

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Etablierung eines Studienprotokolls für die Narkoseuntersuchung von Kindern
mit Glaukom/-verdacht –
Korrelation zwischen Augeninnendruck und Bispektralindex (BIS),
die EyeBIS-Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Konrad Maucher
aus Balingen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Kristin Engelhard
2. Gutachter: PD Dr. med. Heike Elflein

Tag der Promotion: 26. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Das kindliche Glaukom – eine Gefahr „sehenden Auges“	1
2 Das kindliche Glaukom	2
2.1 Das primäre kindliche Glaukom.....	3
2.1.1 Das primäre kongenitale Glaukom (PCG)	3
2.1.2 Das juvenile Offenwinkelglaukom (JOAG).....	3
2.2 Das sekundäre kindliche Glaukom	4
2.2.1 Die Axenfeld-Rieger-Anomalie	4
2.2.2 Die Peters-Anomalie.....	4
2.2.3 Die Aniridie.....	4
2.2.4 Neurofibromatose Typ I.....	4
2.2.5 Das Sturge-Weber-Syndrom	4
3 Der Augeninnendruck – Anatomie & Physiologie	6
4 Einflussfaktoren auf die Messung des Augeninnendrucks	8
4.1 Die Messung des Augeninnendrucks im Kindesalter	8
4.1.1 Die Goldmann-Appplanationstonometrie.....	9
4.1.2 Die tragbare Appplanationstonometrie (Perkins)	10
4.1.3 Die elektronische Indentations-/Appplanationstonometrie (z.B. Tono-Pen®)	11
4.1.4 Die Rebound-Tonometrie (z.B. Icare®).....	11
4.1.5 Die Non-Contact-Tonometrie (NCT)	13
4.1.6 Die Impressionstonometrie (z.B. Schiøtz)	13
4.1.7 Unterschiede zwischen den Messungen der Perkins-Appplanationstonometrie und der Icare-Reboundtonometrie	14
4.1.8 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	15
4.2 Der Einfluss der Hornhautdicke auf die Messung des Augeninnendrucks	17
4.2.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	18
4.3 Der Einfluss wiederholter Messungen des Augeninnendrucks und der Bulbusmanipulation	19
4.3.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	20
4.4 Der Einfluss der Patientenlagerung und des zentralen Venendrucks auf den Augeninnendruck	21
4.4.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	21
4.5 Der Einfluss des Blutdrucks und des Hormonsystems auf den Augeninnendruck ..	22
4.5.1 Der Einfluss des Blutdrucks auf den Augeninnendruck.....	22
4.5.2 Der Einfluss des Hormonsystems auf den Augeninnendruck	22
4.5.3 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	23
4.6 Zentrale Steuerung des Augeninnendrucks	25
4.6.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	25

4.7	Der Einfluss der Narkosetiefe auf den Augeninnendruck	26
4.7.1	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	28
4.8	Der Einfluss von Narkotika, Opioiden und Muskelrelaxanzien auf den Augeninnendruck	32
4.8.1	Der Einfluss von Benzodiazepinen auf den Augeninnendruck.....	32
4.8.1.1	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	33
4.8.2	Der Einfluss von Propofol auf den Augeninnendruck	34
4.8.2.1	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	36
4.8.3	Der Einfluss von Inhalationsanästhetika auf den Augeninnendruck	37
4.8.3.1	Vergleich des Effekts von Propofol und Fluranen auf den Augeninnendruck.....	39
4.8.3.2	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	40
4.8.4	Der Einfluss von Opioiden auf den Augeninnendruck	42
4.8.4.1	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	42
4.8.5	Der Einfluss von Muskelrelaxanzien auf den Augeninnendruck.....	43
4.8.5.1	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	44
4.9	Der Einfluss des Atemwegsdevices auf den Augeninnendruck	45
4.9.1	Der Einfluss des Cuffdrucks der Larynxmaske auf den Augeninnendruck.....	46
4.9.2	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	48
4.10	Der Einfluss der Blutgase auf den Augeninnendruck	51
4.10.1	Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll.....	51
4.11	EyeBIS-Studienprotokoll – grafische Darstellung	53
5	Die EyeBIS-Studie – Prüfplan & Logo.....	55
5.1	Studiendesign	55
5.2	Primäre und sekundäre Endpunkte	55
5.3	Statistische Auswertung.....	56
5.3.1	Fallzahlplanung	56
5.3.2	Analysen	56
5.4	Studienpopulation.....	57
5.4.1	Rekrutierung der Proband*innen und anästhesiologisches Screening	57
5.4.2	Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien.....	57
(A)	Einschlusskriterien	57
(B)	Ausschlusskriterien	57
(C)	Abbruchkriterien.....	57
5.4.3	CRF Baseline	58
5.5	Das Logo zur EyeBIS-Studie.....	60
6	Der Datenerhebungsbogen „CRF OP“	61
6.1	Abschnitt „Patientenetikett“ und „Monitoreinstellungen“	61
6.2	Abschnitt „Narkoseeinleitung“	62
6.3	Abschnitt „Messzeitpunkt t ₁ : flache Narkose“	64
6.4	Abschnitt „Narkosevertiefung“	65

6.5	Abschnitt „Atemwegssicherung“	66
6.6	Abschnitt „Messzeitpunkt t_2 : tiefe Narkose ohne Cuff-Blockung“	67
6.7	Abschnitt „Messzeitpunkt t_3 : tiefe Narkose mit Cuff-Blockung“	68
6.8	Abschnitt „Einstellungen der Beatmung“	70
6.9	Abschnitt „Kommentar und Beteiligte“	71
6.10	Abschnitt „Anhang: Schnellübersicht Ergebnisse“	71
7	Ausblick: Ergänzende Überlegungen und Limitationen der EyeBIS-Studie	73
7.1	Ergänzende Überlegungen zur EyeBIS-Studie.....	73
7.2	Limitationen der EyeBIS-Studie.....	75
8	Fazit.....	77
9	Literaturverzeichnis	- 1 -
	Anhang.....	I
	Danksagung	i
	Tabellarischer Lebenslauf	ii

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
AF	Atemfrequenz
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BIS	Bispektralindex
CCT	<i>central corneal thickness</i> /zentrale Hornhautdicke
cmH ₂ O	Centimeter Wassersäule
CRF	<i>case report form</i> / „Prüfbogen“
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyogramm
EMLA	<i>eutectic mixture of local anaesthetics</i>
etCO ₂	endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt
FiO ₂	<i>fraction of inspired oxygen</i> /inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GR	Glättungsrate
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
IOP	<i>intraocular pressure</i> /Intraokulardruck/Augeninnendruck
JOAG	juvenile open angle glaucoma / Juveniles Offenwinkelglaukom
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LMA	<i>laryngeal mask airway</i> /Larynxmaske
MAC	<i>minimum alveolar concentration</i> /Minimale alveoläre Konzentration
MAD	mittlerer arterieller Druck
mbar	Millibar
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NCT	Non-Contact-Tonometrie
NIBP	<i>non-invasive blood pressure</i> /nichtinvasive Blutdruckmessung
PCG	primary congenital glaucoma/Primär kongenitales Glaukom
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i> /Positiver endexpiratorischer Druck
P _{insp}	(inspiratorischer) Beatmungsdruck
RR	Blutdruck (Abk. für Messmethode nach Riva-Rocci)
RR _{dias}	diastolischer Blutdruck
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
RSI	<i>rapid sequence induction</i> / „Blitzeinleitung“
SOP	<i>standard operation procedure</i>
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene/periphere Sauerstoffsättigung
SQI	<i>signal quality indicator</i>
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
USFDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Vol.-%	Volumenkonzentration
VT	Tidalvolumen
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck/zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Horizontalschnitt durch das menschliche Auge	7
Abbildung 2: Kammerabflusswege und Widerstände.....	7
Abbildung 3: Anatomie der Abflusskanäle.....	7
Abbildung 4: Goldmann-Tonometrie an der Spaltlampe	9
Abbildung 5: Schema der Applanationstonometrie	10
Abbildung 6: Einstellrad des Goldmann-Tonometers.....	10
Abbildung 7: Darstellung der Applanation	10
Abbildung 8: Perkins-Applanationstonometer	11
Abbildung 9: Icare [®] PRO-Reboundtonometer	12
Abbildung 10: Durchführung der Icare [®] -Reboundtonometrie.....	12
Abbildung 11: Schema der Rebound-Tonometrie.....	12
Abbildung 12: Schiøtz-Tonometrie	13
Abbildung 13: Schema der Impressionstonometrie	13
Abbildung 14: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Messmethoden	16
Abbildung 15: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss wiederholter Messungen	20
Abbildung 16: Schema des gemeinsamen Hormonsystems von RR und IOP.....	22
Abbildung 17: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss des Blutdrucks	24
Abbildung 18: Schematische Darstellung der möglichen Regression von IOP und BIS.....	28
Abbildung 19: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Narkosetiefe.....	29
Abbildung 20: Position der BIS-Elektroden	30
Abbildung 21: Schematische Darstellung von BIS und GR	31
Abbildung 22: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der TIVA	36
Abbildung 23: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss von Sevofluran/Inhalative Einleitung.....	41
Abbildung 24: Larynxmaske Ambu [®] AuraGain [™]	46
Abbildung 25: Schematische Darstellung der Lage einer Larynxmaske.....	46
Abbildung 26: Gastrischer Zugang, Second Seal [™] der Ambu [®] AuraGain [™]	49
Abbildung 27: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Larynxmaske und des Cuffs.....	50
Abbildung 28: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Blutgase	52
Abbildung 29: EyeBIS-Studienprotokoll TIVA.....	53
Abbildung 30: EyeBIS-Studienprotokoll Inhalative Einleitung.....	54
Abbildung 31: CRF Baseline	59
Abbildung 32: Das EyeBIS-Logo	60
Abbildung 33: CRF OP – Abschnitt 1: „Patientenetikett und Monitoreinstellungen“	61
Abbildung 34: CRF OP – Abschnitt 2: „Narkoseeinleitung“	63
Abbildung 35: CRF OP – Abschnitt 3: „Messzeitpunkt t ₁ : flache Narkose“	64
Abbildung 36: CRF OP – Abschnitt 4: „Narkosevertiefung“	65
Abbildung 37: CRF OP – Abschnitt 5: „Atemwegssicherung“	66
Abbildung 38: CRF OP – Abschnitt 6: „Messzeitpunkt t ₂ : tiefe Narkose ohne Cuff-Blockung“	67
Abbildung 39: CRF OP – Abschnitt 7: „Messzeitpunkt t ₃ : tiefe Narkose mit Cuff-Blockung“ ..	69
Abbildung 40: CRF OP – Abschnitt 8: „Einstellungen der Beatmung“	70
Abbildung 41: CRF OP – Abschnitt 9: „Kommentar und Beteiligte“	71
Abbildung 42: CRF OP – Abschnitt 10: „Anhang: Schnellübersicht Ergebnisse“	72
Abbildung 43: Checkliste Anästhesie-Pflege.....	I

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Messmethoden des IOP bei Kindern	14
Tabelle 2: Vergleich des Effekts von Fluranen auf den IOP bei Kindern	38
Tabelle 3: Vergleich des Effekts von Propofol und Fluranen auf den IOP bei Erwachsenen .	39
Tabelle 4: Übersicht Messungen EyeBIS-Studie	73

1 Das kindliche Glaukom – eine Gefahr „sehenden Auges“

“In a world built on the ability to see, vision, the most dominant of our senses, is vital at every turn of our lives. The newborn depends on vision to recognize and bond with its mother; the toddler, to master balance and learn to walk; the schoolboy, to walk to school, read and learn; the young woman to participate in the workforce; and the older woman, to maintain her independence.” (1)

Mit diesem Zitat beschreibt die World Health Organization (WHO) in ihrem „World report on vision“ von 2019 die weitreichende Bedeutung des Sehens für Individuen, ihre Familien und Betreuenden in unserer Gesellschaft. Im Jahr 2019 litten weltweit 2,2 Milliarden Menschen an einer Sehbeeinträchtigung oder Erblindung. Davon hätten mindestens 1 Milliarde der Fälle verhindert oder zumindest behandelt werden können. 6,9 Millionen Menschen waren im Erwachsenen- oder Kindesalter an einem Glaukom erkrankt (1).

Das kindliche Glaukom ist eine seltene Krankheit. Sie kann potenziell dazu führen, dass Kinder erblinden. Die Prognose ist maßgeblich sowohl von einer möglichst frühen und akkuraten Diagnose, als auch Therapie abhängig. Die frühe Rettung des Sehvermögens ist auch für die gesamte retrobulbäre Entwicklung der Sehbahn entscheidend (2). Die Hauptursache für eine drohende Erblindung liegt in einer direkten Schädigung des Sehnervs. Diese Schädigung ist druckbedingt, sie resultiert aus einem zu hohen Augeninnendruck, der auch als Intraokularer Druck (englisch: *intraocular pressure*; Abk.: IOP) bezeichnet wird. Die Senkung des IOP stellt somit auch den therapeutischen Ansatz dar. Essenziell für die Diagnosestellung und Kontrolle des Therapieerfolgs beim kindlichen Glaukom ist folglich die akkurate Messung des IOP.

Die Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz kann auf dem Gebiet der Glaukome eine besondere Expertise für Glaukom-Erkrankungen bei Kindern nachweisen. Dort öffnete 2017 das erste deutsche Kinder-Glaukom-Zentrum. Seitdem ist die Anzahl der in diesem Zentrum diagnostizierten und operierten Kinder stetig gestiegen. 2017 wurden dort ca. 80 Kinder aufgrund einer Glaukom-Erkrankung operiert.

Die größte Herausforderung bei der Untersuchung des IOP bei Kindern ist deren Stress- und Abwehrreaktion gegen die Messung in wachem Zustand. Das Verhalten kann den IOP und somit das Messergebnis beeinflussen. Abhilfe kann eine Untersuchung in Narkose schaffen, bekannt als „Narkoseuntersuchung“. Allerdings hat auch die Narkose mannigfaltige Auswirkungen auf den IOP. Daher ist eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der Augenheilkunde und der Anästhesiologie nötig.

Der Einfluss der Narkose auf den IOP ist Kern dieser Dissertation. Ziel ist es, ein standardisiertes Studienprotokoll für die Untersuchung von Kindern mit Glaukom oder Glaukom-Verdacht zu entwickeln, um eine Korrelation zwischen IOP und Narkosetiefe zu untersuchen und somit Diagnose, Therapie und Prognose zu verbessern. Das standardisierte Studienprotokoll wird in Form des Datenerhebungsbogens „CRF OP“ (case report form/„Prüfbogen“) der EyeBIS-Studie angewendet werden. Der Fokus der Arbeit liegt auf der Untersuchung des IOP im Kontext des kindlichen Glaukoms. Andere, weniger bedeutsame diagnose- und therapierelevante Prozeduren werden nicht behandelt.

2 Das kindliche Glaukom

Das kindliche Glaukom manifestiert sich in einer Vielzahl ätiopathogenetisch und phänotypisch unterschiedlicher Krankheitsbilder. Gemeinsames Merkmal ist der glaukomatöse Optikussschaden, welcher durch erhöhte IOP-Werte bedingt ist. Das kindliche Glaukom kann mit oder ohne okulare bzw. systemische Anomalien auftreten (3) und potenziell zur Erblindung von Kindern führen. Im Jahr 1994 schätzte die WHO weltweit 300.000 Fälle von kindlichem Glaukom (4). Bis 2020 hat die WHO das kindliche Glaukom als dritthäufigsten Grund für schwere Sehbehinderungen in einkommensschwachen Ländern und Ländern mit mittlerem Einkommen sowie als Ursache für 5 % der Erblindungen im Kindesalter weltweit betrachtet. Andere Quellen bestätigen, dass das kindliche Glaukom weltweit für 4 bis 18 % der Erblindungen im Kindesalter verantwortlich ist (4). In Ländern des Globalen Nordens liegt die Inzidenz bei Neugeborenen zwischen 1:17.000 und 1:43.000 (2).

Das kindliche Glaukom wird in verschiedene Subtypen unterteilt. Es wird darunter das kongenitale vom infantilen und juvenilen Glaukom unterschieden (2, 3, 5). Das kongenitale Glaukom manifestiert sich bereits bei Geburt oder spätestens im ersten Lebensmonat, während das infantile Glaukom zwischen dem zweiten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr auftritt und das juvenile Glaukom nach Vollendung des zweiten Lebensjahres (3). In dieser Arbeit wird jedoch eine Einteilung in primäres und sekundäres kindliches Glaukom verwendet werden. Diese Einteilung betrachtet mehr die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung.

Das primäre kindliche Glaukom, das 19 bis 38 % der Fälle ausmacht, betrifft bei 70 bis 80 % der Kinder beide Augen (3, 4). Es umfasst das primäre kongenitale Glaukom und das juvenile Offenwinkelglaukom. Das sekundäre kindliche Glaukom kann angeboren oder erworben sein. Zu den angeborenen Formen gehören Assoziationen mit okularen Anomalien wie die Axenfeld-Rieger-Anomalie, die Peters-Anomalie und die Aniridie sowie Assoziationen mit systemischen Anomalien wie das Sturge-Weber-Syndrom, die Neurofibromatose und diverse Bindegewebserkrankungen, metabolische Erkrankungen oder Chromosomenstörungen wie die Trisomie 21 (3). Erworbene Formen entstehen erst postnatal, z.B. nach einer Uveitis, posttraumatisch, steroidinduziert oder postoperativ.

Die Diagnosestellung eines kindlichen Glaukoms ist herausfordernd. Häufig fallen die Kinder zunächst durch ihre „schönen großen Augen“, den sogenannten Buphthalmus, auf (5). Außerdem zeigt sich klinisch oft die Symptomtrias von Epiphora (vermehrtes Tränen der Augen), Blepharospasmus (krampfartiger Lidschluss) und eine Photophobie (3, 5, 6). Die akkurate Messung des IOP ist der zentrale Punkt in der Diagnostik.

Ein IOP-Wert gilt als erhöht, wenn er über 21 mmHg liegt (4). Weitere Untersuchungen im Rahmen der Diagnosestellung sind Ultraschall, Gonioskopie und Papillenmorphometrie (3). Abnormalitäten der Hornhaut wie Asymmetrie, vergrößerter Durchmesser, Hornhautödem oder Hornhauttrübung erhöhen das Risiko für ein Glaukom. Eine Achsenlänge des Augenbulbus >20 mm bei Geburt kann ebenfalls auf ein Glaukom hinweisen. Die Diagnosestellung erfordert somit eine umfassende Anamnese inklusive einer Familien-, Sozial- und Schwangerschaftsanamnese, dem Alter bei Erkrankungsbeginn und eine komplette ophthalmologische Untersuchung mit der Messung des IOP. Unter Umständen sind auch humangenetische Untersuchungen sinnvoll.

Die Prognose des kindlichen Glaukoms, die letztlich den Grad der Erblindung prognostiziert, hängt wesentlich vom Alter bei Diagnosestellung und den assoziierten Pathologien an den Augen sowie von einer adäquaten Behandlung ab. Ziel einer Behandlung ist ein gut kontrollierter IOP.

Trotz Behandlung bleibt die Aussicht auf gutes Sehen für viele Kinder mit Glaukom oft getrübt. Im Allgemeinen haben Kinder mit primärem kindlichem Glaukom eine bessere Prognose als Kinder mit sekundärem kindlichem Glaukom. Die günstigsten Ergebnisse zeigen sich bei Kindern, die eine Diagnose zwischen dem zweiten Lebensmonat und dem

ersten Lebensjahr erhalten. In diesem Zeitraum besteht eine 90-prozentige Chance, den IOP operativ zu kontrollieren (4). Wenn die Diagnose bei Geburt oder nach dem ersten Lebensjahr gestellt wird, sinkt diese Chance auf 50 %.

Die Kontrolle des IOP erfolgt in der Regel durch eine Kombination aus medikamentöser und chirurgischer Behandlung. Für die chirurgische Therapie ist entscheidend, ob es sich um ein Winkelblockglaukom oder ein Offenwinkelglaukom handelt. Beim Winkelblockglaukom liegt eine Blockade der Kammerwasserpassage im Pupillarwinkel vor, beim Offenwinkelglaukom ein Passagehindernis im Trabekelwerk. Das Drainagesystem des Auges kann durch Verfahren wie Goniotomie von innen oder durch Verfahren wie Trabekulotomie oder Visco canalostomie von außen geöffnet werden. Als weitere Methoden stehen die Trabekulektomie, die tiefe Sklerektomie und die Einsetzung eines Drainagesystems zur Verfügung, um neue Abflusswege zu schaffen (4).

2.1 Das primäre kindliche Glaukom

2.1.1 Das primäre kongenitale Glaukom (PCG)

Das primäre kongenitale Glaukom ist eine Form von Glaukom, die sich in der Regel in den ersten fünf Lebensjahren manifestiert (2, 7). Der unzureichende Kammerwasserabfluss entsteht durch eine Fehlentwicklung des Kammerwinkels (6). Annähernd 50 % der Fälle präsentieren sich bei Geburt, und 80 % innerhalb des ersten Lebensjahres. Es gibt vier Subgruppen, die je nach Alter bei Krankheitsbeginn eingeteilt werden können. Die Inzidenz variiert weltweit und hängt maßgeblich vom Grad der Konsanguinität ab. Das PCG ist nicht mit anderen System- oder Augenerkrankungen assoziiert und wird autosomal-rezessiv vererbt. Mutationen im CYP1B1-Gen gibt es bei etwa 50 % der PCG-Fälle (2, 6). Weitere Genloci werden derzeit auf ihre Beziehungen zum kongenitalen Glaukom untersucht. Das PCG geht mit einem erhöhten IOP einher und wird in der Regel chirurgisch behandelt.

2.1.2 Das juvenile Offenwinkelglaukom (JOAG)

Das juvenile Offenwinkelglaukom ist eine seltene Erkrankung tritt meist zwischen dem vierten und dem 35. Lebensjahr auf, im Gegensatz zum primären Offenwinkelglaukom also in einem höheren Alter. Zudem ist es oft mit einem deutlich höheren IOP von bis zu 40 - 50 mmHg verbunden. Das JOAG ist mit dem Myocilin-Gen, einem Glucocorticoid-Rezeptor des Trabekelwerks, assoziiert und wird in der Regel primär chirurgisch behandelt (2).

2.2 Das sekundäre kindliche Glaukom

2.2.1 Die Axenfeld-Rieger-Anomalie

Die Axenfeld-Rieger-Anomalie ist eine autosomal-dominant vererbte Augenerkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1:200.000 (2, 7). Typische angeborene okuläre Fehlbildungen sind ein Embryotoxon posterius, Irid dysplasien und -atrophien, Korektopien und Polykorien (3, 6, 7). Liegen zusätzlich weitere systemische Erkrankungen vor, spricht man vom Axenfeld-Rieger-Syndrom. Hier sind u.a. Auffälligkeiten des Gebisses und ein flaches Mittelgesicht typisch. Etwa die Hälfte der Menschen mit Axenfeld-Rieger-Anomalie und 50 bis 70 % der Menschen mit einem Axenfeld-Rieger-Syndrom entwickeln ein Glaukom (2, 6).

2.2.2 Die Peters-Anomalie

Die Peters-Anomalie ist eine angeborene Anomalie der Augen, die in ihrer Ausprägung variieren kann (6). Sie tritt meist sporadisch auf, kann aber auch autosomal-dominant oder rezessiv vererbt werden (2). Typischerweise kommen die Kinder mit einer zentralen Hornhauttrübung und Synechien zwischen der Hornhaut und der Iris und/oder der Augenlinse zur Welt. Die Peters-Anomalie kann in zwei Typen unterteilt werden. Typ I zeigt nur korneale Veränderungen, Typ II ist durch Hornhaut- und Linsenabnormalitäten gekennzeichnet. In 50-70 % der Fälle liegt ein Glaukom vor (2). Bestehen weitere systemische Symptome wie u.a. eine faciale Dysmorphie, eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte oder Entwicklungsverzögerungen, spricht man vom „Peters-plus-Syndrom“ (2, 6).

2.2.3 Die Aniridie

Die Aniridie ist eine seltene, angeborene Augenerkrankung. Charakteristisch ist das Fehlen oder eine variable Hypoplasie der Iris (2). Sie geht u.a. mit einer Katarakt oder einer Hypoplasie des Sehnervs einher. Etwa 50 bis 57 % der Fälle zeigen zusätzlich ein Glaukom, welches in der Regel in der Kindheit oder in der Adoleszenz in Erscheinung tritt. Die Aniridie tritt mit einer Inzidenz von bis zu 1:100.000 Geburten auf (2, 7). Sie ist Ergebnis einer anormalen neuroektodermalen Entwicklung infolge einer Mutation des PAX6-Gens. PAX6 grenzt an das WT1-Gen an, dessen Mutation zum Wilms-Tumor prädisponiert (2, 6). Die phänotypische Ausprägung kann je nach homo- oder heterozygoter Mutationsform sehr unterschiedlich sein. Die Mutationen können spontan entstehen oder autosomal-dominant, bzw. in seltenen Fällen auch autosomal-rezessiv vererbt werden.

2.2.4 Neurofibromatose Typ I

Die Neurofibromatose Typ I ist eine autosomal-dominant vererbte Phakomatose, welche vorrangig Haut, Augen und das periphere Nervensystem betrifft. Typische Merkmale sind „Café au lait“-Flecken, multiple Neurofibrome und Lisch-Knoten, sowie Gliome, Meningeome, Phäochromozytome und periphere Nervenscheidentumore. Die Inzidenz liegt bei bis zu 1:3000, wobei das Auftreten eines Glaukoms in etwa 1:300 Fällen beschrieben wird (2).

2.2.5 Das Sturge-Weber-Syndrom

Das Sturge-Weber-Syndrom, auch enzephalotrigeminale Angiomatosis genannt, ist eine Erkrankung, die meist mit leptomeningealen Hämangiomen, einer Angiomatose im Gesicht und verschiedenen Pathologien am Auge einhergeht (2). Es wird ebenfalls zu der Gruppe der Phakomatosen gezählt. Die Prävalenz des Sturge-Weber-Syndroms beträgt ohne geschlechtsspezifischen Unterschied ca. 1:50.000 (2, 8, 9). Es besteht ein Zusammenhang mit sporadischen Mutationen auf dem Genlocus 9q21 (6). Man vermutet, dass eine Störung

der Entwicklung der Neuralleiste zu charakteristischen Fehlbildungen im zentralen Nervensystem (ZNS), der Haut und den Augen führt. Das Glaukom ist ein häufiges Symptom, das in einem Komplex von Symptomen wie Naevus flammeus entlang des Nervus trigeminus, einer Hemiatrophie des Cortex cerebri, kontralateraler Hemiparese, Hemianopsie und geistiger Retardierung auftritt. Anhand dieser Merkmale kann das Sturge-Weber-Syndrom in vier Typen eingeteilt werden. Bei 72 % der Menschen mit Sturge-Weber-Syndrom und Naevus flammeus an beiden Augenlidern tritt ein Glaukom auf. Wenn nur das obere Augenlid von einem Naevus betroffen ist, liegt die Rate bei 21 %. Häufig handelt es sich um ein Offenwinkelglaukom. Meist treten auch andere Augenpathologien wie Hämangiome der Choroidea, Hornhauttrübungen oder Buphthalmus auf. Die Pathogenese des Glaukoms beim Sturge-Weber-Syndrom ist komplex (9) und umfasst verschiedene Ursachen. In den Fällen der frühkindlichen Glaukome liegt meist eine anlagebedingte Obstruktion des Abflusses aus der Augenvorderkammer vor. Zudem kann es durch episklerale Hämangiome zu einem erhöhten venösen episkleralen Druck kommen. Weitere Ursachen können eine erhöhte Sekretion des Kammerwassers und Pathologien des Trabekelwerk-Schlemm-Kanal-Komplexes sein. Die Behandlung des Glaukoms beim Sturge-Weber-Syndrom konzentriert sich darauf, den IOP zu kontrollieren, um eine progressive Schädigung des Sehnervs zu verhindern. Hierzu wird oft eine Kombination aus chirurgischer und konservativ-medikamentöser Therapie angewendet (8, 9).

3 Der Augeninnendruck – Anatomie & Physiologie

Der IOP ist neben der vaskulären Dysregulation und dem systemischen Blutdruck (RR) ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Glaukomen bei Erwachsenen und Kindern (10). Er entsteht durch das intraokulare Volumen und den umgebenden Strukturen. Das variable intraokulare Volumen besteht zu großen Teilen aus dem Kammerwasser und zu kleinen Teilen aus dem intraokularen Blutvolumen (11). Somit baut das Kammerwasser in der Vorder- und Hinterkammer den Großteil des IOP auf (s. Abb. 1). Das Gleichgewicht zwischen Produktion und Abfluss des Kammerwassers entscheidet über die Höhe des IOP. Dabei ist der Abfluss vom Widerstand in den Abflusskanälen und dem Druck der episkleralen Gefäße abhängig (6). Die Hauptursache für einen erhöhten IOP ist eine Behinderung des Kammerwasserabflusses im Trabekelwerk (5). Das Kammerwasser bildet sich durch aktive Sekretion und Ultrafiltration in den Ziliarzotten und sezerniert anschließend in die Augenhinterkammer. Beim Erwachsenen werden – bei einem Minutenvolumen von 2 mm³/min – etwa 1 bis 2 % des gesamten Kammerwassers pro Minute ersetzt (12). Die Produktion unterliegt, mit einer nächtlichen Verminderung, einem Tag-Nacht-Rhythmus (6). Das Kammerwasser umspült die Linse durch die Zonulafasern und gelangt durch die Pupille in die Vorderkammer (s. Abb. 2) (12). Hierbei passiert es, da die Iris der Linsenvorderwand aufliegt, den ersten physiologischen Widerstand, den sogenannten Pupillarwiderstand (s. Abb. 2). Bei ausreichendem Druck hebt sich die Iris von der Linse ab, wodurch das Kammerwasser stoßweise in die Vorderkammer fließt (10). Aus dem Kammerwinkel der Vorderkammer fließt das Kammerwassers dann zu rund 85 % durch das schwammartige Trabekelwerk (Trabeculum corneosclerale) in den Schlemm-Kanal. Er findet sich in der Sklera. Von dort gelangt das Kammerwasser über etwa 20–30 radiäre Sammelkanäle in die episkleralen Kammervenen, die sogenannten Kammerwasservenen (s. Abb. 3) (6). Dieser Abflussweg wird als trabekulärer Abfluss bezeichnet (s. Abb. 2) (5). Im Trabekelwerk wird ein zweiter physiologischer Widerstand angenommen (s. Abb. 2). Das Trabekelwerk spannt sich zwischen Sklerasporn und Schwalbe-Grenzring aus (s. Abb. 3). Bei Offenwinkelglaukomen liegt hier ein erhöhter Widerstand vor. Beim primär kongenitalen Glaukom ist der Kammerwinkel durch unreifes mesodermales Gewebe (Trabekulodysgenese) in Form einer dünnen transparenten Membran (Barkan-Membran) verlegt und nicht richtig ausdifferenziert (6, 10). Etwa 15 % des Kammerwassers gelangen über Septen des Ziliarmuskels von der Vorderkammer in das uveosklerale (episklerale) Gefäßsystem und anschließend in den allgemeinen venösen Kreislauf. Dieser Abflussweg wird als uveoskleraler Abfluss bezeichnet (s. Abb. 2).

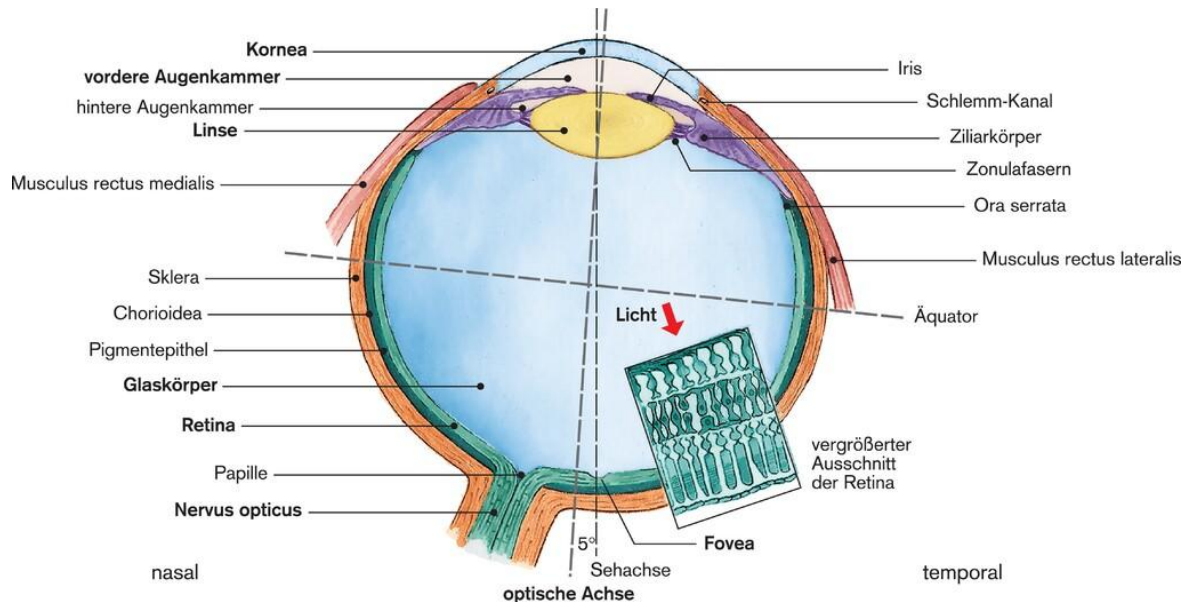


Abbildung 1: Horizontalschnitt durch das menschliche Auge (13)

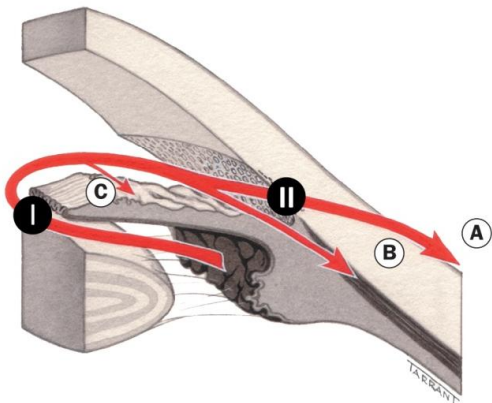


Abbildung 2: Kammerabflusswege und Widerstände [modifiziert nach (6)]

(A) trabekulär, (B) uveoskleral, (C) Iris
(I) Pupillarwiderstand, (II) Trabekelwiderstand

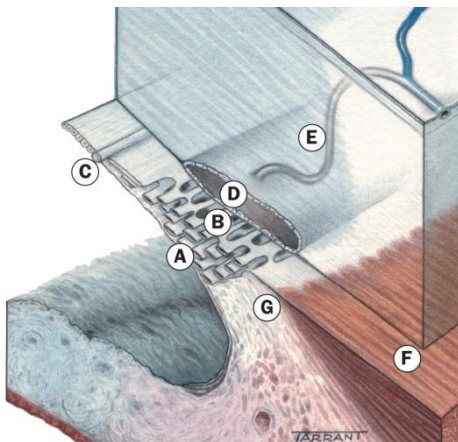


Abbildung 3: Anatomie der Abflusskanäle (6)

(A) uveales Maschenwerk, (B) korneosklerales Maschenwerk, (C) Schwalbe-Grenzring, (D) Schlemm-Kanal, (E) Verbindungskanäle, (F) longitudinaler Muskel des Ziliarkörpers, (G) Sklerasporn

4 Einflussfaktoren auf die Messung des Augeninnendrucks

4.1 Die Messung des Augeninnendrucks im Kindesalter

Die genaue Messung des IOP, auch Tonometrie genannt, ist für die Diagnose des kindlichen Glaukoms unerlässlich. Allerdings gestaltet sich die Messung bei Säuglingen und Kleinkindern, wie eingangs beschrieben, oft schwierig. In der Regel reagieren sie nicht kooperativ. Körperliche Stressreaktionen, Schreianfälle und das Valsalva-Manöver erhöhen die Werte fälschlicherweise (3, 12). Die Goldmann-Applanationstonometrie in aufrechter Position gilt als Goldstandard für die Messung. Die Perkins-Applanationstonometrie kann in liegender Position (z.B. unter Narkose) durchgeführt werden und ist die entsprechende Referenzmethode. Nur bei fünf von 35 Kindern mit Glaukom zwischen sechs Monaten und zwei Jahren war eine IOP-Messung mittels Perkins-Applanationstonometer ohne Sedierung durchführbar, ergab eine Studie von Oberacher-Velten et al. (14).

