	10
incontinentie	-	1	1
nier (nephrectomie, pyelotomie, pyeloplastiek)	9	5	14
ureter	7	2	9
prostaat	9	-	9
darmblaas	2	1	3
miltstirpatie	1	-	1
proeflaparotomie	1	4	5
littekenbreuk	1	1	2
abdominale sympathectomie	1	4	5
desobliteratie aorta, A.iliaca, A.femoralis	7	3	10
collumfractuur	-	5	5
osteosynthese tibiafractuur	1	1	2
totaal	89	207	296

Tabel 1

Overzicht verdeling naar leeftijd en gewicht.

leeftijd	man	vrouw	gewicht	man	vrouw
15 - 19 jr.	0	1	onbekend	3	13
20 - 24	1	2	40 - 44 kg	1	3
25 - 29	2	10	45 - 49	2	6
30 - 34	5	20	50 - 54	4	10
35 - 39	12	18	55 - 59	12	25
40 - 44	6	31	60 - 64	11	38
45 - 49	8	35	65 - 69	16	38
50 - 54	7	22	70 - 74	15	27
55 - 59	10	18	75 - 79	14	19
60 - 64	12	19	80 - 84	6	14
65 - 69	9	17	85 - 89	3	5
70 - 74	13	10	90 - 94	2	4
75 - 79	1	2	> 95	0	5
80 - 84	1	0			
85 - 89	2	2			
totaal	89	207	totaal	89	207

Tabel 2

1.1. Mate en duur van de neuromusculaire blokkade.

Na een aantal klinisch proeven werd het duidelijk dat 40 mg de kleinste beginndosis stercuronium was waarmee bij de meeste patiënten een bruikbare neuromusculaire blokkade verkregen werd en dat het anderzijds géén zin had meer dan 100 mg als beginndosis toe te dienen.

Tabel 3 geeft een overzicht van het percentage relaxatie dat verkregen werd met verschillende doses stercuronium en het aantal waarnemingen.

percentage relaxatie	dosis stercuronium in mg			
	40	60	80	100
0 = 100%	20	64	60	41
+ = 75%	21	22	13	3
++ = 50%	17	8	3	-
+++ = 25%	7	-	1	-
++++ = 0%	7	-	-	-
aantal waarnemingen	72	94	77	44

Tabel 3.

Om de werkingsduur zo goed mogelijk weer te geven werd van de verschillende beginndoses een gemiddelde T⁵⁰ en het 95% betrouwbaarheids-interval daarvan berekend in die gevallen waar deze doses na toediening bijna een volledige neuromusculaire blokkade veroorzaakten en waar géén trimetaphan (Arfonad^R) was toegediend aangezien deze stof een verlenging van de werkingsduur bleek te veroorzaken (zie 1.7.4. van dit hoofdstuk).

Tabel 4 geeft één en ander weer:

	dosis stercuronium in mg			
	40	60	80	100
T ⁵⁰ gemiddeld (min.)	8.9	15.8	19.5	23.7
95% B.I.	6.7 - 11.1	12.9 - 18.8	16.3 - 22.7	19.8 - 27.6
aantal waarnemingen	9	38	50	19

Tabel 4. Verklaring: zie tekst.

Het lijkt ons juist deze uitkomsten als representatief voor de werkingsduur van stercuronium te beschouwen. Als men namelijk de gemiddelde T⁵⁰ berekent van doses waarbij enerzijds de bereikte relaxatie niet groter dan 50% was of anderzijds gedurende langere tijd 100% dan komt men tot andere uitkomsten zoals onderstaande gegevens betreffende 84 mannelijke patiënten aantonen. Voor de laagste doseringen worden dan kortere tijden gevonden en voor de hoogste dosering langere.

	dosis stercuronium in mg			
	40	60	80	100
T ⁵⁰ gemiddeld (min.)	4.2	12.8	12.8	27.6
95% B.I.	2.4 - 6.0	8.7 - 16.9	9.3 - 16.3	20.4 - 34.8
aantal waarnemingen	21	23	22	18

Tabel 5. Verklaring: zie tekst.

De gemiddelde T⁹⁹ waarden van de verschillende beginndoses die bijna een volledige neuromusculaire blokkade veroorzaakten, met het bijbehorende 95% betrouwbaarheids-interval van het gemiddelde en het aantal waarnemingen staan in tabel 6 vermeld.

	dosis stercuronium in mg			
	40	60	80	100
T ⁹⁹ gemiddeld (min.)	14.0	24.8	27.2	33.6
95% B.I.	11.7 - 16.3	20.2 - 29.4	24.0 - 30.4	28.1 - 39.1
aantal waarnemingen	9	37	50	18

Tabel 6.

Tevens kan hier vermeld worden dat bij prikkeling volgens het "slow-quick-quick-slow" patroon, het blok na toediening van stercuronium geheel voldoet aan de eisen van een niet-depolariserend blok te weten: "fade" en "post-tetanische facilitatie".

1.2. Grootte en werkingsduur van de herhalingsdosis.

Nadat de begindosis geheel of gedeeltelijk was uitgewerkt werd stercuronium als eerste herhaling toegediend in doses van 20, 30 of 40 mg.

Onder de werkingsduur van deze herhalingsdosis willen we in dit geval verstaan het tijdsverloop T_r tussen het tijdstip van toediening F en het tijdstip G waarop de neuromusculaire blokkade weer dezelfde grootte had bereikt als die op het tijdstip A. Zie figuur 8.

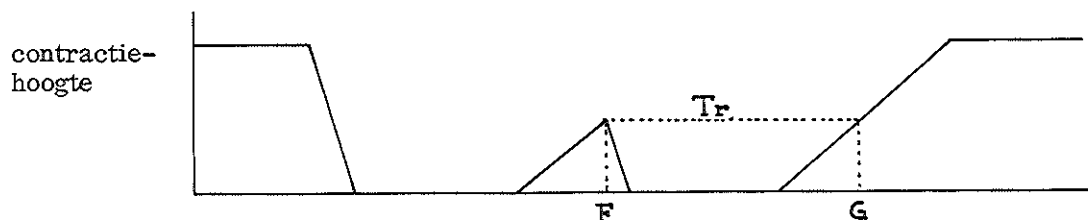


Fig. 8. Verklaring: zie tekst.

Onderstaande tabel 6 toont, uitgaande van de verschillende begindoses, de gemiddelde werkingsduur van de verschillende eerste herhalingsdoses, het 95% betrouwbaarheids interval van het gemiddelde en het aantal waarnemingen (n).

begindosis	herhalingsdosis	n	gem. werk. duur	95% B.I.
40 mg	20 mg	46	15.0	13.1 - 16.9
	40 mg	7	30.4	16.1 - 44.6
60 mg	20 mg	49	19.5	17.4 - 21.6
	30 mg	10	25.4	17.1 - 33.8
	40 mg	9	31.6	19.9 - 43.2
80 mg	20 mg	27	17.2	14.6 - 19.8
	40 mg	23	24.4	19.3 - 29.4
100 mg	20 mg	17	15.6	12.7 - 18.5
	40 mg	8	27.2	21.9 - 32.6

Tabel 6. Verklaring: zie tekst.

Het is opvallend hoe constant de gemiddelde werkingsduur van de diverse herhalingsdoses bleek te zijn, onbeïnvloed door de grootte van de begindosis. Hoewel vergelijking van de T_r met de T_{50} of T_{99} niet goed opgaat is het wel duidelijk dat een bepaalde dosis stercuronium als herhalingsdosis toegediend een langere werkingsduur heeft dan eenzelfde dosis als begindosis toegediend. Dit kan alleen door cumulatie verklaard worden: doordat een deel van de receptoren van de eindplaat nog bezet is door moleculen van de begindosis zal een kleinere hoeveelheid opnieuw een neuromusculaire blokkade veroorzaken. Zo bleken ook in het verdere verloop van de narcose herhalingsdoses van gelijke grootte eenzelfde werkingsduur te hebben. Tachyphylaxie kon niet worden aangetoond. Het zal duidelijk zijn, dat het, gezien de vrij constante korte werkingsduur, gemakkelijk was aan de hand van de te verwachten operatieduur de grootte van de herhalingsdosis te bepalen en dat het, door toediening van bijvoorbeeld 20 mg stercuronium mogelijk was een goede relaxatie tijdens het sluiten van het abdomen te verkrijgen terwijl toch aan het einde van de operatie de neuromusculaire prikkeloverdracht zich weer hersteld had.

1.3. Inwerkingstijd.

Van in totaal 262 patiënten werd het tijdsverloop tussen het moment van toediening en het maximale effect van de gegeven dosis MYC 1080 bepaald.

Tabel 7 toont de gemiddelde inwerkingstijd in seconden voor verschillende doses stercuronium.

dosis (mg)	aant. pat.	inwerkingstijd (sec.)												GEM.
		30	45	60	90	120	150	180	210	240	270	300	300	
40	62	5	1	16	16	14	7	2	1	-	-	-	-	95
60	91	3	2	25	15	11	8	16	-	3	1	3	4	131
80	73	3	2	16	16	19	6	7	1	1	-	1	1	115
100	36	3	3	11	7	4	4	3	-	-	-	-	1	98

Tabel 7. Verklaring: zie tekst.

Er lijkt geen duidelijk verband aanwezig tussen de dosis stercuronium en de inwerkingstijd. Het feit, dat de gemiddelde inwerkingstijd in de groepen 60 en 80 mg wat hoger uitvalt dan in de hoogste en laagste dosis wordt veroorzaakt door enkele patiënten, die een vrij lange inwerkingstijd te zien gaven. Gezien het feit, dat in deze beide middelste doses de meeste patiënten zijn vertegenwoordigd, valt te verwachten, dat juist in die groepen wat meer aberrante inwerkingstijden naar boven en beneden zullen worden gevonden. Omdat een inwerkingstijd kleiner dan 30 seconden niet voorkomt is het effect van korte inwerkingstijden echter nauwelijks van invloed op het gemiddelde.

1.4. Intubatie.

In totaal werden 28 patiënten geïntubeerd na toediening van stercuronium.

De volgende tabel toont de gebruikte dosis stercuronium, het tijdsverloop tussen het tijdstip van toediening en het tijdstip van intuberen, de bereikte relaxatie op het moment van intuberen en de beoordeling van het gemak waarmee geïntubeerd kon worden.

aantal	dosis (mg)	tijd (min.)	relaxatie		gemak van intuberen		
			100%	75%	goed	redelijk	moeilijk
21	60	2-4	12	9	9	9	3
3	80	3	3	-	3	-	-
4	100	1.5-3	4	-	4	-	-

Tabel 8. Verklaring: zie tekst.

Daar waar het gemak waarmee geïntubeerd kon worden als "redelijk" werd beoordeeld ging de intubatie gepaard met snel voorbijgaande reflectoire laryngospasmen of kortdurend hoesten. Dat de intubatie in 3 gevallen moeilijk verliep werd veroorzaakt door afwijkende anatomische verhoudingen, de relaxatie was hierbij in twee gevallen 100% en in één geval 75%.

De tijdsduur die verliep tussen het moment van toedienen en de intubatie is langer dan de gemiddelde inwerkingstijd van de gebruikte dosis stercuronium. Dit wordt verklaard door het feit dat de patiënt, vóór het intuberen, nadat volledige verslapping was opgetreden, eerst via een masker met 100% O₂ beademd werd.

1.5. Antagoneren met neostigmine.

Bij 214 van het totaal aantal patiënten was gedurende de laatste 10 minuten van de narcose geen neuromusculaire blokkade meer aantoonbaar en werd derhalve geen neostigmine toegediend.

Bij 35 patiënten was de neuromusculaire blokkade juist op het moment van beëindiging van de narcose opgeheven: in deze gevallen werd 0,5 mg neostigmine zekerheidshalve toegediend.

Bij 12 patiënten bestond aan het einde van de narcose nog een blokkade van $\pm 25\%$ (++): hier werd 0,5 mg neostigmine toegediend.

Bij het resterende aantal van 35 patiënten tenslotte, waar kort voor het einde van de narcose nog stercuronium was toegediend om het beëindigen van de chirurgische ingreep te vergemakkelijken of waar de operatie korter duurde dan was voorzien, bestond aan het einde van de narcose nog een blokkade van 100 tot 50% (0 tot ++) na totaaldoses stercuronium van 60 tot 220 mg. In deze gevallen werd neostigmine toegediend in doses van 25 maal 1 mg, 6 maal 1,5 mg en 4 maal 2 mg.

Het tijdsverloop tussen het moment van de eerste toediening van neostigmine en het tijdstip waarop geen neuromusculair blok meer aantoonbaar was varieerde van 1 tot 10 minuten. Geen enkele maal kwamen er in de post-operatieve periode ademhalingsmoeilijkheden voor als gevolg van een niet voldoende opgeheven blokkade.

1.6. Invloed op circulatie.

1.6.1. De bloeddruk.

Geen enkele maal was met de door ons toegepaste manier van bloeddrukmeting een invloed van stercuronium op de systolische- of diastolische bloeddruk aantoonbaar, ook niet als de hartfrequentie toenam na toediening van stercuronium.

1.6.2. De hartfrequentie.

De narcose inleiding, de toediening van succinylcholine en de daaropvolgende intubatie bleken dikwijls gepaard te gaan met een toename van de hartfrequentie. Nagegaan werd of de praemedicatie of het medicament dat gebruikt werd om de narcose in te leiden hierop van invloed waren.

Naar de aard van praemedicatie werden de patiënten verdeeld in 3 groepen:

groep I : $\frac{1}{2}$ - 1 uur van te voren 2.5 - 5 mg droperidol intramusculair en 0.5 mg atropine intramusculair.

groep II : $\frac{1}{2}$ - 1 uur van te voren 2.5 - 5 mg droperidol intramusculair en bij de inleiding 0.5 mg atropine intraveneus.

groep III : alléén 2.5 - 5 mg droperidol $\frac{1}{2}$ - 1 uur van te voren.

Iedere groep werd weer verdeeld in 3 ondergroepen voor wat betreft de aard van de inleiding: met methohexital (M), met thiopental (T) of met diazepam (D).

Tabel 9 toont de gemiddelde frequentie-toename in slagen per minuut voor de verschillende groepen bij 246 patiënten.

prae- medicatie	I			II			III		
	M	T	D	M	T	D	M	T	D
inleiding									
gemiddelde frequentie- toename	24	10	14	43	38	35	32	40	20
overall gemiddelde	23			39			28		
aantal	131	8	5	21	42	10	17	2	10
totaal aantal	144			73			29		

Tabel 9. Verklaring: zie tekst.

Op dit cijfermateriaal werd een variantie-analyse toegepast waarbij zowel de 3 groepen als per groep de 3 ondergroepen onderling werden vergeleken.

De ondergroepen toonden statistisch géén significante verschillen ($p \approx 0.10$).

Groep I bleek evenmin statistisch significant te verschillen van groep III ($p > 0.10$).

Groep II bleek ten opzichte van de groepen I en III duidelijk een significant grotere toename van de hartfrequentie te vertonen ($p < 0.001$).

Nadat de narcose ingeleid was en de intubatie met behulp van succinylcholine verricht was bleek bij 101 patiënten de hartfrequentie direct na toediening van de eerste dosis stercuronium toe te nemen. In alle gevallen bleek de frequentie toename electrocardiografisch een sinustachycardie te zijn.

Tabel 10 toont voor de praemedicatie-groepen I en II en de verschillende doses stercuronium: het aantal waarnemingen, de gemiddelde frequenties vóór en na toediening, de gemiddelde frequentie toename en de spreidingsbreedten.

Het aantal waarnemingen in groep III (totaal 12, maximaal 4 per dosis) was te klein om te evalueren.

Praemedicatie-groep	dosis in mg	aantal	hartfrequentie vóór toediening	hartfrequentie na toediening	hartfrequentie toename
Groep I (atropine $\frac{1}{2}$ - 1 uur tevorens)	60	26	95.4 (60-125)	121.0 (90-160)	25.2 (5-65)
	80	24	97.1 (75-135)	120.8 (100-160)	23.8 (5-65)
Groep II (atropine bij inleiding)	40	19	100.5 (70-130)	117.1 (70-145)	16.6 (5-35)
	60	8	92,5 (75-115)	115.6 (100-145)	23.1 (5-50)
	80	7	108.6 (80-130)	127.1 (110-140)	18.5 (10-35)
	100	14	100.4 (80-120)	124.3 (95-140)	23.9 (5-45)

Tabel 10. Verklaring: zie tekst.

Bij statistische bewerking van deze waarden bleek er géén verschil tussen beide groepen te bestaan ($p > 0.20$).

Belangrijk is de vraag hoeveel de hartfrequentie kon toenemen na toediening van een bepaalde dosis stercuronium. Tabel 11 geeft hierop een antwoord voor de frequenties van 100 slagen per minuut en hoger.

Bij het samenstellen van deze tabel zijn de gelijke doses stercuronium uit de verschillende praemedicatiegroepen samengevoegd.

