

Anja Gabriele Beilharz

Dr. med.

## **Versuche zur Beschleunigung des Wirkeintritts von *Cisatracurium*- Verschiedene Variationen des Priming-Prinzips**

Geboren am 28. 02. 1970 in Balingen

Reifeprüfung am 26. 04. 1989 in Balingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001/ 2002

Physikum am 24. 03. 1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Edinburgh (Schottland) und Port of Spain (Trinidad)

Staatsexamen am 05. 11. 2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johann Motsch

Cisatracurium, ein Stereoisomer des Atracuriums ist ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans aus der Gruppe der Benzylisochinoline. Es zeichnet sich durch mittellange Wirkdauer, organunabhängige Elimination und eine große therapeutische Breite aus, der Wirkeintritt bei Applikation klinisch üblicher Dosen ist jedoch mit 3 bis 5 Minuten langsam.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Anwendung des Priming-Prinzips bei Erwachsenen zu bestimmen, wie die Anschlagzeit von Cisatracurium am effektivsten zu verkürzen ist. Hierzu wählten wir, bei fixer Priming- und Intubationsdosis variable Priming-Intervalle und die Kombination mit Rocuronium zum Priming von Cisatracurium. Außerdem untersuchten wir den zeitlichen Verlauf der neuromuskulären Blockade während des Priming-Intervalls.

Zum Monitoring verwendeten wir einen TOF-GUARD<sup>®</sup>-Überwachungsmonitor, der nach dem Prinzip der Akzeleromyographie arbeitet. Die zu erfassende Messgröße war die muskuläre Reizantwort des Musculus adductor pollicis nach supramaximaler Stimulation des Nervus ulnaris. Die Stimulation erfolgte im Train-of-Four-Modus.

Jeder der 100 untersuchten Probanden wurde randomisiert einer von 8 Behandlungsgruppen oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Der Zeitverlauf des Einsetzens der neuromuskulären Blockade wurde aufgezeichnet nach Verabreichung einer Intubationsdosis von 0,085 mg/kg

KG Cisatracurium nach Priming-Dosierungen von 0,015 mg/kg KG Cisatracurium und Intervallen von 30, 60, 90, 180 oder 300 Sekunden, bzw. 0,09 mg/kg KG Rocuronium und Intervallen von 30, 60 oder 90 Sekunden. Besondere Beachtung lag dabei auf dem Verlauf der TOF-Ratio während des Priming-Intervalls, deren Absinken die beginnende neuromuskuläre Blockade anzeigt. Die aus den Daten ermittelten Anschlagzeiten wurden mittels unabhängigem t-Test miteinander verglichen.

Die Anschlagzeiten bei Cisatracurium-Priming wurden bei durchschnittlich 215 ( $\pm$  73) Sekunden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Priming (315  $\pm$  119 Sekunden) ermittelt. Eine statistisch signifikante Beschleunigung des Wirkeintritts gegenüber der Bolusgruppe war ab einem Priming-Intervall von 60 Sekunden zu verzeichnen, bei 30 Sekunden jedoch noch nicht. Die kürzesten Anschlagzeiten (187 ( $\pm$  59) Sekunden) ergaben sich bei Priming-Intervallen von 3 und 5 Minuten, jedoch kam es darunter bei 3 Patienten zu einem Abfallen der TOF-Ratio als Zeichen partieller neuromuskulärer Blockade. Wurde Rocuronium zum Priming verwendet, lagen die gemessenen Anschlagzeiten bei durchschnittlich 189 ( $\pm$  54) Sekunden, die kürzesten in der Gruppe mit einem Priming-Intervall von 90 Sekunden mit 174 ( $\pm$  63) Sekunden. Bei 9 Patienten mit Rocuronium-Priming und Priming-Intervallen von 60 bzw. 90 Sekunden fiel die TOF-Ratio im Intervall deutlich ab, bei einem Patienten bis auf 0,39.

Priming mit Cisatracurium kann, mit einem Priming-Intervall von mindestens 60 Sekunden, also die Anschlagzeit von Cisatracurium um über 1,5 Minuten beschleunigen. Priming-Intervalle von 3 oder 5 Minuten erhöhen jedoch das Risiko partieller neuromuskulärer Blockade.

Priming mit Rocuronium verkürzt die Anschlagzeit von Cisatracurium um 2 Minuten, wobei bereits bei Priming-Intervallen über 30 s das Risiko partieller muskulärer Blockade deutlich ansteigt.

Cisatracurium, das mit unter den nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien momentan günstigsten Nebenwirkungsprofil wird derzeit vielfach unter dem Aspekt einer Verkürzung seiner Anschlagzeit und damit nochmals verbesserter Patientensicherheit während der Narkoseeinleitung beleuchtet. Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung und weiterer kürzlich durchgeführter Studien lässt uns unter diesen Gesichtspunkten die Anwendung des Priming-Prinzips für Cisatracurium mit Priming-Dosierungen von mindestens 15 % der Intubationsdosis und einem Priming-Intervall von 60 Sekunden bei Priming mit Cisatracurium und 30 Sekunden bei Priming mit Rocuronium als probates Mittel zum Erreichen dieser Ziele erscheinen.