

PROBLÉMY PRODLOUŽENÉ KURARIZACE A REKURARIZACE*)

MUDr. Miroslav ŠKARDA

z anesteziologického oddělení fakultní nemocnice v Hradci Králové,
přednosta: MUDr. Jaroslav VECKO

Zavedení svalových relaxancií do moderní anesteziologie bylo nesporně velkým přínosem pro anesteziologickou praxi. Poněvadž to jsou však velice účinné látky a některá fakta týkající se jejich účinku vyšla najevo až v posledním desetiletí, zavínily chyby v technice podávání svalových relaxancií a zvláště nedostatečné ventilování relaxovaných pacientů řadu komplikací, mnohdy končících smrtelně. Objasnila to práce Beecherova a Toddova v r. 1954 [cit. 8]. Z celkového počtu 599 548 celkových anestézií skončilo 384 anestézií smrtelně. Z toho bylo 57 úmrtí v přímém vztahu ke svalovým relaxanciím, která byla použita u 44 100 pacientů. Při tom opomíjíme dalších 61 úmrtí, ke kterým měla svalová relaxancia nepřímý vztah. Na každých skoro 773 pacientů se svalovými relaxanciemi tedy připadlo 1 úmrtí, což je jistě číslo, nad kterým se musíme zamyslet, i když vezmeme v úvahu námitky, že ve zmíněné statistické práci nebyl brán zřetel na stav operovaných pacientů a přidružená onemocnění.

Komplikující stavy při anestézii mohou vést k prodlouženému nebo zesílenému účinku svalových relaxancií a k prodloužené apnoe. Churchill-Davidson (3) dělí příčiny prodloužené apnoe na periferní a centrální. Jeho rozdělení se můžeme zhruba přidržet i při výčtu jednotlivých příčin prodlouženého nebo zesíleného účinku svalových relaxancií, ovšem s tím, že svalová relaxancia sama se podílejí hlavně na příčinách periferních.

Nejdříve je však nutno si krátce připomenout dnešní názory na mechanismus účinku svalových relaxancií (1, 15).

Všechna svalová relaxancia, která máme v současné době k dispozici, se dají rozdělit do dvou skupin: Svalová relaxancia depolarizující a svalová relaxancia nedepolarizující. Mezi první patří dekamethonium a succinylcholin, do druhé skupiny d-tubocurarin, dimethyl-d-tubocurarin, gallamin, hexa-bis-carbaminoylcholin (Imbretil) a C-toxiferin. Mechanismus účinku depolarizujících relaxancií podle našich dosavadních představ je podobný účinku acetylcholinu, tzn. že se vážou na proteinový receptor nervosvalové ploténky a současně způsobují změnu jeho konfigurace, která vede ke změně permeability pro ionty, hlavně Na^+ . Přesun iontů má pak za následek změnu elektrického potenciálu. Nedepolarizující svalová relaxancia se rovněž vážou na receptní protein ploténky, ale nezpůsobují změnu jeho konfigurace. Tím že obsadí důležitá místa na molekule receptoru, brání účinku acetylcho-

linu a změně elektrického potenciálu ploténky.

Práce Patona a Zaimisové (cit. 9) v posledním desetiletí však ukázaly, že není vlastně žádný zásadní rozdíl mezi těmito dvěma druhy svalových relaxancií, ale existuje různá citlivost na svalová relaxancia u různých živočišných druhů a dokonce u různých svalů (červených a bílých) jednoho živočišného druhu. Např. nervosvalová ploténka kočky nebo člověka je velmi citlivá na depolarizující relaxancia a poměrně málo citlivá na nedepolarizující relaxancia, zatím co u krysy tomu je opačně. M. tibialis anterior, tj. bílý sval, je citlivější na depolarizující relaxancia než m. soleus nebo dýchací svaly, tj. červené svaly. Práce Zaimisové také ukázaly, že depolarizační blok může během podávání relaxancia přejít v nedepolarizační, že tedy účinek depolarizujících relaxancií může být bifazický, a že u některých živočišných druhů je tento přechod pravidlem. Dále tyto práce ukázaly, že depolarizující relaxancia u kočky tvoří v bílých svaích typický, tzn. stálý depolarizační blok, zatímco v červených svaích současně způsobují bifazický blok. Změna typu bloku se vysvětluje změnou citlivosti nervosvalové ploténky na relaxans. Při delším podávání svalových relaxancií depolarizujících dochází k desenzibilizaci nervosvalové ploténky na relaxans a vytvoření určité rezistence. Proto při opakovaném podávání succinylcholinu je nutno zvyšovat jeho dávku nebo při infúzi succinylcholinu zvětšovat rychlost infúze.