Maximaal bereikte hartfrequentie na toediening (slagen/minuut)	D O S I S S T E R C U R O N I U M			
	<u>40 mg</u> (n = 18)	<u>60 mg</u> (n = 32)	<u>80 mg</u> (n = 31)	<u>100 mg</u> (n = 14)
100	
105	
110
115
120
125
130
135
140
145	.	.		
150		.		
155		.		
160		.	..	

Tabel 11 - Verklaring: zie tekst.

Daar waar in plaats van succinylcholine stercuronium werd toegediend om te intuberen trad eveneens een toename van de hartfrequentie op. Bij 12 patiënten uit praemedicatiegroep I werd 60 mg stercuronium toegediend en bleek de gemiddelde frequentie toename 27.1 slagen per minuut te zijn hetgeen niet verschilt met de gevonden waarde bij 144 patiënten uit groep I waarbij succinylcholine werd toegediend: 23 slagen per minuut.

Om de aard van de invloed van stercuronium op de hartfrequentie nader te evalueren werden nog de volgende onderzoeken verricht:

- a. bij 13 patiënten werd vóór stercuronium 1 mg propranolol (Inderal^R) intraveneus toegediend.
In géén enkel geval veranderde nu de hartfrequentie na toediening van stercuronium.
- b. bij 8 patiënten werd 1 mg propranolol intraveneus toegediend nadat stercuronium een tachycardie veroorzaakt had:
in alle gevallen verminderde de frequentie.
- c. bij 10 patiënten werd vóór stercuronium 25 mg trimetaphan (Arfonad^R) intraveneus toegediend.
In géén enkel geval veranderde nu de hartfrequentie na toediening van stercuronium.

1.6.3. Invloed op het electrocardiogram (ECG).

Bij 274 van de totaal 296 patiënten werd het ECG door ons geregistreerd en daarna beoordeeld door Prof.dr. J. Roos, destijds als cardioloog verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Leiden, momenteel werkzaam aan de Vrije Universiteit te Amsterdam.

De gevonden resultaten werden als volgt gerubriceerd:

- A. Bij 247 patiënten werden nòch op het prae-operatief ECG, nòch op het ECG gedurende het verloop van de klinische proef afwijkingen gezien.
- B. Bij 4 patiënten werden op het prae-operatief ECG afwijkingen gezien die gedurende het verloop van de klinische proef niet verergerden of verbeterden.
- C. Bij 1 patiënt werden op het prae-operatief ECG afwijkingen gezien die gedurende het verloop van de klinische proef verergerden na toediening van stercuronium.
- D. Bij 22 patiënten werden op het prae-operatief ECG géén afwijkingen gezien, doch traden gedurende het verloop van de klinische proef afwijkingen op:
 - D.1. 9 maal tijdens de intubatie.
 - D.2. 3 maal na herhaalde toediening van succinylcholine.
 - D.3. 10 maal na toediening van stercuronium.

ad B. Afwijkingen prae-operatief ECG, onveranderd door narcose.

Bij 4 patiënten werden op het prae-operatief ECG respectievelijk de volgende afwijkingen waargenomen:

1. boezemfibrilleren.
 2. een intraventriculaire geleidingsstoornis.
 3. een S T-depressie (1 mm) in de afleidingen II en III.
 4. een S T-depressie (1 mm) en komvormige S T-segmenten in afleiding II.
- Gedurende het verloop van de narcose bleven deze afwijkingen onveranderd.

ad C. Afwijkingen prae-operatief ECG, verergerd door stercuronium.

Bij 1 patiënte verergerden de reeds prae-operatief aanwezige ECG afwijkingen gedurende de narcose na toediening van stercuronium.

Patiënte E.O.-G., 34 jaar, proeflaparotomie op 19 februari 1969.

Bij prae-operatief onderzoek door de internist op 20 januari 1969 werden géén afwijkingen gevonden.

Praemedicatie met 5 mg droperidol en 0.5 mg atropine intramusculair 1 uur van te voren. Het prae-operatief ECG vertoont een vlakke T-top in afleiding I en een bifasische tot negatieve T-top in afleiding II.



Narcose-inleiding met 20 mg diazepam. Intubatie 25 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 90 tot 120.

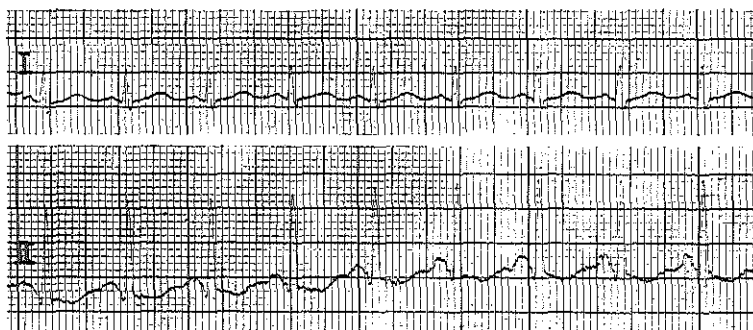
Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O: analgesie met 50 mg pethidine intraveneus.

Na toediening van 100 mg stercuronium in de 7e minuut neemt de hartfrequentie toe van 105 tot 130 en toediening van 40 mg in de 24e minuut geeft aanleiding tot een hartfrequentie van 150 gedurende 5 minuten om daarna geleidelijk weer af te zakken tot 110 aan het einde van de narcose, na 75 minuten.

Tijdens de korte periode van snelle hartactie treedt nu óók een S T-depressie in afleiding II op van 3 mm.



Aan het eind van de narcose is het ECG weer als aan het begin.



ad D.1. ECG afwijkingen tijdens de intubatie.

De invloed van laryngoscopie en intubatie op de circulatie is door verscheidene onderzoekers bestudeerd: Reid (1940), Burstein (1950^A, 1950^B, 1951), King (1951), Rosner (1953), Horton (1955), Jacoby (1955), DeVault (1960) en Gibbs (1967).

Op grond van hun bevindingen kan het volgende worden geconcludeerd:

- a. laryngoscopie veroorzaakt wél een sinustachycardie doch zelden een arritmie.
- b. intubatie veroorzaakt meestal een sinustachycardie die in 5 - 15% van de gevallen gepaard kan gaan met de volgende ECG afwijkingen: sinusbradycardie; nodaal-ritme; ventriculaire extra-systolie; bigeminie; verlengde P Q-tijd; vlakke T-top; ventriculaire tachycardie.
- c. de systolische- en diastolische bloeddruk nemen toe.
- d. de afwijkingen zijn kortdurend (15 sec. tot 10 min.)
- e. intubatie tijdens oppervlakkige narcose gaat met meer afwijkingen gepaard dan intubatie tijdens diepe narcose.
- f. hypoxaemie tijdens de intubatie verergert de afwijkingen: een goede oxygenatie vóór de intubatie is een noodzaak.
- g. zowel vagale als sympathische beïnvloeding van het hart worden als oorzaak gezien: atropine vooraf toegediend, kan echter in de normaal toegepaste doseringen (0.4 - 0.6 mg) nauwelijks beschermend werken.
- h. toepassing van een cocaïne spray verergert de afwijkingen, intraveneuze toediening van procaïne vermindert de afwijkingen.

In ons onderzoek werden bij 9 patiënten tijdens de intubatie afwijkingen van het ECG waargenomen.

De navolgende tabel toont per patiënt de hartfrequentie vóór en na de intubatie, de geregistreerde afwijkingen en de tijdsduur van de afwijkingen.

patiënt	hartfrequentie		ECG afwijkingen	tijdsduur (minuten)
	vóór	nà		
E.H.	90	150	bigeminie (gekoppelde ventriculaire extra-systolen). S T-depressie (2 mm) in afleiding II en III	1 30
J.B.-A.	90	130	bigeminie	5
H.H.	85	130	bigeminie	2
A.H.-H.	80	150	ventriculaire extra-systolen en geringe S T-T-veranderingen in afleiding II en III	5
C.D.-C.	90	130	alternerende aberrante geleiding en S T-depressie (1 mm) in afleiding I-II en III	4
M.H.-B.	70	120	geringe S T-T-veranderingen in afleiding II en III	2
G.K.-S.	80	140	S T-depressie (1 mm) in afleiding I-II en III	60
A.L.-P.	85	145	S T-depressie (1 mm) in afleiding II	3
G.V.-Z.	90	115	vlakke T-toppen in afleiding I, II en III en repolarisatie-stoornissen	2

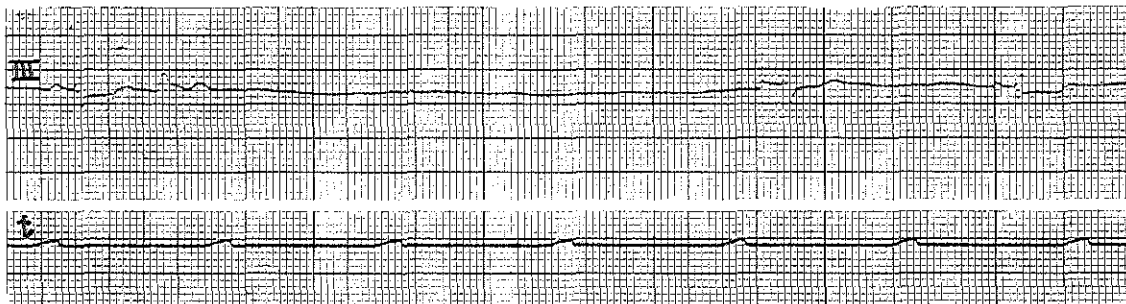
Tabel 12. Verklaring: zie tekst.

Uitdrukkelijk willen we vermelden dat alle patiënten 0.5 mg atropine intraveneus kregen toegediend tijdens de inleiding van de narcose.

ad D.2. ECG afwijkingen ten gevolge van succinylcholine.

Zoals in hoofdstuk II.1.1. besproken is kan intermitterende toediening van succinylcholine een sterke bradycardie veroorzaken.

Bij 3 patiënten werd na herhaalde toediening van succinylcholine in doses van 50 mg een kortdurende, sterke afname van de hartfrequentie geregistreerd, twee maal gepaard gaande met het optreden van een eveneens kortdurend nodaal-ritme.



Vermeldenswaard is ook hier dat elk van de patiënten 0.5 mg atropine intraveneus kreeg toegediend tijdens de inleiding van de narcose.

ad D.3. ECG afwijkingen ten gevolge van stercuronium.

Bij 10 patiënten, waarbij het prae-operatief ECG géén afwijkingen vertoonde, werden na toediening van stercuronium tijdens de narcose wél veranderingen van het ECG waargenomen.

Het betrof de volgende patiënten en afwijkingen:

3.1. Patiënte E.B.-K., 42 jaar, prolaps-operatie en vaginale uterusexcisatie op 12 februari 1969.

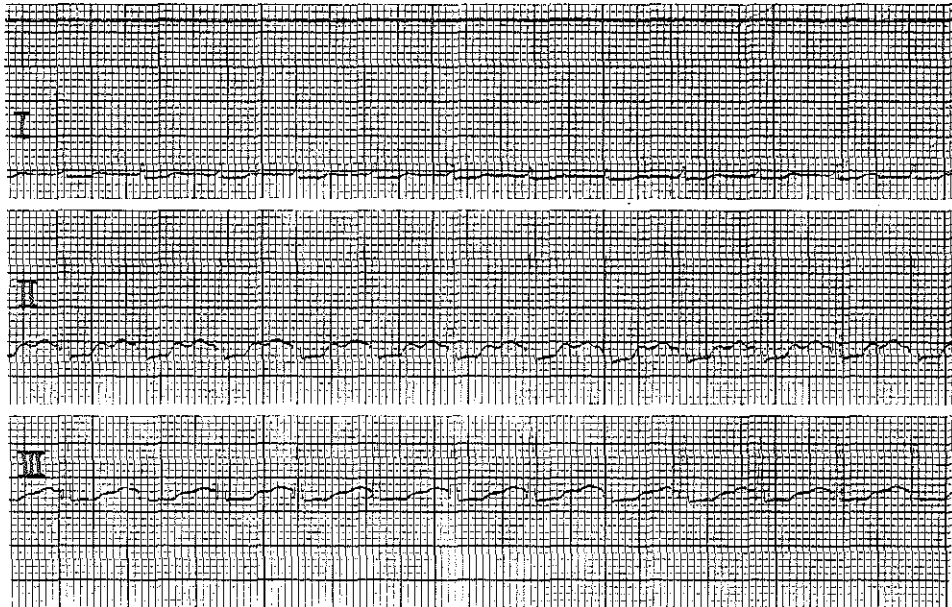
Bij prae-operatief onderzoek werden door de internist géén afwijkingen gevonden.

Praemedicatie: 5 mg droperidol 1 uur van te voren, narcose-inleiding met 20 mg diazepam en 0.5 mg atropine intraveneus.

Intubatie 30 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 74 tot 110.

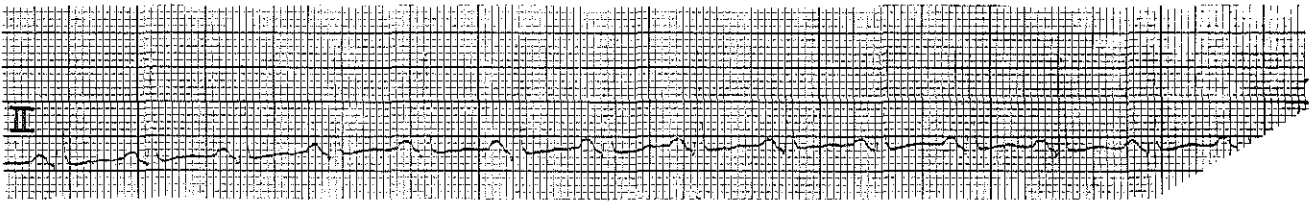
Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 75 mg pethidine intraveneus.

Na toediening van 100 mg stercuronium in de 10e minuut neemt de hartfrequentie verder toe tot 140, gepaard gaande met een S T-depressie in de afleidingen I, II en III van 1 - 1.5 mm.



Aan het einde van de narcose is de hartfrequentie nog 130 en de S T-depressie nog 1 mm. ECG op 13 februari 1969: géén afwijkingen.

- 3.2. Patiënte A.W.-N., 40 jaar, abdominale uterusexcisatie op 3 maart 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie 5 mg droperidol 1 uur van te voren, narcose-inleiding met 80 mg methohexital en 0.5 mg atropine intraveneus. Intubatie 30 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 100 tot 130. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 75 mg pethidine intraveneus. Na toediening van 80 mg stercuronium in de 8e minuut en van 40 mg in de 15e minuut neemt de hartfrequentie verder toe tot 150 gedurende 7 minuten om daarna geleidelijk af te nemen tot 130. Tijdens de periode van de grootste tachycardie treedt een S T-depressie in afleiding II op van 1 mm. ECG aan het einde van de narcose (duur: 80 min.): géén afwijkingen.
- 3.3. Patiënte Z.J.-O., 31 jaar, proeflaparotomie op 21 maart 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de chirurg werden geen afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol en 0.5 mg atropine intramusculair $\frac{1}{2}$ uur van te voren, narcose-inleiding met 70 mg methohexital. Intubatie 35 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine, hierbij neemt de hartfrequentie toe van 90 tot 120. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 75 mg pethidine intraveneus. Na toediening van 80 mg stercuronium in de 8e minuut neemt de hartfrequentie verder toe tot 140 gedurende 4 minuten om daarna geleidelijk af te nemen tot 125, gepaard gaande met een S T-depressie in afleiding II van 1 mm gedurende 20 minuten. ECG aan het einde van de narcose (duur: 80 min.): géén afwijkingen.
- 3.4. Patiënt J.V., 35 jaar, ileocoecalresectie op 31 januari 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de chirurg werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol 1 uur van te voren, narcose-inleiding met 25 mg diazepam en 0.5 mg atropine intraveneus. Intubatie 25 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine, hierbij neemt de hartfrequentie toe van 70 tot 105 gepaard gaande met afvlakking van de T-top in afleiding II gedurende 3 minuten. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 50 mg pethidine intraveneus en intermitterend 0.5% halothan. Na toediening van 100 mg stercuronium neemt de hartfrequentie toe van 90 tot 130, ook nu gepaard gaande met afvlakking van de T-top in afleiding II.



Dit blijft bestaan tot het einde van de narcose (duur: 100 min.), de hartfrequentie is dan nog 110.

- 3.5. Patiënte J.B.-G., 43 jaar, abdominale uterusxstirpatie op 12 februari 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 0.5 mg atropine intramusculair 1 uur van te voren, narcose-inleiding met 20 mg diazepam. Intubatie 30 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 75 tot 90. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O, analgesie met 50 mg pethidine intraveneus en intermitterend 0.5% halothan. Na toediening van 60 mg stercuronium neemt de hartfrequentie toe van 75 tot 130 gedurende 6 minuten om daarna geleidelijk weer af te nemen tot 90, gepaard gaande met een afvlakking van de T-top in afleiding II en III gedurende 22 minuten.