In den meisten Fällen muss daher unter Sedierung oder Narkose gemessen werden. Dabei können die Werte des IOP oft falsch niedrig sein und sogar beim augengesunden Kind oft unter 10 mmHg liegen (3). Die physiologischen Werte des IOP sind bei Kindern grundsätzlich deutlich niedriger als bei Erwachsenen und von weiteren Faktoren wie Hyperopie, zentrale Hornhautdicke (CCT) und Achsenlänge abhängig (15). Die Normalverteilung des IOP im Kindesalter wurde von Sihota et al. in einer großen Studie an 810 Augen von 405 Kindern im Alter von 0 - 12 Jahren mittels Perkins-Applanationstonometer unter Lokalanästhesie ohne Sedierung untersucht (15). Die Ergebnisse zeigten einen durchschnittlichen IOP von 12,02 mmHg \pm 3,74 mmHg bei einem durchschnittlichen Alter von 6,68 \pm 3,28 Jahren. Mit zunehmendem Alter erhöhte sich der IOP tendenziell (Korrelationskoeffizient $r = 0,49$) und entsprach ab einem Alter von etwa 12 Jahren annähernd den Werten bei Erwachsenen zwischen 11 und 21 mmHg (6).

Neben der Applanationstonometrie sind weitere etablierte Methoden zur Messung des IOP die elektronische Identationstonometrie, die Rebound-Tonometrie, die Non-Contact-Tonometrie (NCT) und die Impressionstonometrie. Die Messung des IOP mit der Rebound-Tonometrie und NCT sind bei sehr kurzem bzw. ausbleibendem Hornhautkontakt schmerzfrei. Feng et al. untersuchten die Durchführbarkeit der Messungen mittels Goldmann-Applanationstonometrie, Icare-Rebound-Tonometrie und NCT. Sie führten eine retrospektive Studie mit Messungen des IOP an 419 Augen von Kindern im Alter zwischen drei und 15 Jahren durch. Kinder mit Glaukom waren von der Studie ausgeschlossen. Bei Kindern unter zehn Jahren konnte der IOP in 89 % der Fälle erfolgreich mit der NCT gemessen werden. Die Erfolgsrate bei der Rebound-Tonometrie betrug 75 %, bei der Goldmann-Tonometrie nur 64 %. Bei den Kindern über zehn Jahren lagen die Erfolgsraten mit NCT bei 100 %, mit der Rebound- bei 98 % und mit der Goldmann-Tonometrie bei 94 % (16). Lundvall et al. gelang es bei sieben von 46 gesunden Kindern (Durchschnittsalter 14 \pm 9 Monate) nicht, eine IOP-Messung mit dem Icare-Tonometer durchzuführen, es mangelte an Kooperation (17). Fraglich bleibt, welche Methode sich bei Kindern am besten eignet, um den IOP zu untersuchen.

Folgend sechs häufig verwendete Methoden zur Messung des IOP und deren Unterschiede im Detail:

4.1.1 Die Goldmann-Applanationstonometrie

Die Goldmann-Applanationstonometrie ist der Goldstandard zur Messung des IOP. In der Regel werden zur Messung lokal betäubende Augentropfen verwendet, da ein Kontakt zur Hornhaut entsteht. Die Untersuchung findet in sitzender Position an der Spaltlampe statt (s. Abb. 4). Das Goldmann-Tonometer ist ein präziser Druckmesser, der aus einem Doppelprisma besteht und mit dem die auf die Hornhaut ausgeübte Kraft eingestellt werden kann (s. Abb. 5, 6) (6). Die physikalische Grundlage beruht auf dem Imbert-Fick-Gesetz. Demnach entspricht der Druck in einer Kugel der Kraft, die erforderlich ist, um ihre Oberfläche abzuflachen, geteilt durch das abgeflachte (applanierte) Areal. Das Gesetz beruht jedoch auf der Annahme, dass die Kugel lediglich von einer dünnen elastischen Membran umgeben ist und keine Eigensteifigkeit besitzt. Goldmann berechnete: Um unter anderem die Steifigkeit der Hornhaut und Kapillarkräfte des Tränenfilms zu berücksichtigen, sollte der Durchmesser des Messköpfchens einem Hornhaut-Flächendurchmesser von 3,06 mm entsprechen, der auf eine Fläche von 7,354 mm² abgeflacht werden muss. Dabei ging er von einer CCT von 520 µm aus. Für die Messung muss Fluoreszin getropft werden. Es färbt den Tränenfilm an, der die obere und untere Prismenhälfte berührt. Der innere Rand des dargestellten Rings bildet die Abgrenzungslinie zwischen der applanierten und der nicht applanierten Hornhaut. Die inneren Ränder müssen sich bei korrekter Einstellung berühren (s. Abb. 7). Das Ergebnis der Messtrommel muss mit dem Faktor 10 multipliziert werden, um den jeweiligen IOP in mmHg zu ermitteln. Die Messung mittels Applanations-tonometrie hat mit einer durchschnittlichen Streuung der Einzelergebnisse von $\pm 0,5$ mmHg eine hohe Messgenauigkeit (18). Dennoch gibt es verschiedene Einflussfaktoren auf die Messung mit dem Goldmann-Applanationstonometer. Dazu gehören u.a. eine falsche Kalibrierung des Tonometers, die CCT, ein Hornhautödem, die Fluoreszinsmenge, eine dezentrale Messung, wiederholte Messungen und in geringem Maße ein möglicher Astigmatismus (6). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die lokale Betäubung der Hornhaut mit einer Absenkung des IOP assoziiert ist (19, 20).



Abbildung 4: Goldmann-Tonometrie an der Spaltlampe
(mit freundlicher Genehmigung von Haag-Streit Deutschland GmbH)

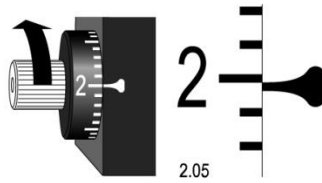
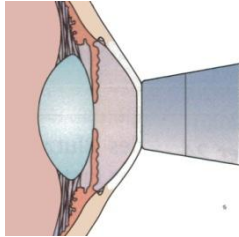


Abbildung 5: Schema der Applanationstonometrie (12)

Abbildung 6: Einstellrad des Goldmann-Tonometers (18)

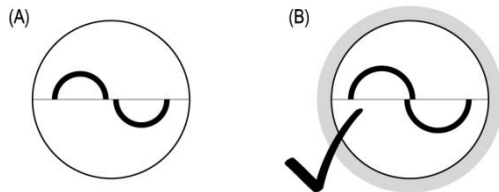


Abbildung 7: Darstellung der Applanation (18)

(A) nicht korrekt eingestellt, (B) korrekt eingestellt

4.1.2 Die tragbare Applanationstonometrie (Perkins)

Die Perkins-Applanationstonometrie entspricht in ihrem physikalischen Prinzip der Goldmann-Methode (6, 21). Die Messergebnisse der beiden Methoden korrelieren stark miteinander (22, 23). In einer randomisierten Studie an 100 Patient*innen zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung der Messergebnisse bei einer mittleren Abweichung von 0,22 mmHg. Der Mittelwert des IOP betrug bei der Messung mit dem Goldmann-Tonometer 21,63 mmHg, mit dem Perkins-Tonometer 21,40 mmHg (23).

Das mobile, batteriebetriebene Handgerät besteht aus einer Stirnanlage zur korrekten Platzierung des Gerätes an der zu untersuchenden Person, einem Handgriff für die untersuchende Person, dem Doppelprisma, einer LED-Beleuchtung, der Betrachtungslinse mit dem Einstellrädchen und der Skala. Die Messungen des IOP können im Vergleich zur Goldmann-Tonometrie sowohl in liegender als auch in sitzender Position durchgeführt werden (s. Abb. 8) (10, 21). Deshalb lässt sich das Perkins-Tonometer auch bei Narkoseuntersuchungen einsetzen. Eine sklerale Steifigkeit wird bei der Messung mit dem Perkins-Applanationstonometer nicht berücksichtigt, da die geringe Verschiebung von 0,56 mm³ den IOP nur um etwa 2,5 % erhöht. Ebenso beeinflusst der Radius der Hornhautkrümmung (Astigmatismus) die Ergebnisse nur geringfügig. Bei einem Hornhautastigmatismus von mehr als 3 Dioptrien ist die applanierte Fläche jedoch nicht kreisrund, sondern elliptisch. In diesen Fällen kann die Fläche von 7,354 mm² dann applaniert werden, wenn das Messprisma in einem Winkel von 43 ° zu dem Meridian des größten Radius steht. Der Messbereich des Perkins Mk3 beträgt 0 bis 50 mmHg, es besteht eine Messunsicherheit der Aufprallkraft auf das Messprisma mit einer Standardabweichung von $0,49 \text{ mN} \leq 3s \leq 1,5 \%$ des Bemessungswertes (24). Bei der Verwendung dieses Gerätes gibt es keine Normierungs- oder Kalibrierungsprobleme. Die Perkins-Applanationstonometrie wird als Standard in der klinischen Praxis eingesetzt und in den Leitlinien zur Untersuchung bei Glaukompatient*innen empfohlen (24).



Abbildung 8: Perkins-Applanationstonometer

4.1.3 Die elektronische Indentations-/Applanationstonometrie (z.B. Tono-Pen[®])

Der Tono-Pen[®] ist ein handgehaltenes, batteriebetriebenes Gerät. Es applaniert einen kleinen Bereich der Hornhaut elektronisch gesteuert (6). Das Gerät gibt einen Mittelwert aus mehreren Messungen mit der Standardabweichung an. Die Diskrepanz zwischen den IOP-Messungen des Tono-Pens und der Goldmann-Applanationstonometrie ist vom vorliegenden IOP abhängig und variiert. Generell liegen die Messungen mit dem Tono-Pen zwischen 1,4 und 12,1 mmHg höher als mit der Goldmann-Methode (25-30). Die größte Übereinstimmung liegt im Bereich zwischen 10 und 20 mmHg (25, 27, 31). Das tragbare Handgerät eignet sich grundsätzlich gut für die Narkoseuntersuchung.

4.1.4 Die Rebound-Tonometrie (z.B. Icare[®])

Die Icare[®]-Tonometrie beruht auf dem „Rückprall-/Rebound-Prinzip“. Das Icare[®]-Tonometer ist ein mobiles, batteriebetriebenes Handgerät. Es besteht aus einem Handgriff, einer Stirnstütze zur sicheren Platzierung des Gerätes bei der Messung, einer Anzeige mit Navigationstasten und dem Messgeber (s. Abb. 9, 10). Bei der Messung wird ein „Messgeber-Stempel“, welcher aus einer 1,8 mm großen Plastikugel an einem Edelstahlstäbchen besteht für einen kurzen Kontakt auf die Hornhaut gestoßen (s. Abb. 11). Dies geschieht durch einen elektrischen Impulsgenerator und Magnetspulen mit einer Geschwindigkeit von 0,25 bis 0,35 m/s (6). Das ist schneller als der Lidschlussreflex. Das Gerät misst dann mittels Mikroprozessors die Rückpralldauer und den resultierenden Spannungsunterschied im Magnetfeld, aus dem es den IOP ableitet. Je höher der IOP, desto kürzer ist die Kontaktzeit mit der Hornhaut und desto stärker sind die Rückstellkräfte. Für die Messung sollte sich der Messkopf ca. 3 bis 7 mm vor dem Auge befinden und der Messgeber möglichst genau im rechten Winkel zur Hornhaut gehalten werden. Die Stirnstütze kann hierzu eingestellt werden. Der IOP wird aus den Werten einer Messsequenz von sechs Einzelmessungen berechnet. Das Ergebnis beinhaltet den Durchschnitt der vier mittleren Werte, der höchste und der niedrigste Wert werden nicht berücksichtigt. Bei jeder Einzelmessung gibt das Gerät einen kurzen Signalton aus und zeigt ein Zwischenergebnis an. Zudem stuft ein Farbcode die Zuverlässigkeit des Endergebnisses für den IOP ein. Mit Grün zeigt das Gerät keine oder eine irrelevante Abweichung des IOP um <15 % an. Bei Gelb besteht bei hohen Unterschieden zwischen den Einzelmessungen eine leichte Abweichung des ermittelten IOP von 15 bis 25 % vom tatsächlichen Wert. In diesem Fall wird bei einem IOP von 19 mmHg oder mehr eine Wiederholung der Messung empfohlen. Bei Rot besteht eine hohe Abweichung von mehr als 25 %, in diesem Fall wird zur erneuten Messung geraten. Für die Messung ist keine lokale Betäubung oder Anfärbung der Kornea mit Fluoreszin nötig. Ein weiterer Vorteil ist, dass sich das Gerät leicht transportieren und einfach handhaben lässt (32). Die erste Beschreibung eines Rebound-Tonometers erfolgte 1997 von Kontiola und wurde 2003 in Form des Icare[®] TA01i zugelassen. 2011 kam das Icare[®] PRO auf den Markt, welches eine Messung in jeder Position ermöglichte. Dieses Gerät ist somit auch zur Narkoseuntersuchung geeignet. Das Icare[®] PRO kann mehr als 1.000 Messungen einschließlich der Zusatzinformationen speichern. Die gespeicherten

Daten können per USB-Kabel auf einen PC übertragen werden. Es hat einen Messbereich von 5 bis 50 mmHg mit einer Genauigkeit von $\pm 1,2$ mmHg (≤ 20 mmHg) und $\pm 2,2$ mmHg (> 20 mmHg) bei einer Wiederholbarkeit (Variationskoeffizient) von < 8 %. Eine messtechnische Kontrolle nach Medizinproduktegesetz erfolgt alle 24 Monate (33). 2014 wurde das Icare[®] HOME zugelassen. Es ist eine Weiterentwicklung des Icare[®] ONE und zur häuslichen Messung des IOP geeignet. Hierzu hat es zur korrekten Anwendung ein deutlich vereinfachtes Bedienfeld. Die Messsequenzen werden den Patient*innen nicht direkt angezeigt, sondern elektronisch an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin verschickt. Die neueste Entwicklung ist das Icare[®] ic100 mit der Marktzulassung von 2016 (34).



Abbildung 9: Icare[®] PRO-Reboundtonometer
(mit freundlicher Genehmigung von Icare Finland Oy)



Abbildung 10: Durchführung der Icare[®]-Reboundtonometrie

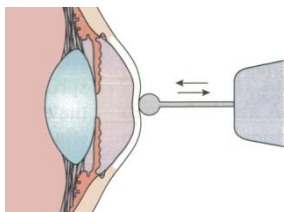


Abbildung 11: Schema der Rebound-Tonometrie (12)

4.1.5 Die Non-Contact-Tonometrie (NCT)

Die Non-Contact-Tonometrie (NCT), oder auch Luftstoß-Tonometrie, ist eine kontaktfreie Untersuchungsmethode des IOP. Die Messung erfolgt in sitzender Position. Ein linearer Luftstoß applaniert die Kornea. Aus der dafür benötigten Zeit wird der IOP ermittelt. Weil die Messung kontaktlos stattfindet, ist eine Lokalanästhesie unnötig und das Infektionsrisiko gering. Außerdem ist es eine untersucherunabhängige Methode und eignet sich besonders für Screeningverfahren (6, 35).

4.1.6 Die Impressionstonometrie (z.B. Schiøtz)

Bei der Impressionstonometrie wird die „Eindrückbarkeit“ der Hornhaut bei liegenden Patient*innen überprüft (s. Abb. 12) (10). Mittels Impressionsstift wird ein definiertes Gewicht von 5,5 bis 7,5 g auf die Hornhaut gedrückt (s. Abb. 12, 13) (6). An einer Zeigeranzeige am Tonometerstift kann der IOP abgelesen werden. Das Ausschlagen des Zeigers (und somit die Höhe des IOP) ist vom Einsinken der Hornhaut durch das Gewicht abhängig. Die Messwerte mit dem Schiøtz-Tonometer sind im Allgemeinen höher als die der Goldmann-Tonometrie (30). Da bei Rigidität der gedehnten äußeren Augenhülle fehlerhafte Werte auftreten, ist die Impressionstonometrie weitestgehend von der Applanationstonometrie verdrängt worden. Dies gilt insbesondere bei Kindern, die eine weniger steife Lederhaut als Erwachsene haben (36). Die anderen Methoden sind zudem einfacher in der Handhabung (32). Für die Messung ist eine Lokalanästhesie nötig.

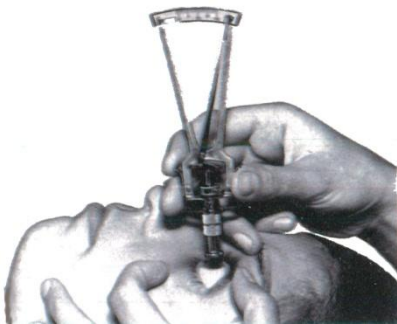


Abbildung 12: Schiøtz-Tonometrie (12)

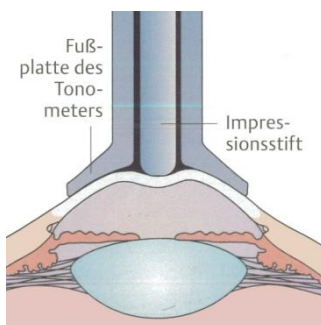


Abbildung 13: Schema der Impressionstonometrie (12)

4.1.7 Unterschiede zwischen den Messungen der Perkins-Appplanationstonometrie und der Icare-Reboundtonometrie

Bei der Messung des IOP in Narkose kommen überwiegend drei extraokulare Methoden zur Anwendung: die tragbare Perkins-Appplanationstonometrie, die Rebound-Tonometrie und die elektronische Indentationstonometrie. Vergleichsstudien nennen die Appplanationstonometrie als Referenzmethode der nichtinvasiven/extraokularen Verfahren. Die Rebound-Tonometrie wird wegen ihrer Vorteile – einfach zu bedienen, schmerzfrei und untersucherabhängig – zunehmend verwendet. Einige Studien vergleichen die Rebound-Tonometrie mit der Appplanationstonometrie und beschreiben bei einem Korrelationskoeffizienten von $r > 0,8$ zwischen den beiden Verfahren eine gute Korrelation der Messergebnisse (37-41). Die Messwerte der Rebound-Tonometrie sind im Vergleich zur Appplanationstonometrie aber einheitlich höher beschrieben. Martinez-de-la-Casa et al. bemerken höhere Werte in 72,8 % der Fälle (37), Rosentreter et al. in 77,8 % (42). Die Höhe der Abweichung variiert jedoch je nach Studie. In einigen Studien werden die Werte der Rebound-Tonometrie 2 bis 4 mmHg höher gemessen (16, 19, 32, 37, 38, 42-45), in anderen weichen sie nur um wenige mmHg voneinander ab. Nur wenige Studien behandeln diese Fragestellung an Kindern (32, 39, 42, 45-47). Darunter untersuchen Esmael et al., Martinez-de-la-Casa et al., Rosentreter et al. und Gandhi et al. auch Kinder mit Glaukom. Auch in diesem Patientenkollektiv ist die Varianz der Abweichungen von 0,26 bis 3,3 mmHg groß (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1: Vergleich der Messmethoden des IOP bei Kindern

Autor*innen	Kollektiv	Vergleich der Methoden	Ergebnis
Arribas-Pardo et al., 2018 (39)	173 gesunde Kinder 1–16 Jahre	Icare PRO vs. Perkins	durchschnittliche Differenz 0,26 ±1,58 mmHg
Esmael et al., 2019 (46)	223 Augen - 62 Augen mit PCG	Perkins vs. Rebound	durchschnittliche Differenz -0,59 ±2,59 mmHg bei $r=0,9$
Serafino et al., 2019 (47)	70 Kinder - 41 Strabismus - 29 Katarakt 2 Monate–10 Jahre	Icare PRO vs. Perkins	durchschnittliche Differenz 1,97 ±1,23 mmHg
Gandhi et al., 2012 (45)	60 Kinder - 49 mit Glaukom - 11 mit Glaukomverdacht 5–17 Jahre	Icare ONE vs. Goldmann	durchschnittliche Differenz 3,3 ±4,0 mmHg
Martinez-de-la-Casa et al., 2009 (32)	47 Kinder mit Glaukom 3–13 Jahre	Icare vs. Perkins	durchschnittliche Differenz 3,1 ±4,0 mmHg bei $r=0,869$
Rosentreter et al., 2011 (42)	24 Kinder mit Glaukom 1,5 Monate–10 Jahre	Icare vs. Perkins	77,8 % Icare höher als Perkins 64,4 % Differenz ≤2 mmHg $r=0,9577$
Uzlu et al., 2020 (19)	55 Kinder 7–17 Jahre	Icare vs. NCT vs. Goldmann	Icare vs. Goldmann 1,97 ±0,15 mmHg

Lambert et al. haben die Messungen an Kindern in einem Review verglichen. In zwei Klasse-II-Studien und einer Klasse-III-Studie wurde mit dem Rebound-Tonometer ein um 2 bis 3 mmHg höherer IOP gemessen als mit dem Goldmann-Tonometer. Die Ergebnisse zeigten zudem, dass der Unterschied zwischen den Messwerten der Rebound-Tonometrie und der Goldmann-Technik sich bei erhöhtem IOP vergrößerte (43).

Fazit: Die Rebound-Tonometrie überschätzt den IOP sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern mit und ohne Glaukom verglichen mit der Applanationstonometrie. Dabei variiert die Differenz je nach Studie zwischen 0,26 und 4 mmHg. Die unterschiedlichen Messergebnisse der beiden Techniken hängen hauptsächlich vom IOP ab (43, 44, 46, 48). Je höher der IOP, desto größer der Unterschied zwischen den Methoden. In einer Querschnittsstudie von Chen et al. an 200 Patient*innen wurde der Unterschied zwischen den Messungen mit Icare-, NCT und Goldmann-Tonometrie erst ab einem Wert von 22 mmHg signifikant. Dabei zeigte die Icare-Tonometrie größere Übereinstimmung mit der Goldmann-Tonometrie als die NCT (48). Diese Erkenntnis ist besonders für Glaukome mit erhöhtem IOP relevant. Zudem beeinflusst die CCT die Übereinstimmung der Methoden (s. Kapitel 4.2).

Die Rebound-Tonometrie ist seit 2003 zugelassen. Seither gab es mehrere Weiterentwicklungen. Auch die Generation des jeweils verwendeten Icare-Rebound-Tonometers kann die Messgenauigkeit beeinflussen (47). Almubrad et al. diskutieren außerdem, dass die Reihenfolge, in der die Verfahren bei mehreren Messungen nacheinander angewendet werden, eine Rolle spielen könnten (49). Diese Fragestellung ist in Kapitel 4.3 dargestellt.

4.1.8 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Die akkurate Messung des IOP bei Kindern stellt eine große Herausforderung dar (16). Als Goldstandard bei der Messung des IOP mit den mobilen Geräten gilt die Perkins-Applanationstonometrie – bei einer engen Korrelation zur Goldmann-Methode. Allerdings benötigt diese Untersuchung ebenfalls ein getropftes Lokalanästhetikum und Fluoreszin. Das schränkt die Anwendung bei nicht kooperativen Kindern deutlich ein. Durch körperlichen Stress und Pressen beim Schreien werden die Werte verfälscht, was oft eine Untersuchung in Narkose notwendig macht.

Die Rebound-Tonometrie gewinnt in der Diagnostik und vor allem in der Verlaufskontrolle beim kindlichen Glaukom zunehmend an Bedeutung (50). Im Vergleich zur Applanationstonometrie lässt sie sich bei Kindern jeden Alters deutlich leichter durchführen (16, 43). Die Anwendung des Icare-Tonometers ist untersucher- und lageunabhängig und schmerzfrei. Daher ist mit Hilfe des einfach zu bedienenden Icare HOME[®] prinzipiell auch eine IOP-Messung im häuslichen Umfeld möglich. Das vereinfacht die Kontrolle des Krankheitsverlaufs deutlich. Außerdem beschreiben Gandhi et al. einen um durchschnittlichen $1,9 \pm 1,9$ mmHg niedrigeren IOP bei Messung mittels Icare ONE[®] durch die Eltern der Kinder im Vergleich zu anderen Untersuchenden (45).

Dies macht weitere Vergleiche der beiden Methoden interessant. Die Rebound-Tonometrie überschätzt sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern mit und ohne Glaukom den IOP im Vergleich zur Applanationstonometrie. Die Differenz variiert je nach Studie zwischen 0,26 und 4 mmHg. Die bekannten Abweichungen der beiden Methoden werden hauptsächlich abhängig von der Höhe des vorliegenden IOP beschrieben (43, 44, 46, 48), weshalb hier, z.B. im Rahmen des kindlichen Glaukoms, dringend weitere Studien vonnöten sind (43). In der EyeBIS-Studie soll der IOP zu drei Messzeitpunkten (t_1 , t_2 , t_3) mit beiden Methoden gemessen werden (s. Abb. 14). Die drei Messzeitpunkte ergeben sich aufgrund anderer Fragestellungen der Studie, welche in den folgenden Kapiteln dargestellt sind. Für die Studie wird das neueste Modell Icare PRO[®] des Herstellers Icare[®] verwendet, um die

höchstmögliche Genauigkeit der Rebound-Methode zu erreichen. Das Icare PRO[®]-Tonometer wird durch die Firma Icare[®] Finland Oy mit Sitz in Vantaa, Finnland, produziert und durch die bon Optic Vertriebsgesellschaft Lübeck in Deutschland vertrieben. Als Referenzmethode wird das handgeführte Applanationstonometer Perkins Mk3 der Firma Haag-Streit Ltd. mit Firmensitz in Harlow, England, angewendet.

An dieser Stelle soll ein zentrales Dokument, das „EyeBIS-Studienprotokoll“, erläutert werden. Es veranschaulicht, wie das Studienprotokoll der EyeBIS-Studie erarbeitet wurde.

Die Durchführung der EyeBIS-Studie erfolgt anhand eines standardisierten Untersuchungsablaufs. In diesen Untersuchungsablauf sind verschiedene Fragestellungen integriert. Sie ergeben sich anhand der Einflussfaktoren auf den IOP, die in den folgenden Kapiteln weiter dargestellt werden. Im Verlauf der Literaturdiskussion dieser Dissertation wird das „EyeBIS-Studienprotokoll“ um die jeweils berücksichtigte Fragestellung ergänzt werden.

Das „EyeBIS-Studienprotokoll“ stellt den Untersuchungsablauf der EyeBIS-Studie in Form eines Zeitstrahls dar.

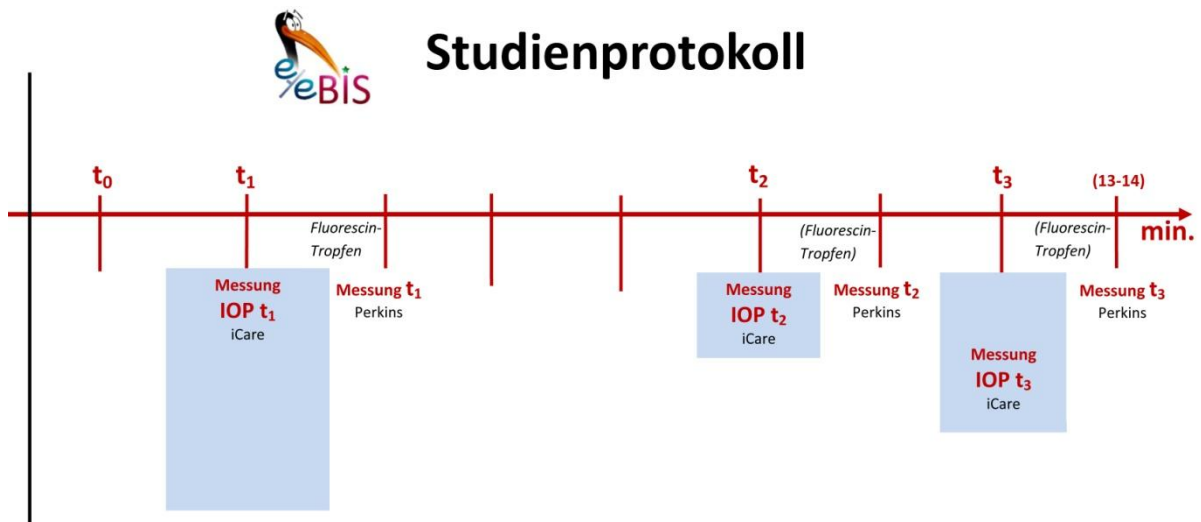


Abbildung 14: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Messmethoden

4.2 Der Einfluss der Hornhautdicke auf die Messung des Augeninnendrucks

Alle nichtinvasiven Methoden zur Messung des IOP können von der CCT beeinflusst werden (10, 38, 48, 51, 52) – einschließlich der Goldmann-Applanationstonometrie mit den genauesten Werten bei einer CCT von 520 μm (51). Die normale CCT beträgt je nach verwendeter Messmethode zwischen 510 und 561 μm (53, 54). Diverse Augenerkrankungen, wie das kongenitale Glaukom oder das Sturge-Weber-Syndrom, sind mit einer erhöhten CCT assoziiert, weshalb in diesen Fällen der Zusammenhang besonders wichtig ist.

Die invasive intraokulare Nadeltonometrie ist die einzige Methode, die Messungen des IOP unabhängig von der Hornhaut erlaubt. Bei ihr wird die Vorderkammer des Auges mit einer Spezialnadel punktiert. Der IOP wird über ein Schlauchsystem auf ein piezoelektrisches Element übertragen und kann mittels eines Transducers an einem Monitor in mmHg abgelesen werden (55, 56). Die Applanations- und Impressionstonometrie unterschätzen bei Vorliegen einer Hornhautpathologie (ödematöse oder narbige Veränderung) den IOP im Vergleich zur intraokularen Nadeltonometrie signifikant (55-57). Madjlessi et al. beschreiben im Vergleich der intraokularen Nadeltonometrie zur Applanationsstonometrie einen durchschnittlich $4,1 \pm 5,3$ mmHg niedrigeren IOP. Sie empfehlen deshalb eine intraokulare Nadeltonometrie bei Augen mit kornealer Pathologie und Glaukomverdacht (55). Zur Verwendung der intraokularen Nadeltonometrie bei Kindern mit Glaukom gibt es nach unserem Kenntnisstand nur eine Studie von Lasseck et al. Die Ergebnisse dieser Studie an 20 Kindern im Alter von einem Monat bis sieben Jahren zeigten: Der Tono-Pen gibt den wahren IOP - gemessen an den Werten der intraokularen Nadeltonometrie - bei Kindern mit Glaukom am nächsten wieder. Der Variationskoeffizient beträgt hierbei 10 %, während er für die Schiøtz-Tonometrie 17 % und für die Perkins-Tonometrie 19 % betrug (57). Die Ergebnisse der Studie sind jedoch nicht aussagekräftig, weil die Kohorte sehr klein war und der eigentliche spannende Zusammenhang zur CCT nicht untersucht wurde. Die intraokulare Nadeltonometrie muss immer in Narkose durchgeführt werden und ist mit einem größeren Verletzungs- und Infektionsrisiko verbunden. Deshalb wird sie kaum verwendet.

Im Allgemeinen werden die nichtinvasiven/extraokularen Methoden angewendet, um den IOP zu messen. Sie sind bei einer CCT unter 520 μm mit niedrigeren, und bei einer dickeren Hornhaut mit höheren IOP-Werten verbunden (32, 47, 48, 58, 59). Für Erwachsene gibt es für diesen Zusammenhang Korrekturtabellen wie die „Dresdner-Korrekturtable“ (10). Diese besagt, dass der IOP pro Abweichung der CCT um ca. 25 μm von 550 μm um ± 1 mmHg zu niedrig/hoch gemessen wird. Diese Tabelle lässt sich aber nicht auf Kinder übertragen, da diese einen niedrigeren IOP haben, der sich erst im Laufe der Zeit den Werten Erwachsener annähert (15). Bei Kindern besteht jedoch auch eine positive Korrelation zwischen CCT und IOP (15, 32, 47, 48). Sihota et al. beschreiben an 405 Kindern im Alter zwischen null und 12 Jahren einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,39$ (15). Untersuchungen von Serafino et al. ergaben hierzu bei 70 Kindern im Alter zwischen zwei Monaten und zehn Jahren eine signifikante Korrelation von $r=0,66$, sowohl bei Anwendung der Rebound- als auch der Perkins-Tonometrie (47). Martinez-de-la-Casa et al. unterscheiden in ihrer Studie an 68 Kindern mit Glaukom zwischen drei und 13 Jahren einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,607$ bei Verwendung der Rebound-Tonometrie und $r=0,339$ bei Verwendung der Perkins-Tonometrie (32). Folglich muss bei Messungen des IOP unabhängig vom Alter der Kinder und der Methode die CCT beachtet und ggf. bei der Interpretation der Messwerte berücksichtigt werden.

4.2.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Für die Messung des IOP mittels Applanationstonometrie wird von einer CCT zwischen 536 und 560 μm ausgegangen (21). Die intraokulare Nadeltonometrie ist die einzige Methode, die unabhängig von der CCT ist (55). Da sie aber ausschließlich in Narkose durchgeführt werden kann und mit größeren Risiken verbunden ist, wird sie sehr selten verwendet und ist für eine Verlaufskontrolle ungeeignet. Bei allen nichtinvasiven Messmethoden stellt die CCT unabhängig vom Alter der Patient*innen einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Messung des IOP dar (10, 38, 48, 51, 52). Bei Kindern gibt es keine Regeln zur Korrektur des gemessenen IOP bei Abweichungen der CCT. Besonders im Kontext des kindlichen Glaukoms, wo zusätzlich okulare und/oder systemische Anomalien auftreten, finden sich häufig Veränderungen der CCT (2). Deshalb wird in der EyeBIS-Studie die CCT gemessen und zum IOP korreliert. Die CCT wird mit dem Tomey AL-3000 der Tomey GmbH aus Erlangen-Tennenlohe gemessen. Das AL-3000 wurde besonders für die Biometrie (Axiallängen-Messung) und Pachymetrie entwickelt. Ultraschallwandler, die in den Sonden verbaut sind, übertragen Ultraschallwellen. Der Wandler der Sonde wird der Hornhaut aufgesetzt und oszilliert eine Schallwelle. Das intraokulare Gewebe reflektiert den Schall. So kann die Zeit gemessen werden, die das Echo vom Hornhautepithel bis zum Messobjekt benötigt. Unter Berücksichtigung der Konversionsfaktoren für die Schallgeschwindigkeit kann die Länge eines biologischen Objekts bestimmt werden.