S tím souvisí i problémy vzájemného působení relaxancií. Již z krátkého popisu mechanismu působení svalových relaxancií, o kterém jsme se právě zmínili, lze odvodit, že existuje určitý antagonismus mezi oběma druhy relaxancií, nebo lépe řečeno, že oba druhy relaxancií jsou navzájem kompetitivní. Podání depolarizujících relaxancií po nedepolarizujících vyžaduje nutně vyšší dávku, neboť depolarizující relaxans musí nejprve alespoň zčásti vytěsnit nedepolarizující relaxans z určitých míst receptního proteinu, aby se mohl projevit jeho depolarizující účinek. Při tom však není za těchto podmínek nikdy jisté, zda depolarizující relaxans způsobí depolarizaci, nebo naopak pro změněnou citlivost nervosvalové ploténky nezesílí účinek nedepolarizujícího relaxancia. Užití depolarizujících relaxancií po nedepolarizujících může proto, jak říká Foldes (9), vést k prodloužené pooperační kurarizaci.

Máme-li na mysli všechno to, co jsme si právě připomněli, můžeme tedy přejít k výčtu **příčin prodlouženého nebo zesíleného účinku svalových relaxancií.**

Do **periferních** příčin prodloužené kurarizace

*) Předneseno na krajském anesteziologickém semináři v Hradci Králové dne 18. ledna 1963.

můžeme zařadit účinek samotných **iontů, zvl. Na^+ a K^+** . Experimentálně bylo prokázáno, že snížení koncentrace Na způsobuje nervosvalový blok [cit. 9]. Podobně je tomu snad i u K^+ . Při stavech, u kterých je možno předpokládat poruchu elektrolytové rovnováhy (dehydratace, ileózní stavy), je tedy nutno myslet i na prodloužený účinek relaxancií.

Další možnou příčinou prodlouženého účinku je **absolutní předávkování svalových relaxancií**. Churchill-Davidson (3) považuje tuto příčinu za nejběžnější. Souvisí s tím i otázka síly vazby mezi relaxanciem a receptorem ploténky, kterou dosud neznáme.

I **relativní předávkování svalových relaxancií** je, myslím, častou příčinou prodloužené kurarizace. Každý, kdo užívá svalových relaxancií při anestézii, by měl pamatovat na to, že některá anestetika i jiné látky podávané při anestézii nebo operaci potencují účinek relaxancií (9). **Éter** zesiluje účinek nedepolarizujících relaxancií. Buď působí stejným mechanismem jako nedepolarizující relaxancia, nebo mění citlivost ploténky na depolarizaci podobně jako depolarizující relaxancia při delším podávání. **Cyklopropan** má podobný účinek jako éter, ale slabší. **Halothan** zesiluje účinek d-tubokurarinu pravděpodobně nepřímo zhoršením cirkulace (depresí myokardu a snad i ganglioplegickým účinkem), protože experimentálně bylo prokázáno, že nepůsobí na nervosvalový přenos [cit. 9]. Zhoršení cirkulace ovlivňuje vylučování a metabolismus svalového relaxancia. **Barbiturany** mohou podle Sirnese, jak píše Foldes (9), rušit účinek syntostigminu, a tak se někdy podílet na prodlouženém pooperačním nervosvalovém bloku. Také **ganglioplegika** potencují účinek nedepolarizujících relaxancií kompeticí s acetylcholinem na cholinergních receptorech ganglií nebo snad i přímým účinkem na nervosvalovou ploténku. Z antibiotik je nutno pamatovat na účinek **neomycinu**, který způsobuje typický nedepolarizační blok. Streptomycin má účinek podobný Mg^{++} ; způsobuje zmenšení uvolňování acetylcholinu na ploténce a zvyšuje rezistenci ploténky na depolarizující účinek acetylcholinu.