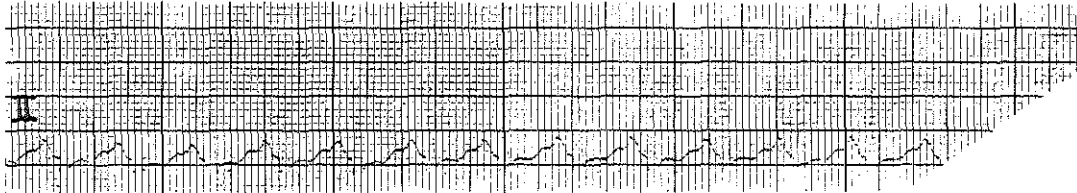
Aan het einde van de narcose (duur: 75 min.) ECG zonder afwijkingen.

- 3.6. Patiënt C.S., 47 jaar, maagresectie op 25 februari 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol 45 minuten van te voren; narcose-inleiding met 20 mg diazepam en 0.5 mg atropine intraveneus. Intubatie 35 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 80 tot 95. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 0.3 mg fentanyl. Na toediening van 80 mg stercuronium neemt de hartfrequentie toe van 95 tot 140 gepaard gaande met een afvlakking van de T-top in afleiding II gedurende 12 minuten. Daarna een normaal ECG tot aan het einde van de narcose (duur: 115 min.).
- 3.7. Patiënte M.A.-G., 30 jaar; cholecystectomie op 27 februari 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol 1 uur van te voren; narcose-inleiding met 80 mg methohexital en 0.5 mg atropine intraveneus. Intubatie 20 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 95 tot 125. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 50 mg pethidine en intermitterend 0.5% halothan. Na toediening van 100 mg stercuronium neemt de hartfrequentie toe van 110 tot 140 gepaard gaande met een afvlakking van het S T-segment in afleiding II gedurende 5 minuten.



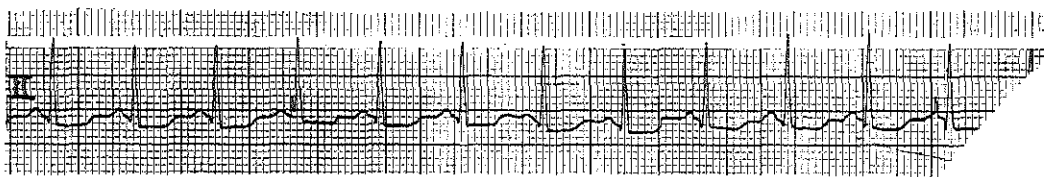
Daarna een normaal ECG tot aan het einde van de narcose (duur: 85 min.).

- 3.8. Patiënte B.B.-S., 33 jaar, cholecystectomie en choledochotomie op 15 april 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden geen afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol en 0,5 mg atropine intramusculair 1 uur van te voren; narcose-inleiding met 70 mg methohexital. Intubatie 25 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 80 tot 100. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; analgesie met 75 mg pethidine intraveneus. Na toediening van 60 en 40 mg stercuronium na respectievelijk 8 en 13 minuten neemt de hartfrequentie geleidelijk toe van 95 in de 8e minuut tot 140 in de 30e minuut. De hartfrequentie blijft zo hoog gedurende een periode van 35 minuten, gepaard gaande met geringe S T-T-veranderingen in afleiding II.



Daarna daalt de hartfrequentie geleidelijk tot 105 aan het einde van de narcose, (duur: 115 min.) en is het ECG weer normaal.

- 3.9. Patiënt A.H., 38 jaar, maagresectie op 23 december 1968. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol $\frac{1}{2}$ uur van te voren; narcose-inleiding met 300 mg thio-pentone en 0,5 mg atropine intraveneus. Intubatie 25 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine: hierbij neemt de hartfrequentie toe van 70 tot 100. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O en intermitterend 0,5% halothan. Na toediening van 100 mg stercuronium in de 9e minuut neemt de hartfrequentie geleidelijk toe van 80 tot 125 in de 20e minuut. De hartfrequentie blijft zo hoog tot aan het einde van de narcose (duur: 80 min.) en gaat gepaard met een afvlakking van de T-top in afleiding I en II.
- 3.10. Patiënte A.B.-B., 48 jaar, abdominale uterusextirpatie op 12 maart 1969. Bij prae-operatief onderzoek door de internist werden géén afwijkingen gevonden. Praemedicatie met 5 mg droperidol en 0,5 mg atropine intramusculair 1 uur van te voren; narcose-inleiding met 70 mg methohexital. Intubatie 45 sec. na toediening van 50 mg succinylcholine; hierbij neemt de hartfrequentie toe van 100 tot 120. Beademing met 3 L O₂ en 7 L N₂O; neurolept-analgesie met 15 mg droperidol en 0,3 mg fentanyl. Na toediening van 80 en 40 mg stercuronium na respectievelijk 7 en 18 minuten blijft de hartfrequentie constant 120. Vanaf de 31e minuut treden geringe S T-T-veranderingen op in afleiding II gedurende 16 minuten.



Daarna normaal ECG tot aan het einde van de narcose (duur: 95 min.).

Het is ook hier vermeldenswaard dat in 6 van de 10 gevallen 0,5 mg atropine intraveneus bij de narcose-inleiding werd toegediend.

1.7. Beïnvloeding werkingsduur door andere medicamenten.

- 1.7.1. Van de volgende medicamenten kon in ons onderzoek géén invloed op de T^{50} van stercuronium worden aangetoond: atropine (prae-operatief of bij de inleiding toegediend), thiopental, methohexital, pethidine, droperidol en fentanyl. Evenmin kon een effect aangetoond worden van halothan^R. Dit is merkwaardig want Wieriks (1972) toonde bij de hond een synergistische werking van halothan^R met stercuronium aan terwijl halothan^R als inhalatie narcoticum toegepast gedurende de narcose het relaxerend effect van d-tubocurarine versterkt (Katz 1967^C, Baraka 1968^D), gedeeltelijk als gevolg van een centrale werking, gedeeltelijk als gevolg van een desensitisatie van de eindplaat (Gissen 1967, Karis 1967). Onze bevindingen worden wellicht verklaard door het feit dat halothan slechts intermitterend, kortdurend en meestal in de laagste dosering (0.5%) werd toegepast.
- 1.7.2. Diazepam (Valium^R) wordt wegens het sterk sederende en slaapinducerende effect zowel als praemedicatie toegepast als om de narcose in te leiden. Door beïnvloeding van het limbische systeem, de thalamus en de hypothalamus en door remming van de spinale reflexen gaat toepassing van diazepam gepaard met een centraal spierverlappend effect, terwijl bij hoge doses beïnvloeding van de neuromusculaire prikkeloverdracht en/of de spiercontractiliteit niet uitgesloten is (Cheymol 1967, Dretchen 1971, Wieriks 1972). Over de vraag of toepassing van diazepam tijdens de narcose het effect van spierrelaxantia kan beïnvloeden heerst géén eenstemmigheid in de literatuur. Dretchen (1971) vond dat klinische toepassing van 0.3 - 1.2 mg/kg géén invloed had op het herstel van de neuromusculaire prikkeloverdracht na toepassing van d-tubocurarine, gallamine en decamethonium. Bij ons onderzoek gingen we de invloed van 20 mg diazepam op de T^{50} van 100 mg stercuronium na. Tabel 13 toont de gemiddelde T^{50} in minuten, alsmede het 95% betrouwbaarheids-interval, van 100 mg stercuronium met of zonder toepassing van 20 mg diazepam.

	100 mg stercuronium + 20 mg diazepam	100 mg stercuronium
T^{50} (min.)	24.9	27.6
95% B.I.	19.1 - 30.7	20.4 - 34.8
aantal	19	18

Tabel 13. Verklaring: zie tekst.

- Met de student-t-toets kon géén significantie worden aangetoond.
- 1.7.3. Om de eventuele invloed van succinylcholine op de werkingsduur van stercuronium vast te stellen werd de T^{50} van 60 mg stercuronium zónder voorafgaande toediening van succinylcholine vergeleken met de T^{50} van 60 mg stercuronium méét voorafgaande toediening van 50 mg succinylcholine. De volgende tabel toont de gevonden waarden:

	60 mg stercuronium + 50 mg succinylcholine	60 mg stercuronium
T^{50} (min.)	13.4	19.4
95% B.I.	10.1 - 16.7	14.6 - 24.2
aantal	46	22

Tabel 14. Verklaring: zie tekst.

- Het verschil was bij een 5% onbetrouwbaarheidsdrempel juist significant. Hoewel stercuronium niet eerder toegediend werd dan dat de neuromusculaire blokkade als gevolg van succinylcholine leek te zijn opgeheven, is het op grond van de resultaten duidelijk dat er nog receptoren door succinylcholine bezet waren.
- 1.7.4. Bij de berekeningen van de T^{50} , ongeacht de bereikte mate van blokkade, bleek al spoedig dat deze bij de vrouwelijke patiënten langer was dan bij de mannelijke patiënten. Dit bleek veroorzaakt te worden door de toepassing van trimetaphan (Arfonad^R) bij patiëntes waar een vaginale uterusextirpatie verricht werd. Tabel 15 toont de gemiddelde T^{50} in minuten van diverse doses stercuronium die bijna 100% neuromusculaire blokkade veroorzaakten, alsmede het 95% betrouwbaarheids-interval, bij patiëntes met en zonder toepassing van trimetaphan.

dosis (mg)	met trimetaphan				zonder trimetaphan			
	40	60	80	100	40	60	80	100
T ⁵⁰ (min.)	14.6	28.1	46.0	38.5	8.9	15.8	19.5	23.7
95% B.I.	7.2-22.0	21.7-34.5	-	28.5-48.5	6.7-11.1	12.9-18.8	16.3-22.7	19.8-27.6
aantal	9	11	1	6	9	38	50	19

Tabel 15. Verklaring: zie tekst.

Blijkens een variantie-analyse is het verschil zéér significant ($p < 0.001$).

Trimetaphan beïnvloedt de werkingsduur van zowel de depolariserende als de niet-depolariserende relaxantia.

De stof heeft òf een cholinesterase-remmende werking òf wordt door cholinesterase afgebroken als gevolg waarvan de werkingsduur van succinylcholine verlengd wordt (Tewfik 1957^A, 1957^B).

In een eigen onderzoek bij 80 patiënten konden we dit onomstotelijk vaststellen: 12.5-25 mg trimetaphan intraveneus toegediend juist vóór 25-50 mg succinylcholine verlengt de T⁹⁹ met een factor 2.

De stof heeft echter óók een directe invloed op de neuromusculaire synaps.

In hoge doses toegediend veroorzaakt trimetaphan bij de hond een niet-depolariserend blok, dat versterkt wordt door neostigmine (Deacock 1962).

Combinatie van trimetaphan met een niet-depolariserend spierrelaxans kan zo tot een verlengde blokkade leiden.

Hoewel de duidelijk verlengde werkingsduur van stercuronium tijdens toepassing van trimetaphan met bovenstaande verklaard lijkt menen we toch ook aandacht te moeten schenken aan de bloeddrukdaling bij deze patiënten.

Uitgaande van de veronderstelling dat de resultaten van de dierproeven met C¹⁴ gemerkt stercuronium, ook van toepassing zijn op de mens, lijkt het aannemelijk te veronderstellen dat gedurende de hypotensieve periode de redistributie naar lever en nieren trager verloopt waardoor de werkingsduur langer zou kunnen worden.

1.8. Bijwerkingen van stercuronium.

1.8.1. Onderzoek van veneus bloed, afgenomen voor de inleiding van de narcose en 48 uur later.

Tabel 16 toont het gemiddelde verschil tussen de parameterwaarden vóór en 48 uur na de operatie bij patiënten behandeld met stercuronium, alcuronium en bij controle patiënten.

1.8.2. Urineonderzoek.

Onderzoek vond plaats bij 32 patiënten behandeld met stercuronium, 9 patiënten behandeld met alcuronium en bij 20 patiënten waarbij geen relaxans werd toegepast.

pH

De gevonden gemiddelde pH waarden staan hieronder vermeld:

	stercuronium		alcuronium		géén relaxans	
	vóór	na 48 uur	vóór	na 48 uur	vóór	na 48 uur
gem. pH	5.8	5.6	5.2	5.1	5.4	5.4
aantal	30	30	9	9	19	19

Tabel 17.

Blijkens een variantie-analyse op de pH-verschuivingen per patiënt zijn er geen significante verschillen aantoonbaar tussen de 3 behandelingsgroepen dat wil zeggen de pH veranderingen tijdens de operatie zijn in alle 3 groepen goed vergelijkbaar ($p > 0.20$).

Albumen

Vastgesteld werd het aantal gevallen waarbij de reactie op eiwit in de urine na de operatie positief of negatief was.

	stercuronium	alcuronium	géén relaxans
positief	9	3	5
negatief	23	6	15
aantal	32	9	20

Tabel 18.

Tabel 16

Parameter	stercuronium					alcuronium					controle			
	gem.	S.E.	n	p Δ	pC	gem.	S.E.	n	p Δ	pC	gem.	S.E.	n	p Δ
erythrocyten ($10^6/\text{mm}^3$)	- 0.39	0.10	66	xxx	.	- 0.51	0.28	11	.	-	- 0.14	0.10	33	-
leucocyten (per mm^3)	+ 4160	399	66	xxx	xxx	+ 4914	672	11	xxx	xxx	+ 2016	474	32	xxx
haemoglobine (g/100 ml)	- 0.7	0.22	66	xx	-	- 0.6	0.35	11	-	-	- 0.4	0.18	33	.
haematocriet (%)	- 1.5	0.69	66	x	-	- 1.4	0.93	11	-	-	- 0.3	0.81	33	-
bezinking na 1 uur (mm)	+ 17.0	2.3	63	xxx	xx	+ 19.5	3.4	11	xxx	xx	+ 9.7	1.1	33	xxx
bezinking na 2 uur (mm)	+ 26.5	3.3	57	xxx	xx	+ 31.3	4.9	11	xxx	xx	+ 16.3	2.1	31	xxx
P.T.T. in sec.	+ 3.5	0.7	38	xxx	-	+ 3.9	0.7	12	xxx	-	+ 3.7	0.7	27	xxx
ureum-N(mg/100 ml)	+ 0.06	0.53	65	-	-	- 0.49	0.65	12	-	-	+ 0.66	0.88	34	-
L.D.H. (I.E.)	+ 50.8	18.0	64	xx	-	+ 42.9	16.8	12	x	-	+ 17.7	19.1	31	-
alkalische fosfatase (B.L.U.)	- 0.02	0.04	67	-	-	- 0.03	0.06	12	-	-	+ 0.04	0.03	34	-
S.G.O.T. (I.E.)	+ 5.8	0.97	67	xxx	-	+ 2.3	1.39	12	-	.	+ 5.2	1.04	33	xxx
S.G.P.T. (I.E.)	+ 1.7	0.64	67	xx	-	+ 0.2	0.57	12	-	-	+ 1.1	0.43	34	x
leucocyten differentiatie:														
eosinofiel (%)	- 1.1	0.17	57	xxx	-	- 2.7	0.87	11	xx	.	- 0.9	0.35	30	x
basofiel (%)	- 0.2	0.12	57	x	-	- 0.5	0.17	11	xx	-	- 0.2	0.17	30	-
staafkernig (%)	+ 6.2	0.91	57	xxx	.	+ 9.3	1.32	11	xxx	xx	+ 3.7	0.95	30	xxx
segmentkernig (%)	+ 12.9	1.68	57	xxx	xx	+ 20.0	3.24	11	xxx	xxx	+ 3.9	2.36	30	.
lymfocyten (%)	- 17.2	1.61	57	xxx	xxx	- 26.5	3.73	11	xxx	xxx	- 6.1	2.54	30	x
monocyten (%)	- 0.5	0.32	57	-	-	+ 0.3	0.51	11	-	-	- 0.5	0.45	30	-

xxx signif. p < 0.001
 xx signif. p < 0.01
 x signif. p < 0.05
 . signif. 0.05 > p < 0.10
 - signif. p > 0.10

gem. = de gemiddelde afwijking
 S.E. = de standaarddeviatie van het gemiddelde
 n = aantal waarnemingen
 p Δ = het significantieniveau van de verschuiving
 pC = het significantieniveau bij toetsing tegenover de controle

Blijkens een χ^2 -toets op deze aantallen zijn deze verhoudingen in de verschillende behandelingsgroepen verre van verschillend.

Ketogenen

Vastgesteld werd het aantal gevallen waarbij de reactie op ketogenen in de urine na de operatie positief of negatief was.

	stercuronium	alcuronium	géén relaxans
positief	6	4	3
negatief	26	5	17
aantal	32	9	20

Tabel 19.
Volgens χ^2 -toetsing zijn deze verschillen niet significant ($\chi^2 = 3.56$ d.f. = 2 $p > 0.10$). De grootste χ^2 -bijdrage werd geleverd door de alcuronium cijfers.

