



HISTORIA MONITOROWANIA PRZEWODNICTWA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO W ANESTEZJOLOGII

History of neuromuscular junction monitoring
in anaesthesiology



Paweł Radkowski^{1,2}, Kamil Sobolewski³, Hubert Oniszcuk⁴, Justyna Opolska⁵, Marcin Nosek², Filip Ogończyk-Mąkowski², Katarzyna Podhorodecka²

1. Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska
2. Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie, Polska
3. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie, Polska
4. Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
5. Koło Naukowe przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

Paweł Radkowski – 0000-0002-9437-9458

Kamil Sobolewski – 0000-0002-3404-2108

Hubert Oniszcuk – 0009-0004-4503-1174

Justyna Opolska – 0000-0001-5086-4542

Marcin Nosek – 0009-0003-0463-6727

Filip Ogończyk-Mąkowski – 0009-0003-6899-7150

Katarzyna Podhorodecka – 0000-0003-0749-3437

Streszczenie

Historia monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego sięga XVI wieku, kiedy prowadzono badania nad kurarą, używaną przez Indian do zatruwania strzał. Późniejsze analizy umożliwiły opisanie zjawiska złącza nerwowo-mięśniowego, jednak dopiero w XX wieku udało się sprecyzować rolę mediatora, jakim jest acetylocholina. Pomiar przewodnictwa nabierał coraz większego znaczenia klinicznego, gdy okazało się, że prawie połowa pacjentów, którzy otrzymali długodziałający środek zwiotczający mięśnie, trafiała na salę pooperacyjną z niepełnym ustąpieniem blokady nerwowo-mięśniowej. Obecnie urządzenia do pomiaru przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykorzystujące akceleromiografię stają się standardowym wyposażeniem bloku operacyjnego.

Abstract

The history of monitoring neuromuscular conduction dates back to the 16th century when studies were conducted on curare, a plant-derived toxin used by Native Americans to poison arrows. Later studies made it possible to describe the concept of the neuromuscular junction, but it was not until the 20th century that the mediator acetylcholine was isolated. Measurement of neuromuscular transmission gained clinical importance when it became apparent that almost half of the patients who received a long-acting muscle relaxant were admitted to the post-operative room with incomplete resolution of neuromuscular block. Today, neuromuscular junction measurement devices using acceleromyography are becoming standard equipment in the operating theatre.

Słowa kluczowe: historia pomiaru złącza nerwowo-mięśniowego; kurara; akceleromiografia; train of four (TOF); liczba potężcowa (PTC)

Keywords: history of neuromuscular junction measurement; curare; acceleromyography; train of four (TOF); post tetanic count (PTC)

DOI 10.53301/lw/202396

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.09.2024

Zaakceptowano do druku: 27.02.2025

Autor do korespondencji:

Justyna Opolska

Koło Naukowe przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej

Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu

Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

e-mail: jopolska065@gmail.com

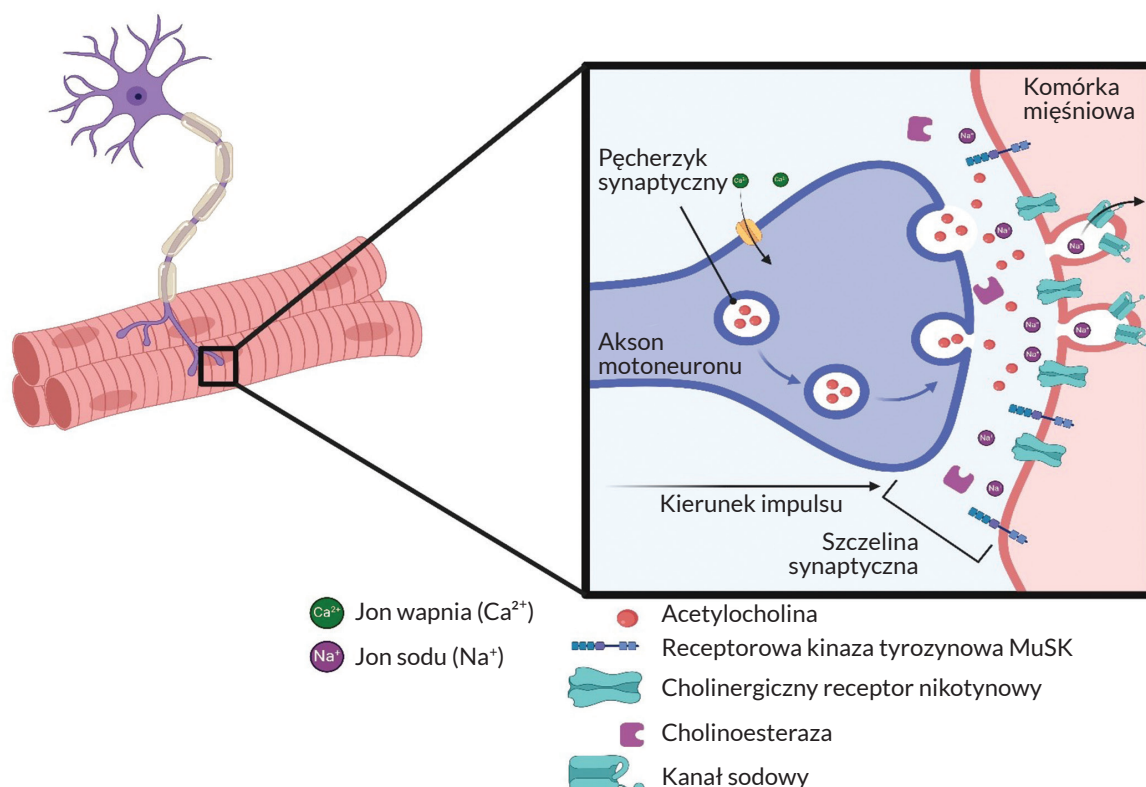
Czym jest przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i dlaczego stosuje się jego ocenę?

Przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest mechanizmem umożliwiającym przekształcenie impulsu elektrycznego przewodzonego przez nerw w skurcz mięśnia [1]. Mięśnie szkieletowe są unerwione głównie przez neurony ruchowe (motoneurony α), zlokalizowane w rogach przednich rdzenia kręgowego. W pobliżu włókien mięśniowych aksony motoneuronów rozgałęziają się na drobne zakończenia nerwowe pokryte komórkami Schwanna, tracą osłonkę mielinową i stają się elementami złącza nerwowo-mięśniowego [2]. Złącze to jest wyspecjalizowanym połączeniem umożliwiającym przekształcenie impulsu nerwowego w skurcz mięśnia za pomocą neuroprzekaźnika – acetylocholiny (ACh). Składa się ono z trzech głównych elementów: kolbki presynaptycznej, błony postsynaptycznej oraz szczeliny synaptycznej, czyli przestrzeni między zakończeniem aksonu a błoną komórki mięśniowej [3].

Gdy impuls nerwowy (potencjał czynnościowy) dociera do zakończenia aksonu motoneuronu, dochodzi do depolaryzacji błony presynaptycznej. W efekcie otwierają się napięciowe kanały wapniowe, co skutkuje gwałtownym napływem jonów wapnia (Ca^{2+}) do wnętrza zakończenia nerwowego. Zwiększone stężenie jonów wapnia w aksoplazmie inicjuje fuzję pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną, co zachodzi z udziałem kompleksu białek SNARE, takich jak synaptobrewina, SNAP-25 i syntaksyna. W wyniku tego procesu acetylocholina zostaje uwolniona do szczeliny synaptycznej. Cząsteczki ACh przemieszczają się przez szczelinę synaptyczną i wiążą z nikotynowymi receptorami cholinergicznymi (nAChR), zlokalizowanymi na błonie postsynaptycznej komórki mięśniowej. Receptory te, będące kanałami

jonowymi aktywowanymi ligandem, po przyłączeniu dwóch cząsteczek ACh otwierają się, umożliwiając napływ jonów sodu (Na^+) do wnętrza komórki oraz jednocześnie wypływ jonów potasu (K^+) na zewnątrz. Prowadzi to do miejscowej depolaryzacji błony postsynaptycznej. Jeśli depolaryzacja osiągnie wartość progową, aktywne zostają napięciowe kanały sodowe, co wywołuje powstanie potencjału czynnościowego w błonie komórkowej mięśnia. Potencjał ten rozprzestrzenia się wzdłuż włókna mięśniowego i dociera do kanalików poprzecznych (cewek T), aktywując receptory dihydropirydynowe (DHPR). Te z kolei są sprzężone mechanicznie z receptorami rianodynowymi (RyR1) w siateczce śródplazmatycznej (retikulum sarkoplazmatycznym). Aktywacja RyR1 skutkuje uwolnieniem jonów Ca^{2+} do cytoplazmy. Wzrost stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie powoduje związanie tych jonów z troponiną C, co prowadzi do odsunięcia tropomiozyny blokującej miejsca wiążące aktyny i umożliwia interakcję z miozyną. Następuje cykl mostków poprzecznych, który jest bezpośrednią przyczyną skurczu mięśnia. Aby proces mógł zostać zakończony, acetylocholina musi zostać usunięta z synapsy. Jest to zadanie acetylocholinesterazy (AChE), enzymu rozkładającego ACh do choline i kwasu octowego. Cholina jest następnie wychwytywana zwrótnie przez zakończenie nerwowe, gdzie zostaje wykorzystana do ponownej syntezy acetylocholiny, co umożliwia dalszą transmisję impulsów nerwowych [1–3]. Na rycinie 1 przedstawiono schemat działania płytki motorycznej.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe umożliwiają farmakologiczne zahamowanie opisanego wcześniej mechanizmu, co skutkuje zwiótczeniem mięśni. Leki tego typu znajdują szerokie zastosowanie w anestezjologii. Są rutynowo używane np. w celu uzy-



Rycina 1. Zasada działania płytki nerwowo-mięśniowej

skania dobrych warunków intubacji, do zwiótczenia mięśni w trakcie zabiegów chirurgicznych [4].