Relativní předávkování svalových relaxancií a jejich prodloužený účinek může nastat i u stavů **dehydratace**, kdy při hypovolémii dosáhneme injekcí relaxancií i. v. jejich vyšší koncentrace v plazmě i v nervosvalových ploténkách, ale difúze z plazmy i redistribuce relaxancií z ploténky do extracelulární tekutiny je zpomalena a je zpomaleno i vylučování relaxancií ledvinami (9).

Při **hypoproteinémii** je zvětšen účinek relaxancií i tím, že je méně relaxancia vázaného na sérumalbumin a g-globulin (vázaná relaxancia jsou neúčinná), v krvi je více volného relaxancia, a proto je i vyšší koncentrace relaxancia na nervosvalové ploténce (9).

Délka účinku svalových relaxancií má vztah i ke **krvnímu proudu** ve svaloch. Při zhoršení cirkulace, např. následkem těžkého krvácení, se

relaxans špatně vyplavuje ze svalů, špatně se vylučuje a metabolizuje. Na zesílení účinku depolarizujících relaxancií může mít při tom vliv i zvýšení lokální koncentrace K^+ iontů (16).

S prokrvením úzce souvisí i **změny tělesné teploty**. Chlad zesiluje a prodlužuje účinek relaxancií hlavně tím, že zpomaluje chemické reakce včetně reakcí enzymatických (9).

Prodloužená kurarizace po succinylcholinu může mít několik příčin. Předně může váznout jeho hydrolýza plazmatickou cholinesterázou (pseudocholinesterázou), a to pro nízkou hladinu tohoto enzymu, např. u onemocnění jater, u podvýživy, kachexie a otravy organofosfáty, ale i u zdravých lidí jako zděděná vlastnost (2,12), nebo pro přítomnost atypické formy pseudocholinesterázy, která nemá účinek na succinylcholin. Obě formy pseudocholinesterázy lze rozlišit metodou Kalowa a Geusta z r. 1957 pomocí pseudocholinesterázového inhibitoru, např. dibukainu — Nuperkainu [cit. 2]. Systematické vyšetřování lidí pomocí této metody ukázalo, že existují lidé, u nichž je přítomna pouze normální pseudocholinesteráza, dále lidé s normální i atypickou formou pseudocholinesterázy a konečně lidé, kteří mají v plazmě pouze atypickou formu cholinesterázy. U posledních dvou typů lidí lze pak očekávat abnormálně dlouhý účinek succinylcholinu. Dále bylo experimentálně prokázáno (17), že samotné rozkladové produkty succinylcholinu, succinylmonocholin i cholin, mají depolarizující účinek, i když slabý, a že zvyšují citlivost ploténky na succinyl(di)cholin (potencují jeho účinek). U succinylcholinu a depolarizujících relaxancií vůbec se také ukázalo, že během působení na nervosvalové ploténce se mění charakter bloku, tzn. že depolarizační blok se změní v blok podobný nedepolarizačnímu bloku. Tento blok byl nazván bifazický nebo duální blok. Znamená to, že během vazby relaxancia na receptor se změní jeho konfigurace opět v původní formu a tím se změní jeho permeabilita pro Na^+ ionty. Takový blok lze pak někdy zrušit anticholinesterázami, např. syntostigminem. U člověka byl pozorován snadný přechod depolarizačního bloku po succinylcholinu na nedepolarizační při současném podávání oxytocinu [cit. 2].

