

Effekt von Mivacurium und Atracurium auf den intraokularen Druck

Effect of mivacurium and atracurium on intraocular pressure

M. J. Oehmke¹, S. Sator-Katzenschlager^{1,3}, J. Haslinger-Akramian², Ch. Weinstabl³ und K. Hoerauf¹

¹Abteilung für Allgemeine Anaesthesie und Intensivmedizin (B) der Universität Wien (Leiter: Prof. Dr. H. G. Kress)

²Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie der Universität Wien (Leiter: Prof. Dr. H. Freyler)

³Abteilung für Allgemeine Anaesthesie und Intensivmedizin (A) der Universität Wien (Leiter: Prof. Dr. M. Zimpfer)

Zusammenfassung: Untersuchungsgegenstand war das Verhalten des intraokularen Drucks (IOD) nach Relaxierung mit Mivacurium oder Atracurium.

Die Untersuchung wurde als prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie an 30 hämodynamisch und respiratorisch stabilen Patienten durchgeführt. Zum Ausschluß von Störfaktoren waren die Patienten intubiert und kontinuierlich analgosediert. Als Wirksubstanz erhielten sie einen Bolus Mivacurium (0,15 mg kg⁻¹) oder Atracurium (0,5 mg kg⁻¹), was der Intubationsdosis (2 x ED₉₅) entspricht.

Der IOD wurde vor der Bolusgabe (T0) sowie eine (T1), fünf (T5), zehn (T10) und 30 (T30) Minuten nach der Bolusgabe bestimmt.

Es zeigte sich sowohl durch Mivacurium als auch durch Atracurium eine Abnahme des IOD, die nach fünf Minuten maximal ausgeprägt war, wobei Mivacurium zu einer signifikant größeren IOD-Senkung führte.

Wir schließen daraus, daß für klinische Situationen mit erwünschter IOD-Abnahme Mivacurium ein besonders geeignetes Muskelrelaxans ist.

besonders geeignet ist (8). Auch finden sich nur wenige Studien, die die Wirkung von Muskelrelaxanzien auf den IOD unter weitgehendem Ausschluß von begleitenden Einflußfaktoren (Hypnotika, volatile Anästhetika zur Narkoseeinleitung, Atropin etc.) beschreiben.

Aus diesem Grunde haben wir den Einfluß von Mivacurium und Atracurium auf den IOD an stabilen, analgosedierten Patienten untersucht.

Methodik

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Wien untersuchten wir in einer prospektiven, randomisierten Doppelblind-Studie die Veränderungen des IOD nach Gabe von Mivacurium oder Atracurium. Die Untersuchung wurde an 30 volljährigen, hämodynamisch und respiratorisch stabilen, intubierten und kontinuierlich analgosedierten Patienten, die keine oph-

Einleitung

Der intraokulare Druck (IOD) wird von multiplen Faktoren, wie z. B. der respiratorischen Situation, kardio-vaskulären Reaktionen und zahlreichen Medikamenten beeinflusst (3). Die Vermeidung eines IOD-Anstieges ist im besonderen bei Glaukompatienten und bei Operationen von perforierenden Augenverletzungen von Bedeutung. In diesem Zusammenhang wird der Gebrauch von Succinylcholin zur Narkoseeinleitung kontrovers diskutiert (10). Als Alternativen stehen die nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie z. B. Atracurium und Vecuronium zur Verfügung, die jedoch eine verlängerte Anschlagszeit und Wirkdauer aufweisen. Um die Erhöhung des IOD während der Einleitungsphase zu minimieren, bietet sich auch der Einsatz von Mivacurium an.

Derzeit liegt keine Empfehlung für ein Muskelrelaxans vor, das für ophthalmologische Eingriffe

Tabelle 1: Operative Eingriffe und Grunderkrankungen der Patienten

Hemicolektomie bei Colonkarzinom	(n=5)
Ulcusexstirpation und Pyloroplastik bei perforiertem Ulcus duodeni	(n=1)
Laparoskopische Fundoplikatio bei Hiatushernie	(n=1)
Blasenteilresektion bei Blasenkarzinom	(n=3)
Neck dissection bei Neoplasien	(n=6)
Revision einer Beckenringfraktur	(n=2)
Hüft-TEP bei Coxarthrose	(n=9)
Verriegelungsnagel bei Schenkelhalsfraktur	(n=2)
Tumorentfernung am distalen Femur	(n=1)

thalmologischen Erkrankungen aufwiesen und präoperativ der ASA-Klassifizierung I und II zugeordnet waren, durchgeführt. Die Patienten befanden sich nach längeren operativen Eingriffen (Tab. 1) zur Er-