Działanie leków zwiótczających depolaryzujących, które reprezentowane są przez stosowaną obecnie sukcyntylocholiny, polega na aktywacji cholinergicznym receptorów nikotynowych w obrębie błony postsynaptycznej płytki motorycznej. Leki te, podobne pod względem struktury chemicznej do acetylocholiny, aktywują wspomniane receptory, co prowadzi do depolaryzacji w obrębie błony postsynaptycznej. Skutkiem tego są przemijające drżenia pęczkowe mięśni (fascykulacje). Sukcynylocholina działa krótko ze względu na szybką hydrolizę przez cholinesterazę osoczną. Pozwala to na szybkie przywrócenie funkcji nerwowo-mięśniowej po zaprzestaniu podawania leku [5].

Niedepolaryzujące leki zwiótczające, w tym aminosterydy (wekuronium, rokuronium) i pochodne benzyliozocholiny (atrakurium, cisatrakurium) działają z kolei jako kompetyjni antagoniści cholinergicznym receptorów nikotynowych, przez co powodują zwiótczenie bez wywołania depolaryzacji [5].

Monitorowanie stopnia zwiótczenia mięśni pozwala ocenić głębokość blokady nerwowo-mięśniowej, co zwiększa bezpieczeństwo anestezjologiczne. Ułatwia też dostosowanie dawek leków zwiótczających i zapobiega sytuacjom, w których pacjent opuszcza salę operacyjną z resztkowym zwiótczeniem. O istotności pełnego ustąpienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego pisali już w 1979 r. Viby-Mogensen i wsp. Wykazali oni, że około 40% pacjentów, którzy otrzymali śródoperacyjnie długo działający, niedepolaryzujący środek zwiótczający mięśnie, zostało przyjętych na salę pooperacyjną z niepełnym ustąpieniem blokady nerwowo-mięśniowej [6]. Monitorowanie działania tego typu leków zwiększa bezpieczeństwo pacjentów, a także pozwala na redukcję kosztów leczenia [7].

Dzieje odkrycia i zastosowania kurary

Pierwsze wzmianki o substancji działającej zwiótczająco mięśnie pochodzą z 1516 r. Włoski uczony mieszkający w Hiszpanii, Peter Martyr d'Anghera (1457–1526), opisał kurarę jako substancję wykorzystywaną przez ludność Ameryki Południowej do pokrywania narzędzi używanych do polowań, np. grotów strzał. Według jego przekazów kurara była na tyle niebezpieczna, że same jej opary powodowały śmierć przygotowujących ją osób [5, 8–10]. Prawdopodobnie jednym z pierwszych Europejczyków, który zetknął się z kurarą bezpośrednio, był hiszpański konkwistador i podróżnik, Francisco de Orellana. W trakcie wypraw wzdłuż Amazonki (1541–1542) napotkał tubylczych mieszkańców używających strzał nasączonych kurarą [11]. Kolejnym Europejczykiem, który zetknął się z trucizną, był Alonso Pérez de Tolosa, który w 1548 roku eksplorował region jeziora Maracaibo, położonego na terenie dzisiejszej Wenezueli [12]. W 1745 roku Charles Marie de La Condamine, w „Mémoires de l'Académie des Sciences”, opisał kurarę oraz sposób jej wytwarzania z roślin gatunków *Strychnos* i *Chondrodendron*; przywiózł także jej próbki do Europy [12].

W 1780 r. włoski badacz Gasparo Ferdinando Felice Fontana (1730–1805) zdementował doniesienia o silnych

właściwościach trujących kurary podczas prezentacji swoich eksperymentów dla The Royal Society – opary kurary co prawda miały nieprzyjemny zapach, jednak nie powodowały śmierci wdychających je osób [8, 9]. Jednym z badaczy, którzy jako pierwsi eksperymentowali z użyciem kurary, był Charles Waterton (1782–1865), angielski przyrodnik i odkrywca, który na początku XIX wieku wyjechał do Demerary (obecnie terytorium Gujany), aby zarządzać rodzinną plantacją trzciny cukrowej. Pierwszy eksperyment z użyciem kurary przeprowadził na rannym psie, który nie przeżył podania substancji. Dzięki kolejnym doświadczeniom, tym razem na drobiu i wołach, wykazał, że jej działanie zależy od zastosowanej dawki. Po powrocie do Anglii w 1814 r. przeprowadził serię doświadczeń na osłach. Jeden z podanych działaniu kurary osłów był wentylowany przez 4 godziny przez tracheotomię. Zwierzę przeżyło eksperyment i 25 kolejnych lat. Charles Waterton dostrzegał również potencjał leczniczy kurary. Sugerował bowiem, że jej właściwości mogą być przydatne podczas leczenia wścieklizny [13, 14]. Próby udowodnienia tej teorii podejmował dr William Sewell (1781–1853), angielski lekarz weterynarii, stosując kurarę i jednocześnie wentylację u koni chorych na wściekliznę. Benjamin Brodie (1783–1862), angielski filozof i chirurg, w 1811 r. przedstawił wyniki badania dla The Royal Society, w których zasugerował, że zwierzę może przeżyć po podaniu kurary pod warunkiem odpowiednio długiej resuscytacji. Swoje słowa uwiarygodnił już rok później, podając kurarę kotu i wentylując go przez 160 minut. Po zakończeniu wentylacji zwierzę pozostawało w stanie zwiótczenia mięśniowego, po czym odzyskało sprawność i wstało o własnych siłach. Brodie nie znał zasady działania substancji, lecz wysnuł wniosek, że trucizna działa prawdopodobnie ośrodkowo [10, 13, 14]. Badania nad mechanizmem działania kurary rozpoczął w latach 50. XIX wieku Claude Bernard (1813–1878), francuski fizjolog, który przeprowadził serię eksperymentów z jej użyciem u żab. Substancję podawał podskórnie, a zaraz po śmierci zwierzęcia przeprowadzał sekcję. Podczas swoich badań odkrył, że mięśnie zachowywały normalną kurczliwość podczas bezpośredniego ich pobudzenia, lecz nie kurczyły się w odpowiedzi na stymulację nerwów ruchowych [13, 14]. To samo doświadczenie przeprowadził na ptakach i ssakach, uzyskując identyczne rezultaty. Na tej podstawie wysnuł wniosek, że kurara niszczy połączenie między nerwami ruchowymi a mięśniami, jednocześnie oszczędzając nerwy czuciowe [15]. Powyższe eksperymenty stały się podstawą późniejszego opisu płytki motorycznej dokonanego przez Wilhelma Kühne oraz Wilhelma Krause (1833–1910), współpracowników Claude Bernarda [16]. Ostateczne wyjaśnienie mechanizmu działania kurary ujrzało jednak światło dzienne dopiero w pierwszej połowie XX wieku. Brytyjski fizjolog oraz farmakolog, profesor Henry Dale (1875–1968), w pracy opublikowanej w „Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics” (1914) wykazał, że acetylocholina pełni rolę neuroprzekaźnika w połączeniach nerwowo-mięśniowych [9]. W 1921 roku Otto Loewi opisał funkcję acetylocholiny jako neuroprzekaźnika w pracy „Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung”. W 1936 r. obaj naukowcy zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za odkrycia dotyczące „chemicznego przekazywania impulsów nerwowych” [13, 14].