Chceme-li se přidržet Churchill-Davidsonova rozdělení, pak je nutno se ještě zmínit u periferních příčin prodloužené kurarizace o vlivu patologických změn nervosvalové ploténky při myasthenia gravis a tzv. myastenickém syndromu. Podle dnešních názorů může být **myasthenia gravis** zaviněna abnormální odpovědí (desensibilizací) motorických plotének na acetylcholin nebo jeho metabolity (cholin) tím, že se vytváří spojení s receptním proteinem, které zvyšuje práh excitace a vyvolává nedepolarizační blok (14). U myasteniků existuje tedy přecitlivělost na nedepolarizující relaxancia a relativní rezistence vůči depolarizujícím relaxancím. Nedávno upozornil Churchill-Davidson (7) na tzv. **myastenický syndrom**, popsaný poprvé v r. 1958 Lambertem, a na rozdíly mezi tímto syndromem a

myasthenia gravis v klinice i v citlivosti na svalová relaxancia. Zatím co u myasthenia gravis se svalová slabost činností zvětšuje, u pacientů s myastenickým syndromem se naopak zmenšuje, to znamená svalová činnost se zlepšuje. Přitom svalová slabost, mizící po námaze, je často jedinou obtíží těchto pacientů. Zajímavé je, že u takových pacientů velmi často najdeme karcinom plic nebo jinou karcinomatózu. Relaxancia je u nich nutno podávat velice opatrně, protože tito pacienti jsou přecitlivělí na nedepolarizující i depolarizující relaxancia a kurarizace může u nich trvat několik hodin až dní. Syntostigminem se dá tato kurarizace špatně ovlivnit.

Prodloužení účinku relaxancií může imitovat **prodloužená apnoe z příčin centrálních**. K nim počítá Churchill-Davidson hyperventilaci, hypoventilaci, depresi respiračního centra farmaky a možný centrální účinek relaxancií. U všech těchto příčin hraje hlavní roli aktivita respiračního centra (3).

Hyperventilaci provádíme dnes při anestézii vlastně záměrně, hlavně pod vlivem prací T. C. Graye a spol. (10, 11). Při tom si usnadňujeme řízení dýchání plnou kurarizací vyššími dávkami relaxancií a hyperventilací dosahujeme zmenšení aktivity respiračního centra jednak nadměrnou stimulací inhibičního Hering-Breuerova reflexu, a pak snížením koncentrace kyslíčnicku uhličitého v krvi. Samotná kurarizace, jak tvrdí Gray, se přitom na udržení apnoe nepodílí, čehož je důkazem, že pacienti při anestézii nezřídka pohybují končetinami nebo obličejovými svaly. U pacientů však existuje zřejmě individuální citlivost respiračního centra na hyperventilaci, neboť u některých pacientů po hyperventilaci může trvat apnoická pauza značně dlouho (16).

Při **hypoventilaci** se na potlačení aktivity respiračního centra podílí zvýšená hladina kyslíčnicku uhličitého v krvi. Experimentální práce na zvířatech však napovídají, že účinek hypoventilace se může měnit s anestetikem a bezpochyby i s jinými látkami (16). Např. při éteru odpoví respiračního centra na zvýšenou hladinu kyslíčnicku uhličitého rychle mizí a může dojít k apnoe. Druhotně může dojít při hypoventilaci k poškození respiračního centra hypoxemií.

Opiáty a centrální analgetika (např. Dolsin) potlačují aktivitu respiračního centra přímým účinkem. Na to je nutno pamatovat již při premedikaci, zvláště u pacientů před anestézií s použitím svalových relaxancií. Bylo pozorováno synergické působení morfinu a d-tubocurarinu: Morfin potlačil aktivitu respiračního centra a současně byla zvýšena citlivost nervosvalové ploténky na d-tubocurarin (cit. 18).

Na apnoe, související s potlačenou aktivitou respiračního centra, se může podílet podle Patona (16) i **nenormální aferentní stimulace** např. vagových vláken nafouknutou manžetou na endotracheální rource, nebo naopak **aferentní paralýza**, tj. potlačení proprioceptivní aferentní

aktivity účinkem nedepolarizujících svalových relaxancií na cholinergní synapse g-vláken ve svalových vřetenkách.