Das Gerät besteht aus einer Biometrie- und einer Pachymetriesonde, einem Fußschalter und dem Monitorsystem. In der EyeBIS-Studie wird ausschließlich die Pachymetrie verwendet. Es hat in diesem Modus einen Messbereich zwischen 150 und 1.500 μm , bei einer Messgenauigkeit von $\pm 5,0 \mu\text{m}$ und einer Messauflösung von $\pm 1,0 \mu\text{m}$. Die Voreinstellung der Messgeschwindigkeit beträgt bei der Pachymetrie 1.640 m/s, die Pachymetriesonde hat eine Wandlerfrequenz von 20 MHz $\pm 10 \%$. Bei der Messung der CCT berechnet das Gerät aus mehreren Messungen einen Mittelwert zwischen dem aktuellen Wert und dem „Bias-Wert“ sowie die Standardabweichung des aktuellen Werts und des Bias-Werts. Für den Bias-Wert gibt es mit dem „Prozentsatz-Biaswert“ und dem „Plus-Minus-Bias“ zwei mögliche Darstellungen. Beim Prozentsatz-Bias wird der aktuelle Wert mit dem eingestellten Prozentsatz-Bias gemessen. Hierzu muss die Bias-Rate in einem Bereich von 60–130 % angegeben werden. Beim Plus-Minus-Bias wird der aktuelle Wert dem eingestellten Kompensationswert hinzuaddiert oder von diesem subtrahiert. In diesem Fall muss eine Kompensation im Bereich von -600 bis 450 μm angegeben werden. Die Messmethode kann als „auto“-Messung oder als manuelle Messung eingestellt werden. Des Weiteren können zwei verschiedene Messmodi eingestellt werden. Beim „MAP-Messmodus“ wird die CCT landkartenartig an 25 verschiedenen Stellen gemessen und ausgewertet, beim „Single“-Messmodus wird eine Messreihe an einer einzelnen Messposition durchgeführt. Als weiteres muss noch der Messbereich zwischen 150 und 1.500 μm eingestellt werden. (60).

4.3 Der Einfluss wiederholter Messungen des Augeninnendrucks und der Bulbusmanipulation

Die wiederholte Messung des IOP mittels Applanationsmethode ist mit einer Absenkung des IOP zwischen 0,5 mmHg und >4,5 mmHg (49, 61-64) assoziiert – ein Phänomen, das als „Massage-Effekt“ bekannt ist. Dieser Effekt wurde vor allem bei Erwachsenen beobachtet und u.a. 1959 von Goldmann beschrieben (65). Es wird vermutet, dass ein druckbedingter erhöhter Kammerwasserabfluss durch Öffnen des Kammerwinkels nach Indentationsuntersuchung die Hauptursache hierfür ist (45, 62). Das bei der Untersuchung verdrängte Kammerwasservolumen beträgt etwa 0,05 ml, was ca. 0,5 % des Volumens der Augenvorderkammer entspricht (66, 67). Almubrad et al. untersuchten an 65 gesunden Augen Erwachsener die Druckabsenkung infolge der Messung mittels Goldmann-Applanationsstonometrie im direkten Vergleich zur NCT. Sie fanden bei Verwendung der Goldmann-Applanationsstonometrie eine signifikante Absenkung des IOP um ≥ 1 mmHg (≥ 5 –20 %) in 75 % der Fälle. Bei der NCT konnte keine signifikante Absenkung beobachtet werden (49). Ob dieser „Massage-Effekt“ auch bei Vorliegen eines Glaukoms auftritt, untersuchten Gaton et al.. Sie beobachteten ebenfalls bei 76 untersuchten Erwachsenen mit Glaukom eine statistisch signifikante Absenkung des IOP von durchschnittlich 15,94 mmHg auf 14,9 mmHg (64). Nach unserer Kenntnis gibt es lediglich eine Studie von Gandhi et al., die diesen Effekt bei Kindern mit Glaukom/-verdacht untersuchte. Besonders ist jedoch, dass sie eine Absenkung des IOP bei wiederholter Messung mittels Icare-Reboundtonometrie fanden, wobei diese Methode nicht zu den Applanationsmethoden gehört. In die Studie waren 60 Kinder mit einem Durchschnittsalter von 11,7 Jahren eingeschlossen. Dabei waren 49 gesichert an einem Glaukom erkrankt und bei 11 Kindern bestand ein Glaukomverdacht. Sie führten jeweils vier Messungen mit dem Icare-ONE-Tonometer durch, woraufhin eine Kontrollmessung mittels Goldmann-Applanationsstonometer folgte. Zwischen der ersten und vierten Messung des IOP mittels Icare-Reboundtonometrie zeigte sich eine durchschnittliche Absenkung zwischen $1,3 \pm 3,9$ mmHg und $2,2 \pm 2,3$ mmHg (45). Da bei der Rebound-Tonometrie nur eine minimale Kraft auf die Kornea ausgeübt wird, kann nicht vom gleichen Phänomen im Sinne des „Massage-Effekts“ ausgegangen werden. Es ist wahrscheinlicher, dass sich die Kinder im Verlauf der Untersuchung zunehmend entspannen konnten und so die Absenkung des IOP durch eine Zunahme der Narkosetiefe (vgl. Kapitel 4.7) erklärt werden kann. Somit gibt es zur Beurteilung des „Massage-Effekts“ bei Kindern mit Glaukom/-verdacht keine eindeutigen Studien.

Entscheidend für die klinische Praxis wäre zu wissen, wie lange der „Massage-Effekt“ anhält, bzw. welches das „optimale“ Zeitintervall zwischen wiederholten Messungen ist, damit dieser Effekt nicht auftritt. Die Intervalle zwischen den Messungen des IOP variieren in den Studien und sind teils nicht genau definiert (45, 62). Wilke et al. und Krakau et al. wiederholten die Messungen innerhalb einer Minute (61, 63), Gaton et al. innerhalb weniger Sekunden (64). Recep et al. führten eine Studie durch, um ein adäquates Intervall sicherzustellen. Sie erhoben den IOP an 270 Erwachsenen mittels Goldmann-Applanationsstonometer zu sechs Zeitpunkten nach der ersten Messung. Es zeigte sich lediglich bei Minute zwei und Minute zehn kein signifikanter Unterschied des IOP zu der ersten Messung. Dass der „Massage-Effekt“ gerade nach zwei und zehn Minuten nicht zu beobachten war, ist nicht plausibel zu erklären und vermutlich multifaktoriell begründet. Zehn Minuten nach der ersten Messung hatte sich der IOP jedoch stabilisiert (64). Krakau et al. beschreiben eine Stabilisierung des IOP nach 15 Minuten (63). Es muss also davon ausgegangen werden, dass eine Stabilisierung des IOP nach Applanationsuntersuchung erst nach mehreren Minuten stattfindet.

Ein weiterer Gesichtspunkt mit Auswirkungen auf den IOP, der in diesem Kapitel erörtert werden soll, ist die Manipulation und Kompression des Bulbus bei der Untersuchung. Die Manipulation führt einerseits durch Erhöhung des okularen venösen Drucks zu einem verminderten Kammerwasserabfluss und andererseits durch Kompression des Bulbus zu einer unmittelbaren intraokularen Druckerhöhung (44, 68). Baek et al. beschreiben dieses

Phänomen in ihrer Untersuchung an 103 Patient*innen bei der Messung des IOP mittels Goldmann-Appplanationstonometrie und Icare-Tonometrie. Der IOP war in der Gruppe der Messung mittels Icare-Tonometrie nach Manipulation des Bulbus im Durchschnitt 1,5 mmHg höher als ohne Manipulation (44). Bei der Messung des IOP sollte folglich, um akkurate Ergebnisse zu erhalten, auf eine Manipulation an den Augenlidern und dem Bulbus verzichtet werden.

4.3.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Im Rahmen der EyeBIS-Studie soll der IOP zu verschiedenen Messzeitpunkten mittels Icare-Reboundtonometrie und Perkins-Appplanationstonometrie gemessen werden (vgl. Kapitel 4.1). Weil wiederholte Messungen mittels Appplanationstonometrie durchgeführt werden, muss der „Massage-Effekt“ berücksichtigt werden. Das Phänomen ist mit einer Absenkung des IOP zwischen 0,5 mmHg und >4,5 mmHg assoziiert. Dies konnte bei Erwachsenen sowohl an gesunden Augen, als auch beim Glaukom beobachtet werden (49, 61-64). Bislang ist kein optimales Zeitintervall zwischen den Messungen bekannt. Eine Stabilisierung des IOP nach Appplanationsuntersuchung wird nach mehreren Minuten angenommen (45, 61-64). Ein Abstand von mehreren Minuten zwischen den Messungen ist im Setting der EyeBIS-Studie allerdings nicht umsetzbar, da die Messungen im Rahmen der Narkose/-einleitung durchgeführt werden (vgl. Kapitel 4.7). Hierbei sind kleinere Zeitintervalle notwendig, da beispielsweise zwischen der Narkoseeinleitung und der Sicherung des Atemweges nicht mehrere Minuten abgewartet werden können. Längere Zeitintervalle würden u.U. die Sicherheit der Patient*innen im Rahmen der Narkose gefährden. Außerdem werden im Zuge des Studienprotokolls mehrere Fragestellungen untersucht, die teils kurzfristige Effekte wie eine körperliche Stressreaktion betrachten, weshalb hierfür kürzere Intervalle notwendig sind (vgl. Kapitel 4.7, 4.9). Um den „Massage-Effekt“ dennoch zu berücksichtigen, wird ein Abstand von mindestens einer Minute zwischen den Messungen festgelegt (s. Abb. 15). Außerdem wird streng auf eine Manipulation am Auge und die Verwendung eines Lidsperrers verzichtet, die mit einem Anstieg des IOP bei verschiedenen Messmethoden assoziiert sind (44, 68).

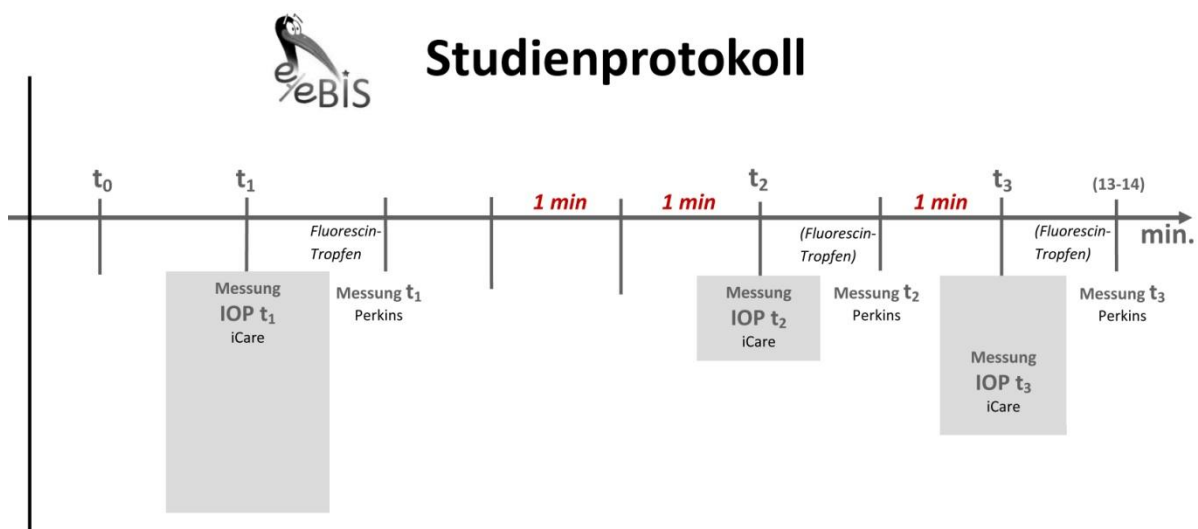


Abbildung 15: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss wiederholter Messungen

4.4 Der Einfluss der Patientenlagerung und des zentralen Venendrucks auf den Augeninnendruck

Beim Wechsel von einer sitzenden in eine liegende Position ändert sich der IOP um 2 bis 2,4 mmHg, was einem Anstieg von 13 bis 16 % entspricht (69). Da es unwahrscheinlich ist, dass es im Rahmen des Lagewechsels innerhalb dieses kurzen Zeitintervalls zu einer Änderung der Kammerwasserproduktion kommt, ist diese kurzfristige Veränderung (70 % innerhalb von 10 Sekunden) zum einen auf eine schwerkraftbedingte Volumverlagerung nach intracraniell bzw. intraokular und zum anderen auf einen erhöhten Abflusswiderstand zurückzuführen (69, 70). Der Widerstand der Abflusswege wird wesentlich durch den Druck im episkleralen Gefäßsystem gebildet. Dieser ist möglicherweise über die Venae vorticosae und orbitales, die das Auge venös in die Venae jugulares und schließlich in die Vena cava superior drainieren, vom zentralvenösen Druck (ZVD) abhängig (69, 71-73). Der ZVD wird in der Vena cava superior gemessen. Es kann beispielsweise im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz oder im Rahmen eines Valsalva-Manövers durch eine intrathorakale Druckerhöhung zu einer Erhöhung des ZVD kommen. Ein Husten, Pressen oder Schreien von Kindern entspricht einem Valsalva-Manöver und kann sich durch die Erhöhung des ZVD – ähnlich wie bei Holz- und Blechbläser*innen, welche beim Spielen der Instrumente einen hohen intrathorakalen Druck aufbauen – in einer Erhöhung des IOP bemerkbar machen (73). Ebenso führt eine Laparoskopie durch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks bei Anlage des Kapnoperitoneums dazu, dass sich der IOP erhöht (74, 75). Durch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks kommt es einerseits zu einem initial erhöhten venösen Rückfluss zum Herzen und andererseits zu einer kranialen Verschiebung des Zwerchfells mit einem Anstieg des intrathorakalen Drucks. Beides führt dazu, dass ZVD und venöser Abflusswiderstand des Kammerwassers steigen (76).

4.4.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Der Kammerwasserabfluss ist vom venösen Abflusswiderstand abhängig, der bei einem gesteigerten ZVD erhöht ist (69, 71-73). Der ZVD steigt u.a. bei einer intrathorakalen Druckerhöhung, beispielsweise bei schreienden Kindern (73). In der EyeBIS-Studie erfolgt die Untersuchung des IOP in Narkose, um während dieser u.a. ein Schreien zu verhindern. Außerdem sollen die Kinder durch eine Prämedikation mit Midazolam beruhigt werden, sodass es auch beim Transport in den Operationssaal und bei der Trennung von den Bezugspersonen nicht zu Schreianfällen kommt, welche den IOP beeinflussen würden. Dies wird in Kapitel 4.8.1 näher erläutert. Da die Untersuchung in Narkose stattfindet, wird sie in Rückenlage durchgeführt. Hierbei wird der Kopf in horizontaler Position gelagert, um eine Kopftieflagerung und einen damit verbundenen steigenden ZVD mit Auswirkung auf den IOP zu verhindern. Das Einsetzen eines Atemwegsdevices kann zu einem Husten- oder Würgereiz führen, welche durch Pressen ebenfalls zu einer Erhöhung des ZVD führen könnte. Aus diesem Grund wird im Rahmen der EyeBIS-Studie auf eine ausreichende Narkosetiefe beim Einsetzen der Larynxmaske geachtet. Dies wird im Kapitel 4.9 ausführlicher dargestellt. Bei der Einstellung der Beatmung wird auf einen PEEP (positive end-expiratory pressure/Positiver endexpiratorischer Druck) verzichtet. Üblich ist bei einer Kinderanästhesie ein PEEP von 5 mbar. Eine intrathorakale Druckerhöhung bei einer Beatmung mit PEEP kann den ZVD erhöhen, die rechtsventrikuläre Vorlast reduzieren und über eine ventrikuläre Interdependenz das Herzzeitvolumen und den arteriellen RR verkleinern (76). Dies kann sich auf den IOP auswirken, einerseits durch einen gestörten Kammerwasserabfluss bei venösem Rückstau und andererseits durch eine Abnahme des intraokularen Blutflusses (6, 11, 77-80). Yoo et al. z.B. diskutieren eine bekannte Assoziation des erhöhten IOP bei erhöhtem intrapulmonalen Druck (75). Deshalb ist für die EyeBIS-Studie ein PEEP von 0 mbar festgelegt. Dies wird im Sinne der Qualitätssicherung dokumentiert (vgl. Abb. 28).

4.5 Der Einfluss des Blutdrucks und des Hormonsystems auf den Augeninnendruck

Klein et al. untersuchten in einer bevölkerungsbezogenen Studie mit 43 bis 86- Jährigen den Zusammenhang von RR und IOP über fünf Jahre hinweg. Die Ergebnisse zeigten, dass der IOP signifikant mit dem RR_{sys} und RR_{dias} korreliert. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen des RR und den Veränderungen des IOP (81).

Für den Zusammenhang von RR und IOP gibt es grundsätzlich zwei Erklärungsansätze:

4.5.1 Der Einfluss des Blutdrucks auf den Augeninnendruck

Der erste Ansatz erklärt den Einfluss des RR auf den IOP über eine Beziehung zum okularen Blutfluss. Für die Kammerwasserproduktion ist die Durchblutung des Ziliarkörpers über den Circulus arteriosus major der Iris aus der A. ophthalmica entscheidend, der u.a. Ziliarkörper und Choroidea versorgt (82). Es wird vermutet, dass ein erhöhter RR zu einem gesteigerten okularen Blutfluss führt. Das Ausmaß des Zusammenhangs von intraokularem Blutfluss und IOP ist jedoch nicht bekannt und vermutlich gering (11, 82, 83). Robinson et al. untersuchten den Zusammenhang von intraokularem Blutfluss zum IOP an 15 Patient*innen. Sowohl der intraokulare Blutfluss, als auch der IOP stiegen nach Intubation an. Die Laryngoskopie und Intubation provozieren ein gesteigertes Arousal-Level mit einer sympathoadrenergen Ausschüttung von Katecholaminen (76). Ein Arousal beschreibt eine Weckreaktion mit einem gesteigerten Grad an Wachheit und einem damit einhergehenden erhöhten Sympathikotonus. Da der Einfluss des intraokularen Blutflusses auf den IOP gering geschätzt wird, lässt sich folglich mutmaßen, dass es unabhängig vom Anstieg des intraokularen Blutflusses zu einem Anstieg des IOP aufgrund des erhöhten Sympathikotonus kam. In einigen Studien wurde passend dazu beobachtet, dass der mittlere arterielle Druck (MAD), die Herzfrequenz (HF) und der IOP bei der Laryngoskopie und Intubation parallel ansteigen (84-89). Diese Beobachtung führt zum zweiten Erklärungsansatz für einen Zusammenhang von RR und IOP, dem gemeinsamen Hormonsystem.

4.5.2 Der Einfluss des Hormonsystems auf den Augeninnendruck

Hierbei werden Signalkaskaden und Mediatoren untersucht, die unabhängig voneinander u.a. RR und IOP beeinflussen (vgl. Abb. 16).

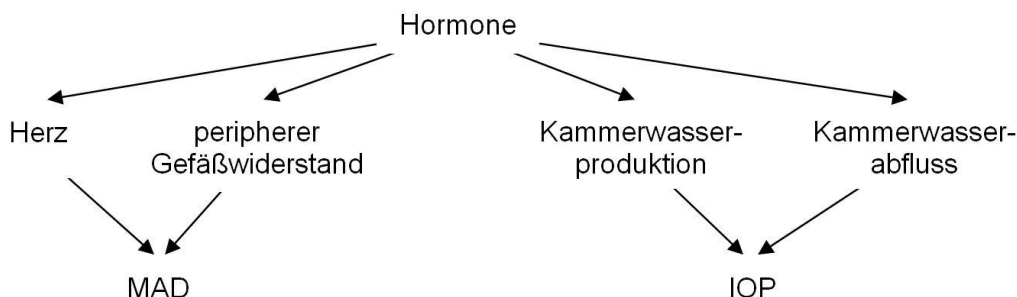


Abbildung 16: Schema des gemeinsamen Hormonsystems von RR und IOP [modifiziert nach (90)]

Dass die Regulierung des IOP einem endogenen System unterliegt (82, 90-93), macht sich u.a. auch darin deutlich, dass es nachts zu einer Absenkung der Kammerwasserproduktionsrate um 45 ± 20 % kommt. Nachts zeigt sich ebenfalls, dass der endogene Adrenalin Spiegel sinkt (82). Bekannte Transmitter, die IOP und RR beeinflussen, sind u.a. Adrenalin, Noradrenalin, Vasopressin, Angiotensin II und Prostaglandine. Die Effekte der Transmitter auf RR und IOP sind teilweise ähnlich oder komplett gegensätzlich. Die zugrundeliegenden Prozesse sind komplex und noch nicht verstanden (90, 92-94). Die Produktion des Kammerwassers scheint jedoch überwiegend durch die Interaktion von α_2 - und β -adrenergen Rezeptoren gesteuert zu sein (82). Die Produktionsrate ist abhängig von der Durchblutung des Ziliarkörpers und der Sekretion des Ziliarkörperepithels. Eine katecholaminerge Stimulation am Ziliarkörperepithel führt zu einer Zunahme der Kammerwassersekretion (82). Den Kammerwasserabfluss regulieren Pupillar- und Trabekelwiderstand (vgl. Abb. 2). Diese Widerstände sind ebenfalls hormonell gesteuert. Dies geschieht durch Mechanismen an der Pupille, dem Ziliarmuskel (der das Trabekelmaschenwerk und den Schlemm-Kanal reguliert) sowie an den episkleralen Blutgefäßen. Auch diese Mechanismen sind noch nicht abschließend geklärt (92, 93).

4.5.3 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

In einigen Studien konnte bei kurz- oder langfristigen Veränderungen des RR eine parallele Veränderung des IOP beobachtet werden (81, 84-89). Möglicherweise beeinflusst der RR durch eine Steigerung des intraokularen Blutflusses das intraokulare Volumen, in Folge die Kammerwasserproduktion und den IOP (11, 83). Dieser Effekt ist aber gering und begleitet von RR-unabhängigen Mechanismen gemeinsamer Hormone, welche den IOP durch Beeinflussung der Kammerwasserdynamik direkt verändern (90, 92-94). Im Rahmen einer Laryngoskopie und Intubation kommt es durch ein gesteigertes Arousal-Level zu einer sympathoadrenergen Ausschüttung von Katecholaminen. Dies führt zu einer Erhöhung des RR, der HF und des IOP (84-89). Um das Arousal-Level und den Einfluss auf den IOP zu mildern, ist beim Einsetzen eines Atemwegsdevices eine ausreichende Narkosetiefe notwendig. Dies wird in Kapitel 4.9 erörtert. Im Rahmen der EyeBIS-Studie werden die Werte von RR_{sys} , RR_{dias} und MAD ab dem Zeitpunkt t_0 im kleinstmöglichen Intervall der nichtinvasiven Blutdruckmessung (NIBP) von einer Minute erhoben (s. Abb. 17). Diese Daten können zum IOP zu allen Zeitpunkten korreliert und in allen anderen Fragestellungen berücksichtigt werden.

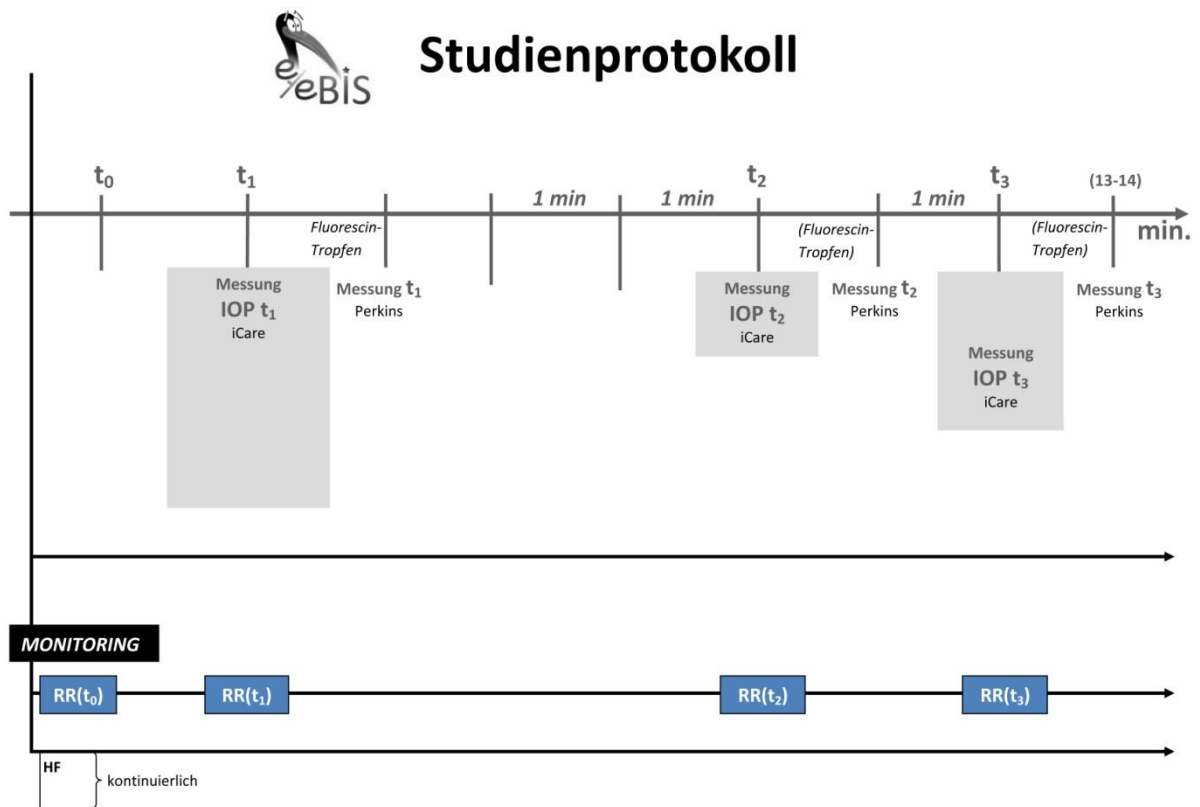


Abbildung 17: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss des Blutdrucks

4.6 Zentrale Steuerung des Augeninnendrucks

Es wird vermutet, dass es neben der hormonellen auch eine zentrale Regulierung des IOP gibt. Grundlage für diese Überlegung bilden klinische Beobachtungen wie eine Drucksenkung im Rahmen der Narkose (86, 95-100) und verschiedene Tierversuche. Hierzu gab es Studien mit stereotaktischer elektrischer Stimulation und Injektionen von Neurotransmittern in bestimmte Hirnareale zur Beobachtung ihrer Auswirkung auf den IOP. Die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch komplex und Gegenstand der aktuellen Forschung (82, 92, 101). Wenn physiologische Funktionen einer Kontrolle durch das ZNS unterliegen, benötigen sie in der Regel neben dem zentralen Regulationszentrum einen afferenten und efferenten Weg. Das Regulationszentrum des IOP wird in den inneren Strukturen des Diencephalon angenommen. Im Sklerasporn konnten freie Nervenendigungen mit Ähnlichkeiten zu Mechano- oder Barorezeptoren anderer Gewebe nachgewiesen werden, die über den Ziliarnerven den afferenten Weg darstellen könnten. Der efferente Signalweg wird vermutlich über sympathische Nervenfasern vermittelt (82).

4.6.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Viele Studien zeigten eine Druckabsenkung des IOP im Rahmen einer Narkose (86, 95-100). Die Narkotika beeinflussen die Hirnfunktionen, weshalb die Vermutung nahe liegt, dass auch ein zentrales Regulationszentrum des IOP durch die Narkose beeinflusst wird. Die Mechanismen überschneiden sich jedoch vermutlich mit den Mechanismen des vegetativen Nervensystems zur Regulierung des IOP (vgl. Kapitel 4.5) und sind nicht scharf voneinander zu trennen. Dies liegt einerseits daran, dass der efferente Signalweg der zentralen Regulierung über sympathische Nervenfasern vermutet wird. Außerdem gibt es auch übergeordnete Steuerzentren des vegetativen Nervensystems im Hypothalamus, der Teil des Diencephalons ist (13, 102). Im Diencephalon wird auch das Regulationszentrum des IOP vermutet, weshalb diese Mechanismen schwer voneinander zu trennen sind. So kann eine Narkose einerseits durch eine Hemmung des Sympathikus mit verminderter Katecholaminausschüttung und andererseits durch Dämpfung des ZNS mit Beeinflussung des Regulationszentrums den IOP senken. Dies wird umgekehrt deutlich, wenn es im Zuge eines gesteigerten Arousal-Levels zu einem gesteigerten Grad der Aktivierung des ZNS und einem erhöhten Sympathikotonus mit Erhöhung des IOP kommt. In der EyeBIS-Studie soll dies als Gesamtkomplex anhand der Narkosetiefe untersucht werden. Dies wird aber im folgenden Kapitel 4.7 näher erläutert.

4.7 Der Einfluss der Narkosetiefe auf den Augeninnendruck

Im Rahmen einer Narkose kommt es zu einer Absenkung des IOP (86, 95-100). Diese Beobachtung ist über die zentrale Wirkung der Narkotika, die Hemmung des Sympathikus und die hämodynamischen Änderungen im Rahmen der Narkose zu erklären (vgl. Kapitel 4.5, 4.6). Das Messen der Narkosetiefe ist eine Möglichkeit, diesen Einfluss auf den IOP zu quantifizieren. Einen Goldstandard zur Evaluation der Narkosetiefe bei Kindern gibt es jedoch nicht. Die Untersuchungen zur Narkosetiefe bei Säuglingen und Kindern sind oft erschwert, da man z.B. nicht mit einer adäquaten verbalen Reaktion auf Ansprache rechnen kann. Außerdem sind Kinder häufig nicht kooperativ und eine gezielte Reaktion kann oft nicht von einer schreckhaften unterschieden werden (103). Als objektivierbare klinische Zeichen können das Atemmuster, Augenbewegungen, die Lichtreagibilität der Pupillen oder Abwehrbewegungen zu Hilfe genommen werden (104). Die Funktionen des ZNS können mit Hilfe der Elektroenzephalographie und evozierter Potenziale kontinuierlich untersucht werden. Und da alle Anästhetika die Hirnfunktionen beeinflussen, kann folglich anhand des neurophysiologischen Monitorings der Narkosezustand überwacht werden. Die Elektroenzephalographie (EEG) registriert die elektrische Spontanaktivität der Großhirnrinde, welche durch Summation exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Wechselstrompotenziale an kortikalen Pyramidenzellen entsteht. Diese wiederum werden durch Impulse aus den Thalamuskernen synchronisiert. Der Thalamus ist ein Teil des Diencephalons, in dem eine zentrale Regulierung des IOP vermutet wird (vgl. Kapitel 4.6). Aus den Spannungsdifferenzen werden die üblichen vier Frequenzbänder (EEG-Bänder) in einem Frequenzbereich von 0,5–30 Hz herausgefiltert. Man unterscheidet grundsätzlich die α -, β -, θ - und δ -Wellen. α -Wellen liegen beim wachen, gesunden Menschen mit geschlossenen Augen vor, β -Wellen sind typisch für eine geistige Aktivität, θ -Wellen für einen leichten Schlaf und δ -Wellen für den Tiefschlaf. Im Rahmen einer Narkose kommt es typischerweise über eine β -Aktivierung zu einer zunehmenden Frequenzverlangsamung, die über ein „Burst Suppression-Muster“ in eine EEG-Nulllinie übergeht.

Das Bispektralindex(BIS)-Monitoring und z.B. auch der Narkotrend verwenden verschiedene EEG-Variablen für ihre Berechnung (76). Das BIS-Monitoring wurde 1996 von der „US Food and Drug Administration“ (USFDA) zugelassen. Der BIS-Index wird mithilfe eines Bündels von Messungen aus verschiedenen EEG-Signalverarbeitungstechniken errechnet, die mithilfe von Elektroden an der Stirn der Patient*innen abgeleitet werden (s. Abb. 20). Zu den Messungen gehören die bispektrale Analyse, die Power-Spektralanalyse und die Zeitdomänenanalyse. Sie werden über einen Algorithmus kombiniert, um die Korrelation zwischen dem EEG und den klinischen Auswirkungen der Anästhesie zu optimieren, und mit Hilfe des BIS-Indexbereichs quantifiziert (105). Der BIS-Index ist somit eine dimensionslose Zahl einer Skala, die sich auf klinische Endpunkte sowie auf spezifische EEG-Merkmale bezieht. Die BIS-Skala reicht von 0 bis 100. Der Hersteller beschreibt einen Wert von 100 im wachen Zustand, ein Wert von 80 würde einer leichten Sedierung mit möglicher Reaktion auf z.B. laute Ansprache entsprechen. Eine reguläre Narkosetiefe würde bei einem Wert von 60 vorliegen, eine tiefe Narkose bei einem Wert von 50. Ab dieser Narkosetiefe ist sicher von einem Ausfall der Schutzreflexe auszugehen. Das EEG-Muster einer „Burst Suppression“, bei dem Phasen elektrischer Aktivität durch Perioden nahezu vollständiger elektrischer Stille ("suppressions") unterbrochen werden, wird ab einem Wert von 20 beschrieben. Bei einem Wert von 0 liegt dementsprechend ein Nulllinien-EEG vor (106). Das Ausmaß bzw. die Notwendigkeit einer Analgesie oder Hypnose kann anhand des BIS nicht differenziert werden (76). Der BIS kann jedoch zur Steuerung der Medikamentendosierung bei Einleitung, Aufrechterhalten und Ausleiten der Narkose als Orientierungshilfe für die Narkosetiefe verwendet werden. Somit kann oft eine Verringerung der Anästhetikadosierungen, eine Verkürzung der Ausleitungs- und Aufwachzeiten sowie eine Verringerung der bewussten intraoperativen Wahrnehmungen („Awareness“) erreicht werden (107). Diese Vorteile sind auch bei Kindern beschrieben (108-110). Die Berechnung des Algorithmus basiert auf einer großen Datenbank klinisch wichtiger Endpunkte und Konzentrationen von Hypnotika, die an mehr als 5.000 Erwachsenen erhoben wurde (103, 107, 110, 111). Hirnentwicklung und

Ausbildung von Synapsen sind jedoch bei Säuglingen und Kindern bis zum Ende der Pubertät nicht abgeschlossen (107, 110, 112). Dies könnte Auswirkungen auf die Auswertung des BIS im pädiatrischen Bereich haben. Ebenso muss dies bei Kindern mit möglichen Hirnfehlbildungen bedacht werden. Bei Kindern mit tetraplegischer infantiler Zerebralparese konnte gezeigt werden, dass die BIS-Werte mit steigender Konzentration der Narkotika fielen, wobei sich im Vergleich zu gesunden Kindern insgesamt niedrigere Werte bei einer größeren Variabilität in der Reaktion zeigte (113). Somit kann die Anwendung des BIS bei Kindern mit geistiger Retardierung erfolgen, muss aber ggf. gesondert betrachtet werden. Außerdem zeigen sich bei Kindern im Alter von weniger als fünf Jahren in der Übergangsphase vom Einschlafen zum Schlafen spezielle EEG-Muster (109, 114). Auch diese Tatsache könnte die Anwendung des BIS bei Kindern beeinflussen, da er auf dem Algorithmus der Daten Erwachsener basiert. In einem Review von Ganesh et al. wird beschrieben, dass die Anwendung bei Kindern unter sechs Monaten deshalb fragwürdig sei und noch weitere Studien zur Validierung benötigt werden (107). In drei Validierungsstudien mit Kindern bis 14 Jahren konnte eine gute Übereinstimmung des BIS zu verschiedenen Sedierungs-Scores gezeigt werden (104, 115, 116), sodass das BIS als geeignete Methode zur Untersuchung der Narkosetiefe für Kinder über sechs Monaten im Rahmen der EyeBIS-Studie gesehen werden kann.

In mehreren Studien zum IOP wird die Narkosetiefe indirekt über Parameter wie die HF und den RR beurteilt (117, 118). Hier zeigte sich anhand dieser Parameter ein Zusammenhang zwischen der Narkosetiefe und dem IOP (86, 95-100). Es gibt lediglich zwei Studien von Dominguez et al. und Hanna et al., welche den Zusammenhang des IOP zur Narkosetiefe mit Hilfe des BIS objektivierten (119, 120). Dominguez et al. untersuchten bei 30 Kindern im Alter zwischen drei und fünf Jahren den Zusammenhang von IOP und BIS bei Verwendung von Sevofluran. Für die Narkose definierten sie BIS-Werte unter 50. Stieg der Grad der Wachheit so weit an, dass aufgrund von körperlicher Abwehr eine Messung des IOP nicht mehr möglich war, definierten sie dies als „Arousal“. Vor einem Arousal kam es im Vergleich zu dem Wert nach Einleitung zu einem signifikanten Anstieg des IOP. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen IOP und BIS (119). Hanna et al. sahen diesen Zusammenhang auch an Erwachsenen bei Verwendung von Remifentanyl in Kombination mit Propofol. Es zeigte sich eine deutliche Absenkung des BIS und eine signifikante Absenkung des MAD und des IOP nach Einleitung (120). Es gibt folglich ein Zusammenhang von IOP und BIS, der durch die direkte Wirkung der Narkotika, die Hemmung des Sympathikus und die hämodynamischen Veränderungen erklärt wird.

