



Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. T. Volk

## **Allgemeinanästhesie zur Hornhauttransplantation**

Kumulative Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von:

Emanuela Morinello

geboren am: 20.04.1975 in Piazza Armerina (Enna) Italien

1.	Einleitung.....	4
1.1	Introduction.....	5
2.	Abstract der drei Studien .....	6
2.1	Studie I.....	6
2.2	Studie II.....	8
2.3	Studie III.....	10
3.	Die Hornhaut .....	12
3.1	Anatomie der Hornhaut .....	12
3.2	Immunologische Aspekte der Hornhaut .....	15
4.	Indikationen zur Keratoplastik .....	16
4.1	Keratokonus.....	17
4.2	Fuchs´sche Endotheldystrophie .....	18
4.3	Hornhautstroma-Dystrophien.....	18
4.4	Infektiöse Keratitis.....	18
4.5	Nicht-infektiöse Ulzera / Descemetozele .....	19
4.6	Bullöse Keratopathie .....	20
4.7	Verätzung .....	20
5.	Verschiedene Arten der Keratoplastik .....	21
5.1	Perforierende Keratoplastik .....	21
5.2	Lamelläre Keratoplastik.....	21
6.	Allgemeinanästhesie zur Keratoplastik .....	24
6.1	Einleitung.....	24
6.1.1	Opioide .....	25
6.1.2	Indikationen für Opiode .....	25
6.1.3	Opiode in der Anästhesie .....	25
6.2	Inhalationsanästhetika .....	26
6.2.1	Eigenschaften von Sevofluran und Desfluran .....	26
6.3.	Intravenöse Hypnotika .....	27

6.4	Muskelrelaxanzen.....	27
7.	Diskussion und Ergebnisse Homburger Studien.....	29
7.1	Studie I.....	34
7.2	Studie II.....	44
7.3	Studie III.....	54
8.	Literatur.....	63
9.	Danksagung.....	71
10.	Abkürzungsverzeichnis.....	72
11.	Abbildungsverzeichnis.....	73
12.	Tabellenverzeichnis.....	74

## 1. Einleitung

Die Hornhauttransplantation, auch als Keratoplastik bezeichnet, ist die teilweise oder vollständige Ersatzoperation der Hornhaut. Diese Intervention wird bei beschädigter oder nicht mehr funktionierender Hornhaut angewendet, um sie durch ein ähnliches gesundes Element zu ersetzen, das synthetisch hergestellt oder einem kürzlich verstorbenen Spender entnommen wurde. Sie kann auf eine mehr als 100-jährige Erfolgserlebnisse zurückblicken (1, 35). Jährlich werden in Deutschland ungefähr 8.000 Keratoplastiken durchgeführt (36, 37), in Großbritannien sind es im Durchschnitt um die 2.500 (38), in den Vereinigten Staaten von Amerika mehr als 33.000 (40) und weltweit ca. 100.000 pro Jahr. Davon erfolgen zumindest in Deutschland 43 % als perforierende Keratoplastik. Die Korneatransplantation ist somit nicht nur die älteste, sondern auch die am häufigsten durchgeführte Form der Organ- bzw. Gewebetransplantation und somit medizinisch von größter Bedeutung (35, 39). In Homburg/Saar waren es 504 im Jahr 2017.

Ein weitreichender Einsatz wird – vor allem in Deutschland – durch Spendermangel limitiert. Dies ist umso erstaunlicher, als das Hornhautspendergewebe – anders als bei allen anderen Organspenden – bis zu 72 Stunden nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand entnommen werden kann. Dabei wird entweder nur die Hornhaut oder das ganze Auge entnommen. Kosmetisch ist die Entnahme von Laien nicht zu erkennen.

Die Korneatransplantation wird über eine Operation am offenen Auge durchgeführt. Die Vermeidung einer „Vis-à-tergo“ (VAT) hat hierbei die erste Priorität. Als „Vis-à-tergo“ wird jedes Vorwärtsdrängen des Iris-Linsen-Diaphragmas in den Wundspalt bezeichnet.

Die VAT wird in keine (Grad 0), leichte Pulsation der Iris (Grad 1), starke Pulsation der Iris bis zur Hornhaut (Grad 2), sehr starke Pulsation der Iris mit Prolaps von intraokularem Gewebe in den Wundspalt (Grad 3) sowie expulsive Blutung (Grad 4) klassifiziert (41, 42).

In unseren drei Studien untersuchten wir, wie die Anwendung der verschiedenen anästhesiologischen Verfahren bei der Hornhauttransplantation die chirurgischen Bedingungen verbessern kann.

Als erstes verglichen wir den Einfluss von drei nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien auf die Vis-à-tergo (Studie I).

Danach verglichen wir zwei Verfahren zur Allgemeinanästhesie (Totale intravenöse Anästhesie und Balancierte Anästhesie) auf die Vis-à-tergo (Studie II).

Im Anschluss haben wir retrospektiv das Zusammenspiel der verschiedenen Verfahren bei der pädiatrischen Hornhauttransplantation untersucht (Studie III).

## 1.1 Introduction

Cornea transplantation, also known as keratoplasty, is the partial or total replacement surgery of the cornea; this intervention is used in cases of damaged or no longer functional cornea, to replace it with a similar healthy element, synthetic or taken from a recently deceased donor. It can look back at a more than 100-year-old success story (1,35). Every year, almost 8,000 keratoplasties are performed in Germany (36, 37); in Great Britain it's been performed yearly on an average of 2,500 (38), in the USA more than 33,000 times/year (40), and worldwide approximately 100,000 per year. Of these, at least in Germany, 43% are performed as penetrating keratoplasty. Since corneal transplantation is not only the oldest and most common performed organ and tissue transplantation, it is therefore of great significance in medicine (35, 39). In Homburg/Saar, Germany 504 were performed in 2017.

A widespread use, especially in Germany, is limited by a lack of donors. This is all the more surprising in that cornea tissue from donors can be abstracted up to 72 hours after heart failure – unlike all other donated organs. Thereby, either only the cornea or the whole eye is removed. The extraction is for lay people cosmetically undetectable.

Corneal transplantation is performed as open-eye surgery. Here, the avoidance of a „Vis-à-tergo“ (VAT) has highest priority. „Vis-à-tergo“ is defined as each pressing-forward of the iris-lens-diaphragm in the wound opening.

The VAT is classified in: none (Grade 0), minor pulsation of the iris (Grade 1), strong pulsation of the iris up to the cornea (Grade 2), major pulsation of the iris with prolapse of intraocular tissue in the wound opening (Grade 3), as well as expulsive bleeding (Grade 4) (41,42).

In our three studies, we examined how the application of different anesthesiological procedures during corneal transplantation can improve surgery conditions.

First, we compared the influence of three non-depolarized muscle relaxants on the Vis-à-tergo (Study I).

Shortly after, we compared two procedures of general anesthesia (total intravenous anesthesia and balanced anesthesia) on the Vis-à-tergo (Study II).

