Evaluation des conditions d'intubation sous rocuronium

G. Haller MD,*
J-P. Gardaz MD,*
B. Bissonnette MD FRCPC†

Purpose: To evaluate the tracheal intubating conditions when intubation time is determined by the onset time of the neuromuscular block either of the adductor pollicis (AP) or of the orbicularis oculi muscle (OO).

Methods: In this prospective, double blind, randomised study, 40 adults ASA I-II undergoing general anaesthesia with tracheal intubation were allocated to two groups ($n = 20$) according to the reference muscle (AP or OO) used to determine the appropriate intubation time. Induction of anaesthesia was achieved with 5–7 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ thiopentone, 1.5–2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ fentanyl and 0.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ rocuronium ($3 \times \text{ED}_{95}$) for muscular relaxation. Supramaximal train of four stimulation of the ulnar and facial nerve every 10 sec was used to monitor the neuromuscular block. After visual loss of AP or OO contraction, tracheal intubation and quality of intubation assessment were performed by two independent anaesthetists. Data are expressed as mean and standard error of the mean ($\bar{X} \pm \text{SEM}$).

Results: Curarisation time of the OO was shorter (110 ± 4.9 sec) than that of the AP (144 ± 5.5 sec; $P < 0.0001$). Intubation conditions were excellent in 95% and good in 5% of the patients in the AP group whereas in the OO group only 65% of the patients had excellent and 20% good intubation conditions ($P < 0.05$). Coughing was observed in 15% of patients in the OO group during tracheal intubation.

Conclusion: Monitoring neuro-muscular activity of the AP using TOF to determine the appropriate tracheal intubation time and conditions in patients paralysed with rocuronium is more clinically relevant than monitoring the OO muscle.

Objectifs : Evaluer les conditions d'intubation trachéale sous rocuronium ($3 \times \text{ED}_{95}$) lorsque le moment de l'intubation est déterminé par l'installation du bloc neuromusculaire soit de l'adducteur du pouce (AP), soit de l'orbiculaire de l'oeil (OO).

Méthodes : Dans cette étude comparative, prospective randomisée et à double-insu, 40 patients adultes ASA I et 2 nécessitant une anesthésie générale avec intubation trachéale ont été répartis en deux groupes ($n = 20$) en fonction du muscle de référence utilisé (AP ou OO) pour déterminer le moment de l'intubation. L'induction de l'anesthésie a été effectuée avec du thiopental 5–7 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ et du fentanyl 1.5–2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, la curarisation par du rocuronium 0.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($3 \times \text{ED}_{95}$) avec monitoring par stimulation supramaximale du nerf cubital et facial (train-de-quatre toutes les dix secondes). Dès l'abolition visuelle complète de la réponse de l'AP ou de l'OO, selon le groupe auquel le patient a été attribué, l'intubation trachéale et son évaluation qualitative ont été effectuées par deux anesthésistes indépendants. Les données sont exprimées comme la moyenne et l'écart-type de la moyenne ($\bar{X} \pm \text{ETM}$).

Résultats : La curarisation complète de l'OO intervient après 110 ± 4.9 s contre 144 ± 5.5 s pour l'AP ($P < 0.0001$). Les conditions d'intubation étaient excellentes chez 95% et bonnes chez 5% des patients du groupe AP en comparaison avec 65% et 20% respectivement dans le groupe OO ($P < 0.05$). De plus, 15% de patients du groupe OO ont toussé lors de l'intubation trachéale.

Conclusion : Le monitoring de l'activité musculaire de l'AP par train-de-quatre toutes les dix secondes pour déterminer le moment et les conditions idéales de l'intubation chez les patients curarisés avec du rocuronium est plus fiable que celui de l'OO.

Du Service d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois,* CH-1011 Lausanne et du Département d'Anesthésie, Université de Toronto,† Toronto, Canada.

