

Cornelia Maria von Laue

Dr. med.

**Neuromuskuläre Effekte von Mivacurium bei Kindern
unter besonderer Berücksichtigung des Wirkungseintritts:
Ein Vergleich zwischen verschiedenen Primingintervallen**

Geboren am 27.12.1974

Reifeprüfung am 17.06.1994

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2002/03

Physikum am 15.09.1997

Klinisches Studium in HD-Mannheim

Praktisches Jahr in HD-Mannheim, Schweiz und Malta

Staatsexamen am 21.11.2002 an der Universität Heidelberg/Mannheim

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johann Motsch

Mivacuriumchlorid (BW B1090 U) ist ein neueres, nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans, das Anfang der 80-iger Jahre aus der Substanz Atracurium weiterentwickelt wurde und in Deutschland seit 1996 auf dem Markt ist. Mivacuriumchlorid zeichnet sich im Vergleich zu herkömmlichen, nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien vor allem durch seine kurze Wirkdauer von nur 12-18 Minuten aus; der Wirkungseintritt der neuromuskulären Blockade nach der Gabe von Mivacurium liegt bei 2-4 Minuten.

Kurze Wirkeintrittszeiten der Muskelrelaxantien sind in der Intubationsphase von außerordentlicher Bedeutung. Das Intervall vom Zeitpunkt der Injektion eines Muskelrelaxans bis zum Eintritt der vollständigen, neuromuskulären Blockade ist risikoreich, da der Patient in dieser Phase noch nicht intubiert ist und nicht sicher beatmet werden kann. Nebenwirkungen und Komplikationen sind hier nur schwer zu behandeln. Ein wichtiges Ziel der anästhesiologischen Forschung ist es daher, ein sicheres und effektives Muskelrelaxans bzw. Applikationstechniken zu entwickeln, die zu einer, möglichst kurzen Wirkeintrittszeit führen. Diese Forderung führte unter anderem zu der Entwicklung der sogenannten Primingtechnik. Die Primingtechnik beruht auf einer Fraktionierung der zu verabreichenden Gesamtdosis des Muskelrelaxans in eine „Vordosis“, die Primingdosis, und die eigentliche Intubationsdosis. Um eine Effektivität des Primingprinzips zu erzielen, muss für jedes nichtdepolarisierende

Muskelrelaxans die ideale Primingdosis, das beste Primingintervall sowie die optimale Intubationsdosis ermittelt werden.

In der vorliegenden Studie wurde das Primingprinzip mit Mivacuriumchlorid bei Kindern zwischen 2-7 Jahren angewandt. Hauptziel der Untersuchung war eine Optimierung des Primingintervalls bei möglichst kurzen Anschlagszeiten.

Die Messung der neuromuskulären Funktion erfolgte mit dem TOF-GuardTM, der die Kontraktionsbeschleunigung des M. adductor pollicis nach supramaximaler Stimulation des N. ulnaris im TOF-Modus erfasst.

Insgesamt wurden 60 Kinder im Alter von 2-7 Jahren nach einem Randomisierungsschema in vier Gruppen (A-D) zu je 15 Kindern eingeteilt.

Gruppe A war dabei die Kontrollgruppe und erhielt als Primingdosis NaCl 0,9% (Intubationsdosis 0,25 mg/kg). Gruppe B-D erhielten als Primingdosis 0,025mg/kg (Intubationsdosis 0,25 mg/kg). Die Intubationsdosis Mivacurium wurde nach den im Studienprotokoll je nach Untersuchungsgruppe vorgeschriebenen Primingintervall verabreicht. Die Primingintervalle betragen für die Gruppen A und B jeweils 1 Minute, für die Gruppe C 2 Minuten und für die Gruppe D 3 Minuten. Das Primingintervall war den Anästhesisten bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Die aus den Daten ermittelten Werte wurden mittels unabhängigem t-Test miteinander verglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Anschlagszeiten der Untersuchungsgruppen mit Priming signifikant kürzer waren als bei der entsprechenden Kontrollgruppe. Die verschiedenen Primingintervalle von 1-3 Minuten ergeben jedoch im Hinblick auf die Anschlagszeit keinen statistisch signifikanten Unterschied (Gruppe A $85,1 \pm 30,6$ Sek., Gruppe B $63,3 \pm 15,0$ Sek., Gruppe C $63,0 \pm 19,8$ Sek., Gruppe D $51,0 \pm 18,4$ Sek., Angaben in $M \pm SD$, eine Übersicht der statistischen Daten der Anschlagszeit zeigt Tabelle 11).

Vergleicht man die Gruppen A-D untereinander unter Anwendung des t-Tests mit Bonferroni-Korrektur, so ergeben sich folgende Ergebnisse: Der Unterschied von Gruppe A ist im Vergleich zu jeder der Gruppen B-D hoch signifikant ($p < 0,01$), ein Vergleich zwischen den Gruppen B-D ergab keine statistische Relevanz ($p > 0,05$).

Ab einem Primingintervall von 3 Minuten kommt es zu einer deutlichen Verlängerung sämtlicher Erholungsparameter im Vergleich zu kürzeren Primingintervallen (Klinische Wirkdauer $T_1 = 25\%$ (Gruppe A $11,0 \pm 1,9$ min., Gruppe B $11,6 \pm 2,9$ min., Gruppe C $11,3 \pm 1,8$ min., Gruppe D $14,6 \pm 3,3$ min.), Erholungsindex 25% - 75% (Gruppe A $15,5 \pm 2,8$ min., Gruppe B $15,9 \pm 3,6$ min., Gruppe C $17,1 \pm 2,3$ min., Gruppe D $19,6 \pm 4,6$ min.), TOF-Ratio 0,7 (Gruppe A $17,7 \pm 2,9$ min., Gruppe B $18,0 \pm 3,0$ min., Gruppe C $18,3 \pm 3,9$ min., Gruppe

D $23,7 \pm 6,3$ min.), TOF-Ratio 0,9 (Gruppe A $20,9 \pm 3,0$ min., Gruppe B $21,3 \pm 4,5$ min., Gruppe C $21,2 \pm 4,4$ min., Gruppe D $28,7 \pm 7,2$ min.)).

Anhand dieser Ergebnisse empfiehlt sich bei der Anwendung von Mivacuriumchlorid in der Kinderanästhesie ein Primingintervall von 2 Minuten. Unter diesen Voraussetzungen können mit Mivacuriumchlorid ähnlich schnelle Anschlagszeiten wie bei Einsatz von Succinylcholin erzielt werden, die den Einsatz dieser nebenwirkungsreichen Substanz in den meisten Situationen überflüssig machen.