Bilirubine.

Bilirubine werd in de blanco groep niet aangetroffen. In de groep alcuronium had 1 patiënt + na de operatie, in de groep stercuronium hadden 2 patiënten ± na de operatie.

Sediment.

Epitheelcellen, amorf uraat, urinezuur kristallen, Ca-oxalaatkristallen en bacteriën. Deze werden dermate weinig aangetroffen dat vergelijking van de 3 groepen zinloos is.

Leucocyten en erythrocyten.

Deze werden of zowel vóór als ná de operatie of alleen ná de operatie aangetroffen in het sediment.

Onderstaande tabel geeft hiervan voor de 3 groepen een overzicht.

	stercuronium		alcuronium		géén relaxans	
	voor en na operatie	alleen na operatie	vóór en na operatie	alleen na operatie	vóór en na operatie	alleen na operatie
leucocyten	5	3	1	3	7	3
erythrocyten	7	4	1	1	3	3
aantal	32		9		20	

Tabel 20. Verklaring: zie tekst.

Statistische toetsing volgens Fisher van de 3 groepen toont géén enkel significant verschil.

1.8.3. Invloed op de bloedstolling.

De uitkomsten van het onderzoek, verricht op de afdeling haemostase- en thromboseonderzoek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, werden beoordeeld door mevrouw Dr. J. Stibbe.

De gevonden waarden werden vergeleken met de volgende normaalwaarden:

- bloedingstijd : 1 - 4 min.
- trombocytenaantal : 130.000 - 400.000
- haematocriet : vr. 35 - 45; m. 40 - 50
- thrombotest : 41 - 50 sec.
- prothrombinetijd (P. T. T.) : 13.5 - 15.5 sec.
- thrombinetijd 10 E : 9 - 13 sec.
- thrombinetijd 5 E : 16 - 24 sec.
- recalcificatietijd 1/30 M Ca : 2 min. 15 sec. - 3 min. 30 sec.
- 1/5 M Ca : 3 min. - 4 min. 30 sec.
- thromboelastogram R tijd : 15 - 26 min.
- K tijd : 5 - 11 min.
- Ma : 42 - 60 min.
- retractiliteit C-S-St. : 59 - 90%
- fibrinogeen : 200 - 400 mg%
- euglobulin clot lysis test : > 120 min.

Hoewel een afwijkende uitkomst bij een patiënt niet beoordeeld kan worden los van de andere uitkomsten, geven we ter wille van de overzichtelijkheid in de tabellen 21 en 22 voor beide patiëntengroepen alléén de afwijkende uitkomsten weer.

ALCURONIUM

patiënt	bepaling	1 dag vóór operatie	tijdens operatie	1 - 3 u ná operatie	2 dagen ná operatie
J.G.	thrombotest	+ (52 ")	+ (56 ")	+ (56 ")	+ (54 ")
	P.T.T.	= (15 ")	+ (17 ")	+ (16.6 ")	+ (16.8 ")
M.J.-W.	thrombotest	= (47 ")	+ (54 ")	+ (51 ")	+ (51 ")
	P.T.T.	+ (15.6 ")	= (14.5 ")	+ (15.8 ")	= (15.1 ")
H.M.	thrombotest	+ (51 ")	+ (51 ")	+ (52 ")	+ (55 ")
	P.T.T.	= (15.3 ")	+ (16.9 ")	+ (17 ")	+ (16.5 ")
J.S.	thrombotest	= (46 ")	+ (54 ")	+ (57 ")	+ (56 ")
A.J.	thrombocyten	= (214.000)	- (116.000)	- (118.000)	= (190.000)
J.E.	thrombocyten	= (242.000)	= (168.000)	- (116.000)	= (175.000)
A.B.	thrombocyten	= (172.000)	= (180.000)	= (164.000)	- (123.000)
M.J.	fibrinogeen	= (220 mg%)	- (185 mg%)	= (210 mg%)	= (250 mg%)
A.H.	recalcificatietijd				
	1/30 M Ca	= (3'15 ")	+ (4 ')	= (3'30 ")	= (3'15 ")
	1/5 M Ca	= (4'15 ")	+ (6 ')	+ (5 ')	= (4 ')
	thromboelastogram R	= (23 ')	+ (28 '30")	?	= (20 '30 ")

Tabel 21. Verklaring: zie tekst.

STERCURONIUM

patiënt	bepaling	1 dag vóór operatie	tijdens operatie	1 - 3 u ná operatie	2 dagen ná operatie
E.B.	thrombotest	= (47 ")	= (49 ")	= (49 ")	+ (57 ")
	thromboelastogram Ma	= (50 '30 ")	= (46'30 ")	= (47'30 ")	- (41'30 ")
A.L.	thrombotest	= (46 ")	= (48 ")	+ (52 ")	= (48 ")
	fibrinogeen	= (220 mg%)	- (195 mg%)	- (180 mg%)	= (250 mg%)
G.V.	thrombinetijd				
	10 E	= (10.5 ")	= (12.5 ")	= (12.3 ")	+ (16.4 ")
	5 E	= (18.6 ")	+ (26 ")	+ (25.1 ")	+ (34.7 ")
F.R.	thrombocyten	?	= (170.000)	- (125.000)	= (134.000)
	recalcificatietijd				
	1/30 M Ca	+ (3'45 ")	= (2'45 ")	= (3'15 ")	+ (4'15 ")
	1/5 M Ca	= (4'15 ")	= (3'45 ")	= (4 ')	+ (5'15 ")
M.H.	thrombocyten	= (214.000)	- (128.000)	= (182.000)	= (166.000)
T.B.	fibrinogeen	= (210 mg%)	- (190 mg%)	- (195 mg%)	= (215 mg%)
H.E.	fibrinogeen	= (220 mg%)	= (210 mg%)	- (185 mg%)	= (300 mg%)

Tabel 22. Verklaring: zie tekst.

Het is zonder verdere toetsing duidelijk dat er voor deze marginale afwijkingen geen statistisch significante verschillen bestaan tussen de beide patiënten-groepen.

1.8.4. Histamine-vrijmaking.

Het onderzoek werd verricht onder leiding van Dr.A.Dragten, huidarts te Delft en is eveneens vermeld door Wieriks (1972).

Stercuronium en d-tubocurarine werden in, naar relaxerende werking, equipotente doseringen intracutaan op de onderarm ingespoten bij 10 vrijwilligers. Als controle werden gebruikt een isotone neutrale fosfaatbuffer en een histamine-oplossing.

Alle injecties werden in één arm gegeven in een hoeveelheid van 0.1 ml.

Doseringen

stercuronium	-	10 g/0.1 ml
d-tubocurarine	-	5 g/0.1 ml
histamine	-	0.001 g/0.1 ml
fosfaatbuffer	-	0.1 ml

Parameter: ernst van de zwelling 20 minuten na de injecties, uitgedrukt in -, +, ++ en +++.

Resultaten:

Proefpersonen	stercuronium	d-tubocurarine	histamine	controle
H.M.	-	+	+ / ++	-
T.B.	-	++	++ / +++	-
P.J.	-	+	+	-
C.G.	-	+	+ / ++	-
H.V.	-	++	++	-
C.V.	-	+	+ / ++	-
F.S.	±	+	-	-
F.Sch.	-	+	+	-
K.J.	-	+	+ / ++	-
P.E.	-	+	+	-

Bij proefpersonen F.S. zijn waarschijnlijk de histamine- en stercuronium injecties verwisseld.

Geén enkele maal werden bij het klinisch onderzoek na intraveneuze toediening van stercuronium bloeddruk daling, bronchospasme, exantheem of urticaria waargenomen.

1.8.5. Invloed op de darmperistaltiek.

Onderstaande tabel toont voor ieder van de eerste 10 post-operatieve dagen het aantal patiënten waarbij defaecatie optrad, na toepassing van stercuronium of alcuronium.

dag	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	totaal
stercu- ronium	2	1	8	9	14	8	4	1	3	-	50
alcuro- nium	3	4	3	14	7	8	3	2	3	3	50

Tabel 23.

Statistische toetsing met behulp van de χ^2 -toets leverde geen significante verschillen op tussen beide patiëntenreeksen ($\chi^2 = 5.21$ met 6 vrijheidsgraden, $p > 0.50$). Voor toepassing van deze toets moesten enkele klassen met geringe frekwenties (< 5) worden gecombineerd.

1.9. Placentapassage.

Bij 10 patiënten die een sectio caesarea moesten ondergaan werd, nadat de narcose ingeleid was met 60 mg methohexital en nadat de patiënte geïntubeerd was met behulp van succinylcholine, een zó grote dosis stercuronium toegediend dat snel volledige relaxatie optrad (60 - 80 mg).

Het tijdsverloop tussen het moment van toediening van stercuronium en het moment waarop het kind geboren werd varieerde van 4 tot 6 minuten.

Direct na de geboorte werd de zogenaamde "Apgar-score" vastgesteld zoals beschreven door Virginia Apgar (1953).

Bij deze "score" wordt een puntenwaardering van 0 of 1 of 2 punten toegekend afhankelijk van het aantal hartslagen, het wel of niet ademen, de spiertonus, de voetzoolreflex, en de huidskleur volgens het schema op de volgende bladzijde.

	puntenwaardering		
	0	1	2
aantal hartslagen	0	100	100 - 140
ademhaling	afwezig	hypoventilatie, kreunen	goed, schreeuwen
spiertonus	slap	geringe flexie extremiteiten	goede flexie actieve bewegingen
voetzoolreflex	negatief	grimas	schreeuwt
huidskleur	blauw, bleek	lichaam rose, extremiteiten blauw	geheel rose

9 Neonati behaalden een Apgar 10 en maakten een ongestoorde post-natale periode door. Eénmaal werd Apgar 6 vastgesteld. Het betrof hier een patiënte met een zwangerschap van 30 weken die gecompliceerd werd door een placenta praevia. Na geassisteerde beademing van de neonatus met 100% zuurstof via een masker werd na 1½ minuut een Apgar 10 vastgesteld en ook hier verliep de postnatale periode ongestoord.

1.10. Beïnvloeding werkingsduur door:

1.10.1. Geslacht

Om een eventuele invloed van het geslacht van de patiënt op de werkingsduur van stercuronium te kunnen vaststellen werd de gemiddelde 50% hersteltijd van een aantal beginndoses uitgerekend bij twee groepen mannen en vrouwen die zoveel mogelijk vergelijkbaar waren. Opgemerkt moet worden dat de T⁵⁰ in deze gevallen berekend werd ongeacht de bereikte mate van relaxatie.

dosis (mg)	mannen		vrouwen	
	aantal	T ⁵⁰ (min.)	aantal	T ⁵⁰ (min.)
40	12	4.6	15	4.3
60	14	12.1	18	15.2
80	10	13.2	10	17.7
100	7	28.6	7	28.0

Tabel 24. Verklaring: zie tekst.

Een variantie-analyse op dit cijfermateriaal toegepast gaf geen enkele aanwijzing voor een bestaand verschil.

1.10.2. Lichaamsgewicht

1.10.3. Leeftijd

Berekening van de gemiddelde 50% hersteltijden voor de verschillende gewichts- en leeftijdsklassen en toepassing van een variantie analyse op dit cijfermateriaal bracht evenmin verschillen aan het licht.

Deze bevindingen zijn in overeenstemming met die van Dundee (1954) voor d-tubocurarine.

1.11. Referentieproeven met alcuronium

Alcuronium werd bij 200 patiënten toegepast.

Tabel 25 toont de verdeling naar aard operatie en geslacht, tabel 26 naar leeftijd en lichaamsgewicht.

Overzicht aard operatie en verdeling naar geslacht en aantal

aard operatie	man	vrouw	totaal
thorax (longoperaties 5, oesophagus 1)	5	1	6
maag (B.I, B. II, vagotomie)	12	5	17
maag + galblaas	1	1	2
galblaas + galwegen	8	27	35
darm (resecties, anastomoses)	3	5	8
abdominale uterusexcisie	-	17	17
vaginale uterusexcisie + prolaps	-	58	58
adnexoperaties	-	2	2
nier (nephrectomie, pyelotomie, pyeloplastiek)	3	3	6
ureter	6	7	13
prostaat	17	-	17
darmblaas	1	-	1
proeflaparotomie	2	3	5
littekenbreuk	1	-	1
abdominale sympathectomie	-	1	1
desobliteratie aorta, A. iliaca, A. femoralis	7	-	7
collumfractuur	1	2	3
parathyreoïdectomie	-	1	1
totaal	67	133	200

Tabel 25. Verklaring : zie tekst.

Overzicht verdeling naar leeftijd en gewicht.

leeftijd	man	vrouw	gewicht	man	vrouw
10 - 14 jr.	1	-			
15 - 19	2	2	onbekend	9	10
20 - 24	-	4			
25 - 29	2	5	45 - 49 kg	3	2
30 - 34	2	6	50 - 54	1	6
35 - 39	4	15	55 - 59	1	22
40 - 44	3	25	60 - 64	11	25
45 - 49	3	21	65 - 69	10	30
50 - 54	6	7	70 - 74	11	14
55 - 59	7	9	75 - 79	9	10
60 - 64	11	9	80 - 84	9	5
65 - 69	11	14	85 - 89	2	5
70 - 74	8	5	90 - 94	1	-
75 - 79	3	5	> 95	1	3
80 - 84	4	3			
85 - 89	1	2			
totaal	68	132	totaal	68	132

Tabel 26. Verklaring: zie tekst.

Alcuronium werd toegediend in begin doses van 10 en 15 mg. Bij die patiënten waar de begin dosis een bijna of juist volledige neuromusculaire blokkade veroorzaakte werd een T⁵⁰ en T⁹⁹ bepaald op de wijze als bij stercuronium beschreven. Onderstaande tabel toont voor de 2 doses de gemiddelde T⁵⁰ en T⁹⁹ in minuten, het 95% betrouwbaarheids-interval van het gemiddelde en het aantal waarnemingen.

dosis (mg)	10	15
T ⁵⁰	29.5	33.1
95% B.I.	26.0 - 33.0	28.6 - 37.6
aantal	39	16
T ⁹⁹	52.4	59.7
95% B.I.	47.5 - 57.3	53.1 - 66.3
aantal	39	16

Tabel 27. Verklaring: zie tekst.

Om de werkingsduur van stercuronium te kunnen vergelijken met die van alcuronium toont tabel 29 de gemiddelde T⁵⁰ en T⁹⁹, bij bijna of juist volledige neuromusculaire blokkade, van respectievelijk 60 mg stercuronium en 10 mg alcuronium; het 95% betrouwbaarheids-interval en het aantal waarnemingen.

	60 mg stercuronium	10 mg alcuronium
T ⁵⁰	15.8	29.5
95% B.I.	12.9 - 18.8	26.0 - 33.0
aantal	38	39
T ⁹⁹	24.8	52.4
95% B.I.	20.2 - 29.4	47.5 - 57.3
aantal	37	39

Tabel 28. Verklaring: zie tekst.

Om na te gaan of toepassing van trimetaphan (Arfonad^R) ook invloed op de werkingsduur van alcuronium had werd de gemiddelde T⁵⁰ berekend bij 14 gevallen waarbij 10 mg alcuronium een bijna volledige neuromusculaire blokkade veroorzaakte en vergeleken met de T⁵⁰ zonder toepassing van trimetaphan.

	met trimetaphan	zonder trimetaphan
T ⁵⁰	33.6	29.5
95% B.I.	27.7 - 39.5	26.0 - 33.0
aantal	14	39

Tabel 29. Verklaring: zie tekst.

Het verschil in werkingsduur is statistisch niet significant ($p > 0.20$).

HOOFDSTUK IX

CONCLUSIE

Wie tevreden is over zijn arbeid, heeft reden tot ontevredenheid over zijn tevredenheid

- Multatuli -
(Eduard Douwes Dekker)
(1820 - 1887)

1.1. Mate en duur van de neuromusculaire blokkade.

Op grond van de verkregen resultaten mag geconcludeerd worden dat de werkingsduur van stercuronium kort is, ook na toediening van doses die een volledige neuromusculaire blokkade als gevolg hebben.

De spreiding van het 95% betrouwbaarheids-interval voor de T⁵⁰ en T⁹⁹ is gering en het geringe verschil tussen de T⁵⁰ en T⁹⁹ van een bepaalde dosis toont aan hoe de neuromusculaire prikkeloverdracht zich snel herstelt.

1.2. Grootte en werkingsduur herhalingsdosis.

De werkingsduur van een herhalingsdosis stercuronium is dosisafhankelijk, langer dan die van een even grote begindosis en constant bij herhaalde toepassing.

Hierdoor kan de grootte van de herhalingsdosis aangepast worden aan de te verwachten operatieduur.