Adresser la correspondance: J.P. Gardaz, PD et MER. Service d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne, Switzerland. Phone: 41-21-314-2000; Fax: 41-21-314-2004; E-Mail: Jean-Patrice.Gardaz@chuv.hospvd.ch

Travail présenté en partie au 4e Congrès annuel de l'European Society of Anaesthesiologists (ESA), Londres 1-5 juin 1996

Accepted for publication January 15, 1998.

LE monitoring de l'installation du bloc neuromusculaire de l'adducteur du pouce (AP) stimulé au moyen d'un "train-de-quatre" (TOF à 2 Hz toutes les 10 sec) est couramment utilisé pour déterminer la profondeur de la relaxation musculaire après l'administration d'un agent curarisant.¹ Au moment de l'induction de l'anesthésie, il est utilisé pour déterminer le moment idéal de l'intubation de la trachée. Plusieurs études ont démontré que la vitesse d'installation du bloc neuromusculaire variait considérablement selon le muscle examiné.²⁻⁴ Le bloc neuromusculaire s'installe plus rapidement au niveau du diaphragme, du masséter, des muscles adducteurs du larynx et de l'orbiculaire de l'oeil (OO) qu'au niveau de l'adducteur du pouce (AP) après l'injection d'un bolus d'un myorelaxant non dépolarisant.^{5,6} Comme le temps de curarisation de l'OO se rapproche de celui du diaphragme² et des muscles adducteurs du larynx,⁶ il a été suggéré récemment d'abandonner le monitoring de l'AP au profit de l'OO pour déterminer le moment approprié de l'intubation trachéale.⁷ Cette approche assurerait de bonnes conditions d'intubation dans des délais plus courts.

Les buts de cette étude étaient d'évaluer la pertinence et la fiabilité du monitoring de l'orbiculaire de l'oeil : 1) en vérifiant que l'installation du bloc neuromusculaire évalué visuellement lors de l'administration d'un bolus de rocuronium de 0,9 mg·kg⁻¹ est plus rapide au niveau de l'OO qu'au niveau de l'adducteur du pouce; et 2) en comparant les conditions d'intubation trachéale selon le choix du muscle de référence utilisé pour la stimulation neuromusculaire.

Méthodes

Après approbation du protocole d'investigation clinique par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et obtention de leur consentement oral, nous avons étudié 40 patients adultes, ASA I ou II, hospitalisés en vue d'une intervention chirurgicale élective, sous anesthésie générale, nécessitant une intubation orotrachéale après curarisation. Ont été exclus de l'étude les patients présentant une anomalie des voies aériennes supérieures ou tout autre facteur laissant présager une intubation difficile.⁸ Les autres critères d'exclusion comprenaient : toxicomanie, obésité, grossesse, reflux gastro-oesophagien, consommation de médicaments pouvant interférer avec la fonction neuromusculaire, pathologie neuromusculaire préexistante ou sensibilité anormale aux myorelaxants.

Les patients sont prémédiqués 60 min avant l'intervention avec 0,5 mg d'atropine et 5-7,5 mg de midazolam par voie intramusculaire. Dès leur arrivée en salle d'opération, on procède à la mise en place des systèmes

de surveillance habituels : ECG, oxymétrie de pouls (SpO₂), pression artérielle non invasive ainsi qu'à l'installation d'une voie veineuse. Sur le membre supérieur controlatéral à l'accès intraveineux, le nerf cubital est stimulé par deux électrodes cutanées de type AgCl placées au niveau du poignet. La température cutanée est mesurée en continu (*Yellow Springs Instrument CO, Inc.; Yellow Springs, Ohio, USA*) au niveau de l'éminence thénar. Deux autres électrodes cutanées similaires à celles utilisées pour la stimulation de l'AP sont placées en regard du nerf facial à la hauteur du tragus et de l'angle externe de l'oeil, associées à une seconde sonde de température. Ces groupes musculaires sont stimulés dès l'induction de l'anesthésie par un courant supra-maximal délivré selon un train de quatre impulsions espacées chacune de 0,5 seconde et répétées toutes les 10 secondes (TOF 0,1 Hz) à l'aide de deux neurostimulateurs identiques (*Innervator NS 252 Fisher & Paykel - Auckland*, Nouvelle-Zélande).