4.7.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Eine Narkose führt zu einer Absenkung des IOP (86, 95-100). Je tiefer eine Narkose ist, desto tiefer ist auch der IOP (119, 120). Dies ist mit einem direkten Einfluss auf die zentrale Regulierung des IOP, einer Hemmung des Sympathikus und einer Senkung von RR und HF zu erklären (vgl. Kapitel 4.5, 4.6). Folglich ist die Narkosetiefe eine wesentlicher Einflussfaktor auf den IOP. Da die Messung des IOP bei Kindern meistens in Narkose erfolgen muss, ist das Hauptziel der Studie, anhand einer Regressionsanalyse zur Narkosetiefe den kindlichen IOP im wachen Zustand als Annäherung berechnen zu können (s. Abb. 18).

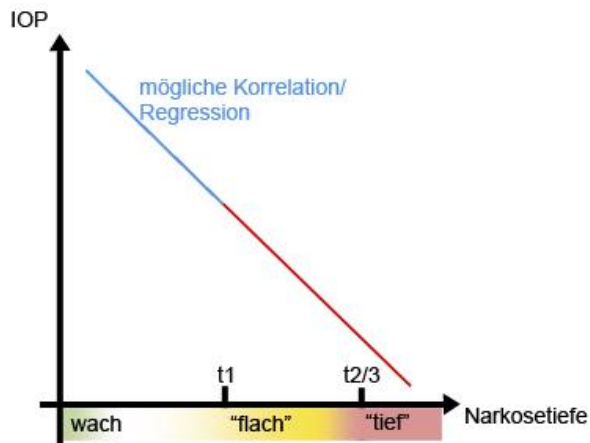


Abbildung 18: Schematische Darstellung der möglichen Regression von IOP und BIS

Nach unserer Kenntnis wurde der Zusammenhang von IOP und Narkosetiefe anhand des BIS lediglich in zwei Studien untersucht (119, 120) und bestätigt. Das BIS-Monitoring ist ein valides Mittel zur Objektivierung der Narkosetiefe bei Kindern ab sechs Monaten (104, 107, 115, 116). Dieses Alter entspricht den Einschlusskriterien der EyeBIS-Studie. Bei hoher Prävalenz des kindlichen Glaukoms in Zusammenhang mit genetischen Erkrankungen und systemischen Anomalien und nicht seltenem Einhergehen dieser mit Hirnfehlbildungen, muss die Interpretation des BIS in diesen Fällen jedoch kritisch und u.U. gesondert erfolgen (113).

Die EyeBIS-Studie ist nach unserer Kenntnis die erste Studie, welche die Korrelation bzw. Regression zwischen IOP und Narkosetiefe bei Kindern mit Glaukom anhand des BIS untersucht. Dazu wurde ein Protokoll mit mehreren Messzeitpunkten und Narkosetiefen erstellt. Die Ausgangswerte des BIS ($BIS(t_0)$) werden im „wachen Zustand“ direkt vor Narkoseeinleitung gemessen (s. Abb. 18). Die erste Messung (t_1) des IOP und des BIS bei „flacher Narkose“ folgt unmittelbar nach der Narkoseeinleitung unter Spontanatmung. Angestrebt wird zu diesem Zeitpunkt ein BIS-Wert >50 . Die Narkose soll gerade so tief sein, dass die Messung des IOP ohne Abwehrreaktionen der Kinder möglich ist. Dieser Wert entspricht damit am ehesten dem IOP im Wachzustand. Die zweite Messung (t_2) findet nach Vertiefung der Narkose statt. Zu diesem Zeitpunkt wird ein BIS <50 angestrebt. Mit der Messung (t_3) werden weitere Werte für die Analyse der „tiefen Narkose“ erhoben (s. Abb. 18).

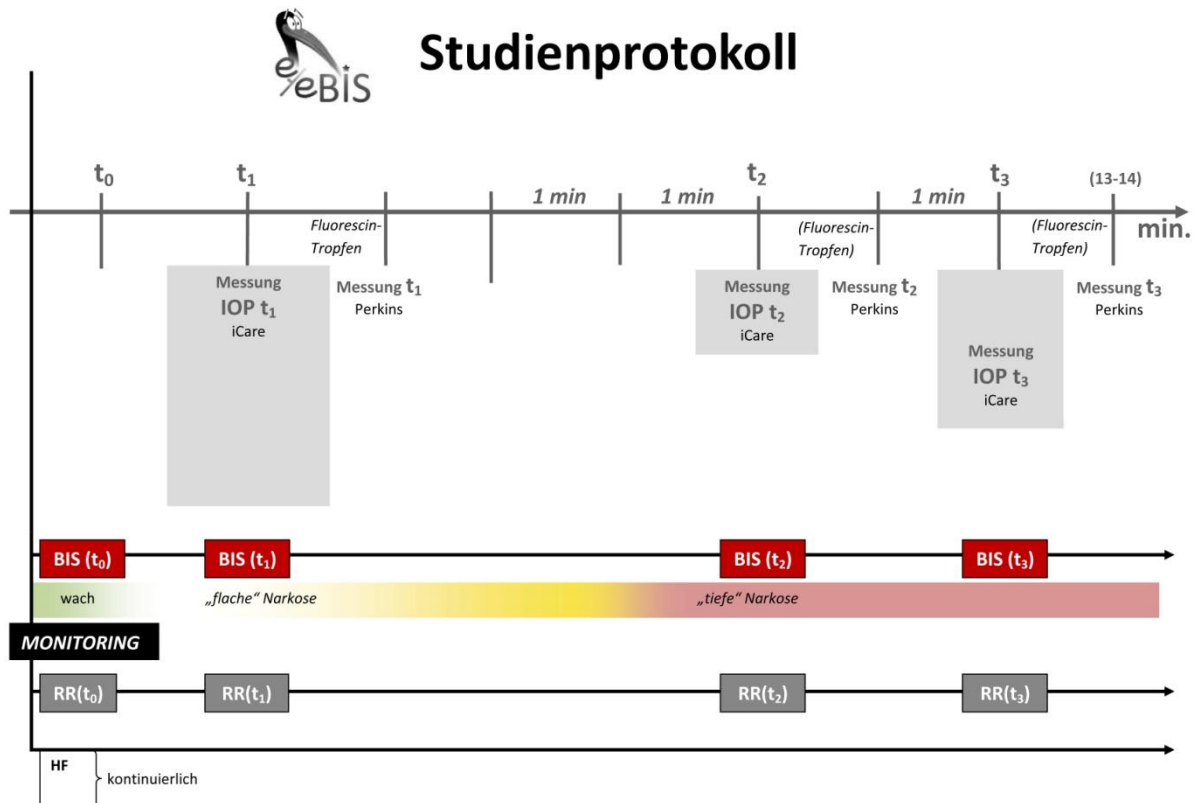


Abbildung 19: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Narkosetiefe

Dominguez et al. diskutieren einen weiteren möglichen Messzeitpunkt vor dem Arousal aus der Narkose (119). Mit einer Messung zu diesem Zeitpunkt könnte ein weiterer Wert für eine „flache Narkose“ erhoben und analysiert werden. Da die meisten Kinder, die in die EyeBIS-Studie eingeschlossen werden, auch an den Augen operiert werden, ist dieser Messzeitpunkt nicht vorgesehen. Eine Operation am Auge ist zweifelsohne mit einer Manipulation (44) und Veränderung des IOP verbunden, was diesen Messzeitpunkt im Rahmen der EyeBIS-Studie uninteressant macht. Möglichkeit hierzu bestünde allerdings bei einseitiger Operation am kontralateralen Auge und in der Kontrollgruppe, da in dieser definitiv keine Operation an den Augen stattfindet.

In der EyeBIS-Studie wird das Aspect XP Bispectral Index™ Monitor-System von Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA) angewendet. Das komplette System besteht aus dem „BIS Sensor“, dem Patient-Interface-Kabel, dem „BIS_X-Modul“, dem Monitor-Interface-Kabel und dem „BIS Complete Monitor“. Das BIS_X-Modul filtert und prozessiert die EEG-Signale. Es sollte nah an den Patient*innen angebracht sein, um mögliche Störsignale durch die Geräteumgebung zu minimieren. Außerdem wird der speziell für den pädiatrischen Bereich hergestellte BIS™ Pediatric Sensor von Covidien (Mansfield, USA) verwendet. Dies sichert eine möglichst hohe Qualität der Messungen für die Studie. Die Sensoren werden so auf der Stirn der Kinder angebracht, dass der erste Doppelsensor in der Medianlinie auf der Stirn oberhalb der Nasenwurzel, der vierte lateral zwischen Augenwinkel und Haaransatz, der dritte zwischen den beiden anderen geklebt wird (s. Abb. 20).



Abbildung 20: Position der BIS-Elektroden

Die Sensorränder müssen ca. fünf Sekunden angedrückt werden. Hierbei wird darauf geachtet, dass kein Druck auf die Augen ausgeübt wird, was zu Veränderungen des IOP führen könnte (vgl. Kapitel 4.3). Sind die Sensoren zu trocken, müssen sie bei unzureichender Signalqualität ausgetauscht werden. Die Haut sollte vor dem Kleben mit medizinischem Alkohol desinfiziert werden (121). Nachdem Sensor und Kabel konnektiert sind, führt das System selbst einen „Sensor-Check“ durch. Hierbei werden die einzelnen Impedanzen der Elektroden des Sensors geprüft. Farbcodiert kann der Check jeder Elektrode einzeln abgelesen werden. Bei grünem Symbol ist die Impedanz der Elektrode im akzeptablen Messbereich. Ist die Elektrode rot markiert ist die Impedanz zu hoch. In diesem Fall kann die Elektrode nochmals an der Stirn modelliert werden. In manchen Fällen muss auch die Haut zur Reduktion der Impedanz entfettet werden. Wenn alle Impedanzwerte akzeptabel sind, kann die Messung beginnen. Zusätzlich findet eine dauerhafte Impedanzüberprüfung bei einem Testsignal von 128 Hz statt. Kommt es zu Störungen dieser Überprüfung, z.B. durch andere elektronische Geräte im selben Frequenzbereich, kann die kontinuierliche Impedanzüberprüfung nach der initialen Überprüfung ausgeschaltet werden. Basierend auf den Impedanzmessungen, Messungen von Artefakten und weiteren Variablen kann dauerhaft während der Untersuchung die Signalqualität als „Signal Quality Indicator“ (SQI) abgelesen werden. Der SQI wird in einem Wert zwischen 0 und 100 angegeben. Ist dieser ausreichend, errechnet das System kontinuierlich den BIS-Wert. Ist die SQI unzureichend, wird kein BIS-Wert angezeigt. Zusätzlich wird die Muskelaktivität der mimischen Muskeln in einem Frequenzbereich von 70–110 Hz als „Elektromyograph-Indikator“ dargestellt. Die Bedingungen für die BIS-Messung sind optimal bei möglichst geringer EMG-Detektion (106). Sowohl der SQI als auch die Werte des EMG werden im Rahmen der EyeBIS-Studie zu jedem BIS-Wert dokumentiert, wodurch die Qualität der BIS-Messungen gesichert ist.

In der EyeBIS-Studie wird noch ein weiterer Aspekt des BIS-Monitorings, die Glättungsrate (GR), betrachtet. Hintergrund ist, dass der vom System zu einem bestimmten Zeitpunkt angezeigte BIS-Indexwert ein Einzelwert aus den über die vorangegangenen 10 bis 30 Sekunden der EEG-Aufzeichnung erhobenen Daten ist. Um eine übermäßige Fluktuation der BIS-Werte zu vermeiden, erfolgt automatisch die „Glättung“ der EEG-Daten über ein gewisses Zeitintervall. Die GR gibt das Zeitintervall an, über die diese Mittelung der BIS-Werte erfolgt (106) (s. Abb. 21).



Abbildung 21: Schematische Darstellung von BIS und GR

Es stellt sich also folgende klinische Problematik: Eine Veränderung der Narkosetiefe, z.B. eine „Stressreaktion“ zu einem Zeitpunkt x , wird auf dem BIS-Monitoring erst im folgenden Zeitintervall $x + (10-30$ Sekunden) dargestellt, was der GR entspricht. In der EyeBIS-Studie soll jedoch der punktgenaue Zusammenhang zwischen Narkosetiefe und IOP untersucht werden. Um die Verzögerung des BIS zu berücksichtigen, wird folglich zu jedem Zeitpunkt x der IOP-Messung ein weiterer BIS-Wert ($x+GR$) nach Verstreichen der GR erhoben. Diese BIS-Werte können unabhängig analysiert und zum IOP korreliert werden. Das in der EyeBIS-Studie verwendete „BIS Complete System“ erlaubt drei Einstellungen der GR. Diese kann bei jeder Messung individuell eingestellt werden. Die GR von 10 Sekunden verspricht eine höhere Sensitivität im Bezug auf Zustandsänderungen der Narkosetiefe wie sie bei der Narkoseeinleitung und -ausleitung auftreten. Im Vergleich zu der GR von 10 Sekunden sind die Variabilität der Werte und die Anfälligkeit bezüglich Artefakten bei einer GR von 30 Sekunden allerdings deutlich vermindert. Für die EyeBIS-Studie ist die GR auf das kleinstmögliche Intervall von 10 Sekunden festgelegt (vgl. Abb. 35), um Zustandsänderungen der Narkosetiefe möglichst sensitiv zu erfassen.

4.8 Der Einfluss von Narkotika, Opioiden und Muskelrelaxanzien auf den Augeninnendruck

Der Einfluss der Narkose auf den IOP ist bedeutend. Die Narkosetiefe, der RR und die Lagerung können sich im Rahmen einer Narkose verändern. Ihr Einfluss auf den IOP wurde in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt. Außerdem haben die Verwendung eines Atemwegsdevices und die Blutgase Auswirkungen auf den IOP. Dies wird im nächsten Kapitel näher dargestellt. In diesem Kapitel soll der Einfluss verschiedener für die Narkose verwendeter Substanzen/Substanzgruppen separat untersucht werden.

4.8.1 Der Einfluss von Benzodiazepinen auf den Augeninnendruck

Die γ -Aminobuttersäure (GABA) ist ein Neurotransmitter, welcher im ZNS eine inhibitorische Wirkung hat. Die Benzodiazepine sind eine Wirkstoffgruppe, die durch Bindung an den GABA-Rezeptor das inhibitorische System beeinflusst und verstärkt. Diese Verstärkung ist Folge einer Bindung an den GABA-Rezeptor, wodurch eine reduzierte neuronale Erregbarkeit induziert wird. Sie können oral, intravenös, intramuskulär, rektal, nasal oder sublingual verabreicht werden. Midazolam oder Diazepam sind lipophile Substanzen, welche nach oraler Applikation sehr rasch und nahezu vollständig resorbiert werden. Sie erreichen bei Kindern bereits nach 15 bis 30 Minuten den höchsten Plasmaspiegel. Intravenös verabreicht tritt das sedativ-hypnotische Wirkmaximum von Midazolam bei Kindern nach etwa fünf bis acht Minuten ein, hier besteht jedoch eine große Variabilität in der Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Wirkungen von Benzodiazepinen sind Sedierung, Hypnose, Anxiolyse, anterograde Amnesie, Antikonvulsion und Muskelrelaxation. Hierbei können sie andere Sedativa in ihrer Wirkung verstärken. Bei Verwendung von Benzodiazepinen in hypnotischer Dosierung verlagert sich die EEG-Aktivität bei Säuglingen der α -Wellen hin zu einer ausgeprägten β -Aktivität bei 15 und 22 Hz. Dies entspricht dem Übergang vom Wachzustand in eine Sedierung. Klinisch kommen Benzodiazepine bei der Narkoseeinleitung oder als Baustein einer balancierten Anästhesie in Kombination mit Opioiden, bzw. im Rahmen einer TIVA (Totale intravenöse Anästhesie) zur Anwendung. Die anxiolytische Wirkung zeigt sich hingegen schon bei niedrigen Dosierungen. Dies wird oft präoperativ, besonders bei Kindern, angewendet. 95 % aller Erwachsenen und Kinder erhalten präoperativ Benzodiazepine (76).

Es gibt zwei Studien, die einen senkenden Effekt von Midazolam auf den IOP beschreiben (122, 123). Gobeaux et al. fanden eine signifikante Absenkung des IOP um 29 % drei Minuten nach Applikation (122), Fragen et al. eine signifikante Absenkung um 40 % (123). Zu erklären ist dies möglicherweise mit der sedierenden Wirkung von Midazolam. Weitere Studien zeigen keine Absenkung des IOP bei Verwendung von Midazolam (14, 124-126). Die Ursache für diesen Unterschied zwischen den Studien ist nicht eindeutig. In den Studien von Gobeaux et al. und Fragen et al. gab es keine Kontrollgruppe und keine Verblindung. Carter et al. fanden jedenfalls in einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe bei Erwachsenen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer Veränderung des IOP (124). Auch bei Kindern konnte kein signifikanter Effekt gefunden werden (14). Hierzu untersuchten Oberacher-Velten et al. 36 Kinder im Alter zwischen 15 und 72 Monaten. Kinder, die eine erste Messung des IOP ohne Midazolam nicht zuließen, waren jedoch von der Studie ausgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass genau bei diesen Kindern das operative Umfeld und die Messung des IOP mit körperlichem Stress verbunden ist, was durch Zusammenkneifen der Augen und Schreien eine Erhöhung des IOP zur Folge hat. Dies ist besonders häufig bei kleineren Kindern bis zwei Jahre der Fall, welche die Trennung von den Bezugspersonen als besonders traumatisch wahrnehmen. In die Studie von Oberacher-Velten et al. waren lediglich vier Kinder unter zwei Jahren eingeschlossen. Durch die präoperative Gabe von Midazolam kann eine Stressabschirmung erfolgen, sodass die Kinder schon entspannter zum Operationssaal gebracht und von den Bezugspersonen getrennt werden können. Auch die Untersuchung des IOP selbst ist mit Midazolam

vereinfacht (124). Dies zeigte sich auch bei kooperativen Kindern, die keine Narkose zur Untersuchung benötigten (14).

4.8.1.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

In die EyeBIS-Studie werden Kinder im Alter von sechs Monaten bis zehn Jahren eingeschlossen. Besonders im Alter bis zwei Jahre wird eine Trennung der Kinder von den Eltern als recht traumatisch wahrgenommen und ist mit körperlichem Stress und Schreien verbunden. Diese Faktoren sind mit einer Erhöhung des IOP assoziiert (vgl. Kapitel 4.4, 4.5). Im Allgemeinen wird Benzodiazepinen in Studien an Menschen kein Effekt auf den IOP zugeschrieben (14, 124-126), sodass die vorrangig anxiolytische Wirkung zur Stressabschirmung und Vermeidung einer stressbedingten Erhöhung des IOP im perioperativen Setting eingesetzt werden soll. Aus diesem Grund erfolgt im Rahmen der EyeBIS-Studie bevor das Kind in den Operationssaal gebracht wird eine Prämedikation mit Midazolam. Gemäß der SOP (standard operation procedure) geschieht dies „auf Abruf“ (beim Abholen auf Station) mit Midazolam-Saft in einer Dosierung von 0,5 mg/kgKG bis zu einer Maximaldosis von 10 mg. In der präoperativ verwendeten, oral verabreichten, anxiolytischen Dosierung von Midazolam ist keine Auswirkung auf den BIS zu erwarten. Zudem werden zur Verhinderung einer Stressreaktion durch einen möglichen Punktionsschmerz mindestens eine Stunde vor der Operation an zwei möglichen Punktionsstellen EMLA[®]-Pflaster geklebt.

4.8.2 Der Einfluss von Propofol auf den Augeninnendruck

Propofol, ein lipidsubstituiertes Phenolderivat aus der Gruppe der Diisopropylphenole wird aufgrund seiner günstigen Pharmakokinetik häufig als Injektionsanästhetikum verwendet. Es ist ein Hypnotikum ohne analgetische Wirkung mit einem schnellen Wirkeintritt und einer guten Steuerbarkeit. Die Wirkdauer von Propofol umfasst nur wenige Minuten, da es schnell in das Gewebe verteilt wird (127). Propofol kann zur Einleitung einer Narkose und zur Sedierung verwendet werden. Der Wirkmechanismus von Propofol ähnelt dem der Benzodiazepine. Über eine Bindung an den GABA-Rezeptor im ZNS induziert es eine verminderte neuronale Erregbarkeit durch die inhibitorische Wirkung. Dosisabhängige EEG-Veränderungen durch Propofol ähneln denen von Barbituraten – nach initialen langsamen γ - und τ -Wellen kann bei Verwendung höherer Konzentrationen ein „Burst Suppression-Muster“ beobachtet werden, was eine intraoperative Wachheit ausschließen lässt. Bei der Verwendung von Propofol kann es durch eine Absenkung des MAD auch zu einer Absenkung des zerebralen Perfusionsdruckes und des zerebralen Blutvolumens kommen (76). Die dosisabhängige Absenkung des MAD wird durch ein Absinken des peripheren Gefäßwiderstands und einen negativ inotropen Effekt am Myokard erklärt. Zudem kommt es zu einer Reduktion des Sympathikotonus. Pharyngeale und laryngeale Reflexe werden durch Propofol gut unterdrückt, weshalb es im Rahmen der Atemwegssicherung zum Einsatz kommt (36). In Deutschland sind Propofolpräparationen in einer 1%-igen Konzentration für Kinder ab einem Monat zugelassen. Die empfohlene Dosis zur Narkoseeinleitung bei Kindern ist 2,5 mg/kg KG i.v. Das Aufwachverhalten nach der Verwendung von Propofol ist in der Regel prompt, unproblematisch und im Falle eines parallel verwendeten Opioids im Wesentlichen von diesem abhängig. Postoperativ zeigen sich kaum Nebenwirkungen (76, 127). Diese beschränken sich auf einen kurzen Injektionsschmerz, ansonsten treten Nebenwirkungen bei längerfristiger Anwendung, z.B. im Rahmen einer Langzeitsedierung, auf.

Einige Studien haben den Effekt von Propofol auf den IOP im Rahmen einer Narkose untersucht. In diesem Kontext gibt es jedoch noch weitere Faktoren wie die Atemwegssicherung, die den IOP ebenfalls beeinflussen und deshalb beachtet werden müssen (vgl. Kapitel 4.9). Zudem erfolgt meist ein Vergleich des Effekts von Propofol auf den IOP zu dem von Inhalationsanästhetika. Diese Fragestellung wird im Kapitel 4.8.3.1 separat beleuchtet. Lediglich die Studie von Lauretti et al. untersuchte den Effekt von Propofol auf den IOP isoliert (128). Hierzu erstellten sie ein spannendes Studiendesign mit einer kontinuierlichen Low-dose-Gabe von Propofol im Zuge einer Sedierung. In ihre prospektive Studie waren 40 Patient*innen mit primärem Offenwinkelglaukom eingeschlossen, die sich ambulant einer Trabekulektomie unterzogen. Alle Patient*innen bekamen eine peribulbäre Blockade und wurden randomisiert in eine Propofol-Gruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Propofol-Gruppe bekam einen Bolus von 0,5 mg/kgKG Propofol gefolgt von einer Laufrate mit 0,5 mg/kg KG/h, die Kontrollgruppe lediglich ein Placebo intravenös verabreicht. In der Propofol-Gruppe kam es bei einem konstanten MAD und konstanter HF bereits zwei Minuten nach Gabe des Bolus zu einer beidseitigen signifikanten Absenkung des IOP. Der IOP betrug am nicht operierten Auge im Vergleich zum Ausgangswert von 20,5 \pm 2,4 mmHg zu diesem Zeitpunkt 13,6 \pm 3,9 mmHg. 15 Minuten nach der Bolusgabe betrug der IOP dann 11,9 \pm 2,5 mmHg. Es zeigte sich folglich, dass eine subhypnotische Gabe von Propofol gefolgt von einer Low-dose-Rate zu einem Absinken des IOP bei stabilen Werten des RR und der HF führt. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner Absenkung des IOP. Diese isoliert IOP-senkende Wirkung von Propofol ist in keiner weiteren Studie so beschrieben. Die Tatsache, dass der RR und die HF in dieser Studie vom Propofol unbeeinflusst blieben, ist vermutlich in der Low-dose-Gabe begründet. Eine Erklärung für die IOP-senkende Wirkung könnte ein Propofol-induzierter erleichterter Kammerwasserabfluss durch Verminderung des Tonus der extraokularen Muskeln und Vasodilatation der episkleralen Gefäße sein. Am ehesten senkt Propofol jedoch den IOP durch seine sedierende Wirkung. Eine zentrale Kontrolle des IOP, die hierzu einen Ansatzpunkt liefert, wird untersucht. Die genauen Mechanismen hierzu sind noch unklar (82, 92). Im Allgemeinen werden bei der Verwendung von Propofol im Rahmen der Narkose begünstigende Effekte hinsichtlich des IOP

beschrieben (74, 86, 95, 97, 98, 127, 129-132). Diese beziehen sich auf eine Verhinderung eines Anstiegs des IOP bei der Laryngoskopie und In-/Extubation bzw. dem Einsetzen einer Larynxmaske. Das Einführen oder Entfernen eines Atemwegsdevices verursacht einen Arousal, das durch Propofol blockiert werden kann, sodass sich hierbei der IOP erhöht. Cheng et al. betrachteten dies auch bei der Extubation. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich in der Propofol-Gruppe kein Anstieg des IOP, während der IOP in der Kontrollgruppe, die mit dem Antihypertensivum Urapidil behandelt wurde, signifikant anstieg (127). Diese Studie zeigt ebenfalls, dass die Wirkung von Propofol auf den IOP zum einen unabhängig vom RR zu sein scheint und durch eine Hemmung des Sympathikus zu erklären ist. Durch Urapidil konnte ein Anstieg des RR, nicht aber des IOP verhindert werden, da Urapidil als α -Blocker keine Wirkung auf das ZNS hat. Zum anderen verursacht Propofol aber in höherer Dosierung durch eine Senkung des MAD und eine konsekutive Minderung des okularen Blutflusses eine Absenkung des IOP. Dieser Zusammenhang wird in einigen Studien beschrieben, die die Wirkung von Propofol in Narkose untersuchen (83, 95, 98, 133). Er ist aber vermutlich nicht sehr bedeutend (vgl. Kapitel 4.5).

4.8.2.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Propofol ist ein verbreitetes Hypnotikum, das bei einer guten Steuerbarkeit aufgrund seiner günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zur Einleitung einer Narkose und zur Sedierung verwendet wird. Propofol hat in mehrerer Hinsicht Einfluss auf den IOP (74, 83, 86, 95, 97, 98, 127-133). Zum einen wird vermutet, dass die Sedierung die zentrale Regulierung des IOP mit folgender Druckabsenkung beeinflusst (82, 92). Des Weiteren verhindert Propofol durch die Hemmung einer sympathoadrenergen Reaktion – wie bei Anwendung eines Atemwegsdevices – einen Anstieg des IOP (74, 86, 95, 97, 98, 127, 129-132). Außerdem beeinflusst Propofol bei ausreichender Dosierung durch eine Senkung des MAD und einer folgenden Senkung die Kammerwasserproduktion (83, 95, 98, 133). Durch eine Minderung des Tonus der extraokularen Muskulatur und Vasodilatation der episkleralen Gefäße führt es zu einem erleichterten Kammerwasserabfluss (128).

Mit der EyeBIS-Studie soll der Zusammenhang von IOP und Narkosetiefe untersucht werden. Durch die gute Steuerbarkeit der Narkosetiefe mit Propofol ist es das Mittel der Wahl für eine solche Untersuchung. Eine erste Messung des IOP wird zum Zeitpunkt t_1 in „flacher Narkose“ bzw. Sedierung mit einem BIS >50 erfolgen. Hierzu erfolgt die Gabe eines Propofol-Bolus von 2 bis 4 mg/kgKG (s. Abb. 22). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden keine weiteren Medikamente verabreicht oder Maßnahmen getroffen, die Einfluss auf den IOP haben könnten. Dadurch stellt diese Messung den Referenzwert dar, der einem Wert im Wachzustand am nächsten kommt. Nach der Messung t_1 wird eine TIVA mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Der Einfluss von Remifentanyl wird im Kapitel 4.8.4 erläutert. Die Applikation von Propofol erfolgt mit einer Perfusor-Laufrate von 4 bis 5 mg/kg/h und einem weiteren möglichen Propofol-Bolus von 4 bis 5 mg/kgKG (s. Abb. 22), wodurch eine „tiefe Narkose“ mit einem BIS <50 erreicht werden soll.

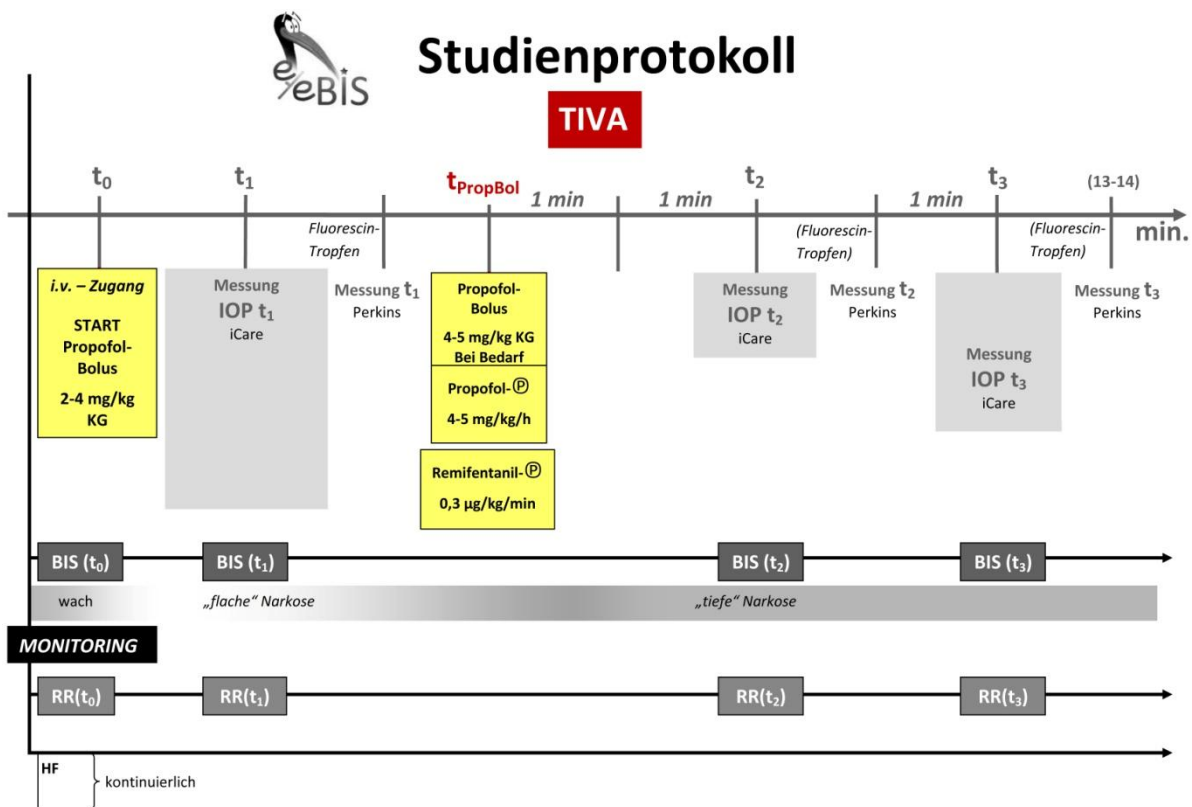


Abbildung 22: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der TIVA

4.8.3 Der Einfluss von Inhalationsanästhetika auf den Augeninnendruck

Zu den Inhalationsanästhetika gehören Lachgas (N_2O), Diäthylether, Chloroform, die halogenisierten Kohlenwasserstoffe (u.a. Flurane) und Xenon. Die am häufigsten verwendeten Inhalationsanästhetika sind die Flurane. Sie sind Haloether und gehören mit Halothan zur übergeordneten Gruppe der halogenisierten Kohlenwasserstoffe. Inhalationsanästhetika erzeugen, durch zum Großteil bisher noch nicht komplett verstandene Mechanismen, eine reversible Bewusstlosigkeit, Analgesie und Muskelrelaxation. Sie werden den Atemgasen zugemischt, von den Patient*innen über die Lungen aufgenommen, diffundieren aus den Alveolen in das Blut und gelangen physikalisch gelöst in das ZNS und in andere Gewebe. Nach Beendigung der Narkose diffundieren die Anästhetika wieder entlang des Partialdruckgradienten vom Blut in die Alveolen und werden so pulmonal ausgeschieden. Bei Konzentrationen über 1 MAC zeigt sich eine dosisabhängige Verminderung der EEG-Aktivität bis hin zu einem „Burst Suppression-Muster“. Bei einer dosisabhängigen Reduktion des Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs des ZNS bis zum Vorliegen eines isoelektrischen EEG bewirken sie trotz Senkung des zerebralen Sauerstoffverbrauchs eine zerebrale Vasodilatation. So nimmt ab ca. 1 MAC das zerebrale Blutvolumen zu, was zu einem Anstieg des IOP führen kann. Durch eine konzentrationsabhängige Senkung der myokardialen Kontraktilität und eine periphere Vasodilatation senken halogenisierte Inhalationsanästhetika den MAD. Besonders in der pädiatrischen Anästhesie, bei nicht kooperativen Patient*innen, kann mithilfe von Inhalationsanästhetika eine Maskeneinleitung durchgeführt werden. Hierzu wird bei guter Atemwegsverträglichkeit v.a. Sevofluran verwendet.

Zur ausschließlichen Wirkung von Inhalationsanästhetika auf den IOP gibt es nur wenige Studien (99, 100, 119, 134). Inhalationsanästhetika wird im Allgemeinen ein senkender Effekt auf den IOP zugeschrieben (75, 99, 100, 118, 119, 134-139). Für diesen Effekt gibt es mehrere Erklärungsansätze. Da in einigen Studien bei Anwendung eines Inhalationsanästhetikums eine parallele Absenkung des MAD zum IOP beobachtet wurde, ist einerseits von einer verminderten intraokularen Durchblutung mit einer Verminderung der Kammerwasserproduktion auszugehen. In zwei Studien wurde dieser Effekt anhand der Verwendung von Sevofluran und Ketamin gezeigt. In beiden Studien zeigte sich unter Sevofluran eine parallele Absenkung des IOP und MAD, wobei Ketamin eine kreislaufstabilisierende bzw. -steigernde Wirkung hatte und eine geringere Absenkung des IOP verursachte (118, 135). Aus diesem Grund wird teils zur Verwendung von Ketamin für die Narkose geraten, soll eine IOP-Absenkung vermieden werden. Allerdings ist die Anwendung von Ketamin aufgrund unangenehmer psychomimetischer Nebenwirkungen nicht zu empfehlen (76). Die Abhängigkeit des IOP vom RR ist vermutlich auch gering (vgl. Kapitel 4.5), sodass noch von anderen Mechanismen für die unterschiedliche Wirkung der beiden Substanzen auf den IOP ausgegangen werden muss. Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine Erleichterung des Kammerwasserabflusses durch Inhalationsanästhetika, was auch am Tierexperiment gezeigt werden konnte (140). Dies kann beispielsweise durch eine Senkung des extraokularen Muskeltonus bei Anwendung von Fluranen bedingt sein (36, 135, 136, 140). Außerdem konnte bei ihrer Anwendung eine Veränderung der Steifigkeit des Augapfels festgestellt werden, was ebenfalls den IOP senkt (36, 135, 136, 140). Inwiefern Inhalationsanästhetika durch ihre hypnotische Wirkung die zentrale Regulierung des IOP beeinflussen ist nicht untersucht. Dies ist vermutlich aber auch ein wesentlicher Mechanismus.