1.3. Inwerkingstijd.

De inwerkingstijd van stercuronium kan gesteld worden op 1,5 - 2 min. hetgeen kort genoemd kan worden in vergelijking met de gangbare niet-depolariserende spierrelaxantia.

1.4. Intubatie.

Intubatie na toediening van stercuronium blijkt goed mogelijk mits de toegediende dosis volledig ingewerkt is en de bereikte neuromusculaire blokkade minstens 75% bedraagt.

Voor spoedintubatie of voor intubatie bij patiënten waarvoor regurgitatie van maaginhoud gevreesd wordt is stercuronium niet geschikt te achten.

1.5. Antagoneren met neostigmine.

Daar waar nodig is de neuromusculaire blokkade na toediening van stercuronium snel en blijvend te antagoneren met neostigmine.

1.6. Invloed op de circulatie.

1.6.1. de bloeddruk

Stercuronium heeft géén invloed op de indirect gemeten bloeddruk.

1.6.2. de hartfrequentie

Stercuronium veroorzaakt bij 1/3 van de patiënten een sinustachycardie die langer aanhoudt dan het relaxerend effect en die te voorkómen is door toediening van trimetaphan en propranolol.

Hoe kan deze werking verklaard worden?

Uit het onderzoek van Wieriks (1972) bij proefdieren kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. stercuronium heeft een dualistische werking op de ganglionen:

1.1. een ganglion-blokkerende door blokkade van de acetylcholine-receptor

1.2. een ganglion-stimulerende via remming van acetylcholinesterase.

De marge tussen de doses waarbij deze twee werkingen optreden is gering.

Als men er van uitgaat dat bij sommige patiënten de ganglion-stimulerende werking overweegt zou dit een activering van zowel het para- als het orthosympathische systeem inhouden. De hartfrequentie zou dan zowel kunnen afnemen als toenemen.

2. stercuronium heeft een antimuscarine (=atropine-achtige) werking.

Hierdoor zullen de parasympathische eindorganen in het hart geheel of gedeeltelijk geblokkeerd kunnen worden, waarbij overigens ook de praemedicatie met atropine een rol speelt.

Het gevolg is een frequentie-toename.

Uitgaande van deze overwegingen volgt ongedwongen dat blokkade van de β -receptoren in het hart door propranolol de tachycardie antagoneert en dat de ganglionblokkade door trimetaphan de ganglionstimulering antagoneert waardoor eveneens een tachycardie wordt voorkómen.

Bovenstaande sluit overigens niet uit dat stercuronium ook nog een directe stimulerende werking op de β -receptoren zou kunnen hebben. Hiermee lijkt evenwel het feit dat trimetaphan de tachycardie voorkómt, in tegenspraak.

Hoewel toediening van stercuronium bij het proefdier dikwijls met een geringe, kortdurende, toename van de hartfrequentie gepaard ging was het effect van stercuronium in dit opzicht bij de mens voor ons een onaangename verrassing.

Het illustreert weer eens hoe moeilijk het is de werking van een medicament bij de mens te voorspellen aan de hand van de proeven met dieren.

1.6.3. het electrocardiogram.

De geconstateerde afwijkingen tijdens de intubatie en de intermitterende toediening van succinylcholine komen met de literatuur overeen.

De afwijkingen na toediening van stercuronium zijn, naar de mening van Prof.dr. J. Roos, vrijwel zeker het gevolg van de sinustachycardie en de daardoor verminderde coronairdoorstroming. Afhankelijk van de hartfrequentie zijn de afwijkingen korter of langer durend.

Geén enkele maal zijn de afwijkingen van klinische betekenis.

Niet toevallig lijkt het feit dat bij 18 van de 23 patiënten 0.5 mg atropine tijdens de inleiding van de narcose intraveneus werd toegediend.

1.7. Beïnvloeding werkingsduur door andere medicamenten.

1.7.1. De werkingsduur van stercuronium wordt niet beïnvloed

1.7.2. door: atropine, thiopental, methohexital, pethidine, droperidol, fentanyl, halothan en diazepam.

1.7.3. Succinylcholine, toegediend vlak vóór stercuronium, verkort de werkingsduur.

1.7.4. Trimetaphan verlengt de werkingsduur.

1.8. Bijwerkingen van stercuronium.

1.8.1. Onderzoek van veneus bloed, afgenomen vóór de inleiding van de narcose en 48 uur later.

Uit de gevonden resultaten kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- a. de geconstateerde afwijkingen zijn in de 3 groepen vrijwel allen gelijkgericht.
- b. de gemiddelde afwijkingen in de stercuronium- en de alcuronium groep zijn vrijwel gelijk.
- c. de verschillen ten opzichte van de controlegroep zijn voor de stercuronium- en de alcuroniumgroep vrijwel gelijk.
- d. de afwijkingen zijn in alle groepen gering en moeten als gevolg van het operatief ingrijpen worden beschouwd.
- e. dat een aantal afwijkingen in de controlegroep in mindere mate vóórkomen dan in beide andere groepen wordt verklaard door het feit dat de controlegroep, waarbij geen relaxans werd toegediend, patiënten omvat waarbij kleinere chirurgische ingrepen werden verricht die met minder bloedverlies gepaard gingen.

1.8.2. Onderzoek van urine, vóór de operatie en 48 uur later.

Uit de gevonden resultaten kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- a. de geconstateerde afwijkingen zijn in de 3 groepen vrijwel gelijk.
- b. de afwijkingen zijn gering, klinisch van geen betekenis, en moeten als gevolg van het operatief ingrijpen worden beschouwd.

1.8.3. Invloed op de bloedstolling.

Uit de gevonden resultaten kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- a. de geconstateerde afwijkingen zijn in beide groepen vrijwel gelijk.
- b. de afwijkingen zijn zeer gering en klinisch van geen betekenis.

1.8.4. Histamine vrijmaking.

Hoewel bij het onderzoek géén histamine bepaling in het bloedserum na intraveneuze toediening van stercuronium werd verricht, menen wij, op grond van het feit dat nimmer klinische verschijnselen werden waargenomen die op het vrijkomen van histamine zouden kunnen wijzen, én het feit dat intracutane toediening géén histamine-vrijmaking kon aantonen, en mede gezien de resultaten van de dierproeven, te mogen concluderen dat stercuronium bij klinische toepassing géén of nauwelijks histamine vrijmaakt.

1.8.5. Invloed op de darmperistaltiek.

Het ontbreken van een controlegroep waarvóór géén relaxans werd toegediend maakt een conclusie moeilijk.

Zeker is dat er zich bij de onderzochte patiënten géén post-operatieve moeilijkheden met de darmperistaltiek hebben voorgedaan, noch in de stercuroniumgroep, noch in de alcuroniumgroep.

1.9. Placentapassage.

Passage van de placenta komt bij de meeste medicamenten door middel van diffusie tot stand. De snelheid waarmee en de mate waarin een medicament door de placenta diffundeert is afhankelijk van het oplossingsvermogen voor lipoiden, de concentratie en de ionisatiegraad van het medicament in het moederlijk plasma (Long 1969).

Daar de lipofiliteit van stercuronium gering is en de plasmaconcentratie snel na toediening zal afnemen zal placentapassage niet of nauwelijks optreden, een veronderstelling die door de bevindingen bij de dierproeven en door de resultaten van het klinisch onderzoek bevestigd wordt.

- 1.10. Invloed geslacht, lichaamsgewicht en leeftijd.
Zoals uit de resultaten blijkt kon géén enkele beïnvloeding van de werkingsduur worden aangetoond.
- 1.11. Referentieproeven met alcuronium (Alloferin R).
De bij dit onderzoek gevonden T^{50} en T^{99} waarden bevestigen dat alcuronium een lange werkingsduur heeft en dat de neuromusculaire prikkeloverdracht zich langzaam herstelt. Vergeleken met de T^{50} en T^{99} waarden van 60 en 80 mg stercuronium mag geconcludeerd worden dat de werkingsduur van stercuronium de helft bedraagt van die van alcuronium.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I wordt een kort overzicht gegeven over de anatomie en fysiologie van de neuromusculaire synaps.

Hoofdstuk II geeft een overzicht van de gangbare spierrelaxantia en antagonisten.

Hierbij wordt het depolariserende middel succinylcholine uitvoerig behandeld omdat dit het enige spierrelaxans is met een zeer korte inwerkingstijd en een korte werkingsduur. De nadelen van succinylcholine worden besproken: het ontbreken van een antagonist; het optreden van bradycardie bij intermitterende toediening; het post-operatief optreden van spierpijn; het optreden van een desensitatie-blok; het vrijmaken van grote hoeveelheden kalium bij bepaalde patiënten met de kans op hartstilstand; de verhoging van de oogbeldruk en de intragastrische druk en tenslotte de sterk verlengde werking bij patiënten met een atypisch cholinesterase.

Hoofdstuk III behandelt het klinische gebruik van spierrelaxantia.

Achtereenvolgens wordt de techniek van toepassing besproken: bij kortdurende ingrepen bij een niet-geïntubeerde patiënt met een spontane ademhaling; bij korter of langer durende ingrepen om de patiënt te kunnen intuberen waarna de spontane ademhaling zich herstelt; bij langdurende ingrepen om de patiënt te kunnen intuberen en kunstmatig te beademen, met toepassing van:

1. alleen een depolariserend middel in intermitterende doses, als continue toediening of in combinatie met hexafluorenium.
 2. een enkelvoudige dosis van een depolariserend middel gevolgd door een niet-depolariserend middel in minimale hoeveelheden of in grote hoeveelheden gecombineerd met hyperventilatie.
- Voor- en nadelen van genoemde technieken worden besproken.

Hoofdstuk IV geeft een overzicht van de eisen die aan een ideaal spierrelaxans voor klinische toepassing gesteld kunnen worden, namelijk: een korte inwerkingstijd, werkingsduur en hersteltijd, gecombineerd met een volledige neuromusculaire blokkade; een snelle eliminatie of afbraak; een goede antagoneerbaarheid; een specifieke werking op de neuromusculaire synaps; afwezigheid van spierfasciculaties; geen nevenwerkingen en geen placentapassage. Geconcludeerd wordt dat het een niet-depolariserend middel zal moeten zijn.

Hoofdstuk V behandelt de resultaten, verkregen bij toepassing bij proefdieren, van het conessinderivaat stercuronium (Myc 1080).

Stercuronium is een niet-depolariserend relaxans met de volgende eigenschappen: korte inwerkingstijd; korte werkingsduur met geringe cumulatie; korte hersteltijd; volledige neuromusculaire blokkade ook in lagere doseringen; snelle redistributie naar lever en nieren, gevolgd door langzame uitscheiding; antagoneerbaar met acetylcholinesterase-remmers; geringe ganglionblokkade, mogelijk dualistische werking op het ganglion door geringe acetylcholinesterase-remming; afwezigheid van spierfasciculaties bij inwerking; geen afwijkingen aantoonbaar bij acute- en chronische toxiciteitsproeven; geen hormonoïde bijwerkingen; geen histamine vrijmaking; in de gebruikte proefopzet geen invloed op de bloeddruk, de hartfrequentie en het electrocardiogram bij therapeutische doseringen; geen of geringe placentapassage.

Hoofdstuk VI geeft een overzicht van de verschillende manieren waarop de relaxatie bij de mens bestudeerd kan worden: de relaxometrie.

De belangrijkste toepassing bij patiënten in narcose is de indirecte supramaximale elektrische prikkeling van een perifere zenuw en de visuele beoordeling of de registratie van de spiercontracties. Besproken wordt de mogelijkheid om door middel van enkelvoudige en faradische prikkeling te differentiëren tussen een depolariserend- en een niet-depolariserend blok en de mogelijkheid om door middel van zenuwstimulatie het verloop van de relaxatie gedurende de operatie op de voet te volgen en aan te passen aan de gestelde eisen als ook de mogelijkheid om aan het einde van de narcose het antagoneeren door toepassing van acetylcholinesterase-remmers te controleren.

Het begrip "relaxatieduur" wordt omschreven: bij dit klinisch onderzoek wordt onder relaxatieduur verstaan "de tijd die verloopt tussen het moment van toediening en het moment waarop de ingetreden blokkade zich voor 50% respectievelijk 99% heeft hersteld, de T50 of T99", en deze tijd wordt gekoppeld aan de bereikte mate van relaxatie.

Hoofdstuk VII behandelt de vraagstelling, de proefopstelling en de toegepaste narcosetechniek terwijl in hoofdstuk VIII de resultaten van het onderzoek vermeld worden.

Op grond van deze resultaten worden in hoofdstuk IX de volgende conclusies getrokken: stercuronium is een niet-depolariserend spierrelaxans. De inwerkingstijd is 1,5-2 minuten, bij een begindosis van 60 mg zijn de gemiddelde T50 en T99 respectievelijk 15,8 en 24,8 minuten.

De werkingsduur van een herhalingsdosis van 20 mg is 15-19,5 minuten.

Intubatie is mogelijk nadat volledige neuromusculaire blokkade is verkregen.

Indien nodig kan de werking van stercuronium met neostigmine geantagoneerd worden.

De bloeddruk wordt niet beïnvloed.

Stercuronium veroorzaakt in 32% van de gevallen een sinustachycardie die bij 4% gepaard gaat met andere afwijkingen van het electrocardiogram die overigens klinisch niet van belang zijn.

De werkingsduur wordt niet of nauwelijks beïnvloed door toepassing van halothan of diazepam, iets verkort door voorafgaande toediening van succinylcholine en iets verlengd door toepassing van trimetaphan.

Stercuronium heeft geen aantoonbare invloed op lever- of nierfunctie of op de bloedstolling.

Er zijn geen aanwijzingen voor histamine vrijmaking.

Een eventuele invloed op de darmmotiliteit is gelijk aan die van alcuronium.

Stercuronium heeft geen invloed op de Apgar-score.

Invloed op de werkingsduur door geslacht, leeftijd of lichaamsgewicht is niet aantoonbaar.

In vergelijking met alcuronium is de werkingsduur van stercuronium half zo lang.

SUMMARY

A brief review of the anatomy and physiology of the neuromuscular synapse is given in chapter I. Chapter II reviews the muscle relaxants and antagonists in current use.

Succinylcholine, a depolarizing muscle relaxant, is dealt with extensively because it is the only known relaxant with a quick onset of action and a short-lasting effect.

The drawbacks of succinylcholine have been discussed: the lack of an antagonist; the development of bradycardia following intermittent administration; the occurrence of muscle pains post-operatively; the development of a desensitization-block; the liberation of large amounts of potassium in some patients with the consequent risk of cardiac arrest; the increase in ocular tension and intra-gastric pressure and finally the very long duration of paralysis in patients with an atypical cholinesterase.

Chapter III describes the clinical use of muscle relaxants.

The various applications of neuromuscular blockade are discussed: for short-lasting manipulations in non-intubated, spontaneously breathing patients; to facilitate intubation of patients in operations of short or long duration, the patient recommencing spontaneous breathing after intubation; in operations of long duration for intubation and artificial ventilation employing:

1. a depolarizing agent only, either intermittently, as a continuous infusion or combined with hexafluorenum.
2. a single dose of a depolarizing relaxant followed by either minimal amounts of a non-depolarizing relaxant or large amounts of a non-depolarizing relaxant combined with hyperventilation.

Chapter IV reviews the properties that an ideal muscle relaxant should possess for clinical use: quick onset of action, short duration and rapid recovery combined with complete neuromuscular blockade; rapid excretion or degradation; complete reversibility with an antagonist; a specific effect upon the neuromuscular synapse; absence of muscle fasciculations; no side-effects and no passage of the placenta.

It has been concluded that such a compound will have to be a non-depolarizing relaxant.

Chapter V deals with the results of animal investigations with the conessine derivative, stercuronium (Myc 1080).

Stercuronium is a non-depolarizing relaxant with the following properties: quick onset of action; short duration and little cumulation; rapid recovery; complete neuromuscular blockade, even with low doses; quick redistribution to the liver and kidneys followed by slow excretion; action reversed by acetylcholinesterase inhibitors; little ganglionic blockade with possibly a dualistic effect upon the ganglion because of weak acetylcholinesterase inhibition; no muscle fasciculations; no abnormalities in acute and chronic toxicity experiments; no hormonal side-effects; no histamine release; no effects upon the blood-pressure, cardiac rate and electrocardiogram in therapeutic doses with the experimental methods employed; little or no placental passage.

Chapter VI reviews the methods which can be used to study neuromuscular blockade in man: relaxometry.

The most important method is visual observation or recording of muscle contractions induced indirectly by supramaximal electrical stimulation of a peripheral nerve.

The possibility of distinguishing between depolarizing and non-depolarizing relaxants by means of single or faradic stimulation has been discussed.

The use of nerve-stimulation to monitor the degree of relaxation during the course of an operation (regulating the relaxation in accordance with the requirements) and to keep a check on the reversal of the neuromuscular blockade following the administration of acetylcholinesterase inhibitors at the end of an operation, has also been discussed.