Suivant une période de préoxygénation effectuée à l'aide d'un masque facial connecté à un capnomètre, l'anesthésie est induite par du thiopental 5-7 mg·kg⁻¹ et du fentanyl 1,5-2,5 µg·kg⁻¹. Dès la perte de conscience, les poumons sont ventilés manuellement en pression positive intermittente avec 100% d'O₂ tout en assurant la normocarbie. La relaxation musculaire est obtenue par du rocuronium à la dose de 0,9 mg·kg⁻¹ injecté en 5 s. Les patients ayant été répartis en deux groupes (n = 20) au moyen d'une table de nombres aléatoires, l'intubation trachéale et l'observation des mouvements musculaires sont effectués par deux anesthésistes indépendants de l'étude. Le critère utilisé pour indiquer le moment de la laryngoscopie est l'abolition visuelle complète de la contraction soit du muscle adducteur du pouce (groupe AP) soit de l'orbiculaire de l'oeil (groupe OO).

Le premier anesthésiste décrit qualitativement la position des cordes vocales : ouvertes, partiellement ouvertes ou fermées. Un second observateur note les mouvements musculaires lors de l'intubation trachéale. La mesure de l'intervalle écoulé entre la fin de l'administration du rocuronium et l'abolition de la réponse musculaire a été effectuée au moyen d'un chronomètre digital permettant deux mesures simultanées. Le temps de curarisation a été relevé à la fin du protocole. Un score d'intubation selon l'échelle de Fahey est attribué⁹ : 0 = cordes vocales ouvertes et absence de mouvements; 1 = cordes vocales ouvertes, présence de mouvements diaphragmatiques; 2 = cordes vocales en adduction incomplète, toux lors de l'intubation; 3 = cordes vocales fermées, toux et mouvements des membres.

Les résultats sont exprimés en valeur moyenne ± écart-type de la moyenne (X ± ETM). L'analyse des

scores d'intubation a été faite au moyen du test de χ^2 avec correction de Yates ou le test de Fisher exact selon la distribution et le nombre d'observations. Les autres données ont été analysées au moyen du test t de Student pour valeurs non appariées. Une valeur de $P < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes sont similaires en ce qui concerne l'âge, la taille, le sexe, le poids et la classification ASA (Tableau I). Aucune différence n'a été rapportée entre les groupes pour les doses de midazolam, de thiopental et de fentanyl utilisées durant l'étude (Tableau II). Cette investigation clinique a été parfaitement tolérée par tous les patients et aucune perturbation de la SpO_2 et des paramètres hémodynamiques n'a été observée.

La température cutanée moyenne mesurée au niveau de l'éminence thénar est de $33,3$ ($0,1^\circ\text{C}$, celle mesurée au niveau du front de $33,0$ ($0,1^\circ\text{C}$ ($P < 0,05$).

Le bloc neuromusculaire complet évalué visuellement s'est installé plus rapidement au niveau de l'OO soit $110 \pm 4,9$ s ($n = 39$) qu'au niveau de l'AP soit $144 \pm 5,5$ s ($n = 40$) ($P < 0,0001$). Il est à noter qu'un patient du groupe AP a été exclu pour le calcul du temps de curarisation moyen en raison d'une contraction du muscle OO supérieure à six minutes, signant un entraînement musculaire direct par la stimulation électrique suite à un positionnement inadéquat probable des électrodes.