Eine Absenkung des IOP bei Verwendung von Inhalationsanästhetika konnte sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern beobachtet werden. Zur Untersuchung des Effekts der Flurane auf den IOP bei Kindern gibt es fünf Studien (99, 118, 119, 135, 136). Lediglich die Studie von Jones et al. wurde an Kindern mit Glaukom durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Vergleich des Effekts von Fluranen auf den IOP bei Kindern

Autor*innen	Kollektiv	Vergleich	Ergebnis
Blumberg et al., 2007 (118)	30 Kinder am nicht operierten Auge gemessen	Sevofluran vs. Ketamin	- ab Einleitung Mittelwerte des IOP bei Sevofluran niedriger als bei Ketamin - bei Ketamin keine Absenkung des IOP
Jones et al., 2010 (135)	8 Kinder mit Glaukom	Sevofluran vs. Ketamin	- durchschnittlicher IOP Sevofluran 17,0 mmHg - durchschnittlicher IOP Ketamin 24,4 mmHg
Radtke et al., 1975 (136)	19 Kinder	Enfluran	signifikante Absenkung des IOP um durchschnittlich 4 mmHg
Park et al., 2013 (99)	38 Kinder, die an den Augen operiert wurden	Desfluran vs. Sevofluran	in beiden Gruppen nach Einleitung signifikante Absenkung des IOP
Dominguez et al., 2009 (119)	30 Kinder im Rahmen einer Botox-Injektion bei Strabismus	Sevofluran	linearer Regressionskoeffizient von 0,4 zwischen IOP und et(Sevofluran) (endexpiratorische Sevofluransättigung)

4.8.3.1 Vergleich des Effekts von Propofol und Fluranen auf den Augeninnendruck

In den vorangegangenen Kapiteln wurde beschrieben, dass sowohl Propofol als auch die Flurane einen senkenden Effekt auf den IOP haben (74, 75, 117, 131, 137).

Der Vergleich der Auswirkungen auf den IOP zwischen den beiden Substanzklassen wurde an Erwachsenen in fünf Studien gemacht (vgl. Tabelle 3) (74, 75, 117, 131, 137). Untersuchungen an Glaukomekranken gibt es hierzu nach unserer Kenntnis nicht. Es zeigte sich, dass die Reduktion des IOP bei der Verwendung von Propofol größer als bei der Verwendung von Fluranen ist.

Tabelle 3: Vergleich des Effekts von Propofol und Fluranen auf den IOP bei Erwachsenen

Autor*innen	Kollektiv	Vergleich	Ergebnis
Yoo et al., 2014 (75)	66 Patienten, laparoskopische Prostatektomie	Propofol vs. Sevofluran	IOP bei Sevofluran zu allen Zeitpunkten höher als bei Propofol
Schäfer et al., 2002 (117)	40 Patient*innen, Katarakt-Operation	Propofol vs. Sevofluran	Absenkung des IOP bei Propofol größer als bei Sevofluran
Mowafi et al., 2003 (74)	40 Patientinnen, gynäkologische Laparoskopie	Propofol vs. Isofluran	IOP bei Propofol signifikant niedriger als bei Isofluran
Montazeri et al., 2015 (131)	160 Patient*innen, Katarakt-Operation	Propofol vs. Isofluran	Kombination von Propofol und Remifentanil senkt IOP mehr als Isofluran und Remifentanil

Termühlen et al. untersuchten als einzige die unterschiedliche Auswirkung von Sevofluran und Propofol auf den IOP bei Kindern (137). Eingeschlossen wurden 100 Kinder, die eine Vollnarkose bekamen und nicht an den Augen operiert wurden. Alle Kinder wurden gewichtsadaptiert mit Midazolam prämediziert und anschließend, der verwendeten Substanz der Narkoseeinleitung entsprechend, in zwei Gruppen unterteilt. Die Messung des IOP erfolgte mit einem Perkins-Appanationstonometer vor Einleitung der Narkose, in Apnoe nach Einleitung und vor Einsetzen der Larynxmaske, in tiefer Narkose während der Beatmung und nach Extubation. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Sevofluran und Propofol in Bezug auf eine Absenkung des IOP in Kombination mit Remifentanil festgestellt werden. Sowohl Propofol als auch Sevofluran senkten den IOP relevant. Somit können bei Kindern beide Substanzen gleichermaßen angewendet werden.

4.8.3.2 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Inhalationsanästhetika, hier wurden die hauptsächlich verwendeten Flurane untersucht, senken den IOP (75, 99, 100, 118, 134-139). Die Ursachen hierfür werden wie bei Propofol in einer verminderten Kammerwasserproduktion und einem erleichterten Kammerwasserabfluss gesehen (36, 135, 136, 140). Nähere Untersuchungen zum Einfluss auf einen Einfluss der zentralen Regulierung gibt es nach unserem Kenntnisstand nicht. Die IOP-senkende Wirkung der Flurane ist bei Erwachsenen höher als die von Propofol (74, 75, 117, 131). Dies würde für die Anwendung von Fluranen im Rahmen einer Narkose sprechen, soll der IOP möglichst wenig beeinflusst werden. Termühlen et al. fanden jedoch bei 100 Kindern keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen (137). Das rechtfertigt die Anwendung von Propofol in der EyeBIS-Studie. Denn die Narkosetiefe kann mit Propofol sehr gut gesteuert werden, was für die Untersuchung des Zusammenhangs von Narkosetiefe und IOP entscheidend ist (vgl. Kapitel 4.7). Da Kinder jedoch häufig nicht kooperativ sind, ist die Etablierung eines intravenösen Zugangs zur Sedierung bzw. Narkoseeinleitung mit Propofol oft nicht primär möglich. In diesen Fällen wird gemäß SOP der Klinik für Anästhesiologie eine inhalative Einleitung mittels Sevofluran (4 Vol.-%, Flow: 7 l/min, FiO₂: 0,8) durchgeführt. Sobald diese Kinder schlafen und ein i.v. Zugang etabliert ist, werden die Perfusoren mit Propofol und Remifentanyl gestartet (s. Abb. 23). Die Kinder, die inhalativ eingeleitet werden mussten, bilden eine zweite Untersuchungsgruppe in der EyeBIS-Studie. Der erste Wert des IOP, der in dieser Gruppe erhoben wird, entspricht dem Zeitpunkt t_2 in „tiefer Narkose“. Für diese Gruppe wurde ein separates „Studienprotokoll Inhalative Einleitung“ entworfen (s. Abb. 23, 30). Die Daten dieser Gruppe werden gesondert betrachtet und analysiert, da es in dieser Gruppe keinen Vergleichswert zur „flachen Narkose“ gibt und sich die Auswirkungen von Sevofluran auf den IOP zu denen von Propofol bei Erwachsenen unterscheiden (74, 75, 117, 131). Termühlen et al. konnten dies jedoch bei Kindern nicht bestätigen (137). Durch den ähnlichen Studienaufbau (Prämedikation mit Midazolam und verschiedene Messzeitpunkte im Verlauf der Narkose) ist die Studie gut mit der EyeBIS-Studie vergleichbar, weshalb die Verwendung von Sevofluran im Falle einer Maskeneinleitung das Mittel der Wahl ist. Ein entscheidender Unterschied zur EyeBIS-Studie ist jedoch, dass der erste (Vergleichs-) Wert schon vor Narkoseeinleitung gemessen wurde. Die Kinder waren aber mit einem durchschnittlichen Alter von $4,5 \pm 2,68$ Jahren auch deutlich älter als das Kollektiv der EyeBIS-Studie. Grundsätzlich muss bei der inhalativen Einleitung bedacht werden, dass der Druck, der durch die Maskenbeatmung auf das Gesicht und die Augen gebracht wird, möglicherweise den IOP beeinflussen kann (vgl. Kapitel 4.3).

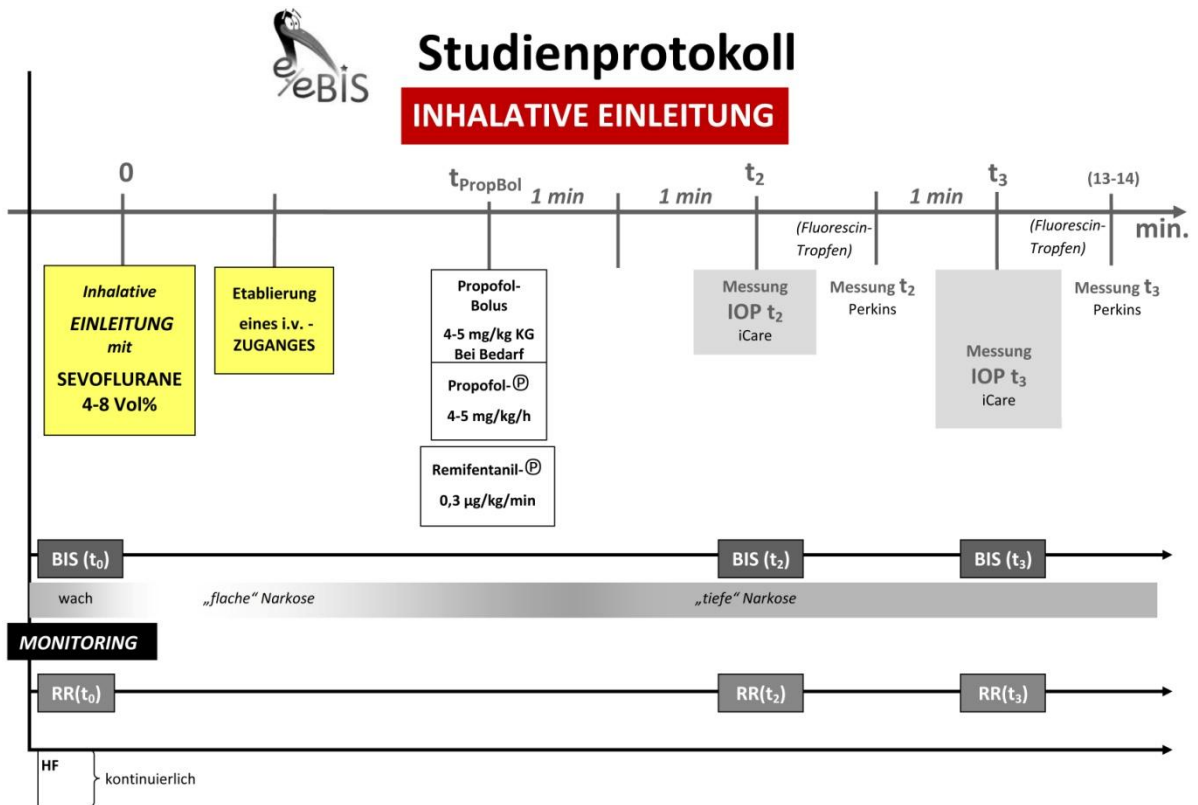


Abbildung 23: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss von Sevofluran/Inhalative Einleitung

4.8.4 Der Einfluss von Opioiden auf den Augeninnendruck

Bei den Opioiden handelt es sich um eine heterogene Wirkstoffgruppe, die ihre Wirkung durch Bindung an Opioidrezeptoren (μ -Rezeptor, κ -Rezeptor, δ -Rezeptor) entfaltet. Sie sind wirksame Medikamente zur Linderung starker Schmerzen und werden perioperativ zur Narkoseeinleitung, zur Narkoseführung und postoperativ zur Analgesie eingesetzt. Ihre analgetische Wirkung können Opioide auf peripherer, spinaler und supraspinaler Ebene entfalten. Abhängig von der Opioids substanz, der Verabreichungsform, der Dosierung und der Medikationsdauer können sie zudem eine leichte Sedierung bis hin zum tiefen Koma bewirken. In Kombination kann eine Reduktion der zusätzlich verwendeten Anästhetika bewirkt werden. Die meisten Opioide reduzieren den sympathischen und erhöhen den parasympathischen Tonus, das Ausmaß hängt von dem jeweils verwendeten Agonisten ab. Zudem dämpfen sie das Hustenzentrum und führen zu einer Miosis. Als Referenzstoff aller Opioid-Analgetika gilt das Opiat Morphin. Fentanyl ist ein μ -Agonist mit einer 70- bis 100-fach stärkeren Wirkung als Morphin. Sufentanil hat eine 5- bis 10-fach höhere Wirksamkeit als Fentanyl und einen sehr viel größeren therapeutischen Index. Remifentanil hat wie Alfentanil ebenfalls die Eigenschaften eines vollen μ -Agonisten. Es hat aufgrund seiner Esterstruktur im Gegensatz zu Alfentanil eine um den Faktor 7 kürzere terminale Eliminationshalbwertszeit und ist gut steuerbar (76).

Die Wirkung von Opioiden auf den IOP wird meist im Rahmen der Narkose in Zusammenschau mit den parallel verwendeten Anästhetika beurteilt (96, 120, 129, 131, 132, 137-139, 141). Dies macht es schwierig, einen isolierten Zusammenhang zwischen Opioiden und dem IOP zu beurteilen. Im Allgemeinen wird Opioiden eine senkende Wirkung auf den IOP, bzw. eine Stabilisierung des IOP bei Intubation zugeschrieben (96, 97, 117, 120, 132, 138, 139, 141). Da die Intubation schmerzhaft ist, ist dieser Effekt durch die analgetische Wirkung von Opioiden zu erklären. Dadurch wird die Sympathikusreaktion gemildert. Dies hat zusätzlich zu einer Stärkung des Parasympathikus durch Opioide eine IOP-senkende Wirkung. Es gibt drei Studien, die den Effekt der Opioide auf den IOP untereinander verglichen (132, 138, 139). Im Vergleich zu Fentanyl und Alfentanil zeigte sich in diesen Studien bei Verwendung von Remifentanil die größte Absenkung des IOP nach Narkoseeinleitung und Intubation (138, 139). Die Opioidwirkung von Remifentanil setzt schneller ein als die von Alfentanil und deutlich schneller als die von Fentanyl (76). Aus diesem Grund kann es vermutlich den Intubationsreiz und -schmerz stärker mildern und einen Anstieg des IOP stärker verhindern. Es gibt keine Studien, die den Effekt von Opioiden bei Kindern untersucht haben.

4.8.4.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Die gute Steuerbarkeit von Propofol in Bezug auf die Narkosetiefe wurde im Kapitel 4.8.2 dargestellt. Die Narkosetiefe ist der entscheidende Faktor, der im Rahmen der EyeBIS-Studie zum IOP korreliert werden soll. Für eine gute Steuerbarkeit der Narkosetiefe eignet sich die TIVA als Anästhesieverfahren. Remifentanil ergänzt als Opioid hervorragend Propofol für eine TIVA, die eine bestmögliche Steuerung der Narkosetiefe erlaubt. Es ist aufgrund seiner kurzen Eliminationshalbwertszeit und seiner schnellen Wirkung das Opioid der Wahl. Nach der ersten Messung des IOP in „flacher Narkose“ erfolgt die Applikation gewichtsadaptiert mit einem Perfusor und einer Laufrate von 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Parallel hierzu wird der Propofol-Perfusor gestartet und so die Narkose vertieft (vgl. Abb. 22).

4.8.5 Der Einfluss von Muskelrelaxanzien auf den Augeninnendruck

Muskelrelaxanzien sind neben Hypnotika und Analgetika ein weiterer möglicher Baustein der Anästhesie. Sie werden zur passageren Lähmung der Skelettmuskulatur und Unterdrückung von Reflexen eingesetzt und erleichtern dadurch die Intubation und die Operationsbedingungen, wie im Fall von luxierten Großgelenken oder beim Bauchdeckenverschluss. Die Erschlaffung der Skelettmuskulatur erfolgt durch eine reversible Hemmung der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte, die durch eine Blockade der prä- und postsynaptischen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren verursacht wird. Grundsätzlich kann postsynaptisch zwischen einer kompetitiven Hemmung der Rezeptoren durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien und einer nichtkompetitiven Hemmung durch depolarisierende Muskelrelaxanzien unterschieden werden (76).

In der Gruppe der depolarisierenden Muskelrelaxanzien findet lediglich Succinylcholin klinisch Anwendung. Es bindet partiell agonistisch an den Acetylcholinrezeptor und löst durch eine Öffnung der Ionophore eine Kontraktion der quergestreiften Muskulatur aus. Nach dieser Kontraktion erschlafft die Muskulatur, die postsynaptische Membran bleibt dauerdepolarisiert. Succinylcholin hat bei einer Wirkungsdauer von fünf bis zehn Minuten eine Anschlagzeit von weniger als einer Minute (142). Deshalb wird es vor allem im Rahmen einer RSI (rapid sequence induction/„Blitzeinleitung“) angewendet. (143). Mehrere Studien zeigen, dass eine Verwendung von Succinylcholin mit einer Erhöhung des IOP einhergeht, wobei die Verwendung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien den IOP senkt (142, 144-148). Der Anstieg des IOP bei der Verwendung von Succinylcholin ist multifaktoriell und letztlich unbekannt (76, 149). Meist wird er als Resultat der Kontraktion der extraokularen Muskulatur gesehen, was zu einem erhöhten Widerstand im Kammerabfluss führt (76, 146, 150). Kelly et al. untersuchten diesen Mechanismus an 15 Patient*innen, die einseitig elektiv enukleiert wurden (149). Von den 15 Patient*innen waren zehn im Alter zwischen 0,33 und 3,5 Jahren. Es erfolgte eine Narkoseeinleitung mit Thiopental. Danach wurde Halothan oder Isofluran in steigenden Konzentrationen verabreicht, sodass eine Intubation ohne Muskelrelaxans möglich war. In standardisierter Technik wurden alle sechs extraokularen Muskeln durchtrennt, wobei der Nervus opticus und die Gefäßversorgung intakt blieben. Nachdem sich der Augapfel wieder in Neutralposition befand, erfolgte die Messung des Ausgangswertes des IOP an beiden Augen. Es schloss sich die Verabreichung von 1,5 mg/kgKG Succinylcholin an und der IOP wurde erneut direkt und alle 30 Sekunden über fünf Minuten hinweg an beiden Augen gemessen. In beiden Augen kam es innerhalb von Sekunden nach der Gabe von Succinylcholin zu einem signifikanten Anstieg des IOP. Dieser Anstieg erreichte einen Peak bei 90 Sekunden und hielt über fünf Minuten an, was ziemlich genau der Anschlagzeit und Wirkungsdauer von Succinylcholin entspricht. Zwischen den Augen, bei denen die extraokulare Muskulatur intakt war und den anderen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Änderung des IOP. Zudem bestand kein Unterschied bezüglich des Anstiegs des IOP bei den Erwachsenen im Vergleich zu den Kindern. Deshalb muss von einem altersunabhängigen Mechanismus ausgegangen werden, der unbeeinflusst von der Funktion der extraokularen Muskulatur ist. Diskutiert wird diesbezüglich eine erhöhte Kammerwasserproduktion durch Gefäßdilatation und eine Erhöhung des intraokularen Blutvolumens (76, 149) sowie ein verminderter Abfluss durch eine Erhöhung des ZVD und in Folge des episkleralen Drucks (142).

Die Anwendung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien führt zu einer Absenkung des IOP (142, 144-148). Rocuronium senkt den IOP im Vergleich zu Atracurium und Mivacurium am stärksten (144, 147, 148). Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass der IOP-steigernde Effekt der Intubation in diesen Studien durch die kürzere Anschlagzeit von Rocuronium zusätzlich stärker gedämpft wurde. Ein Absinken des IOP bei Verwendung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien wird durch eine Senkung des Muskeltonus der extraokularen Muskulatur und des RR erklärt (151), was wiederum zu einem erleichterten Kammerwasserabfluss und einer verminderten Kammerwasserproduktion führt.

4.8.5.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Die Atemwegssicherung erfolgt bei den Kindern der EyeBIS-Studie mit einer Larynxmaske (vgl. Kapitel 4.9). Für das Einsetzen der Larynxmaske wird keine Muskelrelaxation benötigt. Aus diesem Grund muss der Einfluss der Muskelrelaxanzien auf den IOP im Rahmen der EyeBIS-Studie nicht beachtet werden.

4.9 Der Einfluss des Atemwegsdevices auf den Augeninnendruck

Für die Augenuntersuchung bei Kindern ist oft eine Narkose notwendig, da sie meistens nicht kooperativ sind. Eine Alternative ist grundsätzlich die Untersuchung in Sedierung, die jedoch respiratorische und kardiozirkulatorische Risiken mit sich bringt. Da der Atemweg im Zuge der Sedierung nicht gesichert ist, sind wesentliche Risikofaktoren sowohl die Überdosierung der Sedativa mit möglicher Atemdepression und Hypoventilation als auch die Gefahr der Aspiration durch die Unterdrückung der laryngealen und ösophagealen Schutzreflexe. Zur Sicherung des Atemwegs im Rahmen der Narkose kommen verschiedene Atemwegsdevices zum Einsatz. Grundsätzlich werden zur Einleitung der Narkose eine Beatmungsмасke und zur weiteren Sicherung des Atemweges die supraglottischen Atemwegshilfen (z.B. die Larynxmaske (englisch: *laryngeal mask airway*; Abk.: LMA)) und der Endotrachealtubus verwendet (76, 152). Sofern keine Kontraindikationen für die Larynxmaske bestehen, bietet sie bei Elektiveingriffen einige Vorteile gegenüber der endotrachealen Intubation. Dies bedeutet mitunter einen geringeren Narkosemittelbedarf, einen Verzicht auf eine neuromuskuläre Blockade, eine größere hämodynamische Stabilität während der Ein- und Ausleitphase, eine geringere Inzidenz an Laryngo- und Bronchospasmen und eine geringere Inzidenz von hypoxämischen Phasen und Husten während der Ausleitung (152-154). Diese Faktoren beeinflussen insbesondere auch den IOP. Der Einfluss der neuromuskulären Blockade (Muskelrelaxanzien) und der Narkosemittel auf den IOP wurde bereits dargestellt. Das Auftreten von Laryngo- und Bronchospasmen führt in Zusammenhang mit Husten zu einer Erhöhung des intrathorakalen Drucks und so zu einer Steigerung des IOP (vgl. Kapitel 4.4). Beim Einsetzen und Entfernen eines Atemwegsdevices kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung des IOP (80, 84-89, 154-159). Dieser IOP-Anstieg ist bei der endotrachealen Intubation größer als beim Einsetzen einer Larynxmaske und konnte sowohl bei Erwachsenen (84, 86, 88, 89, 154, 156, 157) als auch bei Kindern (80, 85, 87, 155, 158, 159) festgestellt werden. Brimacombe et al. zeigten dies in ihrer Metaanalyse von 37 randomisierten, prospektiven Studien mit einer Gesamtzahl von 2.440 Patient*innen (154). Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs beim Glaukom gibt es jeweils für Erwachsene (86) und Kinder (87) lediglich eine Studie. Aber auch im Falle eines Glaukoms war die Steigerung des IOP durch die Intubation größer als durch das Einsetzen der Larynxmaske (86, 87). Grund für die reaktive Erhöhung des IOP ist, dass das Einsetzen der Larynxmaske, aber vor allem die Laryngoskopie und die Intubation starke Reize mit Provokation eines gesteigerten Arousal-Levels sind (76, 156). Durch die (Schmerz-) Reize kommt es zu einer Aktivierung des ZNS und zur Ausschüttung von Katecholaminen, was eine Steigerung des RR und der HF zur Folge hat (160). Dies führt einerseits durch die direkte Wirkung der Katecholamine und andererseits durch die Steigerung des intraokularen Blutflusses über einen erhöhten MAD und ein gesteigertes Herzminutenvolumen zu einer Steigerung des IOP (vgl. Kapitel 4.5). Zwei Studien führten in diesem Kontext eine Messung der Katecholamine im Serum durch und fanden nach Intubation im Vergleich zur Larynxmaske einen signifikant größeren Anstieg dieser (88, 156). Der beschriebene Anstieg des IOP zeigte sich in zwei weiteren Studien 20 Sekunden nach Einsetzen des Atemwegsdevices (89, 157). Will man diesen Effekt für eine Messung des IOP beachten, sollte diese Zeitspanne mindestens abgewartet werden. Aber auch die Extubation und das Entfernen der Larynxmaske provozieren ein Arousal mit Ausschüttung von Katecholaminen. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich in der Studie von Dahaba et al. ein erneuter signifikanter Anstieg der Katecholamine (88) und in der Studie von Gulati et al. eine signifikante Erhöhung des IOP, des MAD und der HF (85). Dies ist mit einer nicht ausreichenden Narkosetiefe zu diesem Zeitpunkt zu erklären, die diesen Reiz nicht abschirmen konnte. Sollte also z.B. im Zuge einer Glaukom-Operation eine erneute Messung des IOP nach Entfernung des Atemwegsdevices erfolgen, muss auf eine ausreichende Narkosetiefe und Analgesie zu diesem Zeitpunkt geachtet werden. Da die Verwendung einer Larynxmaske mit weniger

Auswirkungen auf den IOP einhergeht (84, 85, 89, 154-157, 159, 161), soll sie im Folgenden noch näher betrachtet werden.

4.9.1 Der Einfluss des Cuffdrucks der Larynxmaske auf den Augeninnendruck

Die eingeführte Larynxmaske liegt mit ihrem Cuff am Hypopharynx an. Zur Beatmung dichtet der Cuff als relativ voluminöse Komponente der Larynxmaske (vgl. Abb. 24) die Trachea zum Pharynx und Ösophagus hin luftdicht ab (s. Abb. 25) (76).



Abbildung 24: Larynxmaske Ambu® AuraGain™
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Ambu GmbH)

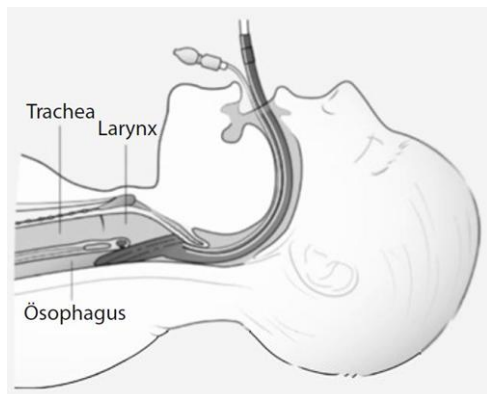


Abbildung 25: Schematische Darstellung der Lage einer Larynxmaske (162)

Es gibt Larynxmasken mit aufblasbarem Cuff und Larynxmasken mit nicht aufblasbarem Cuff (z.B. die i-gel®-Larynxmaske). Die i-gel®-Larynxmaske ist aus einem thermoplastischen Elastomer aufgebaut. Das Aufblasen des Cuffs der Larynxmaske übt Druck auf die umliegende Mukosa aus. Dabei erhöht sich der pharyngeale, bzw. ösophageale und tracheale Mukosadruk bei ansteigenden Cuffvolumina und Größen der Larynxmasken (163, 164). Ismail et al. verglichen in ihrer Studie die Werte des IOP und der hämodynamischen Reaktionen infolge der Verwendung einer i-gel®-Larynxmaske, einer konventionellen Larynxmaske und eines Endotrachealtubus in Vollnarkose bei 60 Erwachsenen. In allen Gruppen wurde das gleiche Narkoseregime durchgeführt. Bei der Verwendung der konventionellen Larynxmaske wurde darauf geachtet, dass die Luft aus dem Cuff bei Einsetzen komplett entzogen war, um das Volumen des Cuffs möglichst gering zu halten. Nach Einsetzen wurde der Cuff auf das minimal notwendige Volumen für einen dichten Sitz aufgeblasen. Ausschließlich bei Verwendung der i-gel®-Larynxmaske zeigte sich kein signifikanter Anstieg des IOP, des RR und der HF nach dem Einsetzen. Der Anstieg des IOP, des RR und der HF war bei Verwendung des Trachealtubus im Vergleich zu beiden Larynxmasken signifikant höher (161). Der signifikante Anstieg des RR und der HF in der Gruppe der Intubation und der konventionellen Larynxmaske zeigen, dass es bei

Verwendung dieser Devices zu einer sympathoadrenergen Reaktion mit folgendem Anstieg des IOP kommt (vgl. Kapitel 4.5). Da sich diese Reaktion bei der i-gel[®]-Larynxmaske im Vergleich zur konventionellen Larynxmaske nicht zeigte, scheint dies in einem höheren mukosalen Druck der anderen beiden Devices mit folglich größerer Stressreaktion begründet zu sein. Für die verschiedenen Maskengrößen gibt der Hersteller die entsprechenden Blockvolumina und/oder maximalen Drücke an. Grundsätzlich soll der Cuffdruck einer Larynxmaske laut Leitlinie nach Platzierung mit Hilfe eines Manometers gemessen werden und nach Herstellerangaben 60 cmH₂O nicht überschreiten, um Atemwegsverletzungen und -schwellungen zu reduzieren (152). Im Hinblick auf die Auswirkungen auf den IOP sollte der Cuffdruck möglichst geringgehalten werden.

Der Cuff einer Larynxmaske wird in anatomischer Nähe zu den Kopf-/Halsgefäßen aufgeblasen. Agrawal et al. diskutieren, dass ein größerer Cuff durch möglichen Druck auf die Carotiden und die Venae jugulares internae indirekt Einfluss auf den IOP haben könnte (155). Durch eine Verlagerung oder Kompression der Venae jugulares internae könnte es zu einem verminderten okularen Abfluss und einer Erhöhung des IOP kommen, bzw. durch eine Einengung der Carotiden zu einer Minderung des okularen Blutflusses und folglich zu einer Absenkung des IOP. Der Cuffdruck einer Larynxmaske der Größe 3 entspricht bei einem Füllvolumen von 20 ml 150 mmHg, was oft den arteriellen Druck übersteigt (164). Ohne den Gegendruck der umgebenden Strukturen des Larynx könnten folglich die Gefäße direkt komprimiert werden. Bei der duplexsonografischen Messung an der Arteria carotis zeigte sich in der Studie von Colbert et al. nach komplettem Entlüften des Cuffs ein Anstieg des Gefäßdurchmessers und des Blutflusses (165), was für eine Kompression des Gefäßes durch den Cuff spricht. Nandwani et al. untersuchten sonografisch die Lage der Arteria carotis communis und Venae jugulares internae bei Befüllung des Cuffs. Es konnte sowohl eine signifikante Verlagerung der Gefäße, als auch eine signifikante Kompression ausgeschlossen werden (166). Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien kann die unterschiedliche Untersuchungshöhe sein. Colbert et al. untersuchten auf Höhe des Carotissinus, Nandwani et al. die Arteria carotis communis weiter kaudal. Die Arteria carotis communis liegt vermutlich für druckbedingte Auswirkungen durch die Larynxmaske zu weit kaudal, außerdem besitzt der Carotissinus eine dünnere Gefäßwand und könnte deshalb besser komprimierbar sein (165). Jedoch wird in keiner Studie eine signifikante Minderung des cerebralen Blutflusses durch Larynxmasken beschrieben, sodass ein Einfluss hierdurch auf den IOP unwahrscheinlich scheint.

Der venöse Abfluss in Abhängigkeit des Cuffs wurde in zwei Studien beurteilt (166, 167). Nandwani et al. konnten duplexsonografisch keine signifikante Verlagerung oder Kompression der Venae jugulares internae darstellen (166). Es ist unklar, auf welcher Höhe die Vene untersucht wurde und ob vor diesem Hintergrund ein Einfluss zu erwarten ist. In der Studie von Lenoir et al. an 137 Patient*innen zeigten sich nach Blockung der Cuffs entsprechend der Herstellerangaben sehr hohe Cuffdrücke und klinisch eine deutliche venöse Stauung. Wurde der Cuffdruck auf das Minimalvolumen reduziert, welches für einen dichten Sitz notwendig war, kam es zu einem deutlichen Rückgang der venösen Stauung (167). Möglicherweise kann folglich eine hohe Blockung des Cuffs einer Larynxmaske durch eine Minderung des venösen Abflusses zu einer Erhöhung des IOP führen. Aus diesem Grund sollte der Cuff nur mit dem notwendigen Volumen geblockt werden.

4.9.2 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Die Untersuchung des IOP soll im Rahmen der EyeBIS-Studie bei verschiedenen Narkosetiefen durchgeführt werden. Bei tiefer Narkose muss, da der Atemtrieb und die Schutzreflexe ausfallen, eine Sicherung des Atemwegs erfolgen. Die Verwendung einer Larynxmaske im Rahmen eines operativen oder diagnostischen Eingriffs in der Klinik für Augenheilkunde stellt ein Einschlusskriterium für die Teilnahme an der EyeBIS-Studie dar. Absicht der Studie ist die Etablierung eines standardisierten Narkoseprotokolls zur Untersuchung des IOP bei Kindern. Der Einsatz einer Larynxmaske steht hierfür außer Frage. Grundsätzlich ist der Einsatz einer Larynxmaske sicher (152, 153) und in diesem Setting als Mittel der Wahl beschrieben (84, 85, 156, 157, 159, 161). Dies umfasst insbesondere den Bereich des Glaukoms (86, 87, 154). Außerdem ist der Einsatz einer Larynxmaske im Vergleich zur endotrachealen Intubation mit geringerem Narkosemittelbedarf, dem Verzicht auf eine neuromuskuläre Blockade, einer größeren hämodynamischen Stabilität während der Ein- und Ausleitphase, einer geringeren Inzidenz an Laryngo- und Bronchospasmen und einer geringeren Inzidenz an hypoxämischen Phasen und Husten während der Ausleitung verbunden (129, 152-154, 156, 157). Das Augenmerk soll hier darauf gerichtet werden, dass die Verwendung einer Larynxmaske im Vergleich zur Intubation aus diesen Gründen mit einem signifikant geringeren Anstieg des IOP einhergeht (84, 85, 89, 154-157, 159, 161). Hauptsächlich liegt diesem Effekt ein geringeres Arousal zu Grunde. Es ist aber auch vorteilhaft, dass es bei Verwendung einer Larynxmaske sowohl beim Einsetzen selbst, als auch postoperativ seltener zu Husten kommt. Denn damit kann der IOP-Anstieg durch die damit verbundene intrathorakale Drucksteigerung vermieden werden (vgl. Kapitel 4.4). Dies ist besonders nach Glaukom-Operationen relevant, wenn postoperativ keine IOP-Spitzen auftreten sollten. Auf die Verwendung eines Muskelrelaxans und die damit möglicherweise einhergehenden Auswirkungen auf den IOP kann bei Verwendung einer Larynxmaske ebenfalls verzichtet werden. Jedoch verursacht auch das Einsetzen einer Larynxmaske ein Arousal mit katecholaminerger Reaktion und einem IOP-Anstieg (85, 88, 157). Aus diesem Grund muss auf eine ausreichende Narkosetiefe zu diesem Zeitpunkt geachtet werden.

Die erste Messung des IOP zum Zeitpunkt t_1 bei „flacher“ Narkose erfolgt deshalb auch vor dem Einsetzen der Larynxmaske (vgl. Abb. 27). Im Rahmen der EyeBIS-Studie wird vom Start der Perfusoren (t_{Perf}) bis zum Einsetzen der Larynxmaske (t_{Ins}) eine Minute abgewartet ($t_{\text{Ins}} \triangleq t_{\text{Perf}} + 1$) (s. Abb. 27, 37). Hiermit wird eine ausreichende Wirkung der Narkotika zum Zeitpunkt des Einsetzens der Larynxmaske gewährt. Holden et al. beschreiben bei kontinuierlicher Messung des IOP sowohl 20 Sekunden nach Intubation, als auch nach Einsetzen einer Larynxmaske einen Peak des IOP (157). Um einen möglichen Anstieg des IOP durch das Einsetzen der Larynxmaske wieder abklingen zu lassen, ist in der EyeBIS-Studie ein zusätzlicher Abstand von einer Minute ($t_2 \triangleq t_{\text{Ins}} + 1$) zwischen der Messung t_2 und dem Einsetzen der Larynxmaske definiert (s. Abb. 27). Die EyeBIS-Studie sieht außerdem eine ausführliche Dokumentation des BIS und der Vitalparameter zum Zeitpunkt t_{Ins} des Einsetzens der Larynxmaske und zum vorangestellten Zeitpunkt t_{Perf} vor. Anhand dieser Werte können mögliche körperliche Reaktionen, wie eine Stressreaktion mit Anstieg des BIS und/oder der HF und des RR, die Auswirkungen auf den IOP haben, detektiert werden.