Finally, we retrospectively examined the interaction of different procedures of pediatric keratoplasty (Study III).

## 2. Abstract der drei Studien

### 2.1 Studie I

**Muscle relaxants as risk factor for vis-à-tergo during penetrating keratoplasty – a prospective interventional study**

**Miltiadis Fiorentzis<sup>1\*</sup>, Emanuela Morinello<sup>2\*</sup>, Anja Viestenz<sup>1</sup>, Hanna Zuche<sup>3</sup>, Berthold Seitz<sup>3</sup>, Arne Viestenz<sup>1,3</sup>**

**\*Both authors contributed equally to this work.**

**Adv Ther (2017) 34:2674–2679.**

1. Department of Ophthalmology, University Hospital Halle (Saale), Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany
2. Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Saarland University Medical Center UKS, Homburg/Saar, Germany
3. Department of Ophthalmology, Saarland University Medical Center UKS, Homburg/Saar, Germany

Conflict of interest: None.

#### **Abstract**

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the influence of three muscle relaxants on intraocular pressure (IOP), intraocular pulse amplitude (OPA) and vis-à-tergo (VAT) in penetrating keratoplasty (PKP) under general anaesthesia (GA).

**Methods:** In this prospective monocentric interventional study, 95 patients undergoing PKP were included. IOP and OPA were measured with the dynamic contour tonometer (DCT) before and five minutes after onset of GA. Mivacurium (n=30), atracurium (n=35) and rocuronium (n=30) were administered as non-depolarizing muscle-relaxants. The VAT was assessed 15 minutes after beginning the surgery.

**Results:** When mivacurium was used, IOP decreased by 2.2 mmHg (SD ± 2.2; p<0.001). Atracurium decreased the IOP by an average of 5.8 mmHg (SD ± 1.8; p<0.001) and rocuronium caused an IOP reduction of 7.2 mmHg (SD ± 2; p<0.001). The relative IOP-decrease was 12% with mivacurium, 29% with atracurium and 37% with rocuronium (p<0.001). OPA decreased by 0.6 mmHg under mivacurium (SD ± 0.6; 26%; p<0.001), by 1.3

mmHg under atracurium (SD  $\pm$  1.3; 40%; $p<0.001$ ) and by 1.2 mmHg under rocuronium(SD  $\pm$  0.7; 42%;  $p<0.001$ ).The relative OPA-decrease was 26% under mivacurium, 40% under atracurium and 42% under rocuronium ( $p<0.001$ ). In 36% of the cases VAT was mentioned. Mivacurium was used in 77% of these case, atracurium in 26% and rocuronium in 6% ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Mivacurium is associated with a higher risk of VAT during PKP. Therefore, atracurium or rocuronium may minimize complications in ocular surgery with large incisions.

## **2.2 Studie II**

**Wahl der Narkoseführung beeinflusst Vis-à-tergo bei Hornhauttransplantationen.**

**Emanuela Morinello<sup>2</sup>, Daniel Wittmann<sup>2</sup>, Berthold Seitz<sup>1</sup>, Thomas Volk<sup>2</sup>, Sven O. Schneider<sup>2</sup>.**

**Die Autoren haben keinerlei finanzielle Interessen an der Studie. Es besteht kein finanzielles**

**Interesse an den verwendeten Medikamenten oder Geräten.**

**<sup>1</sup> Klinik für Augenheilkunde, UKS Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, UKS Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Anästhesiologie & Intensivmedizin (A&I): "Letter of acceptance" (08.05.18).**

### **Hintergrund:**

Wird im Rahmen eines intraokularen Eingriffs das Auge eröffnet, kann es durch Anschwellen des Glaskörpers (Vis-à-tergo) im schlimmsten Fall zu einer expulsiven Blutung mit Instabilität des okulären Systems kommen. Die bisher veröffentlichten Untersuchungen zu diesem Thema konzentrieren sich auf die Möglichkeiten des Ophthalmochirurgen und berücksichtigen die Wahl des Narkoseverfahrens nicht. In einer retrospektiven Studie prüfen wir daher den Einfluss der Wahl der Narkoseführung auf das Vorkommen einer Vis-à-tergo während einer perforierenden Hornhauttransplantation.

### **Patienten und Methoden:**

Es wurden 476 Patienten, die sich einer Hornhauttransplantation am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) unterzogen, untersucht. 274 Patienten erhielten eine balancierte Anästhesie und 202 eine total intravenöse Anästhesie (TIVA). Neben allgemeinen biometrischen Angaben wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße wurden folgende Befunde erhoben: Nikotinabusus, operiertes Auge (Seite), ASA-Klassifikation sowie Vorerkrankungen. Primärer Endpunkt waren das Auftreten und die Schwere einer Vis-à-tergo.

**Ergebnisse:**

Eine Vis-à-tergo trat bei insgesamt 238 Patienten auf (48,9 % des Gesamtkollektivs). In einer multivariablen Analyse konnten neben Alter ( $p < 0,001$ ), ASA-Score ( $p < 0,001$ ), Nikotinabusus ( $p = 0,003$ ) und neurologischen Erkrankungen ( $p = 0,002$ ) auch die Wahl des Anästhesieverfahrens ( $p < 0,001$ ) als Risikofaktor für die Entwicklung einer Vis-à-tergo identifiziert werden. Wurde eine TIVA gewählt, trat eine Vis-à-tergo bei 38,1 % der Patienten auf, bei einer balancierten Anästhesie jedoch bei 56,9%.

**Zusammenfassung:**

Bei perforierender Keratoplastik ist eine TIVA als Anästhesieverfahren mit einem geringeren Auftreten einer Vis-à-tergo assoziiert.

## 2.3 Studie III

### Anesthesia during corneal transplantation in children

E. Morinello (\*), D. Wittmann (\*), B. Seitz (\*\*), T. Hager (\*\*), T. Volk (\*), U. Grundmann (\*), H. Bomberg (\*).

Acta Anaesth. Belg., 2017, 68, 187-192

Department of (\*) Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Saarland University, University Medical Center, Homburg/Saar, Germany,

Department of (\*\*) Ophthalmology, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany.

#### Aim:

We present anaesthesiological experience in paediatric keratoplasty.

#### Methods:

This retrospective study includes 17 children (mean age  $9.8 \pm 4.9$  years, min 1.5 years, max 15.8 years) having had keratoplasty from 2008 to 2015 at the Saarland University Medical Centre in Homburg, Germany. All patients received intravenous fentanyl, propofol, and atracurium ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{body weight}^{-1}$ ) before endotracheal intubation. Anaesthesia was maintained with desflurane (MAC 0.5) and remifentanyl ( $0.25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). All children received acetazolamide ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{body weight}^{-1}$ ), mannitol 10% ( $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{body weight}^{-1}$ ), and the upper part of the body was elevated by  $30^\circ$ . Before surgical opening of the eye, intravenous atracurium ( $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{bodyweight}^{-1}$ ) was administered if the train-of-four was not zero. Intraocular pressure was monitored by surgeons using subjective grades of vis a tergo (grade 0–4).