Pierwszym, który zastosował kurarę w leczeniu ludzi, był L. A. Sayers. W 1858 r. podał substancję miejscowo w ranę kciuka. Niestety, w wyniku działania substancji pacjent zmarł. W 1932 r. West stosował kurarę w leczeniu schorzeń spastycznych, np. choroby Parkinsona, tężyczki i porażenia połowiczego. Wyniki leczenia były jednak zmienne, a preparat, którego używał, nie był standaryzowany [8]. Do praktyki klinicznej kurarę wprowadził w 1940 r. Abram Elting Bennett (1898–1985), stosując ją w leczeniu napadów drgawek indukowanych przez me trazol. Na sali operacyjnej kurara pojawiła się w 1942 r. za sprawą kanadyjskich anestezjologów, Harolda Griffitha (1894–1985) oraz Enid Johnson (1909–2001), którzy wykorzystywali jej działanie zwiotczające mięśnie podczas zabiegów chirurgicznych.

Ocena głębokości blokady nerwowo-mięśniowej

Próby oceny stopnia blokady nerwowo-mięśniowej rozpoczęły się dopiero w 1949 r. [17]. Angielski anestezjolog Geoffrey Organe (1908–1989) i wsp. badali wrażliwość człowieka na leki zwiotczające mięśnie i sprawdzali, czy działają one w taki sam sposób jak u zwierząt. W badaniu wzięło udział trzech ochotników. Ocenę skuteczności leku przeprowadzano na podstawie pomiarów klinicznych. Badano zdolność uniesienia nóg, stania, siłę zaciśnięcia ręki, napięcie mięśni brzucha oraz powiek. Przedstawiono wykresy zależności siły ręki wyrażonej w procentach od czasu, jaki minął po podaniu leku [18]. W tym samym roku profesor William W. Mushin (1910–1993) i wsp. przeprowadzili badanie, w którym sprawdzali działanie Flaxedilu – preparatu zawierającego galaminę, niedepolaryzujący środek zwiotczający, stosowany głównie w połowie XX wieku. Jego wpływ na organizm monitorowali przy pomocy kilku testów. Sprawdzali siłę zginania palców za pomocą dynamometru oraz siłę napinania mięśni brzucha. Tę ostatnią mierzono w następujący sposób: ochotnik biorący udział w badaniu leżał w pozycji na wznak z przymocowanymi do leżanki nogami, pośrodku mięśnia prostego brzucha badanego umieszczony był przyrząd wyposażony we wskazówkę i sprężynę, która była wypychana przez mięśnie przy próbie podniesienia nóg wykonywane na polecenie lekarza. Rejestrowano również oddech przy pomocy spirometru, ciśnienie krwi oraz odruch podeszwy [19].