The term "relaxation-time" has been defined: in this clinical investigation relaxation-time has been considered to be "the time interval between administration of a drug and the moment at which 50% or 99% recovery has taken place: the T⁵⁰ or the T⁹⁹ respectively". This time can be associated with the degree of neuromuscular blockade achieved.

Chapter VII deals with the aims and design of the investigation and the anaesthetic technique used, while the results of the investigation are reported in chapter VIII.

On the basis of the results the following conclusions have been drawn in chapter IX: stercuronium is a non-depolarizing muscle relaxant; its action sets in by 1.5 - 2 minutes; with an initial dose of 60 mg the average T⁵⁰ and T⁹⁹ are 15.8 and 24.8 minutes respectively; the duration of action of a subsequent dose of 20 mg is 15 - 19.5 minutes; intubation is possible after obtaining complete neuromuscular blockade; if necessary the effect of stercuronium can be reversed with neostigmine; the blood-pressure is unaffected; stercuronium produces sinus-tachycardia in 32% of the cases, in 4% of which there are associated abnormalities in the electrocardiogram which are otherwise not clinically important; the duration of action is either not or only negligibly affected by halothane or diazepam, is shortened by prior administration of succinylcholine and slightly lengthened by administration of trimetaphan; stercuronium has no demonstrable influence upon liver or kidney functions or on blood coagulation; there are no indications of histamine release; a possible influence upon intestinal motility is similar to that of alcuronium; stercuronium has no effect on the Apgar-score; there is no effect of sex, age or weight upon the duration of action; stercuronium acts for only half as long as alcuronium.

LITERATUURLIJST

Zelfs al zijn alle deskundigen het met elkaar eens, dan hoeven ze nog geen gelijk te hebben.

- Bertrand Russell -
(1872 - 1970)

- AHNEFELD, F.W., (1966)
Frey, R.,
Halmágyi, M.
Experimentelle und klinische Untersuchungen über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisationshemmenden Typ
Anaesthesist 15 : 201.
- ALI, H.H. (1970A)
A new device for monitoring force of thumb adduction
Brit.J.Anaesth. 42 : 83.
- ALI, H.H., (1970B)
Utting, J.E.,
Gray, C.
Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans
Brit.J.Anaesth. 42 : 967.
- ALI, H.H. (1971A)
Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part I)
Brit.J.Anaesth. 43 : 473.
- ALI, H.H. (1971B)
Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II)
Brit.J.Anaesth. 43 : 478.
- ANDERSEN, N. (1962)
Changes in intragastric pressure following the administration of suxamethonium
Brit.J.Anaesth. 34 : 363.
- APGAR, V. (1953)
A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant
Anest.Analg.Curr.Res., 32 : 260.
- BAIRD, W.L.M., (1967)
Reid, A.M.
The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide
Brit.J.Anaesth. 39 : 775.
- BAIRD, W.L.M. (1970)
Clinical experience with Pancuronium
Proc.roy.Soc.Med., 63 : 697.
- BARAKA, A. (1964)
The influence of carbon dioxide on the neuromuscular block caused by tubocurarine chloride in the human subject
Brit.J.Anaesth. 36 : 272.
- BARAKA, A. (1967A)
A comparative study between diallylnortoxiferine and tubocurarine
Brit.J.Anaesth. 39 : 624.
- BARAKA, A. (1967B)
Effect of carbon dioxide on gallamine and suxamethonium block in man
Brit.J.Anaesth. 39 : 736.
- BARAKA, A. (1968A)
Safe reversal (1) - atropine followed by neostigmine
Brit.J.Anaesth. 40 : 27.
- BARAKA, A. (1968B)
Safe reversal (2) - atropine-neostigmine mixture
Brit.J.Anaesth. 40 : 30.
- BARAKA, A., (1968C)
Gabali, F.
Correlation between tubocurarine requirements and plasma protein pattern
Brit.J.Anaesth. 40 : 89.
- BARAKA, A. (1968D)
Effect of halothane on tubocurarine and suxamethonium block in man
Brit.J.Anaesth. 40 : 602.
- BARK, J. (1962)
Kontrolle der Muskelrelaxation
Anaesthesist 11 : 141
- BAY, J., (1968)
Nunn, J.F.,
Prys-Roberts, C.
Factors influencing arterial pO₂ during recovery from anaesthesia
Brit.J.Anaesth. 40 : 398
- BELIN, R.P., (1966)
Karleen, C.J.
Cardiac arrest in the burned patient following succinylcholine administration
Anesthesiology 27 : 516.
- BIHLER, K., (1970)
Lübke, P.
Klinische Erfahrungen mit dem Muskelrelaxans Pancuroniumbromide (Pavulon^R)
Abstracta IIIe Europeise Anaesthesie Congres 4/04, Praag.
- BIRCH, A.A., (1969)
Mitchell, G.D.,
Playford, G.A.,
Lang, C.A.
Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma
J.Amer.Med.Ass., 210 : 490.
- BONTA, I.L., (1968)
Goorissen, E.M.,
Derckx, F.H.
Pharmacological interaction between pancuronium bromide and anaesthetics
Europ.J.Pharmacol., 4 : 83.
- BOTELHO, S.Y. (1955)
Comparison of simultaneously recorded electrical and mechanical activity in myasthenia gravis patients and in partially curarised normal humans
Amer.J.med., 14 : 693

- BOWMAN, W.C., (1971)
Rand, M.J.,
West, G.B. Textbook of Pharmacology
Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh
- BRIAN SMITH, R. (1970)
Grenvik, A. Cardiac arrest following succinylcholine in patients with central nervous system injuries
Anesthesiology 33 : 558.
- BRIDENBAUGH, Ph.O., (1968)
Churchill-Davidson, H.C. Response to tubocurarine chloride and its reversal by neostigmine methylsulfate in man
J.Amer.Med.Ass., 203 : 541.
- BROWN, B.R., (1968)
Crout, J.R. The sympathomimetic effect of gallamine on the heart
Anesthesiology 29 : 179.
- BROWN, B.R., (1970)
Crout, J.R. The sympathomimetic effect of gallamine on the heart
J.Pharm.Exp.Ther., 172 : 262.
- BROWN, R.C. (1955) The effect of anaesthetics on the response to stimulation of the ulnar nerve in man
Brit.J.Anaesth., 27 : 471.
- BRUNNER, E.A., (1969)
Badola, R.P. A simple muscle-twitch monitor
Anesthesiology 31 : 466.
- BUCKETT, W.R., (1968)
Marjoribanks, C.E.B.,
Marwich, F.A.,
Morton, M.B. The pharmacology of pancuronium bromide (Org. NA 97), a new potent steroidal neuromuscular blocking agent
Brit.J.Pharmac.Chemother., 32 : 671.
- BULLOUGH, J. (1959) Intermittent suxamethonium injection
Brit.Med.J., 1 : 786.
- BURSTEIN, Ch.L., (1950A)
LoPinto, F.J.,
Newman, W. Electrocardiographic studies during endotracheal intubation I
Effects during usual routine technics
Anesthesiology 11 : 224.
- BURSTEIN, Ch.L., (1950B)
Woloshin, G.,
Newman, W. Electrocardiographic studies during endotracheal intubation II
Effects during general anaesthesia and intravenous procaine
Anesthesiology 11 : 299.
- BURSTEIN, Ch.L., (1951)
Zaino, G.,
Newman, W. Electrocardiographic studies during endotracheal intubation III
Effects during general anaesthesia and intravenous diethylaminoethanol
Anesthesiology 12 : 411.
- BURTLES, R., (1961)
Tunstall, M.E. Suxamethonium chloride and muscle pains
Brit.J.Anaesth., 33 : 24.
- BUSH, G.H., (1961)
Roth, F. Muscle pains after suxamethonium chloride in children
Brit.J.Anaesth., 33 : 151.
- BUSH, G.H. (1962)
Graham, H.A.P.,
Littlewood, A.H.M.,
Scott, L.B. Danger of suxamethonium and endotracheal intubation in anaesthesia for burns
Brit.Med.J., 2 : 1081.
- BUSH, G.H. (1964) Clinical experiences with diallyl-nortoxiferine in children
Brit.J.Anaesth., 36 : 787.
- CAMPBELL, F.N., (1969)
Swerdlow, M. Hexafluorenum - suxamethonium relaxation for abdominal surgery
Brit.J.Anaesth., 41 : 962.
- CHATAS, G.J., (1963)
Gottlieb, J.D.,
Sweet, R.B. Cardiovascular effects of d-tubocurarine during fluothane anaesthesia
Anesth.Analg.Curr.Res., 42 : 65.
- CHEYMOL, J., (1967)
Driessche, J. van den,
Allain, P.,
Eben-Moussi, E. Diazépam et curarisation
Anesth.Anal.Réan., 24 : 329.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C., (1952)
Richardson, A.T. Decamethonium Iodide (C10): some observations on its action using electromyography
Proc.roy.Soc.Med., 45 : 179.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C., (1959)
Christie, T.H. The diagnosis of neuromuscular block in man
Brit.J.Anaesth., 31 : 290.

- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C.,(1960A) Christie, T.H.,
Wise, R.P. Dual neuromuscular block in man
Anesthesiology 21 : 144.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C., (1960B) Wise, R. Prevention, diagnosis and treatment of prolonged apnoea
Brit.J.Anaesthesia 32 : 384.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C. (1965A) The d-tubocurarine dilemma
Anesthesiology 26 : 132.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C. (1965B) A portable peripheral nerve stimulator
Anesthesiology 26 : 224.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C., (1966) Katz, R.L. Dual, phase II or desensitization block?
Anesthesiology 27 : 536.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C., (1967) Way, W.L.,
Jong, R.M. de. The muscle relaxants and renal excretion
Anesthesiology 28 : 540.
- CHURCHILL-DAVIDSON, H.C. (1969) The clinical use of muscle relaxants
Proceedings IV Symposium anaesthesiologiae internationale - Varna. Deel IV : 847.
- CLARKE, R.S.J., (1964) Dundee, J.W.,
Daw, R.H. Clinical studies of induction agents XI
Brit.J.Anaesth., 36 : 307.
- COHEN, A.D. (1963) A simple inexpensive nerve stimulator
Anaesthesia 18 : 534.
- COHEN, E.N., (1965) Hood, N.,
Canner, P. Blood pH and plasma levels of d-tubocurarine
Anesthesiology 26 : 727.
- COHEN, E.N., (1970) Feldman, S.A. The distribution and elimination of non-depolarizing muscle relaxants
in: *Progress in anaesthesiology*
Proceedings of the 4th World Congress of anaesthesiologists, blz. 410
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- COLEMAN, A.J., (1967) Ripley, S.H.,
Sliom, C.M.,
Knowles, S.L. The influence of carbon dioxide on the neuromuscular blocking properties of tubocurarine chloride and diallyl-nortoxiferine dichloride (Alloferin Roche) in man
Bull. der Schweiz.Akad. der med. Wiss., 23 : 98.
- COMROE, J.H., (1946) Dripps, R.D. The histamine-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intra-arterially in man
Anesthesiology 7 : 260.
- COOKE, M., (1963) McClelland, R.M.A.,
Sinclair, J.H.,
Hayton-Williams, D.S. Muscle pains after intramuscular suxamethonium chloride
Brit.J.Anaesth., 35 : 121.
- COOKSON, J.C., (1969) Paton, W.D.M. Mechanisms of neuromuscular block
Anaesthesia 24 : 395.
- COOPERMAN, L.H., (1970) Strobel, G.E.,
Kennell, E.M. Massive hyperkalemia after administration of succinylcholine
Anesthesiology 32 : 161.
- COURVOISIER, S., (1948) Ducrot, R. Sur l'effet histaminoïde de la d-tubocurarine et des curares de synthèse
Comptes Rendus hebdomadaires des séances et memoires société de biologie 142:1209
- COXON, J.D. (1962) Muscle pains after suxamethonium
Brit.J.Anaesth. 34 : 750.
- CRAIG, H.J.L. (1964) The protective effect of thiopentone against muscular pain and stiffness which follows the use of suxamethonium chloride
Brit.J.Anaesth., 36 : 612.
- CRAWFORD, J.S., (1956) Gardiner, J.E. Some aspects of obstetric anaesthesia. Part II: the use of relaxant drugs
Brit.J.Anaesth., 28 : 154.
- CRAWFORD, J.S. (1971) Suxamethonium muscle pains and pregnancy
Brit.J.Anaesth., 43 : 677.
- CRUL, J.F., (1966) Long, G.J.,
Brunner, E.A.,
Coolen, J.M.W. The changing pattern of neuromuscular blockade caused by succinylcholine in man
Anesthesiology 27 : 729.

- CRUL, J.F. (1970A) Studies on new steroid relaxants
in: Progress in Anaesthesiology
Proceedings of the 4th World Congress of Anaesthesiologists, blz. 418
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- CRUL, J.F. (1970B) The electrical evaluation of muscle relaxation in anaesthesia
Arch.Chir.Neerl., XXII-IV : 215.
- CULLEN, D.J. (1971) The effect of pretreatment with non-depolarizing muscle relaxants on the neromuscu-
lar blocking action of succinylcholine
Anesthesiology 35 : 572.
- DANN, W.L. (1971) The effects of different levels of ventilation on the action of pancuronium in man
Brit.J.Anaesth., 43 : 959.
- DEACOCK, A.R. de C.. (1962) The influence of certain ganglionic blocking agents on neuromuscular transmission
Hargrove, R.L. Brit.J.Anaesth., 34 : 357.
- DENISON DAVIES, D. (1963) Relaxation of the cricopharyngeal sphincter by suxamethonium
Brit.J.Anaesth., 35 : 219.
- DeVAULT, M., (1960) Circulatory responses to endotracheal intubation in light general anesthesia - the ef-
Greifenstein, F.E., fect of atropine and phentolamine
Harris, L.C. Anesthesiology 21 : 360.
- DOUGHTY, A.G., (1951) An assessment of flaxedil (gallamine Triethiodide, B.P.)
Wylie, W.D. Proc.roy.Soc.Med., 44 : 375.
- DOWDY, E.G., (1963) Ventricular arrhythmias induced by succinylcholine in digitalized patients
Fabian, L.W. Anest.Analg.Curr.Res., 42 : 501.
- DOWNES, H. (1963) Hyperventilation and abdominal reflex inhibition in the rat
Anesthesiology 24 : 615.
- DRETCHEN, K., (1971) The interaction of diazepam with myoneural blocking agents
Ghoneim, M.M., Anesthesiology 34 : 463.
Long, J.P.
- DROST, R., (1966) Klinische Beobachtungen mit Diallyl-Nor-Toxiferin
Böhmert, F., Anaesthesist 15 : 79.
Henschel, W.F.
- DUMITRESCU, A., (1970) L'utilisation du pancuronium bromide (Pavulon) au cours des anesthesies gynecolo-
Pescaru, E., giques et obstetricales
Matescu, N., Abstracta IIIe Europeae Anaesthesie Congres 4/02, Praag.
Mihelis, M.
- DUNDEE, J.W. (1952) Influence of controlled respiration on dosage of thiopentone and d-tubocurarine chlo-
ride required for abdominal surgery
Brit.med.J., 2 : 893.
- DUNDEE, J.W. (1954) The relationship of the dosage of d-tubocurarine chloride and laudolissin to body
weight, sex and age
Brit.J.Anaesth., 26 : 174.
- EDELST, G., (1969) Postanesthetic initiation of spontaneous ventilation after passive hyperventilation
Osorio, A. Anesthesiology 31 : 222.
- EGER, E.J. (1962) Atropine, scopolamine and related compounds
Anesthesiology 23 : 365.
- EISELE, J.H., (1971) Quantitative aspects of the chronotropic and neuromuscular effects of gallamine in an-
Marta, J.A., esthetized man
Davis, H.S. Anesthesiology 35 : 630.
- FELTON, D.J.C., (1966) The effect of suxamethonium chloride on uterine activity
Goddard, B.A. Lancet 1 : 852.
- FIELDER, D.L., (1969) Cardiovascular effects of atropine and neostigmine in man
Nelson, D.C., Anesthesiology 30 : 637.
Andersen, T.W.,
Gravenstein, J.S.