Konečně není zcela vyloučen ani možný **centrální účinek svalových relaxancií** (13, 16) při pozmeněné permeabilitě hematoencefalické bariéry.

Dosud jsme mluvili pouze o prodloužené kurarizaci. Je však nutno se ještě krátce zmínit i o tzv. **rekurarizaci**. S tou se setkáváme daleko méně často. Byla popsána hlavně **po gallaminu** (18) při insuficienci ledvin. Gallamin se totiž vylučuje pravděpodobně pouze močí, a to v nezměněném stavu. Při prodlouženém vylučování se snad může uplatnit vliv gallaminu, uvolněného z vazby na plazmatické bílkoviny, kde byl inaktivní, nebo se může projevit i relativně krátká doba účinku syntostigminu.

Ze všeho, co jsme si řekli, vyplývají určité závěry pro **prevenci a léčbu prodloužené kurarizace**, popřípadě prodloužené apnoe.

Již při anesteziologické kontrole před operací, kterou děláme alespoň den před plánovaným výkonem, je nutno pátrat v anamnéze po známkách svalové slabosti, závislé na námaze, abychom včas odkryli možnou myastenii nebo myastenický syndrom.

Při vlastní anestézii se vyvarujeme zbytečného střídání a míšení relaxancií odlišného typu. Nepodáváme depolarizující relaxancia po relaxanciích nedepolarizujících. U dlouhodobých operací a u operací, jež se prodlouží ve svém průběhu pro chirurgické komplikace, užíváme raději relaxancií nedepolarizujících nebo zavčas přecházíme na relaxancia nedepolarizující.

Pamatujeme na zesílení účinku relaxancií některými anestetiky a ganglioplegiiky, a zvláště u dětí při použití éteru dáváme pozor na dávky neomycinu, aplikované při operaci. Popsané případy insuficience dýchání nebo apnoe po neomycinu byly totiž u dětí, které dostaly nepřiměřeně vysoké dávky neomycinu a u nichž při anestézii bylo užito éteru (cit. 9).

U ileózních stavů podáváme počáteční dávku relaxancií vždy frakcioně, abychom si zjistili citlivost těchto pacientů na relaxancia a vyvarovali se pak použití zbytečně velkých dávek.

Vůbec se snažíme při každé anestézii vystačit s co nejmenší a přitom dostatečnou dávkou relaxancií. Někteří anesteziologové (3, 9) dnes radí používat spíše menších dávek k vyvolání částečného nervosvalového bloku a raději provádějí během operace pomocné než řízené dýchání, aby se vyhnuli prodloužené apnoe.

Starost o řádnou plicní ventilaci během anestézie s použitím svalových relaxancií patří k základním povinnostem lékaře, který takovou anestézii podává. V dostatečné umělé ventilaci je však nutno pokračovat i po skončení operace, a to tak dlouho, dokud pacient nedýchá vydatně sám. Zvláště je to nutné v případě prodloužené kurarizace nebo apnoe.

Účinek dlouhodobých svalových relaxancií nedepolarizujícího typu rušíme ke konci operace injekcí syntostigminu i. v. vždy po předchozím

podání atropinu ke zmírnění muskarinového účinku syntostigminu. Churchill-Davidson (7) prokázal elektromyografickými studiemi, že kurare lze antagonistovat injekcí 2,5 mg neostigminu téměř v každém okamžiku nervosvalového bloku. Již za 3 min. po injekci 30 mg kurare dovede podle něho neostigmin rychle zrušit nervosvalový blok. Tuto dávku syntostigminu podáváme při dekurarizaci frakcionaně. Při zvyšování dávek syntostigminu nad 2,5 mg musíme být opatrní (3), protože má vlastní depolarizující účinek na nervosvalovou ploténku a dále proto, že může akumulací acetylcholinu způsobit refrakternost nervosvalových plotének (16).