Dix-neuf patients du groupe AP contre treize dans le groupe OO ont présenté un score d'intubation trachéale de 0, qualifié «d'excellent» ($P < 0,05$). Seul un patient du groupe AP a présenté des secousses diaphragmatiques (score 1) alors que 7 patients du groupe OO ont réagi au passage de la sonde endotrachéale (score 1 ou 2), quatre par des secousses diaphragmatiques et trois par une toux franche ($P < 0,05$). Dans aucun des groupes toutefois, l'intubation ne s'est révélée difficile ou impossible à réaliser (score 3).

Discussion

Les résultats de cette étude confirment, en accord avec des études précédentes évaluant d'autres myorelaxants non dépolarisants^{2,6} que le bloc neuromusculaire s'installe plus rapidement au niveau de l'OO qu'au niveau de l'AP. Les temps moyens de curarisation des 2 groupes musculaires rapportés dans la présente étude se situent dans les moyennes publiées de 74 ± 10 s à 213 ± 15 s ($X \pm \text{ETM}$) pour des doses de rocuronium équivalentes à $2-3 \times \text{ED}_{95}$ ¹⁰⁻¹². Ce large éventail de valeurs s'explique par la technique de monitoring neuromusculaire, le mode de stimulation et le type d'anesthésie adoptés par

chaque auteur.¹³⁻¹⁶ Les protocoles d'investigation utilisant des doses de $0,6 \cdot \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de rocuronium et ressemblant à celui utilisé dans cette étude rapportent des temps de curarisation comparables soit 99 ± 8 sec pour l'OO et 158 ± 14 sec ($X \pm \text{ETM}$) pour l'AP.^{17,18}

En revanche, dans notre étude, les scores d'intubation sont moins favorables si l'on utilise l'OO comme muscle de référence bien que l'intubation soit effectuée dans un délai plus long que les 45 à 90 secondes habituellement décrites pour le rocuronium.^{19,20}

Ces différences tiennent en partie au type de stimulation adopté²¹ mais aussi aux échelles choisies pour évaluer la qualité de l'intubation. Si elles évaluent généralement la facilité d'insertion du tube endotrachéal (relaxation de la mâchoire, visibilité et immobilité des cordes vocales) ainsi que les réactions du patient (toux, mouvements des membres), ces échelles n'accordent pas les mêmes scores pour une situation donnée. Par exemple, un malade curarisé avec des cordes vocales visibles et immobiles mais présentant des mouvements diaphragmatiques à l'intubation obtiendra un score excellent selon Krieg,²² satisfaisant selon Lund & Stovner²³ ou un score 1 selon Fahey.⁹ Nous avons adopté l'échelle de Fahey parce qu'elle permet de bien distinguer une «excellente» intubation d'une intubation qualifiée de «bonne». On évite ainsi de recourir à des échelles plus complexes comme celle de Scheller, qui est plus utile pour les études évaluant la qualité de l'intubation trachéale sans myorelaxant.²⁴

Le manque de discrimination et de rigueur de certaines échelles peut surestimer la qualité de l'intubation. Ainsi des travaux évaluant les conditions d'intubation réalisés 45 à 90 secondes après l'injection

TABLEAU I Données Démographiques

	Groupe AP (n = 20)	Groupe OO (n = 20)
Age (années)	39 $\pm$ 3,0	41 $\pm$ 3,0
Poids (kg)	69 $\pm$ 3,0	70 $\pm$ 3,0
Taille (cm)	169 $\pm$ 2,0	171 $\pm$ 2,0
ASA I	11	12
ASA II	9	8
Sexe: m:f	10:10	13:7

Valeurs exprimées en $X \pm \text{ETM}$

TABLEAU II Dose moyenne des agents anesthésiques $X \pm \text{ETM}$

	Groupe AP (n = 20)	Groupe OO (n = 20)
Fentanyl (μg)	130 $\pm$ 12	118 $\pm$ 9
Pentothal (mg)	409 $\pm$ 16	421 $\pm$ 21
Midazolam (mg)	6,9 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,2

de 0,6 mg·kg⁻¹ de rocuronium enregistrent des scores qualifiés de «bon à excellent» dans 95% des cas.^{19,20} Pour obtenir de tels résultats, il suffit que le système d'évaluation adopté accorde une cotation «bonne à excellente» à une intubation relativement aisée accompagnée de mouvements diaphragmatiques ou de toux.