Klinische Anästhesie

wärmung und im Rahmen einer kontrollierten, schonenden Aufwachphase auf der Intensivstation. Zum Untersuchungszeitpunkt waren sie kardiopulmonal stabil, laborchemisch unauffällig, wiesen keine neuromuskulären Erkrankungen auf und hatten keine bekannte Allergie gegen nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, deren Grund- und Begleiterkrankungen einen potentiellen Zusammenhang mit einer IOD-Änderung vermuten ließen (Hirnödem, Thoraxtraumen etc.). Die Patienten waren während der Studie nicht katecholaminpflichtig. Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert (Evita, Draeger Deutschland) mit einer FiO_2 von 0,3 - 0,4. Die endtidale CO_2 -Konzentration betrug 35 - 45 mmHg und die Körpertemperatur 36 - 37°C. Die Häodynamik wurde mittels kontinuierlicher Aufzeichnung des EKG, der Herzfrequenz (HF), des mittleren arteriellen Drucks (MAP, invasiv), des ZVD und der O_2 -Sättigung (SaO_2) monitiert.

Die Patienten waren vor der ersten Messung des IOD mindestens sechs Stunden mit Midazolam 0,05 - 0,1 mg $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ und Sufentanil 1 - 3 $\mu\text{g} \text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ kontinuierlich analgosediert. Ebenso wurden mindestens sechs Stunden vor Studienbeginn keine neuromuskulär blockierenden Substanzen verabreicht. Als Studienmedikation erhielten jeweils 15 Patienten, die nach einer Randomisierungsliste den beiden Gruppen zugeteilt wurden, entweder einen Bolus Mivacurium (0,15 mg kg^{-1}) oder Atracurium (0,5 mg kg^{-1}) intravenös.

Die IOD-Werte wurden immer durch den selben, bezüglich der Studienmedikation verblindeten Augenarzt mit einem Handapplanationsstomatometer nach Perkins (11) erhoben.

Die Messungen erfolgten vor der Bolusgabe (T0), sowie eine (T1), fünf (T5), zehn (T10) und 30 (T30) Minuten nach der Bolusapplikation. Ferner wurden die HF, der MAP, der ZVD, der PaCO_2 , der PaO_2 und die SaO_2 begleitend registriert.

Statistik

Nach Durchführung einer deskriptiven Datenanalyse und Testung auf Normalverteilung wurden die Gruppenvergleiche mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die ANOVA mit einer Bonferoni-Korrektur für wiederholte Messungen kam beim Vergleich der Daten innerhalb einer Gruppe zum Einsatz. Die Daten wurden als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ festgesetzt, die Post-hoc-Power war größer als 80%.

Ergebnisse

Die demographischen Daten (Alter, Gewicht und Geschlecht) zeigten keine Unterschiede (Tab. 2).

Tabelle 2: Demographische Daten

Substanzen	Atracurium	Mivacurium
Alter (J.)	51,5 ± 21,9	50,8 ± 21,1
Gewicht (kg)	73,0 ± 11,7	74,0 ± 12,5
Geschlecht (m/w)	10/5	10/5

Die versuchsbegleitend registrierten hämodynamischen (HF, MAP, ZVD) und respiratorischen (PaCO_2 , PaO_2 und SaO_2) Parameter wiesen weder zwischen den Gruppen noch innerhalb der Gruppen Veränderungen auf (Tab. 3).

Der Verlauf des IOD ist in Abbildung 1 dargestellt. Sowohl Mivacurium als auch Atracurium verminderten den IOD signifikant. Gegenüber den Ausgangswerten (T0) - 13,6 ± 2,0 mmHg für Atracurium und 12,4 ± 1,8 mmHg für Mivacurium beobachtete

Tabelle 3: Meßwerte der hämodynamischen (HF (l/min), MAP (mmHg), ZVD (mmHg)) und respiratorischen (PaCO_2 (mmHg), PaO_2 (mmHg), SaO_2 (%)) Parameter vor (T0), eine (T1), fünf (T5), zehn (T10) und 30 (T30) Minuten nach der Gabe von Atracurium (ATR) und Mivacurium (MIV); angegeben sind die Gruppenmittelwerte mit Standardabweichungen.