Při prodlouženém účinku succinylcholinu je možno zkusit podat čerstvou krev ke zvýšení hladiny plazmatické cholinesterázy. V zahraničí je k tomuto účelu k dispozici již i koncentrovaná lidská plazmatická cholinesteráza (Cholase). Duální blok po depolarizujících relaxancích lze bezpečně diagnostikovat pouze pomocí periferního nervového stimulátoru. Při tom je možno v jeho léčbě nejprve zkusit účinek 10–20 mg edrophonia i. v., které má kratší účinek než syntostigmin a je méně toxické (14), a podle výsledku je pak možno event. podat syntostigmin. U nás však nemáme edrophonium zatím k dispozici. Foldes (9) doporučuje u duálního bloku po succinylcholinu zkusit třebas injekci efedrinu i. v., který inhibuje enzymatický rozklad adrenalinu, a tak zvětšuje účinek acetylcholinu na nervosvalové ploténce. Adrenalin totiž zvětšuje uvolňování acetylcholinu.

Prodlouženou apnoi po relaxancích je možno také někdy zrušit infúzí K (9), která má depolarizující účinek na nervosvalovou ploténku. U pacientů s těžce porušenou rovnováhou elektrolytů nebo po četných transfúzích citrátové krve s možným nedostatkem Na a Ca doporučuje Foldes zkusit podat i. v. natrium chlorid nebo calcium chlorid.

Apnoe může ale nastat také z **příčin mechanických** při obstrukci dýchacích cest, např. hlenem, krví, pro zalomenou endotracheální rourku, při bronchospasmu, pooperačním plicním kolapsu nebo pneumotoraxu. Myslím však, že neustálá kontrola průchodnosti dýchacích cest se stala již každému z nás samozřejmostí, a že na ni nezapomínáme. Řádným odsátím trachey na konci operace však současně docílujeme podráždění její sliznice a zvýšení stimulace dýchacího centra aferentními podněty, což někdy samo stačí k rychlé obnově spontánního dýchání.

Nejeví-li pacient po operaci delší dobu známky spontánního dýchání, pak si musíme při nepřetržitě umělém dýchání alespoň krátce analyzovat použitou anestetickou techniku a postupně vylučovat jednotlivé možné příčiny. Při tom lze zpravidla rozlišit periferní příčiny od centrálních.

Rychle a přesně lze tyto příčiny od sebe rozlišit však pouze použitím periferního nervového stimulátoru, tak jak ho užívá Churchill-Davidson (3, 4, 5, 6, 7). Dráždí n. ulnaris v krajině zápěstí faradickým proudem a pozoruje reakci svalů na

ruce. Respirační svaly se u normálního pacienta totiž vždy zotaví před ručními svaly. Proto, jestliže je zřejmá aktivita svalů na ruce, můžeme si být jisti, že dýchací svaly se již také zotavily a apnoe je buď centrální nebo mechanická. Pomocí nervového stimulátoru je také možno diagnostikovat typ částečného nervosvalového bloku v daném okamžiku. U částečného depolarizačního bloku dostáváme stále stejnou odpověď v podobě stejně velké flexe 4. a 5. prstu, kdežto při částečném nedepolarizačním bloku tato flexe při dráždění postupně slábne, ale dráždění pomalými impulsy po předchozí stimulaci rychlými impulsy vede k význačnému zvětšení svalové odpovědi, tj. flexe prstů (což je projevem tzv. potetanické facilitace). Jestliže se prsty vůbec nehýbají, pak to znamená, že je pacient ještě plně relaxován.

Jeví-li pacient známky spontánního dýchání, pak pomalá rychlost dýchání ukazuje na centrální depresi, kdežto rychlejší frekvence s použitím abdominálních a jiných pomocných dýchacích svalů a souhybem laryngu svědčí buď o periferní příčině po svalových relaxancích, nebo o mechanické příčině (4). Z mechanických příčin se pooperační plicní kolaps nebo pneumotorax diagnostikuje poměrně obtížně, a proto je nutno vždy vyloučit nejdříve jiné příčiny.