Die EyeBIS-Studie ist die erste Studie, die den Einfluss des Cuffdrucks einer Larynxmaske auf den IOP untersucht. Die Idee für diese Untersuchung orientiert sich an den Studien von Watcha et al. und Ismail et al. (80, 161). Watcha et al. untersuchten in einer Studie die Änderung des IOP bei Kindern unter Berücksichtigung der Verwendung einer Larynxmaske oder eines Endotrachealtubus. Sie diskutieren eine adrenerge Reaktion im Zuge der Blockung des Cuffs der Larynxmaske (80), was eine Erhöhung des IOP zur Folge hätte. Ismail et al. zeigten, dass der Einsatz einer i-gel®-Larynxmaske im Vergleich zur konventionellen Larynxmaske und Intubation einen signifikant geringeren Anstieg des IOP verursacht (161). Der Einfluss des Cuffdrucks auf den IOP wird in der EyeBIS-Studie anhand der Zeitpunkte t_2 und t_3 untersucht (s. Abb. 28, 40, 41). Die Messung t_2 erfolgt nach Einsetzen der Larynxmaske (t_{Ins}) ohne Blockung des Cuffs, die Messung t_3 unmittelbar nach der

Blockung des Cuffs (t_{Block}). Durch die Zeitintervalle $t_{\text{Ins}} + 1$ und $t_{\text{Block}} \triangleq t_{2 \text{ P re}} + 1$ ist ein mindestens zweiminütiges Intervall zwischen dem Einsetzen der Larynxmaske (t_{Ins}) und der Blockung des Cuffs (t_{Block}) sichergestellt (vgl. Abb. 27). Eine mögliche Veränderung des IOP oder BIS zu diesem Zeitpunkt kann somit ausschließlich auf die Blockung zurückgeführt werden.

Für die Studie wird die Larynxmaske AuraGain™ der Marke Ambu® mit dem deutschen Firmensitz in Bad Nauheim verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Larynxmaske der zweiten Generation. Als Larynxmaske der zweiten Generation erlaubt sie über den gastrischen Zugang das Legen einer Magensonde, um Luft und gastrische Flüssigkeit aus dem Gastrointestinaltrakt abzuleiten (s. Abb. 26). Die Larynxmaske wurde so entwickelt, dass sie sich den Konturen des Hypopharynx anpasst und das Lumen am Kehlkopfeingang liegt, die Spitze des Cuffs kommt am oberen Ösophagus sphinkter zu liegen. Durch diesen Second Seal™ und den gastrischen Zugang sind die Larynxmasken der zweiten Generation jedoch etwas voluminöser, was sich durch einen erhöhten mukosalen Druck auf den IOP auswirken könnte. Dies muss beachtet werden.



Abbildung 26: Gastrischer Zugang, Second Seal™ der Ambu® AuraGain™
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Ambu GmbH)

Die Auswahl der Maskengröße orientiert sich an den Herstellerangaben mit Hilfe des Körpergewichts der Kinder. Die Maske ist in vier verschiedenen Größen erhältlich (# 1: <5 kg, # 1½: 5–10 kg, # 2: 10–20 kg, # 2½: 20–30 kg). Die verwendete Größe wird auf unserem CRF dokumentiert. Das Einführen der entlüfteten Larynxmaske erfolgt unter Verwendung von Gleitgel. Sollte z.B. bei großer Undichtigkeit der initial eingesetzten Larynxmaske ein Wechsel dieser notwendig sein, wird dieser dokumentiert. Außerdem wird eine mögliche Leckage anhand des ΔV_T (Tidalvolumen) dokumentiert. Die ΔV_T gibt die Gasmenge an, die dem System bei einem Atemzug entweicht und entspricht somit der Leckage. Die Leckage wird erneut nach Blockung des Cuffs dokumentiert. Somit kann im Rahmen der EyeBIS-Studie unabhängig von den anderen Fragestellungen die primäre Dichtigkeit einer Larynxmaske ohne Blockung bei Kindern untersucht werden. Das zur Blockung verwendende Cuff-Füllvolumen ist auf dem Einfüllstutzen abgedruckt, der Cuffdruck wird jedoch zusätzlich mittels des Cuffdruckmessgeräts VBM-Monitor kontrolliert und ist nach Herstellerangabe auf 60 cmH₂O festgelegt (168).

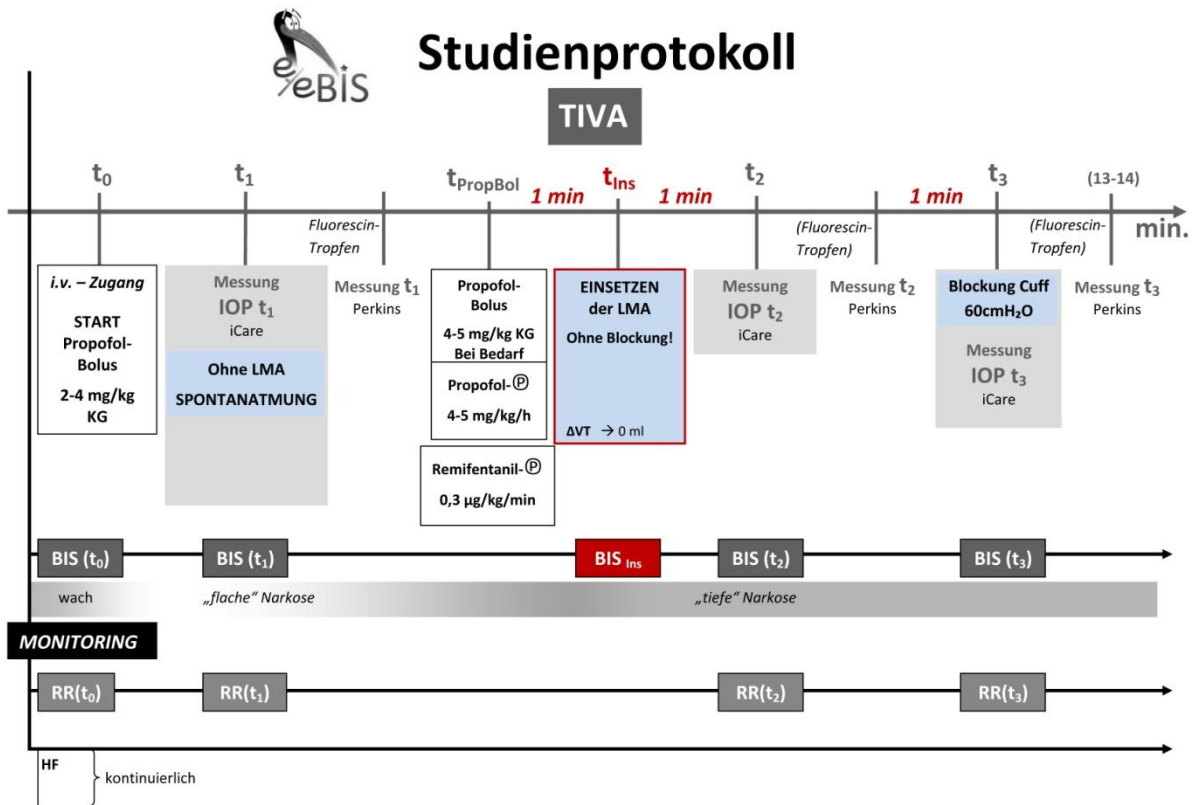


Abbildung 27: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Larynxmaske und des Cuffs

4.10 Der Einfluss der Blutgase auf den Augeninnendruck

An Erwachsenen und Tieren wurde gezeigt, dass eine Hyperkapnie durch Vasodilatation der retinalen, choroidealen und uvealen Gefäße zu einem erhöhten okularen Blutfluss mit konsekutiver Steigerung der Kammerwasserproduktion und des IOP führt (11, 36, 76-79, 169). Zudem könnte eine Erhöhung des IOP bei Hyperkapnie auch durch eine Minderung des Kammerwasserabflusses durch eine Erhöhung des ZVD begründet sein, die durch eine Dilatation der peripheren Venen hervorgerufen sein kann (11, 77-79). In zwei Studien zeigte sich bei Rückkehr des Kohlendioxid-Levels auf den Ausgangswert eine erneute Absenkung des IOP, was untermauert, dass eine Hyperkapnie zu einer Steigerung des IOP führt (78, 169).

Der Einfluss einer Hypoxie auf den Blutfluss im Ziliarkörper und die Kammerwasserproduktion und somit auf den IOP wird kontrovers beschrieben und ist letztlich unklar (170, 171).

4.10.1 Überlegungen zum EyeBIS-Studienprotokoll

Eine Hyperkapnie führt zu einer Steigerung des IOP (11, 36, 76-79, 169), der Einfluss des Sauerstoffpartialdrucks auf den IOP ist unklar (170, 171). Um den Einfluss der Blutgase auf den IOP während der Narkose zu berücksichtigen, ist in der EyeBIS-Studie eine Narkose mit Normokapnie (etCO₂ von 33–43 mmHg) und Normoxie (periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) >95 %) angestrebt. Das Blutgasmonitoring wird mithilfe der Kapnometrie und der Pulsoxymetrie durchgeführt. Die Kapnometrie im Hauptstromverfahren ist die exakteste Methode zur Messung des Kohlendioxid-Gehalts und ohne zeitliche Verzögerung. Da bei den in die EyeBIS-Studie eingeschlossenen Kindern keine pulmonale Grunderkrankung vorliegt, kann der endexpiratorische Kohlendioxidgehalt (etCO₂) zur Abschätzung des arteriellen CO₂-Partialdrucks herangezogen werden (76). Hierbei muss eine Messküvette in das Schlauchsystem der Beatmung integriert werden, weshalb die Werte erst nach Sicherung des Atemwegs ab der Messung t₂ erhoben werden können (vgl. Abb. 28). Die Sicherung der Atemwege erfolgt durch das Einsetzen einer Larynxmaske. Bis dahin wird die Untersuchung unter Spontanatmung mit einer nasalen O₂-Sonde durchgeführt. Hierzu erfolgt vorab eine Präoxygenierung mit einem FiO₂ von 0,8 und einem Frischgasfluss von 7 l/min. Dies ergibt einen ausreichenden Frischgasfluss, um die alveoläre O₂-Reserve für den Zeitraum der ersten Messung unter Spontanatmung zu füllen. Bei Absenkung der SpO₂ unter 90 % erfolgt eine Zwischenbeatmung mittels Maske. Nach Einsetzen der Larynxmaske findet die Beatmung druckkontrolliert und mit einem Inspirationsdruck (P_{insp}) von 10 bis 15 mbar sowie einer altersadaptierten Atemfrequenz (AF) statt. Hierdurch kann sowohl die Normoxie als auch die Normokapnie kontrolliert werden. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt eine kontinuierliche Überwachung und Dokumentation des etCO₂ (s. Abb. 28) (76). Die Pulsoxymetrie wird von Beginn an durchgeführt und dokumentiert.

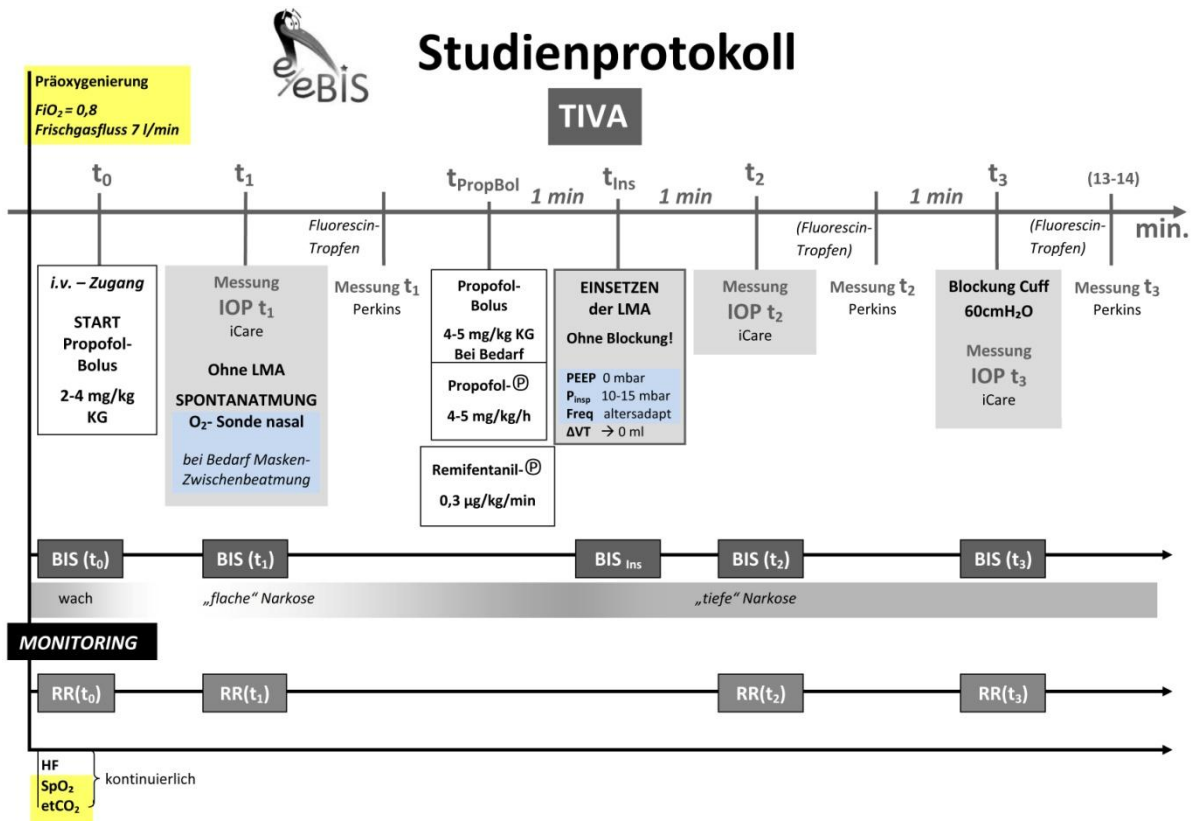


Abbildung 28: EyeBIS-Studienprotokoll: Einfluss der Blutgase

4.11 EyeBIS-Studienprotokoll – grafische Darstellung

Um den standardisierten Untersuchungsablauf korrekt einhalten zu können, wurden die beiden Dokumente „EyeBIS-Studienprotokoll TIVA“ und „EyeBIS-Studienprotokoll Inhalative Einleitung“ erstellt. Der Inhalt dieser Dokumente wurde in den Kapiteln 4.1 bis 4.10 erarbeitet. Sie sind an dieser Stelle nochmals in ihrer kompletten Form abgedruckt (s. Abb. 29, 30). Die Dokumente liegen bei Durchführung der Untersuchung der studienverantwortlichen Person und dem Narkosearzt/der Narkoseärztin als schnelle Übersicht greifbar vor.

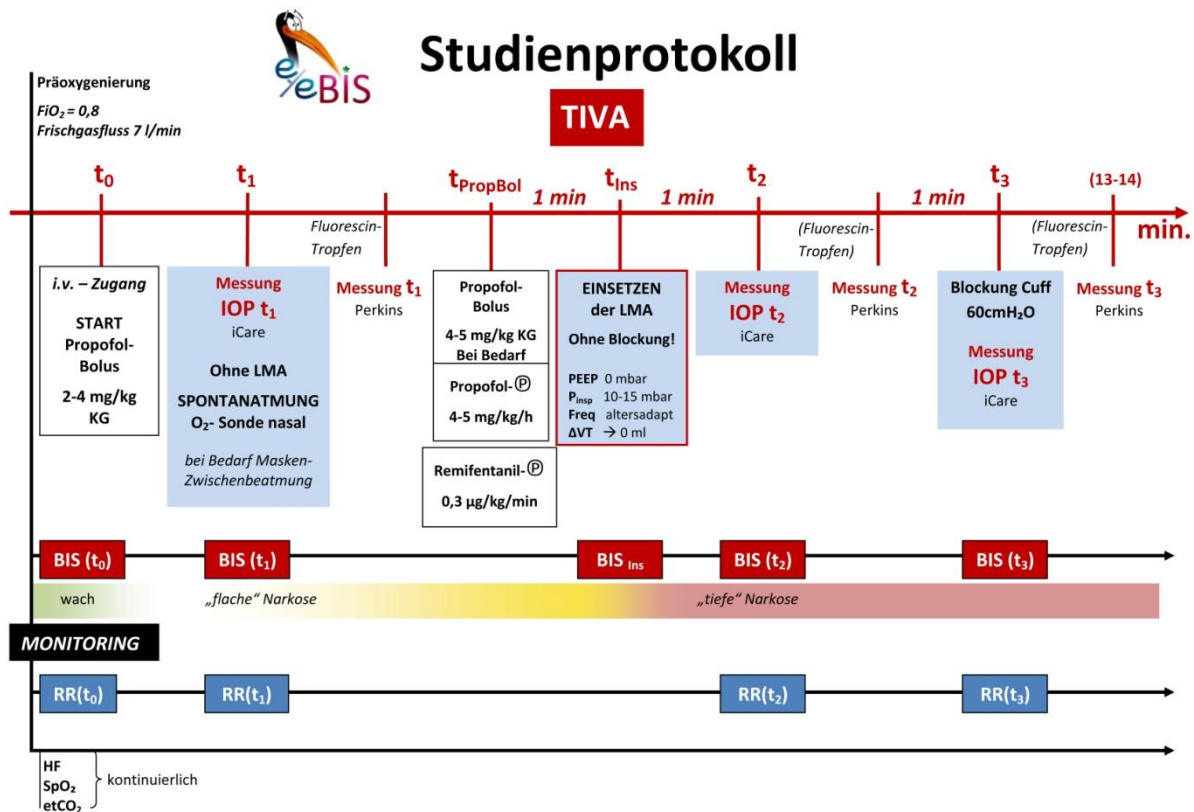


Abbildung 29: EyeBIS-Studienprotokoll TIVA

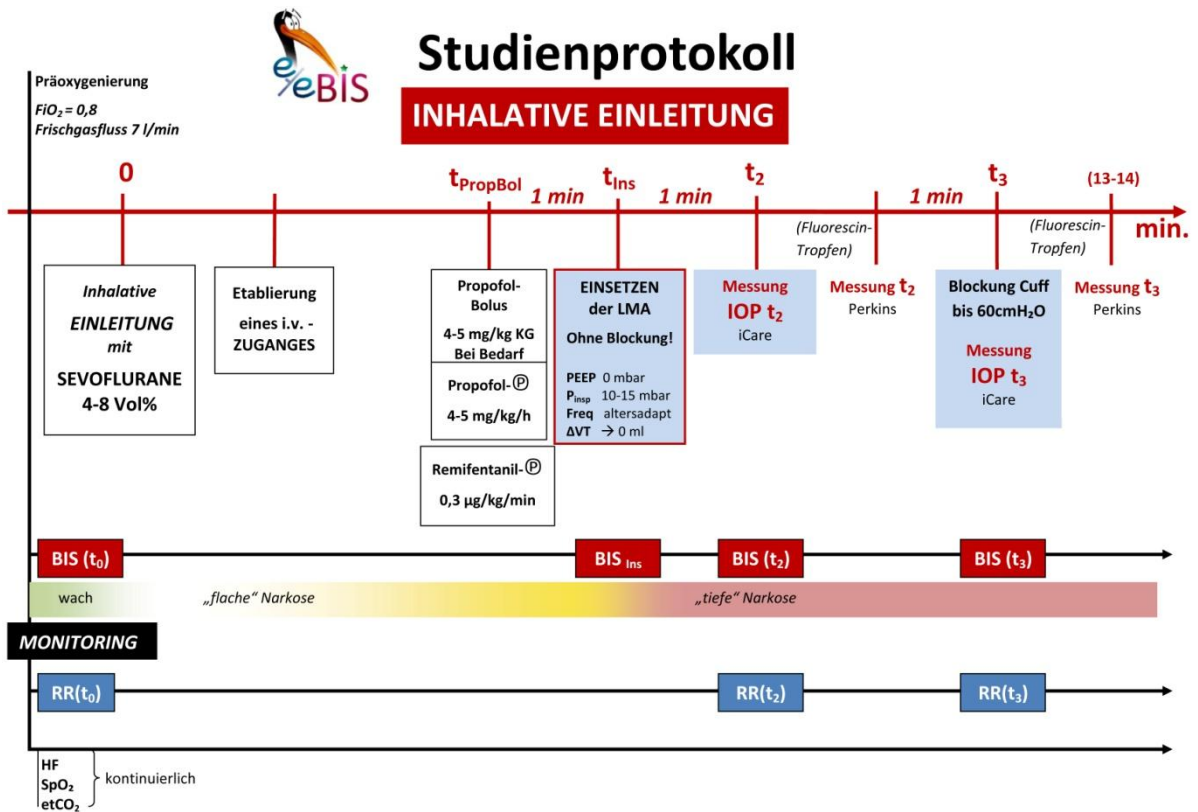


Abbildung 30: EyeBIS-Studienprotokoll Inhalative Einleitung

5 Die EyeBIS-Studie – Prüfplan & Logo

5.1 Studiendesign

Die Studie ist als prospektive, einfach verblindete, monozentrische Beobachtungsstudie angelegt.

5.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt beinhaltet die Korrelation bzw. die Regression von Augeninnendruck und Bispektralindex.

Die sekundären Endpunkte beinhalten:

- den Vergleich von zwei verschiedenen Verfahren zur Messung des Augeninnendrucks (Applanationstonometrie und Rebound-Tonometrie)
- die Höhe des kindlichen Augeninnendrucks unter Allgemeinanästhesie unter Berücksichtigung
 - o des Cuffdrucks der Larynxmaske
 - o des endexpiratorischen CO₂-Partialdrucks
 - o des Blutdrucks und der Herzfrequenz
- die Bestimmung eines Normbereichs des kindlichen Augeninnendrucks
- die Korrelation bzw. Regression zwischen Hornhautdicke und Augeninnendruck

5.3 Statistische Auswertung

5.3.1 Fallzahlplanung

Mit der vorgesehenen Fallzahl von 100 Proband*innen kann bei einmaliger Messung des IOP eines Auges und paralleler Bestimmung des BIS die Nullhypothese „Korrelation = 0“ mit 86,5 % Power zum 5%-Signifikanzniveau abgelehnt werden, wenn die Korrelation tatsächlich 0,3 beträgt. Ist die Korrelation tatsächlich 0,35, so ist die Power sogar 95 %. Die Mehrfachmessungen liefern zusätzliche Information, was zu einem Powergewinn führt. Dabei ist bisher nicht abschätzbar, wie stark die Korrelation zwischen den mehrfachen Messungen ist. Je schwächer die Korrelation, desto größer ist der Powergewinn bzw. desto kleinere Abweichungen der Korrelation von 0 sind noch mit ausreichender Power nachweisbar.

5.3.2 Analysen

- Der Zusammenhang von IOP und BIS wird mit einem gemischten linearen Modell untersucht. Darin ist der Augeninnendruck die Zielgröße, BIS die Einflussgröße. Zufällige Effekte sind Proband*in und Auge (eines/einer Proband*in, Glaukomverdacht ja/nein). Dies kann z.B. in SAS mit PROC MIXED geschehen, der Zusammenhang lässt sich schreiben als

$$y_{ijt} = \beta_0 + \beta_1 x_{ijt} + c_i + d_j + e_{ijt}$$

wobei y_{ijt} der IOP ist, der bei Patient*in i ($i=1, \dots, n$) am Auge j ($j=1, 2$ entspricht rechts und links) bei Messung t ($t=1, 2, 3$) bestimmt wurde, x_{ijt} ist der zugehörige BIS-Wert. Mit c_i wird die (zufällige) Abweichung des/der i -ten Patient*in vom erwarteten Wert $\beta_0 + \beta_1 x_{ijt}$ bezeichnet, mit d_j die (zufällige) Abweichung des j -ten Auges von Patient*in i und mit e_{ijt} der zufällig Fehler. Es wird angenommen, dass c_i, d_j und e_{ijt} normalverteilt sind mit Erwartungswert 0 und Varianzen σ_c^2, σ_d^2 und σ_e^2 .

- Zum Vergleich der beiden Messverfahren, Applanationstonometrie und Rebound-Tonometrie, werden Bland-Altman-Diagramme erstellt.
- Die Abhängigkeit des kindlichen IOP unter Allgemeinanästhesie vom Cuffdruck der Larynxmaske, vom $etCO_2$, vom RR und von der HF wird ebenfalls durch ein gemischtes lineares Modell beschrieben, mit den interessierenden Einflussgrößen als Kovariablen sowie zufälligen Effekten für Proband*in und Auge.
- Für die Kinder ohne Glaukom wird eine Quantilregression durchgeführt, die die oben genannten Einflussfaktoren berücksichtigt. Daraus lassen sich Normbereiche ableiten, in denen z.B. 90 % oder 95 % der Werte gesunder Kinder zu erwarten sind.
- Die Daten der Kinder, die eine Narkoseeinleitung mittels Maske erhielten, werden als Subgruppe separat analysiert.

5.4 Studienpopulation

5.4.1 Rekrutierung der Proband*innen und anästhesiologisches Screening

Die Rekrutierung der Patient*innen mit Glaukom/-verdacht erfolgt über die Sprechstunde des Kinder-Glaukomzentrums. Ein Screening der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt bis spätestens einen Tag vor der geplanten Operation beim anästhesiologischen Aufklärungsgespräch.

5.4.2 Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden wie folgt festgesetzt:

(A) Einschlusskriterien

Kinder, die folgende Kriterien erfüllen, können in diese Studie eingeschlossen werden:

- Indikation für eine Allgemeinanästhesie mit Larynxmaske für einen operativen oder diagnostischen Eingriff in der Klinik für Augenheilkunde
- Alter von 0,5 bis 10 Jahre
- ASA-Klassifikation 1, 2, 3
- vorliegende schriftliche Einwilligungserklärung des/der gesetzlichen Vertreter/s
- das Körpergewicht beträgt 8 kg oder mehr

(B) Ausschlusskriterien

Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in diese Studie eingeschlossen:

- Kontraindikationen zum Einsatz einer Larynxmaske
- bekannte Allergie auf Propofol oder Remifentanyl

(C) Abbruchkriterien

Abbruchkriterien sind ein unerwartet schwieriger Atemweg, nicht behebbare Undichtigkeiten der Larynxmaske, eine sonstige Notwendigkeit der endotrachealen Intubation und interventionsbedürftige Kreislaufinstabilitäten. Die Beschreibung der ausgeschlossenen Kinder erfolgt separat. Für jedes aus der Studie ausgeschlossene Kind wird ein neues Kind in die Studie eingeschlossen.

5.4.3 CRF Baseline

Das Hauptdokument des anästhesiologischen Screenings bildet das Dokument „CRF Baseline“. „CRF“ steht für „Case Report Form“, ein Erhebungsbogen für klinische Studien. Er wurde erstellt, um die Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevante Vorerkrankungen und Medikamente bezüglich der Narkose in einem Dokument zu erheben. An dieser Stelle wird jedem in die Studie eingeschlossenen Kind eine Studien-ID zugeordnet. Ein entsprechender „CRF Baseline“ ist auf der nächsten Seite abgedruckt (s. Abb. 31).

Beim anästhesiologischen Aufklärungsgespräch erfolgt zusätzlich die Aufklärung zur Studienteilnahme durch einen Studienarzt/eine Studienärztin mit Einholen der schriftlichen Einwilligung des gesetzlichen Vertreters. Um die Inhalte der Studie mit möglichem Mehrwert, Risiken und Komplikationen für die Eltern verständlich darzustellen, wurde eine studienbezogene Elterninformation und Einwilligungserklärung mit eigens erstellten Illustrationen entworfen. Zudem wurde für die Aufklärung Minderjähriger ein separater Bogen in adäquater Sprache erstellt. Den Eltern werden eine Elterninformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt. Der Studienarzt bewahrt das unterschriebene Original der Einwilligungserklärung gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls auf.



eyeBIS **CRF BASELINE**

Datum	.	.	20
-------	---	---	----

PATIENTENETIKETT																													
<table border="1"> <tr><td>Name</td><td></td></tr> <tr><td>Geburtsdatum</td><td></td></tr> <tr><td>Klinik-ID</td><td></td></tr> <tr><td>Station</td><td></td></tr> </table>	Name		Geburtsdatum		Klinik-ID		Station		<table border="1"> <tr><td>Studien- ID</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Alter</td><td>Monate</td></tr> <tr><td>Geschlecht</td><td><input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀</td></tr> <tr><td>Gewicht</td><td>kg</td></tr> <tr><td>Körpergröße</td><td>cm</td></tr> <tr><td>OP- Indikation</td><td></td></tr> <tr><td>Geplante OP</td><td></td></tr> <tr><td>OP- Termin</td><td>. . 20</td></tr> <tr><td>krankes Auge</td><td>rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>voroperiert</td><td>rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/></td></tr> </table>	Studien- ID	<input type="text"/>	Alter	Monate	Geschlecht	<input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀	Gewicht	kg	Körpergröße	cm	OP- Indikation		Geplante OP		OP- Termin	. . 20	krankes Auge	rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>	voroperiert	rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>
Name																													
Geburtsdatum																													
Klinik-ID																													
Station																													
Studien- ID	<input type="text"/>																												
Alter	Monate																												
Geschlecht	<input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀																												
Gewicht	kg																												
Körpergröße	cm																												
OP- Indikation																													
Geplante OP																													
OP- Termin	. . 20																												
krankes Auge	rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>																												
voroperiert	rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/>																												

VORUNTERSUCHUNG										
ASA-Klassifikation	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3									
Zahnstatus	<input type="checkbox"/> keine Zähne <input type="checkbox"/> altersentsprechender Zahnstatus <input type="checkbox"/> <i>gesund</i> <input type="checkbox"/> <i>kariös</i> <input type="checkbox"/> Wackelzähne <input type="checkbox"/> Sonstiges:									
Bekannte ophthalmologische Grunderkrankung	<input type="checkbox"/> cong. Glaukom <input type="checkbox"/> Sonstiges:									
Voroperationen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Was</th> <th>Wann</th> <th>Wo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Was	Wann	Wo						
Was	Wann	Wo								
Medikamenten-einnahme	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Präparat</th> <th>Dosis</th> <th>Einnahme</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Präparat	Dosis	Einnahme						
Präparat	Dosis	Einnahme								

EINSCHLUSSKRITERIEN	JA	NEIN
Indikation für eine Allgemeinanästhesie mit Larynxmaske für einen operativen oder diagnostischen Eingriff in der Klinik für Augenheilkunde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alter 0,5 – 10 Jahre zum Zeitpunkt der Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ASA-Klassifikation 1, 2 oder 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegende schriftliche Einwilligungserklärung des gesetzlichen Vertreters	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUSSCHLUSSKRITERIEN	JA	NEIN
Kontraindikation zum Einsatz einer Larynxmaske	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bekannte Allergie gegen Propofol oder Remifentanyl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ in DRUCKBUCHSTABEN

Abbildung 31: CRF Baseline

5.5 Das Logo zur EyeBIS-Studie

Im Sinne eines Corporate Designs wurde ein Logo speziell für die EyeBIS-Studie entworfen. Es findet sich auf allen Dokumenten der Studie. Das Logo beinhaltet die Komposition aus den Worten „eye“ (englisch: *das Auge*) und „BIS“, womit die Hauptfragestellungen der Studie, nämlich der Zusammenhang von IOP und Bispektralindex dargestellt werden. Der Schriftzug wird in den Farben der Universitätsmedizin Mainz gehalten. Phonetisch betrachtet klingt „EyeBIS“ [ˈaɪbɪs] im Englischen wie „Ibis“ [ˈaɪbɪs], einer Unterfamilie der Ibis und Löffler in der Ordnung Pelecaniformes. Es handelt sich um überwiegend in tropischen, subtropischen und gemäßigt-warmen Zonen am Wasser lebende Vögel mit langen, gebogenen Schnäbeln. Ein solcher Ibis steht im Zentrum des Logos. Charakteristisch für das Krankheitsbild des kindlichen Glaukoms hat unser Ibis einen beidseitigen Buphthalmus, was – durch die „schönen großen Augen“ – seinen freundlichen Gesichtsausdruck unterstreicht und ihn zugleich einladend wirken lässt. Als kleines Extra findet sich als „i-Tüpfelchen“ des Schriftzuges von „BIS“ ein kleiner grüner Stern, welcher für den „Grünen Star“ („star“; englisch: *der Stern*) – als Synonym für das Glaukom – stehen soll (s. Abb. 32).



Abbildung 32: Das EyeBIS-Logo

6 Der Datenerhebungsbogen „CRF OP“

Die zentrale Datenerhebung der EyeBIS-Studie findet am Operationstag im Rahmen der Narkoseuntersuchung statt. Der Datenerhebungsbogen „CRF OP“ ist hierfür das elementare papierbasierte Dokument. Er ist als siebenseitiger Bogen in zehn Abschnitten aufgebaut, die im Folgenden erläutert werden.

6.1 Abschnitt „Patientenetikett“ und „Monitoreinstellungen“

Im ersten Abschnitt überprüft die datenerhebende Person im Sinne der Patientensicherheit erneut, ob die Bedingungen zur Studienteilnahme erfüllt sind. Dies geschieht durch Gegenprobe des „CRF Baseline“. Des Weiteren wird die Studien-ID übertragen und ein Patientenetikett zur fehlerfreien Identifikation der Proband*innen aufgeklebt. Die wesentlichen Informationen wie OP-Indikation, durchgeführte Operation und Glaukomverdacht werden hier ebenfalls dokumentiert. Außerdem erfolgt in diesem Abschnitt die Dokumentation der gemessenen CCT und der Grundeinstellungen des Monitorings, welches die GR des BIS und die Messzyklen der NIBP umfassen (s. Abb. 33). Die Dokumentation des BIS umfasst während der gesamten Studie den errechneten BIS, die EMG und die SQI zum jeweiligen Zeitpunkt. Ist die SQI unzureichend oder wird womöglich gar kein BIS-Wert angezeigt, erfolgt eine Optimierung der Elektroden.

eyeBIS **CRF OP**

Datum: . . 20

CRF Baseline ausgefüllt
 Bedingungen zur Studienteilnahme erfüllt

PATIENTENETIKETT	
Name	
Geburtsdatum	
Klinik-ID	
Station	
Studien- ID	○
OP- Indikation	OP
Glaukomverdacht	<input type="checkbox"/> ja (1) <input type="checkbox"/> nein (2)
Hornhautdicke	RA μm / LA μm

MONITOR- EINSTELLUNG

BIS-Glättungsrate 10 sec (1) 15 sec (2) 30 sec (3) unbekannt (4)

RR- Intervall 1min (1) 3min (2) 5min (3) unbekannt (4)

Abbildung 33: CRF OP – Abschnitt 1: „Patientenetikett und Monitoreinstellungen“

6.2 Abschnitt „Narkoseeinleitung“

Bevor das Kind in den Operationssaal gebracht wird, erfolgt gemäß den SOP auf Abruf (beim Abholen auf Station) eine medikamentöse Prämedikation mit Midazolam-Saft in einer Dosierung von 0,5 mg/kgKG bis zu einer Maximaldosis von 10 mg. Dies wird dokumentiert.

Dieser Abschnitt unterteilt sich in

(a) die intravenöse und (b) die inhalative Narkoseeinleitung (s. Abb. 34).