#### Results:

Two patients had vis a tergo grade 1. Thirteen cases had vis a tergo grade 2, and two cases had an iris prolapse beyond the level of corneal incision (vis a tergo grade 3). Expulsive haemorrhage was not observed in this survey. In all patients, corneal transplantation was successful.

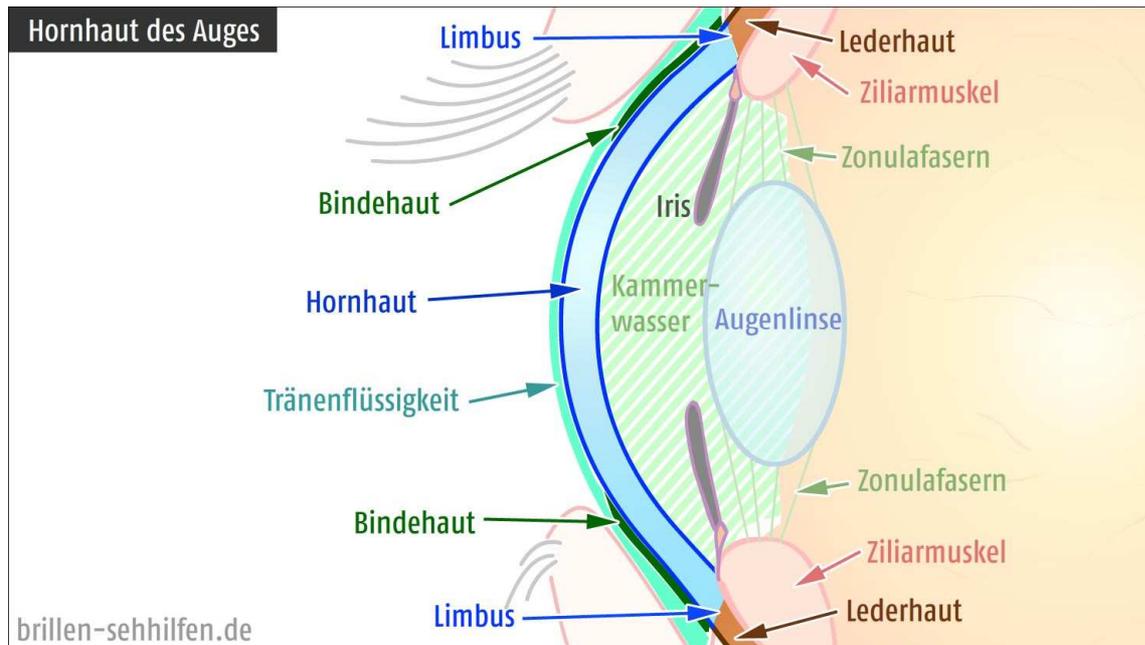
## **Conclusion:**

Measures to reduce intraocular pressure and full relaxation should be used to ensure successful keratoplasty in children (5).

## **Die Hornhaut**

### **2.2 Anatomie der Hornhaut**

Die Hornhaut hat die gesamte Form einer Linse: es ist nach vorne konvex und nach hinten konkav, wobei der vordere Krümmungsradius größer ist als der nach hinten. Die Vorderfläche hat die Form einer Ellipse, der zentrale Bereich ist ungefähr kugelförmig und die Krümmung ist nicht regelmäßig. Darüber hinaus ist es transparent, farblos, avaskulär (es hat keine Blutgefäße) und spiegelnd. (Abb. 1; 11, 12). Damit die Strukturen im Inneren des Auges überhaupt erst untersucht werden können (12), ist ihre Transparenz sehr wichtig. Wie eine Uhrglas ist die Hornhaut in die gekrümmte Sklera (Lederhaut) eingebettet, die ca. 1 mm breite Übergangszone wird als Limbus corneae bezeichnet (11, 12). Zusammen mit der Sklera begrenzt sie den Augapfel nach außen und bildet nach innen die Vorderwand der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer. Sie besitzt eine Brechkraft von 43 Dioptrien (dpt.) und übernimmt damit den größten Anteil der Gesamtbrechkraft aller Strukturen des Auges (11). Nun ist ihre Transparenz für die scharfe Abbildung von Gesehenem auf der Retina (Netzhaut) von größter Bedeutung (11). Im zentralen Bereich beträgt die Dicke der Hornhaut ca. 0,55 mm, in den peripheren Anteilen ca. 0,70 mm (11). Bei Erwachsenen liegt der Hornhaut-Durchmesser bei ungefähr 10 – 12 mm, bei Neugeborenen bei 8 - 10 mm (12, 13). Innerviert wird sie durch Äste des ersten Trigeminusastes, welcher als Nervus ophthalmicus bezeichnet wird und für die ausgeprägten Schutzmechanismen des Auges verantwortlich ist (11, 13).

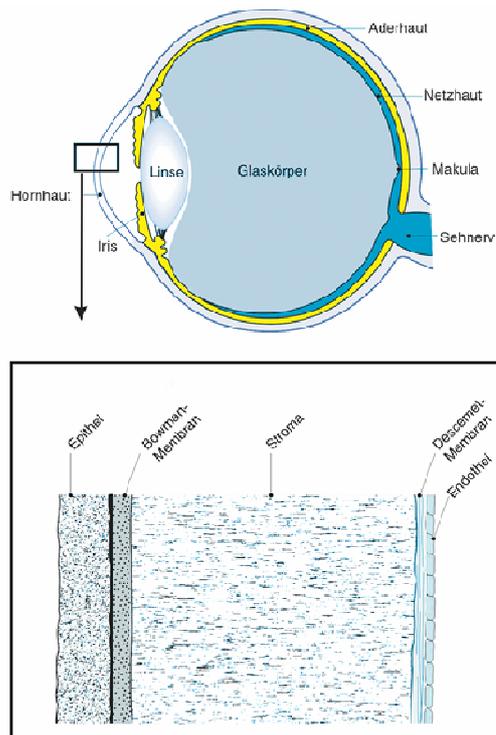


**Abbildung 1: Hornhaut des Auges**

Sie setzt sich wiederum aus mehreren Schichten zusammen. Es gibt fünf von außen nach innen, sie sind Hornhautepithel, Bowman-Membran, Hornhautstroma, Descemet Membran und Endothel (Abb. 2). Jede der Hornhautschichten hat ihre eigene Zusammensetzung und Funktion:

**Hornhautepithel:** es ist die äußerste Schicht der Hornhaut, die sich wiederum aus 5-6 mikroskopischen Schichten zusammensetzt. Dies sind die Basalzellen, die Zwischenzellen und die Flügelzellen, und sie haben die Funktion, das Auge vor Abrieb und Aggression durch äußere Einwirkungen oder Körper zu schützen (11). Die Regenerationsfähigkeit des Epithels ist schnell und beruht auf der Intaktheit seiner Basalzellen bzw. der Limbusstammzellen, die sich im Bereich des Limbuskorneae befinden (11, 12). Das Epithel ausgebildet embryonalgeschichtlich dem Ektoderm sich und ist durch seine Basalzellen fest mit der darunterliegenden Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) verbunden (12). Die sehr feste azelluläre Stroma liniert aus kollagenem Bindegewebe ist zwar äußerst widerstands-, jedoch nicht regenerationsfähig; daher heilen Verletzungen derselben in der Regel unter Bildung von Hornhautnarben aus (11, 12). An die Bowman-Lamelle wiederum schließt sich nun das ca. 550 µm dicke Hornhautstroma an, hauptsächlich bestehend aus kollagenem Bindegewebe und Keratozyten. Das ausgesprochen bradytrophe Stroma-Gewebe ist zellarm und von sehr hoher Festigkeit sowie Transparenz. Letztere ist bedingt durch die regelmäßige und parallele Anordnung der einzelnen Kollagen Fibrillen, die Avaskularität des Stromas sowie durch den relativ dehydrierten Zustand mit einem konstanten Wassergehalt von 70 –

78 % (11, 12). Entwicklungsgeschichtlich ausbildet es sich aus dem Mesoderm (11). Nach hinten abgeschlossen wird das Hornhautstroma durch die sog. Descemet-Membran. Genauso wie die Lamina limitans anterior (Bowman-Lamelle) wird hier auch als Lamina limitans posterior definiert (11). Diese äußerst widerstandsfähige, aus Kollagen Typ VIII sowie Laminin aufgebaute Schicht, wird als echte Basalmembran bei Verlust durch Endothelzellen neu gebildet (11, 12). Sind durch diverse Erkrankungen bereits große Teile des Stromas eingeschmolzen, so verhindert oft nur diese derbe vierte Schicht ein Abfließen von Kammerwasser aus der Vorderkammer des Auges (Descemetozele) (11). Nach innen zur Vorderkammer hin wird die Hornhaut durch das einschichtige Hornhautendothel begrenzt, welches für die Hornhaut und ihre Transparenz von herausragender Bedeutung ist. Dank seiner pumpenähnlichen Funktion ist es für die Entquellung der Hornhaut zuständig und gewährleistet somit deren Transparenz (11). Auch der Stoffaustausch zwischen Hornhaut und Kammerwasser wird über die Endothelzellschicht reguliert (13). Ihre Insuffizienz verursacht ein Ödem und Trübungen des Stromas und auch des Epithels (13). Die Zonulae occludentes, welche die einzelnen Endothelzellen miteinander verbinden, stellen eine Art Schutzwall gegen das Eindringen von Wasser in die Hornhaut dar und erfüllen somit eine gewisse Abdichtungsfunktion (11). Das Hornhautendothel entstammt entwicklungs geschichtlich der Neuralleiste und ist nicht regenerationsfähig. Defekte werden durch Zellmigration, Zellvergrößerung und damit einhergehender Funktionseinschränkung kompensiert (11, 12, 13). Einigen Indikationen für eine Hornhauttransplantation liegt der Ersatz des Hornhautendothels nach vorausgegangener Endothelinsuffizienz zu Grunde, bei welcher das Hornhautstroma samt Epithel aufgrund der insuffizienten Pumpfunktion durch Wassereinlagerung quillt und letztendlich trübe wird (11). Die Untersuchungen von Dua et al. lassen vermuten, dass die menschliche Hornhaut womöglich nicht - wie bisher angenommen - aus fünf, sondern aus insgesamt sechs anatomischen Schichten besteht. Die sechste, bislang unbekannte Schicht wurde deshalb von ihm selbst Dua's layer genannt (14). Sie soll azellulär und luft-undurchlässig sein und sich zwischen dem hinterem Stroma und der Descemet-Membran befinden (14). Eine mögliche Bedeutung dieser neuen Schicht für die ophthalmologische Microchirurgie sowie für posteriore korneale Pathologien ist unbekannt. Aufgrund der Avaskularität der Hornhaut wird deren Ernährung im Wesentlichen durch den Tränenfilm, den Sauerstoffgehalt der Luft, das Kammerwasser und das Randschlingennetz der Bindehautgefäße sichergestellt (11). Bei chronischen Schäden entstehen zunächst oberflächliche Vaskularisationen. Diese bestehen aus Bindehautgefäßen, welche in das subepitheliale Stroma einwachsen. Tiefere Hornhautschädigungen lassen tiefe Vaskularisationen entstehen, welche unmittelbar am Limbus erkennbar werden und von den vorderen Ziliararterien stammen (13).



**Abbildung 2: Aufbau der Hornhaut**

## **2.2 Immunologische Aspekte der Hornhaut**

Der Hornhaut obliegt immunologisch betrachtet eine Art Sonderstellung innerhalb der Transplantationsmedizin. Ihr Abstoßungsrisiko wird in der Literatur häufig als vergleichsweise gering gegenüber dem anderer Organe beschrieben (19). Ein wichtiger Grund hierfür liegt in der doch recht speziellen Anatomie bzw. Physiologie der Hornhaut (15). Sie ist ein Gewebe, dem nicht nur Blut-, sondern auch Lymphgefäße fehlen (16). Diese Avaskularität, wodurch der Kontakt mit dem Immunsystem des Empfängers eingeschränkt wird, definiert einen entscheidenden Faktor für die immunologische Sonderstellung der Hornhaut (15, 20, 30). Des Weiteren erfüllt das Vorderkammerwasser eine Art immunsuppressive Funktion, wodurch zelluläre Komponenten einer Typ IV-Immunreaktion (Spättyp) gegen das transplantierte Gewebe unterdrückt werden. Ein Vorgang, der als Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID) bezeichnet wird (17, 20). Zum näheren Verständnis dieses speziellen Immunprivilegs, welches der gesamte vordere Augenabschnitt für sich beansprucht, trugen maßgeblich Wayne Streilein und seine Kollegen im Rahmen ihrer zahlreichen Arbeiten zum Thema bei (16, 19).