Máme-li podezření, že jde o depresi respiračního centra zvýšenou hladinou kyslíčného uhlíčitého, doporučuje Churchill-Davidson (3) vyměnit nátronné vápno a pak silně hyperventilovat 5 minut. Zahřeje-li se vápno rychle, byla naše úvaha správná.

Cílem léčby centrální respirační inaktivity je podle Churchill-Davidsona především znormálnízování hladiny kyslíčného uhlíčitého v krvi přiměřenou ventilací, dále zvětšení senzitivity respiračního centra podáváním centrálních analeptik nebo opiátových antidot a konečně opatření přiměřené aferentní stimulace, např. podrážděním tracheální sliznice pohybem rourky nebo vypuštěním vzduchu z manžety.

Prodloužená kurarizace a apnoe po operaci je jistě nepříjemnou komplikací, ale jak snad vyplývá i z tohoto referátu, je možno se jí do jisté míry vyhnout, anebo alespoň zabránit jejím fatálním následkům pro pacienta řádnou péčí o volné dýchací cesty a především dobrou umělou ventilací, než se obnoví spontánní dostatečná respirační aktivita.

Písemnictví

1. Barth, L. a Meyer, M.: Muskelrelaxantien. V knize: Moderne Narkose, G. Fischer, Jena 1962.
2. Bush, G. H.: Prolonged Apnoea due to Suxamethonium. Brit. J. Anaesth., 33: 454, 1961.
3. Churchill-Davidson, H. C.: The Causes and Treatment of Prolonged Apnoea. Anesthesiology, 20: 535, 1960.
4. Churchill-Davidson, H. C. a Wise, R. P.: Prevention, Diagnosis and Treatment of Prolonged Apnoea. Brit. J. Anaesth., 32: 384, 1960.
5. Christie, T. H. a Churchill-Davidson, H. C.: The St. Thomas' Hospital Nerve Stimulator in the Diagnosis of Prolonged Apnoea. The Lancet, 1: 776, 1958.
6. Churchill-Davidson, H. C.: The Changing Pattern of Neuromuscular Block. Can. Anaes. Soc. J., 8: 91, 1961.
7. Churchill-Davidson, H. C.: Die Muskelrelaxantien in der klinischen Praxis. Der Anaesthesist, 11: 282, 1962.
8. Dripps, R. D.: The Role of Muscle in Anaesthesia Deaths. Anesthesiology, 20: 542, 1959.
9. Foldes, F. F.: Factors Which Alter the Effects of Muscle Relaxants. Anesthesiology, 20: 464, 1959.

10. Gray, T. C.: Beobachtungen über die für intrathorakale Operationen erforderliche Narkosetiefe. Berliner Symposion über Anaesthesieprobleme des offenen Thorax. Akademie Verlag, Berlin 1961.
11. Gray, T. C. a Rees, G. J.: The Role of Apnoea in Anaesthesia for Major Surgery. *Brit. Med. J.*, 1: 891, 1952.
12. Hart, S. M. a Mitchell, J. V.: Suxamethonium in the Absence of Pseudocholinesterase. *Brit. J. Anaesth.*, 34: 207, 1962.
13. Hersey, L. W.; Gowdey, Ch. W. a Spoerel, W.: Central Effects of Five Muscle Relaxants. *Can. Anaes. Soc. J.*, 8: 335, 1961.
14. Mathews, W. A. a Derrick, W. S.: Anesthesia in the Patient with Myasthenia gravis. *Anesthesiology*, 18: 443, 1957.
15. Nachmansohn, D.: Basic Problems of Drug Action on the Myoneural Function. *Anesthesiology*, 20: 421, 1959.
16. Paton, W. D. M.: Possible Causes of Prolonged Apnoea. *Anaesthesia*, 13: 253, 1958.
17. Roberts, J. C. a Little, D. M.: Studies with Intra-arterial Succinylcholin and its Hydrolysis Products. *Can. Anaes. Soc. J.*, 8: 449, 1961.
18. Wislicki, L.: Prevention of Recurarization. *Brit. J. Anaesth.*, 34: 195, 1962.