En appliquant de tels critères, la présente étude n'aurait pas démontré de différence dans la qualité d'intubation puisque 100% des patients du groupe AP et 85% des patients monitorés par l'OO auraient obtenu un score considéré comme excellent. Il en est de même si les critères d'étude utilisés avaient suivi les recommandations d'une étude récente²⁵ proposant d'évaluer la qualité de l'intubation selon 2 catégories : cliniquement acceptable ou inacceptable. Cette approche, si elle présente peut-être le mérite d'harmoniser et de simplifier les échelles de scores existantes, ne permet pas en revanche de détecter des différences plus nuancées lors d'investigations cliniques. De plus l'application de ces recommandations à des études évaluant des patients intubés en l'absence de myorelaxant, concluerait à une qualité d'intubation cliniquement acceptable dans la majorité des cas.²⁴ Ainsi, chez les patients ASA I, l'administration d'un myorelaxant pour faciliter l'intubation trachéale pourrait être jugée superflue.

D'autres études rapportent qu'une meilleure qualité d'intubation est obtenue lorsque l'AP est utilisée pour le monitoring de la relaxation musculaire.^{26,27} Ceci ne peut être expliqué exclusivement sur la base des différences de méthodologie ou de systèmes de score utilisés. On pourrait évoquer des différences dans la profondeur de l'anesthésie au moment de l'intubation trachéale puisqu'elle a été effectuée dans le groupe AP en moyenne 34 secondes après celle du groupe OO. Cette hypothèse ne peut être retenue. L'effet pic du fentanyl – survenant près de 7 minutes après injection intraveineuse – n'a été atteint dans aucun groupe.²⁸ D'autre part, la réponse sympatoadrénergique a été similaire. En effet, les différences de tension artérielle et de fréquence cardiaque mesurées 1 minute avant et 1 minute après l'intubation étaient identiques dans les deux groupes.

Les conséquences physiologiques induites par le mode de stimulation neuromusculaire pourraient constituer une autre hypothèse pour expliquer ce phénomène. Il a été en effet démontré qu'à partir d'une certaine fréquence de stimulation, le flux sanguin peut augmenter et simuler une curarisation précoce.²² L'application d'un stimulus électrique (TOF) à un muscle de référence (AP ou OO) pourrait modifier ses caractéristiques physiologiques et entraîner une accélération du temps de curarisation (pseudocurarisation) par rapport aux muscles non stimulés. Ainsi, l'ad-

ministration d'une dose de myorelaxant suffisante pour bloquer tous les récepteurs neuromusculaires assurerait une curarisation faussement accélérée du muscle stimulé électriquement (TOF). Si l'AP, reconnu comme un muscle «lent» est utilisé comme référence de monitoring de la relaxation musculaire, sa pseudocurarisation lui permettrait de rejoindre les caractéristiques de muscles non stimulés, mais à réponses plus «rapides», tel le diaphragme. A l'inverse, la pseudocurarisation de l'OO générerait son utilisation comme muscle de référence puisque étant considéré comme un muscle à réponse rapide, son accélération par rapport à des muscles dont il partage déjà les caractéristiques de réponse musculaire avant stimulation (diaphragme et adducteurs du larynx) amplifierait faussement sa curarisation.^{2,6} Ceci pourrait expliquer les scores d'intubation moins favorables avec l'OO dans notre travail et l'étude de Koscielnak – Nielsen *et al.*²⁶

En conclusion, le monitoring de la curarisation de l'AP suivant l'administration de rocuronium est un moyen plus fiable que celui de l'OO pour déterminer le moment idéal de l'intubation trachéale si l'on utilise comme critère de référence l'absence de tout mouvement ou de toux au passage de la sonde trachéale.