### **3. Indikationen zur Keratoplastik**

Hornhaut-Transplantationen können aus optischen oder aus tektonischen Gründen durchgeführt werden (3). Optische Indikationen sind zum Beispiel Trübungen oder Wölbungsanomalien der Hornhaut (beispielsweise Hornhautdystrophien oder Keratokonus), die unbehandelt zu einer schweren Sehbehinderung führen. Tektonische Indikationen sind Hornhautdefekte (wie etwa rheumatisch bedingte Einschmelzung der Hornhaut), bei denen die Keratoplastik die Integrität des Auges wieder herstellt. Hornhautverpflanzungen können in allen Altersstufen (vom Kind bis in das höchste Lebensalter) (6, 7) meistens in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Die Erfolgsquote der Hornhaut-Transplantationen mit den heutigen operativen und medikamentösen Möglichkeiten liegt bei mehr als 80 bis 90 Prozent nach zwei Jahren (9, 26). Das Auge bietet vielfältige Anwendungsmöglichkeiten für den Ersatz von Organteilen. Am Auge werden stets nur Organteile substituiert; es sei hier der Ersatz von Glaskörper und Kammerflüssigkeit und der Ersatz von Augenlinsen mittels Kunststofflinsen unterschiedlichen Biomaterials genannt. Der alloplastische Ersatz der Hornhaut wird schon seit langem angestrebt (20). Eines der wesentlichen Probleme stellt die Verankerung des Kunststoffes in der menschlichen Hornhaut dar. Nur in wenigen Auserwählten Fällen ist dieses Verfahren bisher zur Anwendung gekommen. Als Verbindungsmaterial mit der Hornhaut wurde unter anderem Knochen-Zahnmaterial gewählt (8). Die Ergebnisse sind jedoch bis heute nicht befriedigend. Bleibt zu hoffen, dass die Zukunft verträgliche und funktionell der menschlichen Hornhaut angepasste Biomaterialien bringen wird. Bis heute erfordert der Ersatz der Hornhaut stets ein menschliches Spendermaterial (1). Die Hornhauttransplantation ist gekennzeichnet durch den Ersatz erkrankter Hornhautanteile durch homologes Hornhautgewebe. Es erfolgt die Übertragung innerhalb der ersten zwölf Stunden nach dem Tod (1, 32). Seit Anfang unseres Jahrhunderts wird der Ersatz von Hornhaut mit homologem Hornhautgewebe durchgeführt (9). Die geringe immunologische Reaktionsfähigkeit und die auch postmortal einige Stunden anhaltende Funktionsfähigkeit der Hornhautzellen haben die Transplantation von Hornhaut schon lange vor der Einführung der modernen Transplantationschirurgie ermöglicht (15, 16). Mit den Untersuchungen zur Histokompatibilität, den Verfahren zur Immunsuppression und den mikrochirurgischen Methoden haben sich die Indikationen zur Hornhauttransplantation erweitert und die Ergebnisse verbessern lassen.

Bis heute haben Biomaterialien keinen durchgreifenden Erfolg bei der Suche nach Ersatz für das menschliche Hornhautgewebe. Erste Berichte über lamelläre Hornhauttransplantationen liegen aus dem Jahre 1886 von Hippel vor, der Kaninchenhornhäute für Transplantationen

nahm (9). 1906 wurden von Zirm über die erste perforierende Hornhauttransplantation menschlichen Gewebes berichtet (10). Fortschritte in der Methode wurden durch technische Verbesserungen, wie die Einführung des Operationsmikroskopes, mikrochirurgisches Instrumentarium und verfeinertes Nahtmaterial möglich (23, 32, 33). Eine Erweiterung der Indikationen fand mit der Erkennung und Therapie der Immunreaktionen statt (34). Mit der Methode der Gewebetypisierung konnte das Risiko einer Abstoßungsreaktion bei vaskularisierter Empfängerhornhaut herabgesetzt werden (16). Der Hornhautspender darf nicht an einer Infektion, übertragbaren Bluterkrankung oder unklaren Todesursache verstorben sein (57). Da das Hornhautendothel als wesentliche Funktion der Hornhaut die Entquellung hat, ist es erstrebenswert, für die Transplantation das Hornhautendothel zu schonen. Die Transplantation frischen Hornhautmaterials hat sich unter diesem Aspekt bewährt, da jede Gewebekonservierung einen Verlust von Hornhautendothelzellen in Kauf nehmen muss (3). Aus organisatorischen Gründen wird typischerweise eine Gewebekonservierung notwendig werden (8). In entsprechenden Nährlösungen ist eine Lagerung von mehreren Tagen (im McCarey-Kaufman-Medium bis drei Tage) bis zu vier Wochen (im Sperling-Medium bis 30 Tage) möglich (58).

Die Vielfalt an Indikationen, die eine Keratoplastik nötig werden lassen, ist sehr groß. Auf einige der häufigsten, in der Literatur beschriebenen Indikationen für eine Keratoplastik, soll im Folgenden näher eingegangen werden.

### **3.1 Keratokonus**

Großen Datenbanken zufolge werden 11 - 31 % aller perforierenden Keratoplastiken bei Keratokonus-Patienten durchgeführt (27). Der Keratokonus stellt somit eine der Hauptindikationen für eine pKP dar (21, 22). 15 – 60 % aller Keratokonus-Patienten benötigen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Keratoplastik (24). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (25).

Die Veränderungen beginnen meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr und zeichnen sich durch eine kegelförmige Vorwölbung der Hornhautmitte, einhergehend mit Verdünnung und Trübung derselbigen, aus (26). Ursächlich hierbei scheint eine Schwäche des Hornhautkollagens zu sein (26). Ein Keratokonus wird häufig auch in Zusammenhang mit einer Trisomie 21 festgestellt, kann jedoch auch mit einer atopischen Dermatitis oder anderen Störungen des Bindegewebes, wie z. B. dem Marfan-Syndrom, assoziiert sein (26, 27).

Bleibt der Keratokonus längere Zeit unbehandelt, kann es selten durch Dehnungs- und Scherkräfte zu einem Einreißen der Descemet-Membran und somit zu einer plötzlichen Quellung der Hornhaut kommen (sog. Keratokonus).

### **3.2 Fuchs'sche Endotheldystrophie**

Der Begriff der Hornhautdystrophie wird definiert als eine Stoffwechselstörung der Hornhaut, die zu grundsätzlich bilateralen, nicht vaskularisierten Trübungen der verschiedenen Hornhautschichten führt (26). Zu den Hornhautdystrophien zählen insgesamt eher seltenere hereditäre Störungen des Hornhaut-Stoffwechsels, die sich in der Regel in der ersten oder zweiten Lebensdekade manifestieren (26, 27). Die Fuchs'sche Hornhautdystrophie ist die häufigste aller Hornhautdystrophien, sie wird zu den endothelialen Dystrophien gezählt (27). Manifest wird sie meist in der vierten bis fünften Lebensdekade, Frauen sind häufiger betroffen als Männer (27, 28). Diese hereditäre (autosomal dominant vererbte) Funktionsstörung des Hornhautendothels unbekannter Ätiologie schreitet häufig über einen Zeitraum von 20 Jahren oder mehr in verschiedenen Stadien voran (27, 28). Gerade bei Patienten im fortgeschrittenen Alter ist es dem Endothel aufgrund zugrunde gegangener Zellen nicht mehr möglich, seiner Entquellungsfunktion nachzukommen. Die Hornhaut wird daher nicht mehr ordnungsgemäß entwässert und quillt (26). In fortgeschrittenen Stadien kann es zu einer blasenförmigen Abhebung des Hornhaut-Epithels kommen, was als Keratopathia bullosa bezeichnet wird (26). Das Aufplatzen der sich bildenden intra- oder subepithelialen Blasen verursacht starke Schmerzen und korneale Erosionen (27, 28). In einem letzten Schritt kommt es schließlich zur fibrotischen Umwandlung des Hornhautstromas einhergehend mit Transparenzverlust der Hornhaut (28). Therapie der Wahl ist eine Keratoplastik (26).