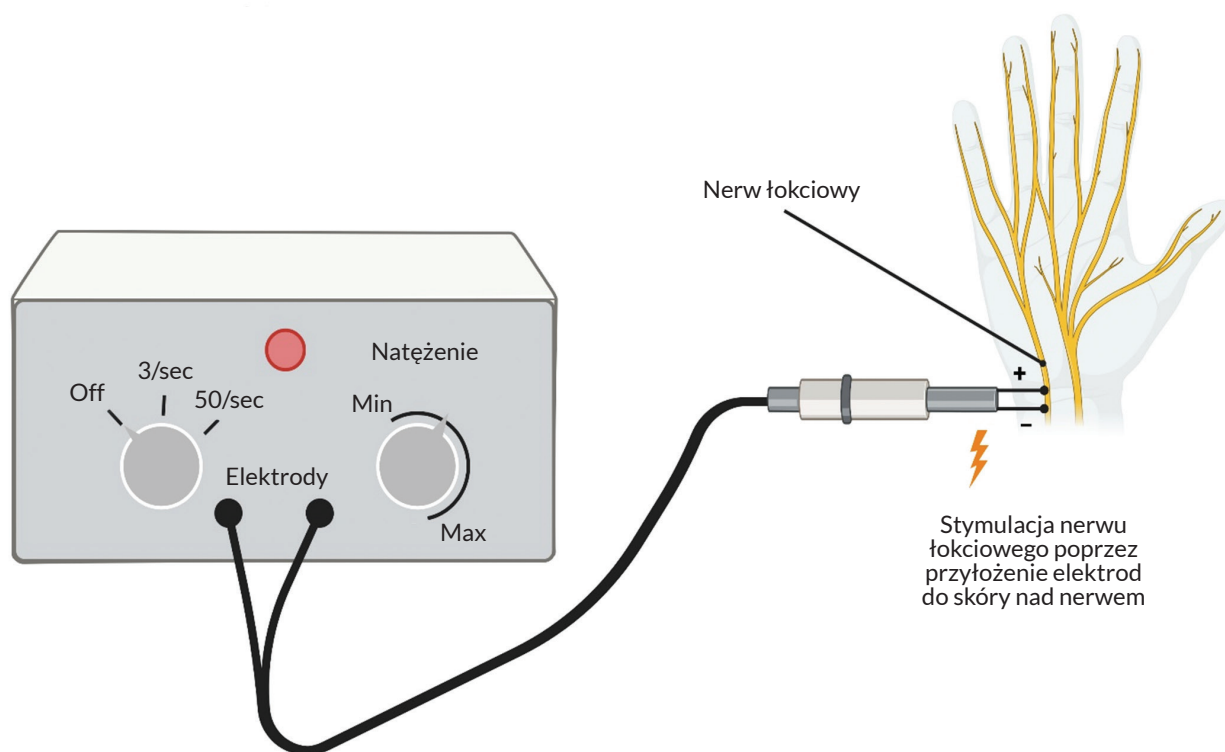
Wymienione powyżej metody były pierwszymi, za pomocą których próbowano zobiektywizować działanie leków zwiotczających. Są one najprostsze, lecz mają znaczącą wadę – nie da się ich zastosować u pacjentów znieczulonych, ponieważ nie są oni wówczas w stanie wykonywać poleceń. Ocenę blokady nerwowo-mięśniowej u osób nieprzytomnych należy więc przeprowadzać w inny sposób, np. poprzez stymulowanie skurczów [7].

Prawdopodobnie pierwsza wzmianka o zastosowaniu stymulacji nerwów u znieczulonych pacjentów w celu określenia stopnia obniżenia napięcia mięśniowego przez środki zwiotczające pochodzi z 1952 r. [17]. Fiński profesor farmakologii, Stephen Thesleff (1924–2020), w opublikowanej przez siebie pracy opisał wpływ sukcynylocholiny na organizm. W celu pomiaru stopnia zwiotczenia prawą dłoń pacjenta umieszczano na miografie Browna-Schustera. Na prawym łokciu, nad nerwem łokciowym, przymocowywano elektrodę podłączoną do stymulatora generują-

cego wyładowania z częstotliwością 0,1 Hz. W ten sposób pobudzany nerw powodował skurcz palców IV i V, a ich ruch rejestrował miograf. Następnie bodźce zapisywane były za pomocą pisaka na obracającym się ze stałą prędkością papierowym walcu – kimografie. W swoim badaniu Thesleff monitorował też aktywność ruchową mięśni oddechowych pacjentów przy użyciu dwóch pneumografów i tamburyna Mareya. Pneumografy umieszczone były pośrodku mostka oraz w połowie odległości między pępkiem a wyrostkiem mieczykowatym. Rejestrowane przez nie zmiany objętości były przekazywane do tamburyna Mareya, a następnie rejestrowane na kimografie [20]. Elektromiografia została wprowadzona do praktyki klinicznej przez Fritza Buchthala, jednak do anestezjologii jako pierwsi wprowadzili ją Thomas Hildred Christie (1927–2017) i Harry Cunningham Churchill-Davidson (1922–1995). W 1958 r. w czasopiśmie „Lancet” opisali łatwy w obsłudze stymulator przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, zaprojektowany specjalnie dla anestezjologów do stosowania na salach operacyjnych. Autorzy zwracali uwagę na możliwość użycia urządzenia przy diagnozowaniu przyczyn niepełnego powrotu siły mięśniowej u pacjentów po operacjach. Dzięki niemu mogli stwierdzić, czy przyczyną takiego stanu są leki zwiotczające, czy np. leki przeciwbólowe lub przeciwłękowe. Urządzenie generowało prąd stymulacyjny o częstotliwości 3 Hz lub 50 Hz, a jego natężenie można było dowolnie zmieniać. W pracy zalecano, aby u pacjentów nieprzytomnych korzystać z maksymalnego natężenia, które zapewnia wyraźny skurcz wszystkich włókien mięśniowych zaopatrywanych przez dany nerw [21]. Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie opisane powyżej urządzenie.