	T0	T1	T5	T10	T30
HF(ATR)	84.2±12.9	83.8±13.0	85.2±12.6	84.8±12.4	83.2±11.1
HF(MIV)	82.2±16.3	84.8±12.0	84.5±12.2	84.2±13.0	84.9±11.5
MAP(ATR)	81.7±12.6	80.9±11.1	79.4±13.7	80.4±12.9	82.4±10.9
MAP(MIV)	81.8±11.5	83.0±12.1	80.9±11.0	81.4±11.7	81.6±10.7
ZVD(ATR)	10.7±3.3	9.9±3.3	10.4±2.0	10.1±3.4	10.7±2.9
ZVD(MIV)	11.6±3.2	10.8±2.8	10.6±2.6	11.3±2.5	11.6±3.2
PaCO_2 (ATR)	42.8±7.9	42.1±8.0	42.5±7.3	42.7±7.2	44.3±6.5
PaCO_2 (MIV)	44.4±6.1	44.0±6.1	43.1±5.8	43.3±6.0	44.3±6.0
PaO_2 (ATR)	103.1±17.8	102.2±17.5	101.0±19.7	104.1±19.6	101.7±19.5
PaO_2 (MIV)	101.1±19.6	103.5±20.1	102.8±18.9	103.2±19.2	104.4±18.9
SaO_2 (ATR)	97.6±2.4	97.6±2.2	97.4±2.2	97.7±2.2	97.6±2.2
SaO_2 (MIV)	97.4±1.9	97.5±1.9	97.6±2.1	97.6±2.0	97.6±2.0

man eine Minute (T1) nach Applikation des Muskelrelaxans eine IOD-Abnahme auf $10,4 \pm 1,4$ mmHg bzw. $9,6 \pm 1,9$ mmHg. Nach fünf Minuten (T5) betrug der IOD $7,7 \pm 2,6$ mmHg bzw. $5,7 \pm 2,2$ mmHg und nach zehn Minuten (T10) $9,7 \pm 1,8$ mmHg bzw. $7,6 \pm 1,7$ mmHg. 30 Minuten (T30) nach Versuchsbeginn erreichte der IOD wieder annähernd seinen Ausgangswert ($11,9 \pm 2,8$ mmHg bzw. $11,5 \pm 2,2$ mmHg).

Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich zu den Meßzeitpunkten T5 und T10 eine signifikant größere Abnahme des IOD nach Mivacurium-Applikation.

Diskussion

In der Ophthalmochirurgie sind ein stabiler oder reduzierter IOD (Normalwert: 10-20 mmHg) und vor allem die Vermeidung von unerwarteten IOD-Anstiegen von besonderer Bedeutung. Der IOD resultiert aus den Komponenten Kammerwasserbildung und -abfluß, osmotischer Druckgradient von Kammerwasser und Plasma, Glaskörpervolumen, Rigidität der Sklera, intraokulare Compliance, chorioidale Perfusionbilanz und extraokularer Muskeltonus. Die Regulation des IOD erfolgt direkt durch ein zentrales IOD-Steuerzentrum über neurosekretorisch-humorale Mechanismen oder indirekt durch den arteriellen und zentralvenösen Blutdruck, die mechanischen und chemischen Wirkungen der Atmung bzw. Beatmung, die Produktion und Drainage von Kammerwasser sowie die Aktivität der gestreiften Orbitamuskulatur. Ferner wird der IOD durch den Hydratationszustand, die Lagerung und Medikamente beeinflusst.

Von den während der Narkose oder zur Narkoseeinleitung gegebenen Muskelrelaxanzien ist bekannt, daß das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin zu einem Anstieg des IOD führt (1,6) und die nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien keinen Effekt oder eine Verminderung (3,5,13) des IOD verursachen. Jantzen et al. (4) beobachteten fünf und zehn Minuten nach der Applikation von Vecuronium einen Abfall des IOD. Da diese Reduktion des IOD mit einer Abnahme des ZVD einherging, führten sie den verminderten IOD auf eine verbesserte Orbikular-drainage zurück.

Um die Bedeutung des neueren, kurzwirksamen nicht depolarisierenden Muskelrelaxans Mivacurium für die Ophthalmochirurgie zu eruieren, untersuchten wir in der vorliegenden Studie den Effekt auf den IOD. Atracurium diente hierbei als Referenzsubstanz für die bekannten nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie z.B. Vecuronium, Rocuronium und Pancuronium, die in vorausgegangenen Studien hinsichtlich ihrer Effekte auf den IOD keine Unterschiede erkennen ließen (9,12,13).