- FINK, B.R. (1955) Diffusion anoxia
Anesthesiology 16 : 511.
- FINK, B.R. (1960) A method of monitoring muscular relaxation by the integrated abdominal electromyogram
Anesthesiology 21 : 178.
- FINK, B.R. (1961) Electromyography in general anaesthesia
Brit.J.Anaesth., 33 : 555.
- FOLDES, F.F., (1957) The mode of action of depolarizing relaxants
Wnuck, A.L.,
Hamer Hodges, R.J.,
Thesleff, S.,
Beer, E.J. de.
Anaesthesia and Analgesics 36 : 23.
- FOLDES, F.F., (1958) Production of controllable apnea in anesthesia
Duncalf, D.,
Robbins, R.S.,
d'Sousa, P.B.,
Conte, A.A.
J.Amer.Med.Ass., 166 : 325.
- FOLDES, F.F. (1959) Factors which alter the effects of muscle relaxants
Anesthesiology 20 : 464.
- FOLDES, F.F., (1960A) Potentiation of the neuromuscular effect of succinylcholine by hexafluorenum
Hillmer, N.R.,
Molloy, R.E.,
Monte, A.P.
Anesthesiology 21 : 50.
- FOLDES, F.F., (1960B) Hexafluorenum: its anticholinesterase and neuromuscular activity
Molloy, R.E.,
Zsigmond, E.K.,
Zwartz, J.A.
J.Pharmacol.Exp.Ther., 129 : 400.
- FOLDES, F.F., (1961) Studies with muscle relaxants in unanesthetized subjects
Monte, A.P.,
Brunn, H.M.,
Wolfson, D.
Anesthesiology 22 : 230.
- FOLDES, F.F. (1966) Clinical Anesthesia 2. Muscle relaxants
Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- FOLDES, F.F., (1971) Studies of pancuronium in conscious and anesthetized man
Klonymus, D.H.,
Maisel, W.,
Sciammas, F.,
Pan, T.
Anesthesiology 35 : 496.
- FOREGGER, R. (1950) Fatalities following curare
J.Amer.Med.Ass., 142 : 1344.
- FORGÁCS, J. (1970) The use of pancuronium bromide (pavulon Organon) in cesarean section
Abstracta IIIe Europeae Anaesthesiae Congres 4/03, Praag.
- FREUND, F.G., (1967) Earliest evidence of phase II myoneural block
Jong, R.H. de.
Anesthesiology 28 : 250.
- FREUND, F.G. (1969) Tachyphylaxis to decamethonium and reversibility of the block by anticholinesterase drugs
Anesthesiology 30 : 7.
- FREUND, F.G., (1972) The need for additional succinylcholine after d-tubocurarine
Rubin, A.P.
Anesthesiology 36 : 185.
- FRUMIN, M.J., (1969) Diffusion anoxia : a critical reappraisal
Edelist, G.
Anesthesiology 31 : 243.
- FUKUSHIMA, K., (1970) Histamine blood levels following intravenous administration of pancuronium bromide in anesthetized subjects
Miyashita, K.
Symposium on pancuronium bromide, 14 Sept., Tokyo.
- GEDDES, I.C., (1959) Hyperventilation for the maintenance of anaesthesia
Gray, T.C.
Lancet 2 : 4.
- GERBERSHAGEN, H.U., (1967) The effect of d-tubocurarine on respiratory resistance in anesthetized man
Bergman, N.A.
Anesthesiology 28 : 981.

- GIBBS, J.M., (1967) The effects of endotracheal intubation on cardiac rate and rhythm
N.Z.med.J., 66 : 465.
- GISSSEN, A.J., (1966) Neuromuscular block in man during prolonged arterial infusion with succinylcholine
Katz, R.L.,
Karis, J.H.,
Papper, E.M.
Anesthesiology 27 : 242.
- GISSSEN, A.J., (1967) The effect of halothane on neuromuscular transmission
Karis, J.H.,
Nastuk, W.L.
Anesthesiology 28 : 252.
- GISSSEN, A.J., (1969) Twitch, tetanus and posttetanic potentiation as indices of nerve-muscle block in man
Katz, R.L.
Anesthesiology 30 : 481.
- GOAT, V.A. (1972A) The effect of succinylcholine on the isolated mammalian heart
Proc. roy. Soc. Med., 65 : 149.
- GOAT, V.A. (1972B) The action of muscle relaxants on cholinergic mechanisms in the heart
in: Anaesthesia and Pharmaceutics, p. 48, Leiden University Press.
- GOLDSTEIN, A. (1949) The interactions of drugs and plasma proteins
Pharm.Rev., 1 : 102.
- GOLOGORSKY, V.A., (1970) The mechanism of succinylcholine effect on heart rate and rhythm
Umanov, J.M.
in: Progress in anaesthesiology.
Proceedings of the 4th World Congress of Anaesthesiologists, p. 1165,
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- GOTTLIEB, J.D., (1963) The antagonism of curare: the cardiac effects of atropine and neostigmine
Sweet, R.B.
Can.Anaes.Soc.J., 10 : 114.
- GRAVENSTEIN, J.S., (1964) Effects of atropine and scopolamine on the cardiovascular system in man
Andersen, T.W.,
De Padua, C.B.
Anesthesiology 25 : 123.
- GRAVENSTEIN, J.S., (1966) The effect of neostigmine, atropine and ephedrine on heart rate in man
Perkins, H.M.
Anesthesiology 27 : 298.
- GRAY, T.C., (1952) The role of apnoea in anaesthesia for major surgery
Rees, G.J.
Brit.Med.J., 2 : 891.
- GROB, D. (1947) On certain vascular effects of curare in man: the "histamine" reaction
Lilienthal, J.L.
Harvey, A.M.
Bulletin of the John Hopkins Hospital 80 : 299.
- GUYTON, A.C., (1968) Textbook of Medical Physiology
3rd Ed. Saunders, Philadelphia.
- HEALY, T.E.J. (1971) Suxamethonium and intra-uterine pressure
Brit.J.Anaesth., 43 : 1156.
- HEISTERKAMP, D.V., (1968) Technical note concerning the Block-aid monitor
Cohen, P.J.
Anesthesiology 29 : 1210.
- HEISTERKAMP, D.V., (1969) The effects of small incremental doses of d-tubocurarine on neuromuscular transmission in anesthetized man
Skovsted, P.,
Cohen, P.J.
Anesthesiology 30 : 500.
- HEMERT, V.R. van, (1965) Hexafluorenum extension of suxamethonium block
Pearce, C.
Brit.J.Anaesth. 37 : 585.
- HEMERT, V.R. van (1968) Over de neuromusculaire werking van succinylcholine in combinatie met hexafluorenumbromide (MYLAXEN)
Acad. Proefschrift, Groningen.
- HODGKIN, A.L. (1967) The Sherrington Lectures VII
Liverpool Univ. Press.
- HORTON, J.A.G. (1955) Electrocardiographic findings during laryngoscopy and endotracheal intubation
Brit.J.Anaesth. 27 : 326.
- HUGHES, R. (1970) The influence of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade in cats
Brit.J.Anaesth. 42 : 658.
- HÜGIN, W. von, (1961) Vorläufige Mitteilungen über ein neues kurzwirkendes Relaxans vom Depolarisationshindernden Typus, das Ro 4-3816
Kissling, P.
Schweiz.Med.Wochenschr., 91 : 455.

- HUNTER, A.R. (1964) Diallyl toxiferine
Brit.J.Anaesth., 36 : 466.
- IVANOV, S.D. (1969) Methods of elevation of pCO₂ for restoration of spontaneous breathing after artificial ventilation of anesthetized patients
Nunn, J.F.
Brit.J.Anaesth., 41 : 28.
- JACOBY, J., (1955) Cardiac arrhythmia: effect of vagal stimulation and hypoxia
Ziegler, C.,
Hamelberg, W.,
Mogg, A.,
Klassen, K.,
Flory, F.
Anesthesiology 16 : 1004.
- JENDEN, D.J., (1951) The action of decamethonium (C-10) on the isolated rabbit lumbrical muscle
Kamyo, K.,
Taylor, D.B.
J.Pharmacol.Exp.Ther., 103 : 348.
- JERUMS, G., (1967) Anaphylaxis to suxamethonium
Whittingham, S.,
Wilson, P.
Brit.J.Anaesth., 39 : 73.
- JOHANSEN, S.H. (1966) Die Wirkung der Muskelrelaxantien auf die Respiration
Acta Anaesth.Scand., Suppl. 25 : 236.
- JONES, R.E., (1961) Effects of atropine on cardiac rhythm in conscious and anesthetized man
Deutsch, S.,
Turndorf, H.
Anesthesiology 22 : 67.
- JONG, R.H. de (1966A) Controlled relaxation I
J.Amer.Med.Ass., 197 : 113.
- JONG, R.H. de (1966B) Controlled relaxation II
J.Amer.Med.Ass., 198 : 141.
- JONG, R.H. de, (1967) Characteristics of the neuromuscular block with succinylcholine and decamethonium in man
Freund, F.G.
Anesthesiology 28 : 583.
- KALOW, W. (1954) The influence of pH on the ionization and biological activity of d-tubocurarine
J.Pharmacol.Exp.Ther., 110 : 433.
- KALOW, W., (1957) A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers
Genest, K.
Can.J.Biochem.Physiol., 35 : 339.
- KARIS, J.H., (1967) The effect of volatile anesthetic agents on neuromuscular transmission
Gissen, A.J.,
Nastuk, W.L.
Anesthesiology 28 : 128.
- KARIS, J.H., (1968) Neuromuscular block with succinylcholine and decamethonium
Katz, R.L.,
Gissen, A.J.
Anesthesiology 29 : 166.
- KARIS, J.H., (1971) Evaluation of new neuromuscular blocking agents
Gissen, A.J.
Anesthesiology 35 : 149.
- KATZ, R.L., (1963A) The effect of alkalosis on the action of the neuromuscular blocking agents
Ngai, S.H.,
Papper, E.M.
Anesthesiology 24 : 18.
- KATZ, R.L., (1963B) The nondepolarizing neuromuscular blocking action of succinylcholine in man
Wolf, Ch.H.,
Papper, E.M.
Anesthesiology 24 : 784.
- KATZ, R.L., (1964) Neuromuscular and electromyographic studies in man: effects of hyperventilation, carbon dioxide inhalation and d-tubocurarine
Wolf, Ch.H.
Anesthesiology 25 : 781.
- KATZ, R.L. (1965A) Comparison of electrical and mechanical recording of spontaneous and evoked muscle activity
Anesthesiology 26 : 204.

- KATZ, R.L. (1965B) A nerve stimulator for the continuous monitoring of muscle relaxant action
Anesthesiology 26 : 832.
- KATZ, R.L., (1966) Katz, G.J. Complications associated with the use of muscle relaxants
in: Foldes, F.F., Clinical Anesthesia - Muscle relaxants
Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- KATZ, R.L. (1967A) Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man
Anesthesiology 28 : 327.
- KATZ, R.L. (1967B) Pyridostigmin (Mestinon) as an antagonist of d-tubocurarine
Anesthesiology 28 : 528.
- KATZ, R.L., (1967C) Gissen, A.J. Neuromuscular and electromyographic effects of halothane and its interaction with
d-tubocurarine in man
Anesthesiology 28 : 564.
- KATZ, R.L., (1968) Eakins, K.E., Lord, C.O. The effects of hexafluorenum in preventing the increase in intraocular pressure pro-
duced by succinylcholine
Anesthesiology 29 : 70.
- KATZ, R.L., (1969A) Ryan, J.F. The neuromuscular effects of suxamethonium in man
Brit.J.Anaesth., 41 : 381.
- KATZ, R.L., (1969B) Eakins, K.E. The actions of neuromuscular blocking agents on extraocular muscle and intraocular
pressure
Proc.roy.Soc.Med., 62 : 1217.
- KATZ, R.L. (1970) Monitoring of muscle relaxation and neuromuscular transmission
in: Crui, F.J. and Payne, J.P., "Patient Monitoring",
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- KATZ, R.L. (1971A) Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium
Anesthesiology 34 : 550.
- KATZ, R.L. (1971B) Modification of the action of pancuronium by succinylcholine and halothane
Anesthesiology 35 : 602.
- KAUFMAN, L. (1970) New techniques of measurement of relaxants and their antagonists
Proc.roy.Soc.Med., 63 : 696.
- KELMAN, G.R., (1971) Kennedy, B.R. Cardiovascular effects of pancuronium in man
Brit.J.Anaesth., 43 : 335.
- KENDIG, J.J., (1972) Bunker, J.P., Endow, S. Succinylcholine-induced hyperkalemia: effects of succinylcholine on resting potentials
and electrolyte distributions in normal and denervated muscle
Anesthesiology 36 : 132.
- KENNEDY, B.R., (1968) Farman, J.V. Cardiovascular effects of gallamine triethiodide in man
Brit.J.Anaesth., 40 : 773.
- KENNEDY, B.R., (1970) Kelman, G.R. Cardiovascular effects of alcuronium in man
Brit.J.Anaesth., 42 : 625.
- KEUSKAMP, D.H.G. (1965) Hyperventilation und Gehirnhypoxie - Betrachtungen zur Sauerstoffdissoziation
Anaesthesist 14 : 204.
- KING, B.D., (1951) Harris, L.C., Greifenstein, F.E., Elder, J.D., Dripps, R.D. Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed
during general anesthesia
Anesthesiology 12 : 556.
- KJELLBERG, M., (1970) Tammisto, T. Heart-rate changes after atropine and neostigmine given for the reversion of muscle
paralysis
Acta anaesth.Scand., 14 : 203.
- KOELLE, G.B. (1962) A new general concept of the neurohumoral function of acetylcholine and acetylcholin-
esterase
J.Pharm.Pharmac., 14 : 65.
- KOIDE, M., (1972) Waud, B.E. Serum potassium concentrations after succinylcholine in patients with renal failure
Anesthesiology 36 : 142.
- KÖLLIKER, K. (1970) The effects of pancuronium bromide on heart rate, blood pressure, and muscle
function
Abstracta IIIe Europese Anaesthesie Congres 3/03, Praag.
- KOMESAROFF, D. (1970) Further clinical studies on a non depolarizing muscle relaxant - pancuronium bromide
Abstracta IIIe Europese Anaesthesie Congres 4/01, Praag.

- KOPRIVA, Ch., (1971)
Ratliff, J.,
Fletscher, J.R.,
Tassel, P. van,
Stout, R.
Serum potassium changes after succinylcholine in patients with acute massive muscle trauma
Anesthesiology 34 : 246.
- KOVANEV, V.A., (1964)
Khmelevsky, Y.M.
Evaluation of muscular relaxation in controlled respiration
Brit.J.Anaesth., 36 : 279.
- KRONSCHWITZ, H. (1967)
Relaxometrie bei der Verwendung von Muskelrelaxantien
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss., 23 : 69.
- KRONSCHWITZ, H. (1968)
Die klinische Dosierung von Suxamethonium
Ärztliche Forschung 22 : 11.
- KVISSSELGAARD, N., (1961)
Moya, F.
Investigation of placental thresholds to succinylcholine
Anesthesiology 22 : 7.
- LAMOREAUX, L.F., (1960)
Urback, K.F.
Incidence and prevention of muscle pain following the administration of succinylcholine
Anesthesiology 21 : 394.
- LAWLER, H.C. (1959)
A simplified procedure for the particle purification of acetylcholinesterase from electric tissue
J.Biol.Chem., 234 : 799.
- LEIGH, M.D., (1957)
McCoy, D.D.
Belton, M.K.,
Lewis, G.B.
Bradycardia following intravenous administration of succinylcholine to infants and children
Anesthesiology 18 : 698.
- LINSSSEN, G.H. (1961)
Curariforme stoffen
Acad. Proefschrift, Nijmegen.
- LIST, W.F. (1967)
Serum potassium changes during induction of anaesthesia
Brit.J.Anaesth., 39 : 480.
- LITWILLER, R.W. (1969)
Succinylcholine hydrolysis
Anesthesiology 31 : 356.
- LONG, R.F., (1969)
Marks, J.
The transfer of drugs across the placenta
Proc.roy.Soc.Med., 62 : 318.
- LOWENSTEIN, E., (1970)
Goldfine, Ch.,
Flacke, W.E.
Administration of gallamine in the presence of renal failure - reversal of neuromuscular blockade by peritoneal dialysis
Anesthesiology 33 : 556.
- LUPPRIAN, K.G., (1960)
Churchill-Davidson, H.C.
Effect of suxamethonium on cardiac rhythm
Brit.med.J., 2 : 1774.
- LÜTHI, U. (1966)
Verteilung und Metabolismus von curarisierenden Substanzen
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss., 22 : 501.
- MAPLESON, W.W., (1955)
Mushin, W.W.
Relaxant action in man I and II
Anaesthesia 10 : 265.
- MATHIAS, J.A., (1970)
Evans-Prosser, C.D.G.,
Churchill-Davidson, H.C.
The role of the non-depolarizing drugs in the prevention of suxamethonium bradycardia
Brit.J.Anaesth., 42 : 609.
- MAUS, H., (1966)
Hamacher, J.,
Loennecken, S.J.,
Val y Sanz, H. de.
Hat Curare eine Herz-Kreislauf-wirkung in der Narkose?
Anaesthesist 15 : 85.
- MAYRHOFER, O. (1967)
Erfahrungen mit galanthamin (Nivalin) als Antagonist der Relaxantien vom Curaretyp
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss., 23 : 48.
- MAZZE, R.J., (1969)
Escue, H.M.,
Houston, J.B.
Hyperkalemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to the traumatized patient
Anesthesiology 31 : 540.
- MILLER, R.D., (1968)
Way, W.L.,
Hickey, R.F.
Inhibition of succinylcholine-induced increased intraocular pressure by non-depolarizing muscle relaxants
Anesthesiology 29 : 123.