### **4.3 Hornhautstroma-Dystrophien**

Nach Form der Trübung unterscheidet man bei einer stromalen Dystrophie zwischen bröckelig granulären (gekennzeichnet durch Hyalin Ablagerungen), gittrigen (Ablagerungen von Amyloid), sowie fleckförmig makulären (Ablagerungen saurer Mukopolysaccharide) (12, 15). Häufig gehen sie vom Epithel aus und wandern in die Tiefe. Die Stoffwechselstörungen verursachen eine allmählich fortschreitende Hornhaut-Trübung, wodurch aufgrund der zunehmenden Visus-Verschlechterung eine Keratoplastik notwendig werden kann (12, 15).

### **4.4 Infektiöse Keratitis**

Die Hornhaut an sich besitzt diverse Abwehrmechanismen, um sich trotz ständigen mikrobiellen Kontaktes vor einer Infektion schützen zu können. Diese sind z. B. die antimikrobielle Wirkung der Tränenflüssigkeit durch Lysozyme, der reflektorische Lidschluss, die durch das hydrophobe Epithel entstehende Diffusionsbarriere und einige mehr (11). Durch ein intaktes Hornhautepithel ist es Keimen nicht möglich einzudringen (Ausnahmen bilden hier Gonokokken sowie Diphtheriebakterien) (11, 12). Wenn diese Abwehrmechanismen durch bestehende oberflächliche Verletzungen oder Epitheldefekte

durchbrochen werden, so können Keime in das Gewebe der Hornhaut eindringen und eine jeweils erregerspezifische Keratitis hervorrufen (11). Eine häufige Ursache bei jungen Patienten sind kontaminierte oder zu lang getragene Kontaktlinsen (12). Das Spektrum dieser Keime reicht von Bakterien (mehr als 90 % aller Keratitiden sind bakteriellen Ursprungs) über Viren (z. B. Herpes-Keratitis durch Herpes-simplex-Viren) und Pilze bis hin zu Protozoen (Akanthamöben-Keratitis) (11, 12, 18). Bei Eindringen der Erreger über Hornhautläsionen in das Hornhautstroma kommt es durch immunologische Prozesse zu Trübungen und Infiltraten, eventuell einhergehend mit einer Eiteransammlung in der Vorderkammer (11). Infolgedessen kann es bei weiter fortschreitender Infektion zur Einschmelzung des Hornhautstromas bis hin zur Descemetozelen-Bildung kommen (12). Bei Perforation der Descemet-Membran entsteht ein sogenanntes perforiertes Ulkus mit Abfließen des Kammerwassers aus der Vorderkammer. Eine sofortig durchgeführte Notfall-Keratoplastik (Keratoplastik à chaud) ist hier indiziert (11, 12). Diese sehr rasch fortschreitende und gefährlichste Verlaufsform des meist bakteriell verursachten Ulkus wird auch als Ulkus serpens (kriechendes Ulkus) bezeichnet (12).

#### **4.5 Nicht-infektiöse Ulzera / Descemetozele**

Ein Hornhautulcus ist ein schleichendes Geschwür der Hornhaut des Auges, das häufig bakteriell bedingt ist, aber auch von einer Pilzinfektion ausgelöst werden kann (12). Eine Abheilung geht mit Narbenbildung einher. Sterile Ulzera entstehen z. B. bei folgenden Erkrankungen: als rheumatisches Hornhautulkus im Rahmen einer Grunderkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, bei mechanischer Reizung, verursacht z. B. durch ein Entropium mit Trichiasis (Einwärtsdrehung des Lidrandes mit Scheuern der Wimpern auf dem Augapfel), bei Keratokonjunktivitis sicca („trockenes Auge“), Keratitis neuroparalytica (Lähmung des ersten Trigeminusastes) oder im Rahmen einer Keratitis e lagophthalmo mit Fazialisparese (12, 15).

Das Ulcus Mooren ist eine autoimmunologisch bedingte, ebenfalls nichtinfektiöse Ulzeration der peripheren Hornhaut (12). Auch bei Systemerkrankungen wie Kollagenosen (Sjögren-Syndrom) oder anderen Autoimmunerkrankungen lassen sich sterile Hornhautulzera finden, so z. B. im Rahmen einer Wegener-Granulomatose, eines Lupus erythematoses, einer Periarteriitis nodosa und vielen mehr (31). Reicht ein Substanzdefekt der Hornhaut bis zur Descemet-Membran (die sich dann als letzte intakte Schicht durch ihre enorme Elastizität nach außen hervor wölbt), so wird dies als Descemetozele bezeichnet (12, 15). Wenn auch diese Membran einschmilzt bzw. reißt, so kommt es zu einem perforierten Ulkus mit Abfluss von Kammerwasser – ein ophthalmologischer Notfall, der einer sofortigen Keratoplastik à chaud (Notfall-Keratoplastik) bedarf (12, 15).

## **4.6 Bullöse Keratopathie**

Die bullöse Keratopathie ist definiert als „Hornhauteintrübung“ mit blasiger Abhebung des Epithels infolge eines Funktionsverlustes der Endothelzellen „endotheliale Dekompensation“ (12). Sie ist eine der häufigsten Indikationen zur Hornhauttransplantation (12). Eine wie auch immer verursachte Endothelschädigung bzw. ein Endothelzellverlust – sei es durch Trauma, Entzündung, operativen Eingriff, genetisch bedingter Veranlagung (z. B. bei Fuchs'scher Endotheldystrophie) oder Glaukom-Erkrankung – führt dazu, dass die Endothelzellschicht ihrer Entquellungsfunktion nicht mehr ordnungsgemäß nachkommen kann. Die Folge ist eine Hydratation der Hornhaut, d. h. ein Eindringen von Kammerwasser aus der Vorderkammer in die Hornhaut (12). Es kommt zu einer Quellung der Hornhaut mit daraus resultierendem Stromaödem und bullöser Abhebung des kornealen Epithels. Man spricht hierbei auch von einer Endothel-Epithel-Dekompensation (12).