Vorzugsweise erfolgt die intravenöse Narkoseeinleitung, da hierdurch die Messung des IOP in „flacher“ Narkose erfolgen kann (vgl. Kapitel 4.8.2). Diese Messung ist nach inhalativer Narkoseeinleitung nicht möglich (vgl. Kapitel 4.8.3). Der Kopf des Kindes wird in Neutralposition in einem Kopfring, der Körper in flacher Rückenlagerung gelagert. Nach Etablierung des intravenösen Zugangs erfolgt die Narkoseeinleitung mit Propofol. Der Start der Verabreichung eines Propofol-Bolus von 2–4 mg/kgKG ist als Zeitpunkt t_0 definiert. Hier werden die verabreichte Initialdosis sowie mögliche Nachinjektionen dokumentiert. Ziel ist eine erste Messung des IOP bei Spontanatmung (vgl. Kapitel 4.9). Zur Stabilisierung der Sauerstoffsättigung wird über eine nasale Sonde O_2 verabreicht. Die Ausgangswerte von BIS und der in der Studie erhobenen Vitalparameter (HF, RR_{sys} und RR_{dias} , MAD, SpO_2) werden unter Berücksichtigung einer Sauerstoffzufuhr erhoben. Die Dokumentation des BIS umschließt immer den zugehörigen BIS-Wert, der, dem Zeitintervall der GR entsprechend, zehn Sekunden danach gemessen wird (vgl. Kapitel 4.7). Dieser Wert ist durch die rote Beschriftung (+GR) gekennzeichnet. Sofern die Etablierung eines i.v. Zuganges initial nicht möglich ist, erfolgt gemäß SOP der Klinik für Anästhesiologie die Maskeneinleitung mittels Sevofluran (4 Vol.-%, Flow 7 l/min, FiO_2 0,8). Dies entspricht dem Abschnitt (b) inhalative Einleitung.

(a) NARKOSEEINLEITUNG i.v.

Medikamentöse Prämedikation	<input type="checkbox"/> ja (1) <input type="checkbox"/> nein (2)	Dosis <i>Midazolam</i> _____ mg <i>p.o.</i>	Zeitpunkt <i>Applikation</i> : _____ h vor OP- Beginn <input type="checkbox"/> auf Abruf (1)
t₀: START PROPOFOL-BOLUS i.v. (2-4 mg/kg KG)	= _____ mg		
<input type="checkbox"/> Nachinjektion Propofol (3mg/kg KG)	= _____ mg	t _{Nachinjekt1} = _____:_____ min	
	= _____ mg	t _{Nachinjekt2} = _____:_____ min	
BIS (t₀) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t₀ + GR)	EMG [dB] SQI [%]	
HF (t₀) [l/min]	RR (t₀) [mmHg]	/	MAD (t₀)
Sauerstoffsonde nasal (_____ l/min)	<input type="checkbox"/> ja (1) <input type="checkbox"/> nein (2)		SpO₂ (t₀) _____ %

(b) NARKOSEEINLEITUNG inhalativ (*)

Medikamentöse Prämedikation	<input type="checkbox"/> ja (1) <input type="checkbox"/> nein (2)	Dosis <i>Midazolam</i> _____ mg <i>p.o.</i>	Zeitpunkt <i>Applikation</i> : _____ h vor OP- Beginn <input type="checkbox"/> auf Abruf (1)
SEVOFLURANE (Maske) 4-8 Vol%	_____ Vol%		
BIS (t₀) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t₀ + GR)	EMG [dB] SQI [%]	
HF (t₀) [l/min]	RR (t₀) [mmHg]	/	MAD (t₀)
SpO₂ (t₀) _____ %			

(*) falls (b) **inhalativ** eingeleitet wurde, bitte im Protokoll mit **PERFUSOR- START** fortfahren

Abbildung 34: CRF OP – Abschnitt 2: „Narkoseeinleitung“

6.3 Abschnitt „Messzeitpunkt t₁: flache Narkose“

Nach Messung der CCT findet die erste Messung des IOP zum Messzeitpunkt t₁ in „flacher Narkose“ direkt nach Verabreichung des Propofol-Bolus statt. Angestrebt ist eine Messung des IOP, der am ehesten dem Wert im Wachzustand entspricht, um eine mögliche Korrelation zu berechnen. Hierfür wurde für diesen Zeitpunkt ein BIS-Wert >50 definiert (vgl. Kapitel 4.7). Findet eine inhalative Narkoseeinleitung statt, wird dieser Abschnitt übersprungen. In diesem Abschnitt werden zunächst die Mittelwerte des IOP der Messung des Icare-Tonometers mit den entsprechenden BIS-Werten und Vitalparametern für jedes Auge dokumentiert (s. Abb. 35). Begonnen wird stets mit dem rechten Auge. Dies entspricht der linken Spalte. Nach der Messung des IOP mit dem Icare-Tonometer erfolgt die Messung mittels Perkins-Tonometer in beiden Augen mit den zugehörigen BIS-Werten und Vitalparametern in gleicher Weise. Sollte eine Messung kein eindeutiges Ergebnis zeigen, besteht die Möglichkeit, aus zwei Messungen einen Mittelwert zu bilden.

Studien-ID

MESSUNG t₁ „flache Narkose“: nach Propofol-Bolus ← ohne LMA					
iCare			PERKINS		
t _{1 ic re} [min]	:		t _{1 P re} [min]	:	
HF (t _{1 ic re}) [1/min]			HF (t _{1 P re}) [1/min]		
SpO ₂ (t _{1 ic re}) [%]			SpO ₂ (t _{1 P re}) [%]		
RR (t _{1 ic re}) [mmHg]	/	MAD (t _{1 ic re})	RR (t _{1 P re}) [mmHg]	/	MAD (t _{1 P re})
etCO ₂ (t _{1 ic}) [mmHg]			etCO ₂ (t _{1 P}) [mmHg]		
IOP t _{1 ic re} [mmHg]			IOP t _{1 P re} [mmHg]		
(1) (2) (3) (4) (5) ∅	BIS (t_{1 ic re}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t_{1 ic re} + GR) EMG [dB] SQI [%]	(1) (2) (3) (4) (5) ∅	BIS (t_{1 P re}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t_{1 P re} + GR) EMG [dB] SQI [%]
t _{1 ic li} [min]	:		t _{1 P li} [min]	:	
HF (t _{1 ic li}) [1/min]			HF (t _{1 P li}) [1/min]		
SpO ₂ (t _{1 ic li}) [%]			SpO ₂ (t _{1 P li}) [%]		
RR (t _{1 ic li}) [mmHg]	/	MAD (t _{1 ic li})	RR (t _{1 P li}) [mmHg]	/	MAD (t _{1 P li})
etCO ₂ (t _{1 ic}) [mmHg]			etCO ₂ (t _{1 P}) [mmHg]		
IOP t _{1 ic li} [mmHg]			IOP t _{1 P li} [mmHg]		
(1) (2) (3) (4) (5) ∅	BIS (t_{1 ic li}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t_{1 ic li} + GR) EMG [dB] SQI [%]	(1) (2) (3) (4) (5) ∅	BIS (t_{1 P li}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t_{1 P li} + GR) EMG [dB] SQI [%]

Abbildung 35: CRF OP – Abschnitt 3: „Messzeitpunkt t₁: flache Narkose“

6.5 Abschnitt „Atemwegssicherung“

Das Einsetzen der Larynxmaske zum Zeitpunkt t_{Ins} erfolgt eine Minute nach Start der Perfusoren. Dieser Zeitpunkt ist als $t_{Perf} + 1$ festgelegt und als solcher in blauem Schriftzug im Feld vermerkt (s. Abb. 37). Dieser Zeitpunkt ist wiederum für den Zeitpunkt der nächsten Messung relevant, weshalb auch dieser gelb hervorgehoben ist. Auch zu diesem Zeitpunkt werden die BIS-Werte und jeweiligen Vitalparameter dokumentiert. Zudem wird die verwendete Größe der Larynxmaske und die initiale Dichtigkeit bzw. Leckage erfasst. Die Larynxmaske wird ungeblockt mit vollständig entleertem Cuff eingesetzt. Die Dokumentation möglicher Komplikationen beim Einsetzen der Larynxmaske erfolgt ebenfalls in diesem Abschnitt. Diesbezüglich sind die acht häufigsten als Kontrollkästchen aufgeführt, wobei auch weitere Komplikationen als Freitext notiert werden können.

INSERTION LARYNXMASKE						
$t_{Ins} =$	<input type="text"/> : <input type="text"/> min	$t_{Perf} + 1$	BIS (Ins)	EMG [dB] SQI [%]	BIS (Ins + GR)	EMG [dB] SQI [%]
HF (Ins) [1/min]	SpO₂ (Ins) [%]	RR (Ins) [mmHg]	/		MAD (Ins)	
Größe	# <input type="text"/>					
LMA primär dicht?	<input type="checkbox"/> ja (1)	→ $\Delta VT_{Ins} = 0$ ml				
	<input type="checkbox"/> nein (2)	→ $\Delta VT_{Ins} =$ <input type="text"/> ml				

KOMPLIKATIONEN beim Einsetzen der LMA	
<input type="checkbox"/>	Keine (1)
<input type="checkbox"/>	mehrere Versuche erforderlich (2) Anzahl <input type="text"/> bis erfolgreiche Platzierung
<input type="checkbox"/>	Dislokation der LMA (3)
<input type="checkbox"/>	Wechsel auf andere Größe (4) # <input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Husten (5)
<input type="checkbox"/>	Pressen (6)
<input type="checkbox"/>	Erbrechen (7)
<input type="checkbox"/>	SpO ₂ $\Delta > 2\%$ der Ausgangssättigung (8)
<input type="checkbox"/>	Laryngo-/ Bronchospasmus (9)
<input type="checkbox"/>	Sonstige (10):

Abbildung 37: CRF OP – Abschnitt 5: „Atemwegssicherung“

6.6 Abschnitt „Messzeitpunkt t₂: tiefe Narkose ohne Cuff-Blockung“

Der Messzeitpunkt t₂ ist definiert als Zeitpunkt einer „tiefen Narkose“ ohne Blockung des Cuffs der Larynxmaske. Die „tiefe“ Narkose zeichnet sich durch das Fehlen der Schutzreflexe und einen BIS-Wert <50 aus. Um eine ausreichende Narkosetiefe sicherzustellen und mögliche Veränderungen des IOP durch Reaktionen auf das Einsetzen der Larynxmaske auszuschließen, erfolgt die Messung t₂ zum Zeitpunkt t_{ins} + 1 erst eine Minute nach dem Einsetzen der Larynxmaske. Dies ist so festgelegt und ebenfalls in blauem Schriftzug vermerkt (s. Abb. 38). Im Weiteren erfolgen die Messungen des IOP zum Zeitpunkt t₂ analog zu denen des Zeitpunkts t₁. Jedoch wird nach erfolgter Atemwegssicherung von nun an zusätzlich der etCO₂ zum jeweiligen Zeitpunkt dokumentiert. Hierdurch können Auswirkungen des CO₂-Partialdruck auf den IOP ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 4.10). Der Messzeitpunkt t_{2 P re} ist wiederum relevant für den nächsten Messzeitpunkt, weshalb dieser gelb hervorgehoben ist.

MESSUNG t₂ „tiefe Narkose“: ohne Blockung des Cuffs! 1min Warten!						
iCare			PERKINS			
t _{2 ic re} [min]	:	t _{INS} +1	t _{2 P re} [min]	:		
HF (t _{2 ic re}) [1/min]			HF (t _{2 P re}) [1/min]			
SpO ₂ (t _{2 ic re}) [%]			SpO ₂ (t _{2 P re}) [%]			
RR (t _{2 ic re}) [mmHg]	/	MAD (t _{2 ic re})	RR (t _{2 P re}) [mmHg]	/	MAD (t _{2 P re})	
etCO ₂ (t _{2 ic re}) [mmHg]			etCO ₂ (t _{2 P re}) [mmHg]			
IOP t _{2 ic re} [mmHg]			IOP t _{2 P re} [mmHg]			
(1) (3) (5) ∅	(2) (4)	BIS (t _{2 ic re}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t _{2 ic re} + GR) EMG [dB] SQI [%]	(1) (2) ∅	BIS (t _{2 P re}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t _{2 P re} + GR) EMG [dB] SQI [%]
t _{2 ic li} [min]	:		t _{2 P li} [min]	:		
HF (t _{2 ic li}) [1/min]			HF (t _{2 P li}) [1/min]			
SpO ₂ (t _{2 ic li}) [%]			SpO ₂ (t _{2 P li}) [%]			
RR (t _{2 ic li}) [mmHg]	/	MAD (t _{2 ic li})	RR (t _{2 P li}) [mmHg]	/	MAD (t _{2 P li})	
etCO ₂ (t _{2 ic li}) [mmHg]			etCO ₂ (t _{2 P li}) [mmHg]			
IOP t _{2 ic li} [mmHg]			IOP t _{2 P li} [mmHg]			
(1) (3) (5) ∅	(2) (4)	BIS (t _{2 ic li}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t _{2 ic li} + GR) EMG [dB] SQI [%]	(1) (2) ∅	BIS (t _{2 P li}) EMG [dB] SQI [%]	BIS (t _{2 P li} + GR) EMG [dB] SQI [%]

Abbildung 38: CRF OP – Abschnitt 6: „Messzeitpunkt t₂: tiefe Narkose ohne Cuff-Blockung“

6.7 Abschnitt „Messzeitpunkt t_3 : tiefe Narkose mit Cuff-Blockung“

Der Messzeitpunkt t_3 ist definiert als Zeitpunkt einer „tiefen Narkose“ mit Blockung des Cuffs. Mit diesem Messzeitpunkt wird der Einfluss des Cuffs auf den IOP untersucht (vgl. Kapitel 4.9.1). Die Messung des IOP zum Zeitpunkt t_3 erfolgt unmittelbar nach der Blockung des Cuffs. Es ist festgelegt, dass die Blockung mit 60 cmH₂O erfolgen soll. Sollte aus klinischen Gründen davon abgewichen werden müssen, muss dies für die Analyse dokumentiert werden (s. Abb. 39). Zu diesem Zeitpunkt t_{Block} wird neben dem BIS-Wert und den Vitalparametern eine mögliche Leckage oder das Verschwinden derselben nach Blockung erhoben. Um ein ausreichendes Zeitintervall zwischen den Messungen des IOP zu gewähren, ist die Blockung des Cuffs zum Zeitpunkt t_{Block} als $t_2 \text{ Pre} + 1$ festgelegt und dies in blauem Schriftzug vermerkt. Im Weiteren erfolgen die Messungen des IOP zum Zeitpunkt t_3 analog zu denen des Zeitpunkts t_2 .

MESSUNG t_3 „tiefe Narkose“: Blockung Cuff!

$t_{2\text{Pre}} + 1$

30 cmH₂O
 60 cmH₂O
 ___ cmH₂O

$t_{\text{Block}} = \text{___}:\text{___} \text{ min}$
 $\Delta\text{VT}_{\text{Block}} = \text{___} \text{ ml}$

HF (Block) [1/min]	SpO₂ (Block) [%]	RR (Block) [mmHg]	MAD (Block)
BIS (Block)	EMG [dB] SQI [%]	BIS (Block + GR)	EMG [dB] SQI [%]

iCare		PERKINS	
$t_{3\text{ic re}}$ [min]	:	$t_{3\text{pre}}$ [min]	:
HF ($t_{3\text{ic re}}$) [1/min]		HF ($t_{3\text{pre}}$) [1/min]	
SpO₂ ($t_{3\text{ic re}}$) [%]		SpO₂ ($t_{3\text{pre}}$) [%]	
RR ($t_{3\text{ic re}}$) [mmHg]	/	MAD ($t_{3\text{ic re}}$)	/
etCO₂ ($t_{3\text{ic re}}$) [mmHg]		etCO₂ ($t_{3\text{pre}}$) [mmHg]	
IOP $t_{3\text{ic re}}$ [mmHg]		IOP $t_{3\text{pre}}$ [mmHg]	
(1) (2) (3) (4) (5) ∅	BIS ($t_{3\text{ic re}}$) EMG [dB] SQI [%]	BIS ($t_{3\text{ic re}} + \text{GR}$) EMG [dB] SQI [%]	(1) (2) ∅
			BIS ($t_{3\text{pre}}$) EMG [dB] SQI [%]
			BIS ($t_{3\text{pre}} + \text{GR}$) EMG [dB] SQI [%]
$t_{3\text{ic li}}$ [min]	:	$t_{3\text{pre li}}$ [min]	:
HF ($t_{3\text{ic li}}$) [1/min]		HF ($t_{3\text{pre li}}$) [1/min]	
SpO₂ ($t_{3\text{ic li}}$) [%]		SpO₂ ($t_{3\text{pre li}}$) [%]	
RR ($t_{3\text{ic li}}$) [mmHg]	/	MAD ($t_{3\text{ic li}}$)	/
etCO₂ ($t_{3\text{ic li}}$) [mmHg]		etCO₂ ($t_{3\text{pre li}}$) [mmHg]	
IOP $t_{3\text{ic li}}$ [mmHg]		IOP $t_{3\text{pre li}}$ [mmHg]	
(1) (2) (3) (4) (5) ∅	BIS ($t_{3\text{ic li}}$) EMG [dB] SQI [%]	BIS ($t_{3\text{ic li}} + \text{GR}$) EMG [dB] SQI [%]	(1) (2) ∅
			BIS ($t_{3\text{pre li}}$) EMG [dB] SQI [%]
			BIS ($t_{3\text{pre li}} + \text{GR}$) EMG [dB] SQI [%]

Abbildung 39: CRF OP – Abschnitt 7: „Messzeitpunkt t_3 : tiefe Narkose mit Cuff-Blockung“

6.8 Abschnitt „Einstellungen der Beatmung“

Die Einstellungen des Beatmungsgeräts werden einmalig nach den Messungen des IOP dokumentiert (s. Abb. 40). Definiert ist ein PEEP von 0 mbar, ein P_{insp} von 10 bis 15 mbar und eine altersadaptierte AF, um beatmungsbedingte Auswirkungen auf den IOP auszuschließen (vgl. Kapitel 4.4, 4.10).

Studien-ID

Dokumentation
BEATMUNGS- MONITORING

$t_{BM} = \underline{\quad} : \underline{\quad} \text{ min}$

	insp	exp					
O ₂						etCO ₂	
N ₂ O						MV	
Sev						PEAK	
MAC						PLAT	
						PEEP	
			$V_{T\text{ insp}}$	$\Delta VT [ml]$	C_{PAT}		
			VT				
O ₂ [%]	Luft [l]	N ₂ O	P_{insp} [mbar]	Freq [1/min]	T_{insp} [sec]	ΔP_{PS} [mbar]	PEEP [mbar]
			<input type="checkbox"/> Max Spont	<input type="checkbox"/> Vol Mode		<input type="checkbox"/> Press Mode	<input type="checkbox"/> Press Supp

Abbildung 40: CRF OP – Abschnitt 8: „Einstellungen der Beatmung“

6.9 Abschnitt „Kommentar und Beteiligte“

In diesem Abschnitt kann die datenerhebende Person mögliche Kommentare zur Untersuchung und weiteren Auswertung dokumentieren (s. Abb. 41). Sollte es zu einem Abbruch der Untersuchung kommen, wird dies und die Gründe hierfür hier dokumentiert. Außerdem werden alle beteiligten Personen der Datenerhebung, der Narkose und der Messungen des IOP und der CCT dokumentiert.

KOMMENTAR			
Datenerhebung	<input type="checkbox"/> Konrad Maucher (1)	<input type="checkbox"/> (2)	
	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (4) _____	
Anästhesie	<input type="checkbox"/> Dr. med. Nina Pirlich (1)	<input type="checkbox"/> (2)	
	<input type="checkbox"/> (3) _____	<input type="checkbox"/> (4)	
Messung/ Operateur	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	
	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> _____ (4)	

Abbildung 41: CRF OP – Abschnitt 9: „Kommentar und Beteiligte“

6.10 Abschnitt „Anhang: Schnellübersicht Ergebnisse“

Der Anhang des „CRF OP“ dient der datenerhebenden Person als schnelle und direkt verfügbare grafische Übersicht zu den jeweiligen Messungen. In der Abszissenachse sind die Messzeitpunkte t_1 , t_2 und t_3 aufgeführt. In der Ordinatenachse der BIS-Wert und der IOP (s. Abb. 42). Die Legende zeigt, dass der BIS-Wert mit einem „X“, die Werte der Perkins-Messungen mit einem „o“ und die Werte der Icare-Messungen mit einem „Δ“ eingetragen werden. Diese Übersicht dient lediglich zur Veranschaulichung der Ergebnisse der jeweiligen Messreihe und ist für die Auswertung ohne Relevanz.

**Anhang:
Schnellübersicht ERGEBNISSE**

rechtes Auge	linkes Auge
<input type="checkbox"/> krank	<input type="checkbox"/> krank

IOP [mmHg]
/
BIS

IOP [mmHg]
/
BIS

X BIS

o Perkins

Δ iCare

Abbildung 42: CRF OP – Abschnitt 10: „Anhang: Schnellübersicht Ergebnisse“

7 Ausblick: Ergänzende Überlegungen und Limitationen der EyeBIS-Studie

7.1 Ergänzende Überlegungen zur EyeBIS-Studie

Mit der EyeBIS-Studie soll evaluiert werden, ob anhand eines standardisierten Protokolls verlässliche und reproduzierbare Messwerte des IOP generiert werden können. In der Entwicklung des Narkoseprotokolls wurden bekannte Einflussfaktoren des IOP berücksichtigt. Dies wurde in den bisherigen Kapiteln dargestellt. Die Korrelation bzw. Regression zwischen IOP und BIS ist der primäre Endpunkt der EyeBIS-Studie. Da es sich um ein äußerst exklusives Patientengut handelt, sollen jedoch mehrere Fragestellungen gleichzeitig untersucht werden. Deshalb folgen in diesem Kapitel weitere Gedanken zur EyeBIS-Studie.

Die Messungen des IOP erfolgen bei 100 Kindern mit Glukom/-verdacht und 20 augengesunden Kindern zu den drei Messzeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 an beiden Augen. Anhand dieser Messzeitpunkte erfolgt die Datenerhebung für verschiedene Fragestellungen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die gesamten Messungen der Studie:

Tabelle 4: Übersicht Messungen EyeBIS-Studie

Fragestellung	Messzeitpunkte	Anzahl der Messungen		
		gesamt	Glukom/-verdacht	augengesund
Korrelation/ Regression zwischen IOP und BIS	3	gesamt	1.440	240
		Icare	720	120
		Perkins	720	120
Vergleich der Methoden Icare und Perkins	3			
Zusammenhang von RR, HF und IOP	3			
Einfluss der CCT auf den IOP	3			
Einfluss des etCO ₂ auf den IOP	2	gesamt	960	160
		Icare	480	80
		Perkins	480	80
Einfluss des Cuffs der Larynxmaske auf den IOP	2			
Normalverteilung des kindlichen IOP	1	gesamt	480	80
		Icare	240	40
		Perkins	240	40

Der Einsatz des BIS-Monitorings erfolgt in der EyeBIS-Studie sehr umfassend. Grundsätzlich ist es eine Stärke der Studie, dass die IOP-untersuchende Person hinsichtlich des BIS und der Vitalparameter verblindet ist. Dadurch kann ein untersucherabhängiger Bias ausgeschlossen werden. Neben der Dokumentation der BIS-Werte zu den Messzeitpunkten der IOP-Messungen schließt das Protokoll zur Qualitätssicherung der Messungen einen Ausgangswert BIS (t_0) und die Werte BIS(Perf), BIS(Ins) und BIS(Block) ein. Diese Werte sind interessant, da bei t_0 die Narkoseeinleitung stattfindet, die bei t_{Perf} vertieft wird. Bei nicht ausreichender Narkosetiefe können das Einsetzen der Larynxmaske bei t_{Ins} , sowie die Blockung der Larynxmaske bei t_{Block} ein Arousal hervorrufen. Durch die Dokumentation der BIS-Werte zu diesen Zeitpunkten kann dies ausgeschlossen bzw. bemerkt werden.

Die EyeBIS-Studie ist nach unserem Kenntnisstand die erste Studie, die die BIS-Werte unter Berücksichtigung der GR erhebt. Mit der Erhebung der GR können mögliche Bias durch eine Verzögerung der BIS-Werte bei sich kurzfristig ändernden klinischen Zuständen beleuchtet werden. Dies stellt somit ein Alleinstellungsmerkmal und eine weitere Stärke der EyeBIS-Studie dar. Ebenso können hiermit separate Analysen zu BIS, der GR, Vitalparametern und klinischen Endpunkten wie beim Einsetzen und der Blockung einer Larynxmaske stattfinden. Weitere Qualitätsmarker der Studie sind die stetige Dokumentation von EMG und SQI zu jeder BIS-Messung sowie die Anwendung des BISTM Pediatric Sensors im pädiatrischen Bereich. Außerdem kann mit insgesamt 120 standardisierten Untersuchungen an Kindern im Alter von sechs Monaten bis zehn Jahren ein bedeutender Beitrag zur Akquise neuer Daten hinsichtlich der Untersuchungen des BIS im Kontext der Narkose bei Kindern geleistet werden.

Die Untersuchung von insgesamt 120 Kindern und jeweils 720 Messungen mit dem Perkins- und Icare-Tonometer entspricht nach unserer Recherche der größten Vergleichsstudie unter standardisierten Bedingungen dieser Art, insbesondere im Bereich des kindlichen Glaukoms. Die Messungen können in dieser Vergleichsanalyse unabhängig von der Narkosetiefe betrachtet werden. Die Untersuchung der Rebound-Tonometrie ist für das kindliche Glaukom essenziell, da sie untersucherunabhängig ist und oft eine Messung ohne Narkose, möglicherweise sogar im häuslichen Umfeld erlaubt. Dies ist für die Verlaufskontrolle äußerst vorteilhaft.

Außerdem gibt es nach unserer Kenntnis bis dato keine expliziten Studien zum Zusammenhang des Cuffdrucks und dem IOP. Hinsichtlich der Untersuchungen des Cuffs sei noch ein weiterer Gedanke genannt: Die primäre Dichtigkeit der Larynxmaske kann ohne Blockung des Cuffs unter Berücksichtigung der verwendeten Maskengröße, der Körpergröße und des Körpergewichts (die auf dem „CRF Baseline“ dokumentiert sind) unabhängig von der Thematik des IOP untersucht werden. Ebenso können mögliche Komplikationen beim Einsetzen der Larynxmaske, von denen die acht wichtigsten im Protokoll aufgeführt sind, in Zusammenhang gesetzt werden. Alles in allem findet sich innerhalb der EyeBIS-Studie aufgrund der ausführlichen Datenerhebung also eine zusätzliche „Kinder-Atemwegs-Studie“, die 120 Kinder im Alter von sechs Monaten bis zehn Jahren einschließt.

Die EyeBIS-Studie kann bezüglich des Zusammenhangs zwischen IOP und CCT im Kindesalter eine fundiert erhobene, exklusive Datenmenge zur Analyse liefern, da sich besonders im Kontext des kindlichen Glaukoms Veränderungen der CCT finden, die Prävalenz dieser Erkrankungen insgesamt aber niedrig ist. Hierzu kann eine Analyse unter Berücksichtigung der Applanations- oder Rebound-Methode erfolgen.

7.2 Limitationen der EyeBIS-Studie

Die Untersuchung mehrerer Fragestellungen im Rahmen einer Studie bringt manche Limitationen mit sich. Grundsätzlich ist ein Mehrfach-Einschluss eines Kindes in die Studie nicht ausgeschlossen. Sollte ein Kind in einer Verlaufskontrolle ein wiederholtes Mal nach dem Protokoll der EyeBIS-Studie untersucht werden, nehmen individuelle Faktoren wie die CCT wiederholt Einfluss. Der Mehrfach-Einschluss ist dennoch möglich, da er für die Hauptfragestellung (den Zusammenhang zwischen Narkosetiefe und IOP) nicht schwerwiegend sein sollte. Es muss allerdings dann darauf geachtet werden, wenn Kinder, bei denen eine veränderte Ableitung des BIS aufgrund eines jungen Alters oder einer Hirnfehlbildung vermutet wird, mehrfach eingeschlossen werden. Diese Ergebnisse müssen mit Vorsicht betrachtet und ggf. in Subgruppen gesondert analysiert werden. Nach unserer Kenntnis gibt es speziell bei Kindern keine bessere Methode zur Untersuchung der Narkosetiefe als das BIS-Monitoring.

Limitation der Studie ist, dass beide Messungen des IOP (Perkins- und Icare-Tonometrie) und die Messung der CCT durch eine Person durchgeführt werden und somit keine Verblindung bzgl. der Methoden und des Zusammenhangs zur CCT vorliegt. Die Perkins-Tonometrie muss geübt werden, damit sie korrekt angewendet werden kann. Es wird aber dokumentiert, wer die Untersuchung durchgeführt hat und es ist gewährleistet, dass diese Person im Besitz des Facharztes für Augenheilkunde ist. Sollten sich jedoch in den Ergebnissen Ausreißer zeigen, die auf eine bestimmte messende Person zurückzuführen sind, kann dies so nachvollzogen werden. Im klinischen Alltag ist es leider nicht umsetzbar, dass zwei Personen mit dieser Qualifikation für die Messungen zur Verfügung stehen, sodass unabhängige Messungen durchgeführt werden könnten.

Bezüglich der Betrachtung des Einflusses des Cuffs auf den IOP könnte die Messung des IOP unmittelbar nach Blockung des Cuffs eine mögliche Limitation darstellen. Unter Umständen sollte ein gewisses Zeitintervall für eine Reaktion des IOP abgewartet werden – Holden et al. beschreiben beispielsweise einen Peak des IOP 20 Sekunden nach Einsetzen der Larynxmaske (157). Dieses Zeitintervall könnte möglicherweise für eine sympathoadrenerge Reaktion oder eine venöse Stauung mit Einfluss auf den IOP notwendig sein. Diese Frage kann Inhalt weiterer Studien sein. Optimal wäre auch eine Verblindung der Untersuchenden des IOP bzgl. des Cuffdrucks, um einen untersucherabhängigen Bias auszuschließen. Hierzu müsste man randomisiert zwei Patient*innengruppen bilden. In der ersten Gruppe würde für die erste Messung des IOP eine primäre Blockung des Cuffs direkt nach Einsetzen der Larynxmaske und ein Entlüften des Cuffs für die zweite Messung erfolgen. In der zweiten Gruppe erfolgte dies dementsprechend umgekehrt. Die Untersuchenden des IOP wären bzgl. der Reihenfolge verblindet. Dieser Gedanke kann Modell für weitere Studien sein.

Die NIBP, welche einem minimalen Zeitintervall von einer Minute unterliegt, limitiert die direkte Untersuchung von RR und IOP. Aufgrund des notwendigen Zeitintervalls von einer Minute können die Werte von RR und IOP bzw. BIS nicht exakt punktgleich in Zusammenhang gebracht werden. Das wäre vor allem dann interessant, wenn eine Stressreaktion anhand RR, BIS und IOP betrachtet/korreliert werden soll. Eine punktgenaue RR-Bestimmung ist lediglich mit einer invasiven Blutdruckmessung möglich, die jedoch in diesem Kontext keinem Nutzen-Risiko-Verhältnis gerecht wird. Klinisch ist es unwahrscheinlich, dass sich eine Änderung des IOP in weniger als einer Minute ergibt. Und außerdem steht in der EyeBIS-Studie die HF als schnell reagibler Kreislauf-Parameter dauerhaft zur Verfügung.

Zur Untersuchung einer Normalverteilung des IOP im Kindesalter schließt die EyeBIS-Studie in der Kontrollgruppe lediglich 20 augengesunde Kinder ein. Die IOP-Messungen der 100 anderen Kinder muss hinsichtlich einer Normalverteilung gesondert betrachtet werden, da in diesen Fällen ein Glaukom/-verdacht besteht, der grundsätzlich mit einer Veränderung des

IOP einhergeht. Außerdem erfolgen alle Messungen im Rahmen einer Narkoseuntersuchung.

8 Fazit

Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Etablierung eines Studienprotokolls für die Narkoseuntersuchung von Kindern mit Glaukom/-verdacht. Die exakte Messung des IOP ist für die Diagnose und Therapie des kindlichen Glaukoms entscheidend. Die grundsätzliche Schwierigkeit besteht jedoch darin, dass die Untersuchung des IOP bei Kindern meist nur in Narkose erfolgen kann. Deshalb richtet sich im Studienprotokoll der EyeBIS-Studie der Fokus auf die Untersuchung einer Korrelation bzw. Regression zwischen IOP und Narkosetiefe anhand des BIS. Dies ist nach unserer Kenntnis die erste Studie bei Kindern mit Glaukom/-verdacht mit diesem Ansatz. Sollte sich dieser Zusammenhang von IOP und Narkosetiefe bestätigen, könnte anhand des standardisierten Studienprotokolls mit verlässlichen und reproduzierbaren Werten der kindliche IOP im Wachzustand aus den in Narkose gemessenen Werten als Annäherung berechnet werden. Die Narkose geht jedoch mit mannigfachen Einflussfaktoren auf den IOP einher, die berücksichtigt werden müssen. Deshalb ist die Untersuchung des Einflusses der Narkose auf den IOP äußerst komplex. Etablierte und sichere Narkoseregime wurden, unter Beachtung verschiedenster bekannter Einflussfaktoren, für das EyeBIS-Studienprotokoll modifiziert. Das Protokoll umfasst einen wissenschaftlich fundierten, standardisierten Untersuchungsablauf mit Messungen der beiden Variablen zu verschiedenen Zeitpunkten und Narkosetiefen.

Kinder mit Glaukom/-verdacht sind eine äußerst exklusive Patientenkohorte. Jedes Wissen um den Themenkomplex der Untersuchung des IOP kommt ihnen zugute. Dies rechtfertigt die komplexe Betrachtung mehrerer Fragestellungen im Rahmen einer einzelnen Studie. Die Untersuchung weiterer Fragestellungen erfolgt im umfangreichen Studienprotokoll der EyeBIS-Studie nicht minder wissenschaftlich begründet.

Die Hauptfragestellung der Studie ist, wie oben bereits beschrieben, die mögliche Korrelation zwischen IOP und BIS. Die Validität des BIS in der Kinderanästhesie wird aufgrund der nicht abgeschlossenen Hirnentwicklung durchaus kritisch diskutiert, weshalb hierzu dringend weitere Studien benötigt werden. Im Rahmen der EyeBIS-Studie erfolgt eine umfangreiche Dokumentation des BIS nach standardisierten Bedingungen. Die BIS-Werte und Vitalparameter werden zu wichtigen Eckpunkten der Narkose erhoben. Diese Daten können zusätzlich unabhängig vom IOP ausgewertet werden. Die Vitalparameter sind indirekte Parameter für die Narkosetiefe. Durch die mögliche Korrelation zwischen den BIS-Werten und den Vitalparametern kann die Aussagekraft des BIS im Rahmen der Narkose von 120 Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und zehn Jahren anhand der EyeBIS-Daten weiter untersucht werden.

Des Weiteren erfolgt der Vergleich der beiden relevantesten Messmethoden des IOP (Perkins- und Rebound-Tonometrie). Die EyeBIS-Studie ist nach unserer Kenntnis die größte Vergleichsstudie unter standardisierten Bedingungen dieser Art, insbesondere im Bereich des kindlichen Glaukoms. Die Icare-Reboundtonometrie hat im klinischen Alltag große Vorzüge. Sie ist schmerzfrei, untersucher- und lageunabhängig und kann bei älteren Kindern oft ohne Narkose angewendet werden. Dies ist insbesondere für Verlaufsuntersuchungen beim kindlichen Glaukom relevant, weshalb hier dringend weitere Daten bezüglich des Vergleichs zum Goldstandard, der Perkins-Appplanationstonometrie, gebraucht werden. Auch hierzu liefert die EyeBIS-Studie fundierte Daten.

Die Vitalparameter, die etCO_2 und die CCT stellen entscheidende Einflussfaktoren auf den IOP dar. Insbesondere ist die CCT beim kindlichen Glaukom oft erhöht, weshalb diese Untersuchung in diesem Patientenkollektiv eine besondere Wichtigkeit hat. Diese Einflussfaktoren werden, um die Aussagekraft der gemessenen IOP-Werte zu stützen, ebenfalls umfangreich und standardisiert erhoben. Dies sichert die Qualität der Messergebnisse. Daneben kann auch der jeweilige Einfluss auf den IOP separat analysiert werden. Zudem lassen sich die beiden Messverfahren des IOP unabhängig voneinander in Zusammenhang mit diesen Parametern betrachten.