- MILLER, R.D., (1971A)
Way, W.L. Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by non-depolarizing muscle relaxants and lidocaine
Anesthesiology 34 : 185.
- MILLER, R.D., (1971B)
Way, W.L. The interaction between succinylcholine and subparalyzing doses of d-tubocurarine and gallamine in man
Anesthesiology 35 : 567.
- MILLER, R.D., (1972)
Way, W.L.,
Hamilton, W.K.,
Layzer, R.B. Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure?
Anesthesiology 36 : 138.
- MORGENSTERN, C., (1965)
Spilth, G. Untersuchungen über die Ursachen der Gallamintachycardie und ihre antagonistische Beeinflussung durch Beta-Adrenolytica
Anaesthesist 14 : 298.
- MORGENSTERN, C., (1966)
Haumann, J. Über den Wirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung nach d-Tubocurarin
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path., 254 : 418.
- MOYA, F., (1961)
Kvisselgaard, N. The placental transmission of succinylcholine
Anesthesiology 22 : 1.
- NEMAZIE, A.S., (1967)
Kitz, R.J. A quantitative technique for the evaluation of peripheral neuromuscular blockade in man
Anesthesiology 28 : 215.
- NICKEL, E. (1966)
Die Ultrastruktur der motorischen Endplatte
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 22 : 433.
- NORMAN, J., (1970)
Katz, R.L.,
Seed, R.F. The neuromuscular blocking action of pancuronium in man during anaesthesia
Brit. J. Anaesth., 42 : 702.
- OLDER, P.O., (1968)
Harris, J.M. Placental transfer of tubocurarine - Case report
Brit. J. Anaesth., 40 : 459.
- OORT, P. van (1971)
Klinische ervaringen met het nieuwe spierrelaxans pancuroniumbromide (Org. Na 97, Pavulon)
Ned. T. Geneesk., 115 : 316.
- OVASSAPIAN, A. (1969)
Effects of administration of atropine and neostigmine in man
Anest. Analg. Curr. Res., 48 : 219.
- PANDEY, K., (1972)
Badola, R.P.,
Kumar, S. Time course of intraocular hypertension produced by suxamethonium
Brit. J. Anaesth., 44 : 191.
- PASSON, V., (1962)
Kronschwitz, H. Relaxationszeit und Relaxationsdauer bei i. m. verabreichtem Succinyl-bis-cholinchlorid
Anaesthesist 11 : 305.
- PATON, W.D.M., (1950)
Zaimis, E.J. Actions and clinical assessment of drugs which produce neuromuscular block
Lancet 1 : 568.
- PATON, W.D.M. (1959)
The effects of muscle relaxants other than muscular relaxation
Anesthesiology 20 : 453.
- PAYNE, J.P. (1958)
The influence of carbon dioxide on the neuromuscular blocking activity of relaxant drugs in the cat
Brit. J. Anaesth., 30 : 206.
- PILZ, W., (1967)
Hörlein, H. Der enzymatische Abbau von Barnsteinsäure-dicholinester in der menschliche Lunge
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 348 : 65.
- PITTINGER, Ch. B. (1966)
Antagonists of muscle relaxants
in: Foldes, F. F., *Clinical Anesthesia - Muscle Relaxants*
Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- POWELL, J.N. (1970)
Suxamethonium-induced hyperkalaemia in an uraemic patient
Brit. J. Anaesth., 42 : 806.
- POWELL, J.N., (1971)
Golby, M. The pattern of potassium liberation following a single dose of suxamethonium in normal and uraemic rats
Brit. J. Anaesth., 43 : 662.

- PRYS-ROBERTS, C., (1967)
Kelman, G.R.,
Greenbaum, R.,
Robinson, R.H.
Circulatory influences of artificial ventilation during nitrous oxide anaesthesia in man
Brit.J.Anaesth., 39 : 533.
- RAAFLAUB, J., (1970)
Frey, P.
Zur Pharmakokinetik von Diallyl-nor-Toxiferin beim Menschen
Abstracta IIIe Europeae Anaesthesie Congres 9/02, Praag.
- REID, C.L., (1940)
Brace, D.E.
Irritation of the respiratory tract and its reflex effect upon the heart
Surg.Gynec.Obst., 70 : 157.
- RIKER, W.F., (1951)
Wescoe, W.C.
The pharmacology of Flaxedil, with observations on certain analogs
Ann.N.Y.Acad.Sci., 54 : 373.
- RIORDAN, D.D., (1971)
Gilbertson, A.A.
Prolonged curarization in a patient with renal failure
Brit.J.Anaesth., 43 : 506.
- ROBINSON, J.S. (1961)
Some biochemical effects of passive hyperventilation
Brit.J.Anaesth., 33 : 69.
- ROSNER, S., (1953)
Newman, W.,
Burstein, C.L.
Electrocardiographic studies during endotracheal intubation VI.
Effect during anesthesia with thiopental sodium combined with a muscle relaxant
Anesthesiology 14 : 591.
- ROSNER, V., (1971)
Kepes, E.R.,
Foldes, F.F.
The effects of atropine and neostigmine on heart rate and rhythm
Brit.J.Anaesth., 43 : 1066.
- ROSS, W.T., (1970)
Comparison of three clinical peripheral nerve stimulators
Anesthesiology 32 : 155.
- ROTH, F., (1969)
Wüthrich, H.
The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration
Brit.J.Anaesth., 41 : 311.
- RUCH, Th.C., (1966)
Patton, H.D.
Physiology and Biophysics
19th Ed., Saunders, Philadelphia.
- RUSSELL, J.T. (1966)
Muscle pains associated with suxamethonium
Brit.J.Anaesth., 38 : 885.
- SALEM, M.R., (1968)
Kim, Y.,
El Etr, A.A.
Histamine release following intravenous injection of d-tubocurarine
Anesthesiology 29 : 380.
- SALEM, M.R., (1972)
Wong, A.Y.,
Lin, Y.H.
The effect of suxamethonium on the intragastric pressure in infants and children
Brit.J.Anaesth., 44 : 166.
- SALVATORE, A.J., (1969)
Sullivan, S.F.,
Papper, E.M.
Postoperative hypoventilation and hypoxemia in man after hyperventilation
New England J. Med., 280 : 467.
- SAXENA, P.R., (1970)
Bonta, I.L.
Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromide and specific blockade of cardiac muscarinic receptors
Eur.J.Pharm., 11 : 332.
- SCHOENSTADT, D.A., (1963)
Whitcher, C.E.
Observations on the mechanism of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias
Anesthesiology 24 : 358.
- SEEGER, R., (1962)
Ahnefeld, F.,
Hauenschild, E.
Erfahrungen mit dem neuen synthetischen Muskelrelaxans Ro-3816, einem Derivat des Calebassenalkaloïdes Toxiferin
Anaesthesist 11 : 37.
- SINGER, M.M., (1971)
Dutton, R.,
Way, W.L.
Untoward results of gallamine administration during bilateral nephrectomy: treatment with haemodialysis
Brit.J.Anaesth., 43 : 404.
- SMALHOUT, B. (1967)
Capnografie bij de diagnostiek, operatie en nabehandeling van neurochirurgische aandoeningen
Acad. Proefschrift, Utrecht.
- SMITH, N.L. (1957)
Histamine release by suxamethonium
Anaesthesia 12 : 293.

- SMITH, N.T., (1967)
Whitcher, C.E.
Hemodynamic effects of gallamine and tubocurarine administered during halothane anesthesia
J.Amer.Med.Ass., 199 : 114.
- SNIPER, W. (1952)
The estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man
Brit.J.Anaesth., 24 : 232.
- STOJANOV, E.A. (1968)
Possibilities for clinical use of the new steroid neuromuscular blocker pancuronium bromide in anaesthesiological practice
Proc. IV Symp. anaesthesiologiae internat., p. 781, Varna, Bulgarije.
- STONE, W.A., (1970A)
Beach, Th.P.,
Hamelberg, W.
Succinylcholine - Danger in the spinal-cord-injured patient
Anesthesiology 32 : 168.
- STONE, W.A., (1970B)
Beach, Th.P.,
Hamelberg, W.
Succinylcholine-induced hyperkalemia in dogs with transected sciatic nerves or spinal cords
Anesthesiology 32 : 515.
- STOVNER, J., (1970)
Lund, I.
The muscle relaxants and their antagonists
Brit.J.Anaesth., 42 : 235.
- STOVNER, J., (1971A)
Theodorsen, L.,
Bjelke, E.
Sensitivity to tubocurarine and alcuronium with special reference to plasma protein pattern
Brit.J.Anaesth., 43 : 385.
- STOVNER, J., (1971B)
Theodorsen, L.
Bjelke, E.
Sensitivity to gallamine and pancuronium with special reference to serum proteins
Brit.J.Anaesth., 43 : 953.
- SULLIVAN, S.F., (1968)
Patterson, R.W.
Posthyperventilation hypoxia: theoretical considerations in man
Anesthesiology 29 : 981.
- SUMMERS, F.W., (1962)
Koons, R.A.,
Denson, J.S.
The effects of d-tubocurarine on blood pressure during fluothane anesthesia in man
Anesthesia and Analgesia 41 : 17.
- TAMMISTO, T., (1966)
Airaksinen, M.
Increase of creatinekinase activity in serum as sign of muscular injury caused by intermittently administered suxamethonium during halothane anaesthesia
Brit.J.Anaesth., 38 : 510.
- TAMMISTO, T., (1968)
Brander, P.,
Airaksinen, M.
Hypoxia and suxamethonium-induced "muscle injury"
Brit.J.Anaesth., 40 : 276.
- TAMMISTO, T., (1969)
Welling, I.
The effect of alcuronium and tubocurarine on blood pressure and heart rate: a clinical comparison
Brit.J.Anaesth., 41 : 317.
- TAYLOR, T.H., (1968)
Mulcahy, M.,
Nightingale, D.A.
Suxamethonium chloride in intraocular surgery
Brit.J.Anaesth., 40 : 113.
- TEWFIK, G.I. (1957A)
Trimetaphan - Its effect on the pseudo-cholinesterase level of man
Anaesthesia 12 : 326.
- TEWFIK, G.I. (1957B)
Wells, B.G.
The use of Arfonad for the alleviation of cardio-vascular stress following electro-convulsive therapy
J.ment.Sci., 103 : 636.
- THESLEFF, S. (1952)
An investigation of the muscle-relaxing action of succinyl-choline-iodide in man
Acta Physiol.Scand., 25 : 348.
- THESLEFF, S. (1955)
The effects of acetylcholine, decamethonium and succinylcholine on neuromuscular transmission in the rat
Acta Physiol.Scand., 34 : 386.
- THESLEFF, S. (1966)
The physiology of neuromuscular transmission
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss., 22 : 443.
- THEYE, R.A., (1966)
Milde, J.H.,
Michenfelder, J.D.
Effect of hypocapnia on cardiac output during anesthesia
Anesthesiology 27 : 778.
- THOMAS, E.T. (1965)
The effect of atropine on the pulse
Anaesthesia 20 : 340.

- THOMAS, J. (1969)
Climic, C.R.,
Mather, I.E.
The placental transfer of alcuronium
Brit.J.Anaesth., 41 : 297.
- TOBEY, C.R.E. (1970)
Paraplegia, succinylcholine and cardiac arrest
Anesthesiology 32 : 359.
- TOLMIE, J.D., (1967)
Joyce, T.H.,
Mitchell, G.D.
Succinylcholine danger in the burned patient
Anesthesiology 28 : 467.
- TORDA, T.A.G., (1967)
Foldes, F.F.,
Bailey, R.J.,
Klonymus, D.H.,
Kuwabara, S.
The interactions of neuromuscular blocking agents in man: the role of hexafluorenum
Anesthesiology 28 : 1010.
- TSCHIRREN, B., (1967)
Obrecht, R.,
Marty, H.
Alloferin bei der Hyperventilationsnarkose mit Lachgas
Bull.schweiz.Akad.med.Wiss., 23 : 41.
- UNNA, K.R., (1950)
Pelikan, E.W.,
Macfarlane, D.W.,
Cazort, R.J.,
Sadove, M.S.,
Nelson, J.T.,
Drucker, A.P.
Evaluation of curarizing drugs in man
Th.J.of Pharm. and Exp.Therapeutics 98 : 318.
- UTTING, J.E., (1962)
Gray, C.
The initiation of respiration after anaesthesia accompanied by passive pulmonary hyperventilation
Brit.J.Anaesth., 34 : 785.
- UTTING, J.E. (1963)
pH as a factor influencing plasma concentrations of d-tubocurarine
Brit.J.Anaesth., 35 : 706.
- WALTS, L.F., (1967A)
Dillon, J.B.
Clinical studies on succinylcholine chloride
Anesthesiology 28 : 372.
- WALTS, L.F., (1967B)
Lebowitz, M.,
Dillon, J.B.
The effects of ventilation on the action of tubocurarine and gallamine
Brit.J.Anaesth., 39 : 845.
- WALTS, L.F., (1968A)
Dillon, J.B.
Durations of action of d-tubocurarine and gallamine
Anesthesiology 29 : 499.
- WALTS, L.F., (1968B)
Lebowitz, M.,
Dillon, J.B.
A means for recording force of thumb adduction
Anesthesiology 29 : 1054.
- WALTS, L.F., (1970)
DeAngelis, J.,
Dillon, J.B.
Clinical studies of the interaction of hexafluorenum and succinylcholine in man
Anesthesiology 33 : 503.
- WASER, P.G. (1967)
Receptor localization by autoradiographic technics
Ann.N.Y.Acad.Sci., 144 : 737.
- WAUD, B.E., (1971)
Waud, D.R.
The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block
Anesthesiology 35 : 456.
- WEINTRAUB, H.D., (1969)
Heisterkamp, D.V.,
Cooperman, L.H.
Changes in plasma potassium concentration after depolarizing blockers in anaesthetized man
Brit.J.Anaesth., 4 : 1048.
- WESTGATE, H.D., (1962)
Gordon, J.R.,
Bergen, F.H. van.
Changes in airway resistance following intravenously administered d-tubocurarine
Anesthesiology 23 : 65.
- WEYNE, G. (1970)
Some considerations about the clinical use of pancuronium bromide (Pavulon^R)
Abstracta IIIe Europepe Anaesthesie Congres 4/07, Praag.
- WHITE, D.C. (1962)
Observations on the prevention of muscle pains after suxamethonium
Brit.J.Anaesth., 34 : 332.

- WHITE, D.C. (1963) Dual block after intermittent suxamethonium
Brit.J.Anaesth., 35 : 305.
- WIERIKS, J. (1972) Farmacologisch onderzoek van Myc 1080 (Stercuronium), een nieuwe kortwerkende motorische-eindplaatremmer
Acad. Proefschrift, Rotterdam.
- WILLIAMS, C.H., (1961) Effects of intravenously administered succinylcholine on cardiac rate, rhythm and arterial blood pressure in anesthetized man
Anesthesiology 22 : 947.
Deutsch, S.,
Linde, H.W.,
Bullough, J.W.,
Dripps, R.D.
- WISLICKI, L. (1967) Nivalin (galanthamine hydrobromide), an additional decurarizing agent. Some introductory observations
Brit.J.Anaesth., 39 : 963.
- WOLFSON, B., (1961) Studies on the combined use of halothane and neuromuscular blocking agents
Anesthesiology 22 : 149.
Foldes, F.F.,
Sokoll, M.
- ZAIMIS, E.J. (1952) Motor end-plate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances
Nature (London), 170 : 617.
- ZAIMIS, E.J. (1953) Motor end-plate differences as a determining factor in the mode of action of neuromuscular blocking substances
J.Physiol., 122 : 238.
- ZHOROV, I.S., (1967) The prevention of muscle pains associated with the use of suxamethonium
Brit.J.Anaesth., 39 : 948.
Michelson, V.A.,
Krochalev, A.A.,
Sevadjan, E.B.
- ZIMMERMAN, H. (1951) Death following curare administration
J.Amer.Med.Ass., 146 : 864.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd in 1929 geboren te Papendrecht (Z-H). Na het behalen van het B-diploma aan de R.H.B.S. te Tiel in 1947 begon hij zijn medische studie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht.

Na het afleggen van het artsexamen in 1956 vervulde hij zijn militaire dienstplicht. Gedurende deze periode werd hij in het Groot Ziekengasthuis te 's-Hertogenbosch door wijlen M. Raeven opgeleid tot militair hulp-anesthesist.

In 1958 begon hij zijn opleiding tot anesthesist in het Sint Antonius Ziekenhuis te Utrecht (hoofden H. de Zwaan en G.A. Schurink).

Op 1 augustus 1961 werd hij ingeschreven in het specialistenregister waarna hij werkzaam was in de Dr. Noletstichting te Schiedam.

Vanaf maart 1964 is hij verbonden aan het Sint Hippolytus Ziekenhuis te Delft.