Zur Minimierung der begleitenden Einflußfaktoren führten wir die Untersuchung an Patienten durch, die mindestens sechs Stunden kontinuierlich analgosediert und intubiert waren, sowie eine stabile kardio-pulmonale Situation aufwiesen. Die Auswirkungen der Analgosedierung im Sinne einer geringen IOD-

Senkung (2) waren somit stabilisiert und während der Untersuchung ohne Einfluß. Die Konstanz der hämodynamischen und respiratorischen Parameter (Tab. 3) läßt Veränderungen des IOD, die durch Kreislaufreaktionen oder variierende Atmungs- bzw. Beatmungsmuster bedingt sind, wie sie während der Narkoseeinleitung und insbesondere der Intubationsphase auftreten (14), ausschließen.

Die Untersuchung erfolgte mit äquipotenten Dosierungen der Muskelrelaxanzien. Es wurde jeweils die zweifache ED₉₅, was der Intubationsdosis entspricht, appliziert. Somit gelangten realistische Wirkspiegel zur Untersuchung.

Die Messung des IOD erfolgte mit dem Hand-applanationsstomometer nach Perkins (11). Dieses Instrument ist einfach anzuwenden und ermöglicht völlig unabhängig von der Lage des Patienten exakte Bestimmungen des IOD nach der Goldmannschen Applanationsmethode. Da der IOD jedoch von der Körperposition abhängt, wurden alle Bestimmungen in flacher Rückenlage vorgenommen.

Der Untersuchungszeitraum entsprach mit 30 Minuten ungefähr der Wirkdauer von Mivacurium nach Gabe der zweifachen ED₉₅. Unter Berücksichtigung der Anschlagszeit von zwei bis vier Minuten korrelierte der Verlauf des IOD somit mit dem pharmakodynamischen Profil von Mivacurium (Abb. 1). Obwohl die Wirkdauer für Atracurium nach der zweifachen ED₉₅ mit etwa 60 Minuten doppelt so lang ist, zeigte sich im Verlauf des IOD kein Unterschied zu Mivacurium. Sowohl der Beginn als auch die Dauer der IOD-Senkung waren nahezu identisch. Allein die absolute Abnahme des IOD war für Mivacurium signifikant größer.

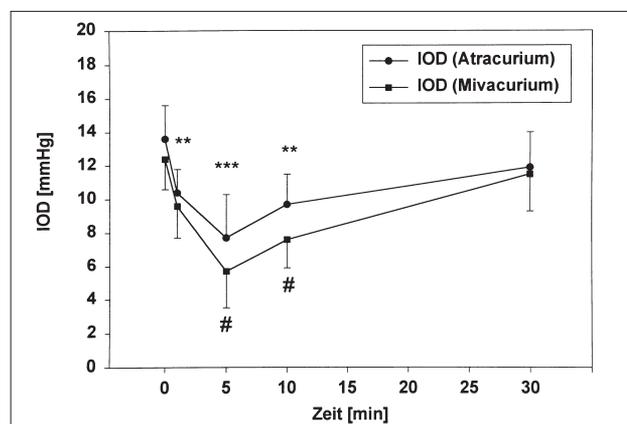


Abbildung 1:

Darstellung des IOD (mmHg) vor, eine, fünf, zehn und 30 Minuten nach der Gabe von Atracurium (-●-) und Mivacurium (-■-); angegeben sind die Gruppenmittelwerte mit Standardabweichungen. Signifikanzniveau gegenüber den Ausgangswerten: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$; beim Substanzvergleich: # = $p < 0,05$.

Die genaue Ursache für dieses Verhalten ist unbekannt. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung wären unterschiedliche pharmakodynamische Interaktionen der Muskelrelaxanzien an der extraokularen Muskulatur (7). Da in einer Unter-