Zur Sicherung des Atemwegs im Zuge der Narkoseuntersuchung ist die Larynxmaske das Mittel der Wahl. Das Einsetzen einer Larynxmaske provoziert eine geringere Stressreaktion als die Intubation, was den IOP im Vergleich zur Intubation weniger beeinflusst. Da jedoch auch die Verwendung einer Larynxmaske Einfluss auf den IOP hat, wird dieser in der EyeBIS-Studie in einem überlegten, wissenschaftlich begründeten und standardisierten Studienprotokoll untersucht. Betrachtet werden hierbei der Einfluss des Einsetzens der Larynxmaske und des Cuffdrucks. Dazu findet eine Messung des IOP ohne Atemwegssicherung und weitere zwei Messungen unter Berücksichtigung des Cuffdrucks der Larynxmaske statt. Auch mit diesen Betrachtungen beweist das EyeBIS-Studienprotokoll nach unserer Kenntnis eine Einmaligkeit.

Eine Limitation der Studie ist möglicherweise das monozentrische Studiendesign. Es ist wünschenswert, dass an weiteren Zentren Untersuchungen des IOP nach diesem standardisierten Studienprotokoll erfolgen und ein Austausch über die Erfahrungen stattfindet. Denn damit könnte das EyeBIS-Studienprotokoll ein Fundament für die Standardisierung der Narkoseuntersuchung bei Kindern bilden.

"Auge um Auge – und die Welt wird blind sein". Will man dieses Zitat von Mahatma Gandhi wortwörtlich verstehen, stellt es die drohende Gefahr der Erblindung für Kinder mit Glaukom greifbar dar. Sollten sich jedoch anhand der Standardisierung der Narkose klar definierte Zeitpunkte und Rahmenbedingungen zur Untersuchung des IOP bei Kindern mit Glaukom/-verdacht etablieren und somit der IOP zum einen besser verstanden und zum anderen exakter gemessen werden können, stellt das EyeBIS-Studienprotokoll in Anbetracht der grundlegenden Bedeutung dieser möglichen Erkenntnisse einen längst notwendigen Schritt für uns Verantwortliche in der Betreuung dieser Kinder dar.

9 Literaturverzeichnis

1. Organization WH. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Karaconji T, Zagora S, Grigg JR. Approach to childhood glaucoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(2):232-46.
3. Kinderophthalmologie. In: Lang GK, editor. Schlaglicht Augenheilkunde. Stuttgart u.a.2015.
4. Gagrani M, Garg I, Ghate D. Surgical interventions for primary congenital glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):Cd008213.
5. Grehn F. Augenheilkunde : mit 27 Tabellen. Springer-Lehrbuch. 31., überarb. Aufl. ed. Heidelberg2012.
6. KANSKIs Klinische Ophthalmologie : ein systematischer Ansatz. In: Salmon JF, Wolf A, editors. 9. Auflage ed. München2023.
7. Lewis CJ, Hedberg-Buenz A, DeLuca AP, Stone EM, Alward WLM, Fingert JH. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R1):R28-r36.
8. Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol.* 2018;38(1):409-16.
9. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, Abdolrahimzadeh S, Lambiase A. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:871-8.
10. Lang GK, Esser J. Augenheilkunde. 6., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart2019.
11. Murphy DF. Anesthesia and intraocular pressure. *Anesth Analg.* 1985;64(5):520-30.
12. Sachsenweger M, Klauß V. Augenheilkunde : 73 Tabellen. Duale Reihe. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart u.a.2003.
13. Brenner B. Physiologie. In: Pape H-C, Silbernagl S, Kurtz A, editors. 8. unveränderte Auflage ed. Stuttgart2018.
14. Oberacher-Velten I, Prasser C, Rochon J, Ittner KP, Helbig H, Lorenz B. The effects of midazolam on intraocular pressure in children during examination under sedation. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(8):1102-5.
15. Sihota R, Tuli D, Dada T, Gupta V, Sachdeva MM. Distribution and determinants of intraocular pressure in a normal pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006;43(1):14-8; quiz 36-7.
16. Feng CS, Jin KW, Yi K, Choi DG. Comparison of Intraocular Pressure Measurements Obtained by Rebound, Noncontact, and Goldmann Applanation Tonometry in Children. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):937-43.e1.
17. Lundvall A, Svedberg H, Chen E. Application of the ICare rebound tonometer in healthy infants. *J Glaucoma.* 2011;20(1):7-9.
18. Haag- Streit Diagnostics K, Switzerland. Gebrauchsanweisung Applanations-Tonometer AT 900 / AT 8702022.
19. Uzlu D, Akyol N, Türk A, Oruç Y. A comparison of three different tonometric methods in the measurement of intraocular pressure in the pediatric age group. *Int Ophthalmol.* 2020;40(8):1999-2005.
20. Almubrad TM, Ogbuehi KC. Clinical investigation of the effect of topical anesthesia on intraocular pressure. *Clin Ophthalmol.* 2007;1(3):305-9.
21. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol.* 1965;49(11):591-3.
22. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. *J Am Optom Assoc.* 1986;57(11):832-4.
23. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:605-10.
24. Ophthalmic H-SULCC. Perkins Mk3 - Handgeführte applanation tonometer, Bedienungsanleitung - Instruction Manual no: 19031022015. 35 p.
25. Christoffersen T, Fors T, Ringberg U, Holtedahl K. Tonometry in the general practice setting (I): Tono-Pen compared to Goldman applanation tonometry. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993;71(1):103-8.

26. Kao SF, Lichter PR, Bergstrom TJ, Rowe S, Musch DC. Clinical comparison of the Oculab Tono-Pen to the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology*. 1987;94(12):1541-4.
27. Kooner KS, Cooksey JC, Barron JB, Zimmerman TJ, Gupte RK, Wall JL. Tonometry comparison: Goldmann versus Tono-Pen. *Ann Ophthalmol*. 1992;24(1):29-36.
28. Gharaei H, Kargozar A, Raygan F, Daneshvar R. Comparison of Perkins, Tono-Pen and Schiötz tonometers in paediatric patients under general anaesthesia. *East Mediterr Health J*. 2008;14(6):1365-71.
29. Tonnu PA, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath D. A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):847-50.
30. Whitacre MM, Emig M, Hassanein K. The effect of Perkins, Tono-Pen, and Schiötz tonometry on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(1):59-64.
31. Levy J, Lifshitz T, Rosen S, Tessler Z, Biedner BZ. Is the tono-pen accurate for measuring intraocular pressure in young children with congenital glaucoma? *J aapos*. 2005;9(4):321-5.
32. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, Vizzeri G, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, et al. Comparison of rebound tonometer and Goldmann handheld applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18(1):49-52.
33. Oy IF. Icare® PRO (Modell: TA03) - Gebrauchsanweisung 2017.
34. Nakakura S. Icare® rebound tonometers: review of their characteristics and ease of use. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1245-53.
35. Shields MB. The non-contact tonometer. Its value and limitations. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(4):211-9.
36. Mikhail M, Sabri K, Levin AV. Effect of anesthesia on intraocular pressure measurement in children. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(5):648-58.
37. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4578-80.
38. Salim S, Du H, Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable ICare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013;22(4):325-9.
39. Arribas-Pardo P, Mendez-Hernández C, Valls-Ferran I, Puertas-Bordallo D. Icare-Pro Rebound Tonometer Versus Hand-held Applanation Tonometer for Pediatric Screening. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(6):382-6.
40. García-Resúa C, González-Mejome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the new ICare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optom Vis Sci*. 2006;83(2):102-7.
41. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, et al. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and goldmann tonometry. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2156-62.
42. Rosentreter A, Schild AM, Lappas A, Kriegelstein GK, Dietlein TS. [Rebound tonometry and applanation tonometry during narcosis investigation of pediatric glaucoma]. *Ophthalmologe*. 2011;108(4):331-6.
43. Lambert SR, Melia M, Buffenn AN, Chiang MF, Simpson JL, Yang MB. Rebound tonometry in children: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013;120(4):e21-7.
44. Baek SU, Ha A, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Effect of manual eyelid manipulation on intraocular pressure measurement by rebound tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(11):1515-9.
45. Gandhi NG, Prakash SG, El-Dairi MA, Jones SK, Freedman SF. Icare ONE rebound versus Goldmann applanation tonometry in children with known or suspected glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(5):843-9.e1.

46. Esmael A, Ismail YM, Elhusseiny AM, Fayed AE, Elhilali HM. Agreement profiles for rebound and applanation tonometry in normal and glaucomatous children. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(4):379-85.
47. Serafino M, Villani E, Lembo A, Rabbiolo G, Specchia C, Trivedi RH, et al. A comparison of Icare PRO and Perkins tonometers in anesthetized children. *Int Ophthalmol.* 2020;40(1):19-29.
48. Chen M, Zhang L, Xu J, Chen X, Gu Y, Ren Y, et al. Comparability of three intraocular pressure measurement: iCare pro rebound, non-contact and Goldmann applanation tonometry in different IOP group. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):225.
49. AlMubrad TM, Ogbuehi KC. The effect of repeated applanation on subsequent IOP measurements. *Clin Exp Optom.* 2008;91(6):524-9.
50. Grigorian F, Grigorian AP, Olitsky SE. The use of the iCare tonometer reduced the need for anesthesia to measure intraocular pressure in children. *J aapos.* 2012;16(6):508-10.
51. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(5):1389-92.
52. Janicijevic-Petrovic MA, Sarenac-Vulovic TS, Janicijevic KM, Vulovic DA, Andrijana PB, Vujic DI. Evaluation of central corneal thickness in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Med Glas (Zenica).* 2014;11(1):115-9.
53. Fujioka M, Nakamura M, Tatsumi Y, Kusuhara A, Maeda H, Negi A. Comparison of Pentacam Scheimpflug camera with ultrasound pachymetry and noncontact specular microscopy in measuring central corneal thickness. *Curr Eye Res.* 2007;32(2):89-94.
54. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci.* 2005;82(10):892-9.
55. Madjlessi F, Marx W, Reinhard T, Althaus C, Sundmacher R. [Impression and applanation tonometry in irregular corneas. Comparison with intraocular needle tonometry]. *Ophthalmologe.* 2000;97(7):478-81.
56. Marx W, Madjlessi F, Reinhard T, Althaus C, Sundmacher R. [More than 4 years' experience with electronic intraocular needle tonometry]. *Ophthalmologe.* 1999;96(8):498-502.
57. Lasseck J, Jehle T, Feltgen N, Lagreze WA. Comparison of intraocular tonometry using three different non-invasive tonometers in children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(10):1463-6.
58. Matsumoto T, Makino H, Uozato H, Saishin M, Miyamoto S. The Influence of Corneal Thickness and Curvature on the Difference Between Intraocular Pressure Measurements Obtained with a Non-contact Tonometer and Those with a Goldmann Applanation Tonometer. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44(6):691.
59. Recep OF, Hasiripi H, Cağil N, Sarikatipoğlu H. Relation between corneal thickness and intraocular pressure measurement by noncontact and applanation tonometry. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(11):1787-91.
60. GmbH EG-liAT. Bedienungsanleitung Bio- & Pachymeter AL-3000. 205 p.
61. Wilke K. Effects of repeated tonometry: genuine and sham measurements. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1972;50(4):574-82.
62. Moses RA, Liu CH. Repeated applanation tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1968;66(1):89-91.
63. Krakau CE, Wilke K. On repeated tonometry. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1971;49(4):611-4.
64. Gatton DD, Ehrenberg M, Lusky M, Wussuki-Lior O, Dotan G, Weinberger D, et al. Effect of repeated applanation tonometry on the accuracy of intraocular pressure measurements. *Curr Eye Res.* 2010;35(6):475-9.
65. Goldmann H. Some basic problems of simple glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1959;48(3), Part 2:213-20.
66. Recep OF, Hasiripi H, Vayisoglu E, Kalayci D, Sarikatipoglu H. Accurate time interval in repeated tonometry. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(5):603-5.

67. Schwentek T, Knappe M, Moros I. [How does central cornea thickness influence intraocular pressure during applanation and contour tonometry?]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012;229(9):917-27.
68. Epley KD, Tychsen L, Lueder GT. The effect of an eyelid speculum on intraocular pressure measurement in children. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):926-7.
69. Robert YC, Dekker PW, Battig U, Kochli OR, Alon E. Measurement of intraocular pressure during laparoscopy and its relationship to central venous pressure. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998;5(2):125-8.
70. Kim YW, Park KH. Exogenous influences on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(9):1209-16.
71. Friberg TR, Sanborn G, Weinreb RN. Intraocular and episcleral venous pressure increase during inverted posture. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(4):523-6.
72. Sit AJ, McLaren JW. Measurement of episcleral venous pressure. *Exp Eye Res.* 2011;93(3):291-8.
73. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ. Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology.* 2000;107(1):127-33.
74. Mowafi HA, Al-Ghamdi A, Rushood A. Intraocular pressure changes during laparoscopy in patients anesthetized with propofol total intravenous anesthesia versus isoflurane inhaled anesthesia. *Anesth Analg.* 2003;97(2):471-4.
75. Yoo YC, Shin S, Choi EK, Kim CY, Choi YD, Bai SJ. Increase in intraocular pressure is less with propofol than with sevoflurane during laparoscopic surgery in the steep Trendelenburg position. *Can J Anaesth.* 2014;61(4):322-9.
76. Dieck Anästhesiologie : Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. 3rd ed. 2012 ed. Berlin, Heidelberg 2012.
77. Hvidberg A, Kessing SV, Fernandes A. Effect of changes in PCO₂ and body positions on intraocular pressure during general anaesthesia. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1981;59(4):465-75.
78. Samuel JR, Beaugié A. Effect of carbon dioxide on the intraocular pressure in man during general anaesthesia. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(1):62-7.
79. Petounis AD, Chondreli S, Vadaluka-Sekioti A. Effect of hypercapnea and hyperventilation on human intraocular pressure general anaesthesia following acetazolamide administration. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(6):422-5.
80. Watcha MF, White PF, Tychsen L, Stevens JL. Comparative effects of laryngeal mask airway and endotracheal tube insertion on intraocular pressure in children. *Anesth Analg.* 1992;75(3):355-60.
81. Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(3):284-7.
82. Grüb M, Mielke J. [Aqueous humor dynamics]. *Ophthalmologe.* 2004;101(4):357-65.
83. Robinson R, White M, McCann P, Magner J, Eustace P. Effect of anaesthesia on intraocular blood flow. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(2):92-3.
84. Ghai B, Sharma A, Akhtar S. Comparative evaluation of intraocular pressure changes subsequent to insertion of laryngeal mask airway and endotracheal tube. *J Postgrad Med.* 2001;47(3):181-4.
85. Gulati M, Mohta M, Ahuja S, Gupta VP. Comparison of laryngeal mask airway with tracheal tube for ophthalmic surgery in paediatric patients. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32(3):383-9.
86. Barclay K, Wall T, Wareham K, Asai T. Intra-ocular pressure changes in patients with glaucoma. Comparison between the laryngeal mask airway and tracheal tube. *Anaesthesia.* 1994;49(2):159-62.
87. Bhardwaj N, Yaddanapudi S, Singh S, Pandav SS. Insertion of laryngeal mask airway does not increase the intraocular pressure in children with glaucoma. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(10):1036-40.

88. Dahaba AA, Prax N, Gaube W, Gries M, Rehak PH, Metzler H. Haemodynamic and catecholamine stress responses to the Laryngeal Tube-Suction Airway and the Proseal Laryngeal Mask Airway. *Anaesthesia*. 2006;61(4):330-4.
89. Whitford AM, Hone SW, O'Hare B, Magner J, Eustace P. Intra-ocular pressure changes following laryngeal mask airway insertion: a comparative study. *Anaesthesia*. 1997;52(8):794-6.
90. Skrzypecki J, Ufnal M, Szaflik JP, Filipiak KJ. Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiol J*. 2019;26(1):8-12.
91. Sears M, Mead A. A major pathway for the regulation of intraocular pressure. *Int Ophthalmol*. 1983;6(3):201-12.
92. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*. 2015;5(1):439-73.
93. Wu F, Zhao Y, Zhang H. Ocular Autonomic Nervous System: An Update from Anatomy to Physiological Functions. *Vision (Basel)*. 2022;6(1).
94. Skrzypecki J, Grabska-Liberek I, Przybek J, Ufnal M. A common humoral background of intraocular and arterial blood pressure dysregulation. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):521-9.
95. Alipour M, Derakhshan A, Pourmazar R, Abrishami M, Ghanbarabadi VG. Effects of propofol, etomidate, and thiopental on intraocular pressure and hemodynamic responses in phacoemulsification by insertion of laryngeal mask airway. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(8):665-9.
96. Eltzschig HK, Darsow R, Schroeder TH, Hettesheimer H, Guggenberger H. Effect of tracheal intubation or laryngeal mask airway insertion on intraocular pressure using balanced anesthesia with sevoflurane and remifentanyl. *J Clin Anesth*. 2001;13(4):264-7.
97. Kiliçkan L, Baykara N, Gürkan Y, Toker K. The effect on intraocular pressure of endotracheal intubation or laryngeal mask use during TIVA without the use of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(3):343-6.
98. Mirakhur RK, Shepherd WF, Darrah WC. Propofol or thiopentone: effects on intraocular pressure associated with induction of anaesthesia and tracheal intubation (facilitated with suxamethonium). *Br J Anaesth*. 1987;59(4):431-6.
99. Park JT, Lim HK, Jang KY, Um DJ. The effects of desflurane and sevoflurane on the intraocular pressure associated with endotracheal intubation in pediatric ophthalmic surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2013;64(2):117-21.
100. Yoshitake S, Matsumoto K, Matsumoto S, Uchiumi R, Taniguchi K, Honda N. [Effects of sevoflurane and isoflurane on intraocular pressure in adult patients]. *Masui*. 1992;41(11):1730-4.
101. Denis P, Nordmann JP, Elena PP, Saraux H, Lapalus P. Central nervous system control of intraocular pressure. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994;8(3):230-7.
102. Trepel M. Neuroanatomie : Struktur und Funktion. 8. Auflage ed. München2022.
103. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg*. 2000;90(4):872-7.
104. Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth*. 2004;51(5):472-80.
105. Fahy BG, Chau DF. The Technology of Processed Electroencephalogram Monitoring Devices for Assessment of Depth of Anesthesia. *Anesth Analg*. 2018;126(1):111-7.
106. COVIDIEN. BIS™ - Complete Monitoring System, Operator's Manual2013.
107. Ganesh A, Watcha MF. Bispectral index monitoring in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(3):229-34.
108. Louvet N, Rigouzzo A, Sabourdin N, Constant I. Bispectral index under propofol anesthesia in children: a comparative randomized study between TIVA and TCI. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(9):899-908.
109. Park HJ, Kim YL, Kim CS, Kim SD, Kim HS. Changes of bispectral index during recovery from general anesthesia with 2% propofol and remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):353-7.

110. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2001;92(4):877-81.
111. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000;93(5):1336-44.
112. Watcha MF. Investigations of the bispectral index monitor in pediatric anesthesia: first things first. *Anesth Analg.* 2001;92(4):805-7.
113. Choudhry DK, Brenn BR. Bispectral index monitoring: a comparison between normal children and children with quadriplegic cerebral palsy. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1582-5, table of contents.
114. Davidson AJ, McCann ME, Devavaram P, Auble SA, Sullivan LJ, Gillis JM, et al. The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg.* 2001;93(2):326-30, 2nd contents page.
115. McDermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH. Validation of the bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg.* 2003;97(1):39-43, table of contents.
116. Religa ZC, Wilson S, Ganzberg SI, Casamassimo PS. Association between bispectral analysis and level of conscious sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* 2002;24(3):221-6.
117. Schäfer R, Klett J, Auffarth G, Polarz H, Völcker HE, Martin E, et al. Intraocular pressure more reduced during anesthesia with propofol than with sevoflurane: both combined with remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(6):703-6.
118. Blumberg D, Congdon N, Jampel H, Gilbert D, Elliott R, Rivers R, et al. The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anesthesia. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):494-9.
119. Dominguez A, Garcia-Miguel FJ, Alsina E, Gilsanz F. Intraocular pressure measurement in children under general anaesthesia with sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(9):801-3.
120. Hanna SF, Ahmad F, Pappas AL, Mikat-Stevens M, Jellish WS, Kleinman B, et al. The effect of propofol/remifentanyl rapid-induction technique without muscle relaxants on intraocular pressure. *J Clin Anesth.* 2010;22(6):437-42.
121. Covidien. BIS TM Pediatric Sensor - Gebrauchsanweisung.
122. Gobeaux D, Sardnal F. Midazolam and flumazenil in ophthalmology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1990;92:35-8.
123. Fragen RJ, Hauch T. The effect of midazolam maleate and diazepam on intraocular pressure in adults. *Arzneimittelforschung.* 1981;31(12a):2273-5.
124. Carter K, Faberowski LK, Sherwood MB, Berman LS, McGorray S. A randomized trial of the effect of midazolam on intraocular pressure. *J Glaucoma.* 1999;8(3):204-7.
125. Virkkilä ME, Ali-Melkkilä TM, Kanto JH. Premedication for outpatient cataract surgery: a comparative study of intramuscular alfentanil, midazolam and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36(6):559-63.
126. Virkkilä M, Ali-Melkkilä T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication for day-case cataract surgery. A comparative study of dexmedetomidine, midazolam and placebo. *Anaesthesia.* 1994;49(10):853-8.
127. Cheng YC, Li Y, Xu CT, Xu LX, Pan BR. Effects of propofol versus urapidil on perioperative hemodynamics and intraocular pressure during anesthesia and extubation in ophthalmic patients. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(2):170-4.
128. Lauretti GR, Lauretti CR, Lauretti-Filho A. Propofol decreases ocular pressure in outpatients undergoing trabeculectomy. *J Clin Anesth.* 1997;9(4):289-92.
129. Ziyaeifard M, Azarfarin R, Massoumi G. A comparison of intraocular pressure and hemodynamic responses to insertion of laryngeal mask airway or endotracheal tube using anesthesia with propofol and remifentanyl in cataract surgery. *J Res Med Sci.* 2012;17(6):503-7.
130. Akhtar TM, McMurray P, Kerr WJ, Kenny GN. A comparison of laryngeal mask airway with tracheal tube for intra-ocular ophthalmic surgery. *Anaesthesia.* 1992;47(8):668-71.

131. Montazeri K, Dehghan A, Akbari S. Increase in intraocular pressure is less with propofol and remifentanyl than isoflurane with remifentanyl during cataract surgery: A randomized controlled trial. *Adv Biomed Res.* 2015;4:55.
132. Sator-Katzenschlager SM, Oehmke MJ, Deusch E, Dolezal S, Heinze G, Wedrich A. Effects of remifentanyl and fentanyl on intraocular pressure during the maintenance and recovery of anaesthesia in patients undergoing non-ophthalmic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(2):95-100.
133. Chang CY, Chien YJ, Wu MY. Attenuation of increased intraocular pressure with propofol anesthesia: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Adv Res.* 2020;24:223-38.
134. Ausinsch B, Munson ES, Levy NS. Intraocular pressures in children with glaucoma during halothane anesthesia. *Ann Ophthalmol.* 1977;9(11):1391-4.
135. Jones L, Sung V, Lascaratos G, Nagi H, Holder R. Intraocular pressures after ketamine and sevoflurane in children with glaucoma undergoing examination under anaesthesia. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):33-5.
136. Radtke N, Waldman J. The influence of enflurane anesthesia on intraocular pressure in youths. *Anesth Analg.* 1975;54(2):212-5.
137. Termuhlen J, Gottschalk A, Eter N, Hoffmann EM, Van Aken H, Grenzebach U, et al. Does general anesthesia have a clinical impact on intraocular pressure in children? *Paediatr Anaesth.* 2016;26(9):936-41.
138. Ng HP, Chen FG, Yeong SM, Wong E, Chew P. Effect of remifentanyl compared with fentanyl on intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2000;85(5):785-7.
139. Akhavanakbari G, Entezariasl M, Ojagi H, Isazadehfar K. Comparison of the effects of remifentanyl and alfentanil on intraocular pressure in cataract surgery. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(2):160-4.
140. Artru AA. Rate of anterior chamber aqueous formation, trabecular outflow facility, and intraocular compliance during desflurane or halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg.* 1995;81(3):585-90.
141. Alexander R, Hill R, Lipham WJ, Weatherwax KJ, el-Moalem HE. Remifentanyl prevents an increase in intraocular pressure after succinylcholine and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1998;81(4):606-7.
142. Lincoff HA, Ellis CH, Devoe AG, Debeer EJ, Impastato DJ, Berg S, et al. The effect of succinylcholine on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1955;40(4):501-10.
143. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, et al. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology.* 2006;104(4):724-33.
144. Chiu CL, Jaais F, Wang CY. Effect of rocuronium compared with succinylcholine on intraocular pressure during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;82(5):757-60.
145. Cunningham AJ, Kelly CP, Farmer J, Watson AG. The effect of metocurine and metocurine-pancuronium combination on intraocular pressure. *Can Anaesth Soc J.* 1982;29(6):617-21.
146. Macri FJ, Grimes PA. The effects of succinylcholine on the extraocular striate muscles and on the intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1957;44(4 Pt 2):221-30.
147. Vinik HR. Intraocular pressure changes during rapid sequence induction and intubation: a comparison of rocuronium, atracurium, and succinylcholine. *J Clin Anesth.* 1999;11(2):95-100.
148. Zuche H, Morinello E, Viestenz A, Fiorentzis MF, Volk T, Seitz B, et al. [The Effect of Non-Depolarising Muscle Relaxants on Ocular Pulse Amplitude and Intraocular Pressure]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(12):1397-401.
149. 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.* 1993;79(5):948-52.
150. Moreno RJ, Kloess P, Carlson DW. Effect of succinylcholine on the intraocular contents of open globes. *Ophthalmology.* 1991;98(5):636-8.

151. Gokcen B, Gokhan TM, Kerem E, Haluk O, Cemil Y, Leyla S. The effect of low dose rocuronium on intraocular pressure in laryngeal mask airway usage. *Middle East J Anaesthesiol.* 2011;21(1):35-8.
152. Piepho T, Cavus E, Noppens R, Byhahn C, Döriges V, Zwissler B, et al. S1 guidelines on airway management : Guideline of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesthesist.* 2015;64 Suppl 1:27-40.
153. Ates Y, Alanoglu Z, Uysalel A. Use of the laryngeal mask airway during ophthalmic surgery results in stable circulation and few complications: a prospective audit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(10):1180-3.
154. Brimacombe J. The advantages of the LMA over the tracheal tube or facemask: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 1995;42(11):1017-23.
155. Agrawal G, Agarwal M, Taneja S. A randomized comparative study of intraocular pressure and hemodynamic changes on insertion of proseal laryngeal mask airway and conventional tracheal intubation in pediatric patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28(3):326-9.
156. Lamb K, James MF, Janicki PK. The laryngeal mask airway for intraocular surgery: effects on intraocular pressure and stress responses. *Br J Anaesth.* 1992;69(2):143-7.
157. Holden R, Morsman CD, Butler J, Clark GS, Hughes DS, Bacon PJ. Intra-ocular pressure changes using the laryngeal mask airway and tracheal tube. *Anaesthesia.* 1991;46(11):922-4.
158. Watts P, Lim MK, Gandhewar R, Mukherjee A, Wintle R, Armstrong T, et al. The effect of laryngeal mask airway insertion on intraocular pressure measurement in children receiving general anesthesia. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(4):507-10.
159. Duman A, Ogün CO, Okesli S. The effect on intraocular pressure of tracheal intubation or laryngeal mask insertion during sevoflurane anaesthesia in children without the use of muscle relaxants. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(4):421-4.
160. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1983;55(9):855-60.
161. Ismail SA, Bisher NA, Kandil HW, Mowafi HA, Atawia HA. Intraocular pressure and haemodynamic responses to insertion of the i-gel, laryngeal mask airway or endotracheal tube. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(6):443-8.
162. Repetitorium Anästhesiologie : für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom. In: Heck M, Fresenius M, Busch C, editors. 9., komplett überarbeitete Auflage ed. Berlin, Germany 2023.
163. Ulrich-Pur H, Hrska F, Krafft P, Friehs H, Wulkersdorfer B, Kostler WJ, et al. Comparison of mucosal pressures induced by cuffs of different airway devices. *Anesthesiology.* 2006;104(5):933-8.
164. Marjot R. Pressure exerted by the laryngeal mask airway cuff upon the pharyngeal mucosa. *Br J Anaesth.* 1993;70(1):25-9.
165. Colbert SA, O'Hanlon DM, Flanagan F, Page R, Moriarty DC. The laryngeal mask airway reduces blood flow in the common carotid artery bulb. *Can J Anaesth.* 1998;45(1):23-7.
166. Nandwani N, Fairfield MC, Krarup K, Thompson J. The effect of laryngeal mask airway insertion on the position of the internal jugular vein. *Anaesthesia.* 1997;52(1):77-9.
167. Lenoir RJ. Venous congestion of the neck; its relation to laryngeal mask cuff pressures. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):476-7.
168. Ambu A/S D. Produktinformation Ambu® AuraGain™ Einweg-Larynxmaske - Steril 2010. 24 p.
169. Smith RB, Aass AA, Nemoto EM. Intraocular and intracranial pressure during respiratory alkalosis and acidosis. *Br J Anaesth.* 1981;53(9):967-72.
170. Kiel JW, Hollingsworth M, Rao R, Chen M, Reitsamer HA. Ciliary blood flow and aqueous humor production. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(1):1-17.
171. Kergoat H, Faucher C. Effects of oxygen and carbogen breathing on choroidal hemodynamics in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(12):2906-11.

Anhang



eyeBIS

CHECKLISTE Anästhesie - Pflege

BENÖTIGT WIRD FÜR DIE STUDIE:

- ✓ Larynxmaske Ambu Aura Gain®
in entsprechender Größe
- ✓ BIS Pediatric®:
Elektrode & Anschlusskabel
- ✓ Für die TIVA
 1. Perfusor:
Remifentanyl „KINDER- Standard“
(0,3 µg/ kg/ min)
 2. Perfusor:
Propofol 1%
(4 - 5 mg/ kg/ h)
- ✓ Kopfring/ bzw. Gelkissen
- ✓ Warmtouch

ABLAUF:

- i.v. – Zugang: PROPOFOL – Bolus 2-4mg/ kg KG
 - BIS aufkleben, Monitoring (EKG, SpO₂),
RR-Intervall 1min
 - bei SPONTANATMUNG, OHNE LMA
Erste Messung Augeninnendruck
 - Propofol- Bolus 4-5 mg/ kg KG bei Bedarf
Start der PERFUSOREN
 - Einsetzen der LMA, OHNE BLOCKUNG des CUFFs
Zweite Messung Augeninnendruck
 - BLOCKEN des CUFFs auf 60 cmH₂O
Dritte Messung Augeninnendruck
- Wenn i.v. – Zugang nicht möglich:
- INHALATIVE Einleitung mit Sevoflurane
 - i.v. – ZUGANG etablieren

Abbildung 43: Checkliste Anästhesie-Pflege

Danksagung

An dieser Stelle will ich allen Personen, die mich im Rahmen dieser Doktorarbeit begleitet haben, meinen Dank aussprechen.

Zuallererst möchte ich Frau Univ.-Prof. Dr. Kristin Engelhard für ihre tolle Unterstützung in allen Belangen und die Übernahme des Erstgutachtens vielmals danken.

Gerne bedanke ich mich auch bei Frau PD Dr. med. Heike Elflein für die prompte Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein besonderer Dank gebührt zwei Personen, die ohne jeden Zweifel das Gesicht von EyeBIS sind:

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Univ.-Prof. Dr. Esther Hoffmann. Mit ihrer überaus freundlichen, offenen und ehrlichen Art hat sie die interdisziplinäre Entwicklung des EyeBIS-Protokolls wunderbar mitgetragen und alle Prozesse mit ihrer Erfahrung und ihrem Wissen bereichert. Nicht zuletzt haben die vielen (Probe-) Messungen im OP mit ihr großen Spaß gemacht.

Mein herzlichster Dank gebührt in besonderem Maße meiner Betreuerin, Frau Dr. Nina Pirlich. Sie ist die Person, die mich mit ihrem Interesse, ihrem Vertrauen, ihren vielen Ideen, ihrer unglaublichen Unterstützung, ihren Hinweisen, ihren Korrekturen und schließlich mit ihrer Engelsgeduld durch dieses Projekt getragen hat. Vielen, vielen Dank!

Ich danke auch Herrn Dr. Christian Pirlich, der mir mit der wiederholten Ansprache „Guten Tag, Herr Arzt“ gekonnt und konsequent auf die Füße getreten ist.

Danke an alle Menschen, die diese Arbeit Korrektur gelesen haben. Insbesondere danke ich meinem guten Freund Justus Buse, mit dem ich nicht nur gemeinsam studieren, sondern auch die EyeBIS-Studie machen durfte. Mein weiterer besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem guten Freund Niklas für sein äußerst gründliches Lesen der Arbeit und seine wohl überlegten Anmerkungen dazu.

Abschließend danke ich von Herzen allen meinen Freunden und meiner Familie, die oft auf mich verzichten mussten, wenn ich mit dieser Doktorarbeit beschäftigt war.

Tabellarischer Lebenslauf

Konrad Maucher

geboren am 06.03.1993 in 72336 Balingen

Schulische Ausbildung

09/2003 bis 06/2012 Gymnasium Balingen (Abitur 2012), Hauptfach Musik

Medizinische Ausbildung

04/2014 bis 12/2020 Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

06.04.2016 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10.10.2019 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11.11.2020 Ärztliche Prüfung

09.12.2020 Ärztliche Approbation

Klinische Erfahrung

03/ 2017 bis 04/ 2017 Famulatur in der HNO-Klinik des GPR Rüsselsheim bei
Hr. Dr. med. Korves

08/ 2017 bis 09/ 2017 Famulatur in der Unfallchirurgie des LKH Villach bei
Hr. Prim. Dr. med. Pickl

03/ 2018 bis 04/ 2018 Famulatur im hausärztlich-internistisch-kardiologischen Zentrum
Hochheim bei
Hr. Dr. med. Kreckel und Hr. Dr. med. Widera

08/ 2018 bis 09/ 2018 Famulatur in der Allgemein- & Viszeralchirurgie des kkm Mainz bei
Hr. Prof. Dr. med. Heintz

02/ 2019 14-tägige Famulatur in der Plastischen, Rekonstruktiven und
Ästhetischen Chirurgie des Diakonie Krankenhauses Bad Kreuznach
bei Hr. Dr. med. Borsche

11/ 2019 bis 03/ 2020 1. Terial des Praktischen Jahres in der Allgemein-/ Viszeralchirurgie
des kkm Mainz bei Hr. Prof. Dr. med. Heintz,
der Gefässchirurgie bei Fr. Dr. med. Frieß, MHBA,
der endokrinen Chirurgie bei Fr. Prof. Dr. med. Weber und
der Thoraxchirurgie bei Hr. Univ.-Doz. Dr. med. Hollaus

03/ 2020 bis 06/ 2020 2. Terial des Praktischen Jahres in der Frauenklinik des kkm Mainz
bei Hr. Prof. Dr. med. Hönig

06/2020 bis 10/2020 3. Terial des Praktischen Jahres in der Abteilung für Innere Medizin
und Gastroenterologie, Kardiologie und Pulmologie des Klinikums
Klagenfurt am Wörthersee bei Hr. Prim. Univ.-Prof. Dr. Peck-
Radosavljevic, Hr. Prim. Priv.-Doz. Dr. Alber und Prim. Dr. Rauter

Seit 01/2021 Weiterbildungsassistent im Zentrum für Allgemein-, Viszeral-,
Endokrine & Gefäßchirurgie am Marienhaus Klinikum Mainz bei
Hr. Prof. Dr. med. Heintz, Fr. Prof. Dr. med. Weber und
Fr. Dr. med. Frieß, MHBA