Churchill-Davidson stopniowo udoskonalał wynalezione urządzenie. Pierwszy, mały stymulator zasilany bateriami przedstawił na łamach czasopisma „Anesthesiology” w 1965 roku. Urządzenie umożliwiało regulację napięcia w zakresie 0–250 V, generowało impulsy o stałej długości 0,3 ms oraz pozwalało na ich podanie pojedynczo lub w serii z częstotliwością 50–60 Hz. Co ciekawe, podczas prac nad wspomnianym urządzeniem odkrył sposób na odróżnienie bloku depolaryzującego i niedepolaryzującego na podstawie odpowiedzi mięśni na bodźce. Wskazał, że cechą bloku niedepolaryzującego jest zanikanie skurczów po zazwyczaj czterech kolejnych, pojedynczych impulsach oraz po skurczach tężcowych [22].

Podobne spostrzeżenia mieli Roberts i Wilson, którzy w 1968 r. opisali zjawisko stopniowego zanikania odpowiedzi mięśnia po czterech skurczach podczas stosowania prądu o częstotliwości 4 Hz u chorych na miastenie. W latach 1970 i 1971, na łamach „British Journal of Anaesthesia”, Hassan H. Ali (1931–2022) i wsp. opublikowali serię artykułów, w których opisali zastosowanie monitorowania współczynnika TOF (ang. *train of four*) w ocenie stopnia kuraryzacji u ludzi. Dzięki swoim doświadczeniom wysnuli wnioski, że do ilościowego oszacowania bloku niedepolaryzującego zastosowanie ciągu czterech bodźców miało przewagę nad zastosowaniem zmiany częstotliwości między 0,1 a 10 Hz. Spostrzegli, że test ten może być również przydatny w ocenie wrażliwości na środki zwiotczające i wymagań dotyczących dawki dla poszczególnych operacji. W publikacji z 1971 r. ci sami autorzy opisali podobne badania z udziałem 26 pacjentów poddawanych zabiegom chi-



Rycina 2. Schemat urządzenia The St. Thomas Hospital Nerve Stimulator [15]. Ilustracja stworzona przy pomocy BioRender.com

rurgicznym z użyciem środków zwiotczających mięśnie. Wprowadzili pojęcie współczynnika TOF, w którym amplituda czwartego skurczu była wyrażana jako procent amplitudy pierwszego, będąc jednocześnie wskaźnikiem stopnia bloku nerwowo-mięśniowego. Według autorów ograniczenie bodźców do czterech przy częstotliwości 2 Hz miało na celu zapewnienie maksymalnego wyczerpania zapasów acetylocholino. W kolejnych pracach sprawdzali przydatność współczynnika TOF w praktyce. Porównywali go do klinicznych oznak zakończenia działania leków zwiotczających. Zauważyli, że zdolność do uniesienia głowy na co najmniej 3 sekundy przez pacjenta, a więc kliniczny dowód na zakończenie działania leku, było możliwe wyłącznie przy współczynniku TOF >0,6 [17].

Badanie Viby-Mogensena i wsp. z 1979 r. przekonało autorów, że istnieje konieczność zastosowania pomiarów stopnia zwiotczenia na salach operacyjnych w celu zminimalizowania częstości występowania resztkowej kuracji na salach wybudzeniowych [6]. W artykule „A new nerve stimulator (Myotest)” z 1980 r. zaprezentowali nowy stymulator nerwów. Miał on wymiary 90 mm × 45 mm × 165 mm, ważył około 400 g, zasilany był za pomocą czterech 1,5 V baterii alkalicznych, które pozwalały na około 200 godzin pracy. Oferował kilka funkcji, w tym skurcze pojedyncze o różnej częstotliwości, ale także program TOF, za pomocą którego co 10 s wysyłane były serie bodźców składające się z czterech impulsów generowanych w odstępach 0,5 s. Autorzy zaznaczyli, że ich stymulator różni się od tego zaprezentowanego przez Christie i Churchill-Davidsona tym, że precyzyjnie generuje unipolarne impulsy o stałym napięciu, co zwiększa

powtarzalność wyników. Uznali także, że ze względu na mnogość funkcji jest bardziej praktyczny, co potwierdzać miało stosowanie przez nich Myotestu już od roku [23].

W 1981 roku Viby-Mogensen i wsp. wprowadzili określenie „liczba potężcowa” (*post-tetanic count*, PTC). W jednym ze swoich artykułów przedstawili wyniki oceny blokady nerwowo-mięśniowej w okresie braku odpowiedzi na stymulację pojedynczą lub stymulację TOF. Po raz pierwszy opisali stosowanie PTC do monitorowania głębokiego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [24].