Remerciements

Les auteurs remercient Mmes H. Capt, C. Lavanchy et F. Oulevay pour leur aide statistique et secrétariale.

Références

- 1 Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 216–42.
- 2 Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990; 73: 870–5.
- 3 Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992; 39: 665–9.
- 4 Smith CE, Donati F, Bevan DR. Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 57–61.
- 5 Donati F. Not all muscles are the same. *Br J Anaesth* 1992; 68: 235–6.
- 6 Ungureanu D, Meistelman C, Frossard J, Donati F. The orbicularis oculi and the adductor pollicis muscles as monitor of atracurium block of laryngeal muscles. *Anesth Analg* 1993; 77: 775–9.
- 7 Meistelman C. Monitoring of neuromuscular transmission. *Curr Opin Anaesth* 1993; 6: 720–5.
- 8 McIntyre JRW. The difficult intubation. *Can J Anaesth* 1987; 34: 204–13.

- 9 Fahey MR, Morris RB, Miller RD *et al*. Clinical pharmacology of ORG NC45 (Norcuron) (: a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1981; 55: 6-11.
- 10 Huizinga ACT, Vandenbrom RHG, Wierda JMKH, Hommes FDM, Hennis PJ. Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 463-8.
- 11 Khuenl-Brady KS, Pühringer F, Koller J, Mitterschiffthaler G. Evaluation of the time course of action of maintenance doses of rocuronium (ORG 9426) under halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 137-9.
- 12 Wright PM, Caldwell JE, Miller RD. Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 1110-5.
- 13 Cooper RA, Mirakhur RK, Elliott P, McCarthy GJ. Estimation of the potency of ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1992; 39: 139-42.
- 14 Curran MJ, Donati F, Bevan DR. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth* 1987; 59: 989-94.
- 15 Rupp SM, Miller RD, Gancarelli PJ. Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60: 102-5.
- 16 Engbaek J, Roed J. Differential effect of pancuronium at the adductor pollicis, the first dorsal interosseous and the hypothenar muscles. An electromyographic and mechanomyographic dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 664-9.
- 17 Le Corre F, Plaud B, Debaene B. Orbicularis oculi monitoring as a guide of good intubating conditions following 5 muscle relaxants. *Anesthesiology* 1996; 85: A840.
- 18 Tang J, Joshi GP, White PF. Comparison of rocuronium and mivacurium to succinylcholine during outpatient laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1996; 82: 994-8.
- 19 Sparr HJ, Luger TJ, Heidegger T, Putensen-Himmer G. Comparison of intubating conditions after rocuronium and suxamethonium following "rapid-sequence induction" with thiopentone in elective cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 425-30.
- 20 Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-73.
- 21 De Quattro A, Gardaz JP, Bissonnette B. Conditions d'intubation: importance de la fréquence de répétition du train de quatre. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 1032-6.
- 22 Krieg N, Mazur L, Booij LH, Crul JF. Intubation conditions and reversibility of a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent Org-NC 45. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 423-5.
- 23 Lund I, Stovner J. Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant RO4-3816, diallyl-nor-toxiferine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1962; 6: 85-97.
- 24 Scheller MS, Zornow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992; 75: 788-93.
- 25 Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, *et al*. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74.
- 26 Koscielniak-Nielsen J, Horn A, Sztuk F, Eriksen K, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Timing of tracheal intubation: monitoring the orbicularis oculi, the adductor pollicis or use stopwatch? *Eur J Anaesth* 1996; 13: 130-5.
- 27 Bencini A, Newton DEF. Rate of onset of good intubating conditions, respiratory depression and hand muscle paralysis after vecuronium. *Br J Anaesth* 1984; 56: 959-65.
- 28 Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect : comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991; 74: 34-42.