## **4.7 Verätzung**

Verätzungen gehören zu den gefährlichsten Notfällen in der Ophthalmologie, wobei Verätzungen durch Laugen generell gefährlicher sind als Säureverätzungen (11). Auslöser sind meist Stoffe oder Chemikalien; wie ungelöschter oder gelöschter Kalk, Putzmittel, Abflussreiniger, Essigsäure u. v. a. (11). Laugen verursachen eine Kolliquationsnekrose, welche häufig auch die Bindehaut mitbetrifft und somit die Stammzellen des Limbus zerstört (12). Säureverletzungen erzeugen eine Koagulationsnekrose. Aufgrund einer Art Barrierebildung, welche das tiefere Eindringen der Säure verhindert, sind sie im Allgemeinen weniger gefährlich als Laugen-Verätzungen desselben Grades (11). Leichte Verätzungen führen eventuell lediglich zu einer Ablösung des zentralen Hornhautepithels, wobei das Limbus-Epithel erhalten bleibt. Somit kann sich das Hornhautepithel weitgehend durch die Stammzellen am Limbus selbst regenerieren (12). Schwerere Verätzungen jedoch schädigen auch das Epithel der Bindehaut sowie die Limbusstammzellen (12). Während der Heilungsphase überwächst dann das Epithel der Bindehaut die natürliche Grenze des Limbus (Bindehaut-Pannus) und lässt so die Hornhaut eintrüben (12). Verätzungen schwersten Grades zeigen bereits zu Beginn eine nekrotisch geschrumpfte Bindehaut sowie eine dichte, weiß getrübe Hornhaut (sogenanntes „gekochtes Fischauge“) (12). Die Folgen bzw. Sekundärschäden einer solch schweren Verletzung können eventuell Linsentrübung, Sekundärglaukom und letztendlich die vollständige Erblindung sein (12).

## **4. Verschiedene Arten der Keratoplastik**

Die perforierende Keratoplastik (pKP) stellt seit über einem halben Jahrhundert die vorherrschende Technik der Transplantation dar, welche auch heute ca. 85 – 90 % aller Hornhauttransplantationen in Deutschland ausmacht und somit immer noch als gut bewährter „Goldstandard“ angesehen wird (32). Mittlerweile haben sich jedoch auch andere, sogenannte „lamelläre“ oder „lamellierende“ Verfahren entwickelt und etabliert. Hierbei wird im Wesentlichen zwischen anterioren und posterioren lamellären Verfahren unterschieden (29). Die verschiedenen Techniken sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

### **4.1 Perforierende Keratoplastik**

Bei einer perforierenden Keratoplastik (pKP) wird ein alle fünf Hornhautschichten umfassendes Transplantat (Tx) variablen Durchmessers dem Empfänger in ein sog. Empfängerbett entsprechender Größe eingesetzt (38). Hornhautepithel, Bowman Lamelle, Hornhautstroma, Descemet-Membran sowie Hornhautendothel werden somit charakteristischerweise gemeinsam verpflanzt (32). Indikationen für eine pKP sind meist Hornhauterkrankungen, die das gesamte Hornhautstroma betreffen, so wie Narben, Dystrophien und Degenerationen, aber auch Wölbungsanomalien wie der Keratokonus (15).

### **4.2 Lamelläre Keratoplastik**

Dank technischer Innovationen ist es mittlerweile möglich geworden, statt der gesamten Hornhaut lediglich die wirklich betroffenen, sprich erkrankten Teile der Hornhaut, zu ersetzen (29). Kennzeichen einer lamellären Keratoplastik ist somit, dass im Gegensatz zur pKP nicht die Hornhaut im gesamten Umfang, sondern nur eine oder mehrere spezielle Schichten transplantiert werden (15). Man unterscheidet hierbei eine anteriore und tiefe anteriore von einer posterioren lamellären Keratoplastik (15). Die erste lamelläre Keratoplastik wurde von Arthur von Hippel im Jahre 1878 schriftlich dokumentiert. Er führte sie mit teilweisem Erfolg zum ersten Mal 1886 unter Verwendung von Kaninchen-Hornhaut durch (33).

#### **Anteriore lamelläre Keratoplastik**

Unter einer anterioren lamellären Keratoplastik (ALK) versteht man eine Übertragung lediglich der vorderen Hornhautschichten exklusive der Descemet-Membran, dem Endothel sowie einem schmalen Rest des Empfänger-Stromas (11). Voraussetzung für die Durchführung dieser Technik sind dementsprechend ein gesundes, funktionsfähiges Endothel sowie eine intakte Descemet-Membran auf Seiten des Empfängers (11, 12).

Als Indikation für ein solches Verfahren sind Trübungen und Narben des oberflächlichen Hornhautstromas, aber auch ein Keratokonus oder stromale Hornhautdystrophien in Erwägung zu ziehen (11, 12). Ein großer Vorteil liegt hierbei in der Erhaltung des Patienteneigenen Endothels (9), wodurch ein Transplantatversagen aufgrund von Endothelzellverlust vermieden werden soll (32).

### **Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik**

Nur Endothel und Descemet-Membran des Empfängers bleiben bei dieser Technik erhalten, das Stroma und die darüber liegenden Schichten werden komplett transplantiert (deep anterior lamellar keratoplasty – DALK) (12). Diese Form der Keratoplastik eignet sich zum Beispiel für tief in das Stromagewebe hineinreichende Trübungen und Narben. Voraussetzung hierfür ist ebenfalls, dass das Endothel des Empfängers intakt ist (12). Ein Vorteil dieser Technik besteht darin, dass ein Aufeinandertreffen von Spender- und Empfängerstroma und somit die Bildung einer unebenen Grenzfläche vermieden wird (32). Allerdings stellt diese Operationstechnik aufgrund der technischen Schwierigkeiten, die ein Separieren der Descemet-Membran vom darüber liegenden Stroma mit sich bringt, nach wie vor eine Herausforderung für ophthalmologische Chirurgen dar. In 4 – 39 % der Fälle kommt es intraoperativ zu einer Perforation der Descemet-Membran, in bis zu 30 % der Fälle ist deswegen der Umstieg auf eine perforierende Keratoplastik (Konversion) indiziert (9, 32).

### **Posteriore lamelläre Keratoplastik**

Die hintere, endotheliale, oder auch posteriore lamelläre Keratoplastik wurde zum ersten Mal von Melles im Jahr 1999 beschrieben (9), die Idee dazu hatte allerdings schon Tillett im Jahre 1956 (46). Hierbei werden nur die hinteren Anteile der Hornhaut verpflanzt, während die oberflächlichen Strukturen des Empfängers erhalten bleiben (12). Diese Form der Keratoplastik eignet sich somit für Erkrankungen bzw. Insuffizienzen des tiefer liegenden Hornhautendothels, zum Beispiel im Rahmen einer Fuchs'schen Endotheldystrophie (Fuchs'sche ED) oder einer pseudophaken Endothel-Epithel-Dekompensation bzw. bullösen Keratopathie (BK) (12). Die zwei grundsätzlichen Techniken der posterioren lamellären Keratoplastik werden mit den Akronymen DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) sowie DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) abgekürzt (46). Ein wichtiger Schritt innerhalb dieser Transplantationstechnik war die Entwicklung eines Verfahrens mit dem Namen „Descemetorhexis“. Hierbei werden beim Empfänger – in Vorbereitung auf eine DSAEK oder DMEK – innerhalb eines geschlossenen Systems - selektiv lediglich Descemet-Membran sowie Endothel (ohne Anteile des hinteren Hornhautstromas) entfernt. Durch die hierbei erzeugte weitgehend glatte Oberfläche für das Transplantat können bessere visuelle Ergebnisse erzielt werden (29).