W roku 1989 Engbaek i wsp. w swojej pracy poszukiwali lepszego sposobu niż TOF na ocenę resztkowego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu środków zwiotczających mięśnie. Według nich jednym z powodów, dla których za pomocą TOF trudno jest wykluczyć resztkową kuraryzację, może być to, że dwie środkowe odpowiedzi na stymulację komplikują porównanie odpowiedzi ostatniej z pierwszą. Celem ich pracy było zbadanie nowego systemu diagnozowania resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej – stymulacji podwójną salwą (*double burst stimulation*, DBS). DBS składał się z dwóch krótkotrwałych, 50-Hz bodźców tężcowych lub impulsów, oddzielonych 750 ms przerwą. Odpowiedzią na ten wzorec stymulacji są dwa pojedyncze skurcze mięśni, z których drugi jest mniejszy od pierwszego podczas niedepolaryzującej blokady nerwowo-mięśniowej. Wersję DBS z trzema impulsami w każdej serii (DBS3i3) uznano za najbardziej czuły i najmniej bolesny, a tym samym najbardziej odpowiedni do klinicznego zastosowania. Okazał się również bardziej czuły niż TOF w manualnym wykrywaniu resztkowej blokady [25].

Tabela 1. Chronologia głównych odkryć i postępów w monitorowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Rok	Odkrycie / Wydarzenie	Opis / Osiągnięcia
1516	Pierwsze wzmianki o kurarze	Opisanie przez Petera Martyr d'Anghiera substancji używanej przez Indian do zatruwania strzał
1811	Badania Benjamina Brodiego	Sugerowanie możliwości przeżycia po podaniu kurary z odpowiednią resuscytacją
1932	Pierwsze zastosowanie kurary w leczeniu	Próby stosowania kurary w leczeniu schorzeń spastycznych przez Westa
1942	Pierwsze zastosowanie kurary w anestezjologii	Harold Griffith i Enid Johnson wykorzystują kurarę do zwiótczenia mięśni podczas operacji
1970–1971	Wprowadzenie TOF	Hassan H. Ali opisuje zastosowanie <i>train of four</i> (TOF) w monitorowaniu blokady nerwowo-mięśniowej

Tabela 2. Typy urządzeń stosowanych do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Rodzaj urządzenia	Opis	Zastosowanie kliniczne	Zalety	Wady
Elektromiografia (EMG)	Mierzenie aktywności elektrycznej mięśni w odpowiedzi na stymulację nerwu	Precyzyjna ocena bloku nerwowo-mięśniowego	Wysoka dokładność	Wymaga precyzyjnej instalacji elektrod
Akceleromiografia	Mierzenie przyspieszenia ruchu mięśnia po stymulacji nerwu	Używana do oceny stopnia bloku nerwowo-mięśniowego	Mobilność, łatwość użycia	Może być mniej dokładna w porównaniu do EMG
Mechanomiografia	Rejestracja siły skurczu mięśni po stymulacji nerwu	Zastosowanie głównie badawcze	Bardzo precyzyjna	Mało dostępna klinicznie, wymaga specjalnego sprzętu

W 1988 roku Jensen i wsp. zaprezentowali pierwsze urządzenie obiektywizujące pomiar blokady nerwowo-mięśniowej, Accelograph®. Jego działanie opierało się na użyciu dwóch elektrod umieszczonych na kciuku oraz w okolicy nerwu łokciowego. Gdy palec poruszał się w odpowiedzi na stymulację nerwu między elektrodami powstaje różnica napięcia, która jest mierzona i rejestrowana. Twórcy urządzenia zauważyli, że zgodnie z prawem Newtona ($F = m \times a$), siła (F) jest bezpośrednio proporcjonalna do przyspieszenia (a), więc przyspieszenie z powodzeniem może być wykorzystywane do kwantyfikacji blokady nerwowo-mięśniowej, pod warunkiem, że masa (m) pozostaje stała. Pomiar przyspieszenia jest znacznie wygodniejszy od pomiaru siły skurczu, ponieważ nie ma konieczności używania dodatkowego urządzenia do stabilizacji ręki. Umożliwiał on również pomiar zarówno TOF, jak i PTC [26]. W tabeli 1 przedstawiono kluczowe odkrycia i osiągnięcia w monitorowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Nowo opracowany monitor blokady nerwowo-mięśniowej wykorzystujący kompresomiografię, TOF-Cuff®, jest produktem firmy RGB Medical Devices. Integruje działanie elektrod stymulujących z czujnikami w mankiecie ciśnieniomierza. Może być używany do stymulacji splotu ramiennego i oceny stopnia blokady nerwowo-mięśniowej na podstawie zmian ciśnienia w mankiecie. W porównaniu z konwencjonalnymi monitorami nerwowo-mięśniowymi oferuje możliwość pomiaru blokady nerwowo-mięśniowej oraz nieinwazyjnego ciśnienia krwi nie tylko na górnej części ramienia, ale także na podudziu, które jest mniej podatne na wpływ ułożenia pacjenta i ingerencji personelu [27].