suchung von *Kelly et al.* (6) der IOD nach der Applikation von Succinylcholin sowohl bei intakter extraokularer Muskulatur als auch nach chirurgischer Abtrennung der Augenmuskeln vom Bulbus anstieg, scheint die alleinige Beschränkung auf die Orbitamuskulatur als Grund für die Wirkung von Muskelrelaxanzien auf IOD-Änderungen unzulänglich. Aufgrund der stabilen hämodynamischen und respiratorischen Verhältnisse während der Studie sind IOD-Änderungen infolge einer geänderten chorioidalen Perfusion ebenfalls unwahrscheinlich. Auch eine Beeinflussung des osmotischen Druckgradienten ist wegen der kurzen Untersuchungsdauer nicht anzunehmen. Als mögliche Mechanismen für die IOD-Änderungen durch Muskelrelaxanzien bleiben somit variierende Einflüsse auf zentrale Steuerzentren oder unterschiedliche Wirkungen auf Trabekelwerkebene, die zu einer differierenden Kammerwasserbilanz führen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Muskelrelaxanzien Mivacurium und Atracurium für klinische Situationen mit erwünschter Senkung des IOD geeignet sind. Aufgrund der kurzen Wirkdauer, der fehlenden Herz- und Kreislaufbeeinflussung sowie der gegenüber Atracurium ausgeprägteren IOD-Abnahme ist Mivacurium für die häufig kurzen Eingriffe bei oft multimorbiden Patienten in der augenärztlichen Chirurgie ein besonders empfehlenswertes Relaxans.

Summary: We investigated the effects on intraocular pressure of relaxation with mivacurium or atracurium in a prospective, randomized, double-blind examination of 30 hemodynamically and respiratorically stable patients. To exclude disruptive factors the patients were all intubated and continuously sedated. As active agent the patients were given a bolus of mivacurium (0.15 mg/kg) or atracurium (0.5 mg/kg) which equals the dose of intubation (2 x ED₉₅). The IOP was controlled before giving the bolus as well as after one, five, ten and 30 minutes. Our data showed that both mivacurium and atracurium decreased IOP. The greatest decrease was reached after five minutes. The influence of mivacurium was significantly greater than that of atracurium. We conclude that mivacurium is a useful drug in clinical situations in which decreased intraocular pressure is desired.

Key words:
Anaesthesia;
Intraocular pressure;
Curare-like agents.

Literatur

1. *Abdulla WY, Flaihil HA:* Intraocular pressure changes in response to endotracheal intubation facilitated by atracurium or succinylcholine with or without lidocaine. *Acta Anaesthesiol Belg* 43 (1992) 91.
2. *Eckert S, Standl T:* Perforierende Augenverletzung mit intraokularem Fremdkörper - Präklinische und klinische Erstversorgung. *Anästh Intensivmed* 39 (1998) 173.
3. *Jantzen J-P:* Anaesthesie und intraokularer Druck. *Anaesthesist* 37 (1988) 458.
4. *Jantzen J-P, Hackett GH, Erdmann K, Earnshaw G:* Effect of vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 58 (1986) 433.
5. *Jantzen J-P, Earnshaw G, Hackett GH, Hilley DM, Giesecke AH:* Vergleichende Untersuchung zur Wirkung von Muskelrelaxanzien auf den intraokulären Druck. *Anaesthesist* 36 (1987) 223.
6. *Kelly RE, Dinner M, Turner LS, Haik B, Abramson DH, Daines P:* Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. *Anesthesiology* 79 (1993) 948.
7. *Kim DW, Joshi GP, White PF, Johnson ER:* Interactions between mivacurium, rocuronium and vecuronium during general anesthesia. *Anesth Analg* 83 (1996) 818.
8. *Larsen R:* Anästhesie, 6. Aufl. S. 1110, Urban und Schwarzenberg München-Wien-Baltimore 1999.
9. *Litwiller RW, DiFazio CA, Rushia EL:* Pancuronium and intraocular pressure. *Anesthesiology* 42 (1975) 750.
10. *Moreno RJ, Kloess P, Carlson DW:* Effect of succinylcholine on the intraocular contents of open globes. *Ophthalmology* 98 (1991) 636.
11. *Perkins ES:* Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol* 49 (1965) 591.
12. *Robertson EN, Hull JM, Verbeek AM, Booij LHDJ:* A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamic, cardiovascular and intraocular effects. *Eur J Anaesthesiol* 11 (1994) 116.
13. *Schneider MJ, Stirt JA, Finholt DA:* Atracurium, vecuronium and intraocular pressure in humans. *Anesth Analg* 65 (1986) 877.
14. *Yao F-SF, Artusio Jr JF (Hrsg.):* Anesthesiology: problem-oriented patient management, 3. Aufl. S. 571, J B Lippincott Company Philadelphia 1993.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dr. oec. troph. *Matthias J. Oehmke*
 Abteilung für Allgemeine Anaesthesie
 und Intensivmedizin (B)
 der Universität Wien
 Allgemeines Krankenhaus
 Währinger Gürtel 18 - 20
 A - 1090 Wien.