Przyszłe kierunki w rozwoju monitorowania złącza nerwowo-mięśniowego

Akceleromiografia do dziś pozostaje jedną z najlepszych i najczęściej wykorzystywanych metod monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, a urządzenia oparte na jej działaniu, takie jak TOF-Scan, TOF Watch SX oraz jego starsza wersja – TOF Watch, są znane i wykorzystywane w większości szpitali. Równolegle rozwijane są inne metody, takie jak mechanomiografia, elektromiografia, kinematomiografia, fonomiografia i najnowsza, o nieoficjalnej nazwie „kompresomiografia” (ang. *compressomyography*). W tabeli 2 scharakteryzowano rodzaje urządzeń wykorzystywanych do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Przyszłe kierunki badań koncentrują się na integracji tych technologii z systemami monitorowania hemodynamicznego i oddechowego, co pozwoli na kompleksową ocenę stanu pacjenta w czasie rzeczywistym. Dodatkowo rozwój algorytmów sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego może umożliwić predykcję indywidualnych odpowiedzi pacjentów na środki zwiótczające mięśnie, co umożliwi personalizację dawkowania leków i minimalizację ryzyka powikłań. Implementacja tych zaawansowanych metod monitorowania w praktyce klinicznej może znacząco poprawić jakość opieki anestezjologicznej i bezpieczeństwo pacjentów [28].

Piśmiennictwo

1. Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*, 2009; 64 Suppl 1: 1–9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05865.x

2. Shear TD, Martyn JA. Physiology and biology of neuromuscular transmission in health and disease. *J Crit Care*, 2009; 24: 5–10. doi: 10.1016/j.jcrrc.2008.08.002
3. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*, 2006; 33: 445–461. doi: 10.1002/mus.20440
4. Lu J, Lichtman JW. Imaging the neuromuscular junction over the past centuries. *Sheng Li Xue Bao*, 2007; 59: 683–696
5. Adeyinka A, Layer DA. Neuromuscular Blocking Agents. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537168/>
6. Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology*, 1979; 50: 539–541. doi: 10.1097/00000542-197906000-00014
7. Torda TA. Monitoring neuromuscular transmission. *Anaesth Intensive Care*, 2002; 30: 123–133. doi: 10.1177/0310057X0203000202
8. Swartz CH. Introduction to muscle relaxants. *Calif Med*, 1955; 83: 222–224
9. Ball C, Westhorpe R. Muscle relaxants – the early history. *Anaesth Intensive Care*, 2005; 33: 155. doi: 10.1177/0310057X0503300201
10. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med*, 2002; 95: 363–367. doi: 10.1177/014107680209500713
11. Mann CC. 1491: New Revelations of the Americas Before Columbus. 2nd ed., New York: Vintage Books, 2011
12. Bisset NG. War and hunting poisons of the New World. Part 1. Notes on the early history of curare. *J Ethnopharmacol*, 1992; 36: 1–26. doi: 10.1016/0378-8741(92)90056-w
13. Lee MR. Curare: the South American arrow poison. *J R Coll Physicians Edinb*, 2005; 35: 83–92
14. Nedergaard OA. Curare: the flying death. *Pharmacol Toxicol*, 2003; 92: 154–155. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920402.x
15. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. Trans. Greene HC. New York: Dover Publications; 1957. Originally published in 1865
16. Breathnach CS. Claude Bernard and his revelations in physiology. *Ir J Med Sci*, 2014; 183: 139–146. doi: 10.1007/s11845-013-1045-4
17. Loughnan TE, Loughnan AJ. Overview of the introduction of neuromuscular monitoring to clinical anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 2013; 41 Suppl 1: 19–24. doi: 10.1177/0310057X1304101S05
18. Organe G, Paton WD, Zaimis EJ. Preliminary trials of bistrimethylammonium decane and pentane diiodide (C10 and C5) in man. *Lancet*, 1949; 1: 21–23. doi: 10.1016/s0140-6736(49)90345-1
19. Mushin WW, Wien R, Mason DFJ, Langston GT. Curare-like actions of tri-(diethylaminoethoxy)-benzene triethyl iodide. *Lancet*, 1949; 1: 726–728. doi: 10.1016/s0140-6736(49)92297-7
20. Thesleff S. An investigation of the muscle-relaxing action of succinyl-choline-iodide in man. *Acta Physiol Scand*, 1952; 25: 348–367. doi: 10.1111/j.1748-1716.1952.tb00886.x
21. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet*, 1958; 1: 776. doi: 10.1016/s0140-6736(58)91583-6
22. Churchill-Davidson HC. A portable peripheral nerve-stimulator. *Anesthesiology*, 1965; 26: 224–226. doi: 10.1097/00000542-196503000-00016
23. Viby-Mogensen J, Hansen PH, Jørgensen BC, et al. A new nerve stimulator (Myotest). *Br J Anaesth*, 1980; 52: 547–550. doi: 10.1093/bja/52.5.547
24. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jørgensen B, et al. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1981; 55: 458–461
25. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 1989; 62: 274–278. doi: 10.1093/bja/62.3.274
26. Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U. The Accelograph: a new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32: 49–52. doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02687.x
27. Dullenkopf A, Horn K, Steurer MP, et al. Placement of TOF-Cuff® on the lower leg for neuromuscular and blood pressure monitoring during anesthetic induction for shoulder surgeries. *J Anesth*, 2020; 34: 79–85. doi: 10.1007/s00540-019-02712-7
28. Radkowski P, Barańska A, Mieszkowski M, et al. Methods for clinical monitoring of neuromuscular transmission in anaesthesiology – a review. *Int J Gen Med*, 2024; 17: 9–20. doi: 10.2147/IJGM.S424555. Erratum in: *Int J Gen Med*, 2024; 17: 3171–3172. doi: 10.2147/IJGM.S483063