## **DSAEK**

Das lamelläre Transplantat – bestehend aus einer dünnen hinteren Stromaschicht, Descemet-Membran und Endothel – wird zuerst entweder manuell (DSEK) oder mittels Mikrokeratom (DSAEK) in einer künstlichen Vorderkammer aus der Spenderhornhaut gewonnen. Die so präparierte Lamelle wird anschließend in einem geschlossenen Operationssystem in die Vorderkammer des Empfängers eingebracht, wo sie sich entfaltet und mittels einer langsam expandierenden Luftblase nahtlos an die Wirtshornhaut rückwärtig adaptiert wird (29).

## **DMEK**

Die DMEK ist im Grunde eine Weiterentwicklung der DSAEK und beschreibt eine selektive Transplantation ausschließlich von Descemet-Membran und Endothel, ohne Anteile des hinteren Stromas (29). Das Transplantat wird manuell vom korneoskleralen Spendergewebe abpräpariert (29). Es wird dann nach vollzogener Descemetorhexis am Empfänger über einen Zugang in die Vorderkammer eingebracht und mithilfe einer Luftblase an die rückwärtige Empfängerhornhaut adaptiert, so dass schließlich der anatomische Ursprungszustand wiederhergestellt ist (29). Vorteile dieser Techniken bestehen im relativ geringen operativen Trauma, der nahegehenden Nahtfreiheit, sowie der schnelleren und refraktionsneutralen Visusrehabilitation. Sie erfordern allerdings viel Geschick sowie Geduld seitens des Operateurs (29, 32). Eine der Hauptkomplikationen besteht in der postoperativen Dislokation des Transplantats, welche je nach Erfahrung des Operateurs mit einer Häufigkeit von 4 % bis 50 % auftritt (32).

## 5. Allgemeinanästhesie zur Keratoplastik

### 6.1 Einleitung

Eine optimale Anästhesie ist für Augenoperationen essentiell für den Operationserfolg. Unzureichende Anästhesie kann nicht selten deletäre (und irreversible) Komplikationen für das Auge nach sich ziehen. Es ist deshalb wichtig, dass die mit der modernen ophthalmologischen Mikrochirurgie (wie bei Keratoplastik) konfrontierten Anästhesisten die speziellen Anforderungen und kritischen Phasen kennen.

Das grundlegende Ziel der Allgemeinanästhesie setzt sich aus einzelnen Komponenten zusammen, die mit verschiedenen Substanzen erreicht werden können. Zu diesen Komponenten gehören:

- Ausschaltung des Bewusstseins und Amnesie, erreichbar durch intravenöse Anästhetika und Inhalationsanästhetika,
- Analgesie, hervorgerufen durch wirkstarke Analgetika, die Opiode,
- Ausschaltung oder Abschwächung somatischer, viszerosomatischer und autonomer physiologischer Reaktionen auf schädliche Reize, erreichbar durch hohe Konzentrationen von intravenösen Anästhetika oder Inhalationsanästhetika,
- Muskelrelaxierung, hervorgerufen durch Muskelrelaxanzien.

Der im Bulbus gemessene intraokulare Druck (IOD) wird durch die Kompartimente Kammerwasser, Glaskörper und choriodeale Gefäße bestimmt. Da der Glaskörper in der Regel keinen Volumenschwankungen unterworfen ist, bestimmen das Volumen des Kammerwassers und der Füllungszustand der intraokularen Gefäße die Höhe des intraokulären Drucks, der beim Gesunden zwischen 12 und 16 mmHg (im Liegen 2 – 3 mmHg höher) liegt. Ist das Auge operativ oder traumatisch eröffnet, so fällt der intraokulare Druck auf den atmosphärischen Wert von 0 mmHg ab. In diesem Moment wird im Bulbus nur noch ein geschlossener Raum durch die Sklera und das Iris-Linsen-Diaphragma gebildet. Durch den Druckgradienten in diesem Raum äußert sich durch ein Vorwärtsdrängen des Iris-Linsen-Diaphragmas in den Wundspalt, was am offenen Auge als Vis-a-tergo (VAT) bezeichnet wird.

Die oben genannten Medikamente führen alle samt zu einer Senkung des intraocularen Drucks (ausgenommen Ketamin und Succinylcholin, die zu einer Erhöhung des IOD führen).

Die gebräuchlichsten Medikamente zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie werden nachfolgend beschrieben:

### **6.1.1 Opioide**

Zu den Opioiden gehören die Abkömmlinge des Opiums und ihre Antagonisten sowie die mit ihnen verwandten Stoffe. Opiumartig ist eine Substanz, wenn sie morphinartige Wirkungen hat, ganz gleich, ob sie natürlich vorkommt oder synthetisch hergestellt wird. Die Opioide werden vor allem zur Beseitigung von Schmerzen eingesetzt. 1680 schrieb Sydenham: „Von allen Arzneien, die der Allmächtige den Menschen geschenkt hat, um ihre Leiden zu lindern, ist keine so allumfassend und wirkungsvoll wie das Opium“. Diese Aussage gilt auch heute noch: die Opioide sind die am stärksten wirksamen Analgetika.

### **6.1.2 Indikationen für Opioide**

Indikationen für den Einsatz von Opioiden sind schwere und schwerste Schmerzzustände (nozizeptiver Schmerz), wie im Rahmen von Operationen und Tumorerkrankungen.

### **6.1.3 Opioide in der Anästhesie**

Opioide binden an Opiatrezeptoren. Für spezielle Opiatrezeptoren gibt es körpereigene Liganden, wie Endorphine und Enkephaline. Zurzeit sind vier Rezeptortypen bekannt:  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  und  $\sigma$ .

Für die Opioid-Effekte im Rahmen der Narkose ist vornehmlich der  $\mu$ -Rezeptor verantwortlich und in geringerem Maße auch der  $\kappa$ -Rezeptor. Die Erregung des  $\mu_1$ -Rezeptors führt zu einer ausgeprägten spinalen und supraspinalen Analgesie, gleichzeitig aber ebenso zu einer Atemdepression über den  $\mu_2$ -Rezeptor. Bislang existieren keine reinen  $\mu_1$ -Agonisten. Die Erregung des  $\kappa$ -Rezeptors ruft eine spinale Analgesie und über Rezeptoren im Kortex sedierende Nebeneffekte hervor.

Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil sind reine sowie selektive  $\mu$ -Agonisten, die zur intravenösen (auch TIVA) und balancierten Anästhesie eingesetzt werden. Ihre Vorteile bestehen unter anderem aus der guten analgetischen Wirkung, der geringen hämodynamischen Beeinflussung und der Antagonisierbarkeit. Außerdem besitzen sie keine Leber- oder Nierentoxizität. Sie verbessern zwar die Toleranz des Endotrachealtubus, können aber bei hoher Dosierung zu einer Thoraxrigidität führen, die die Beatmung erschwert.

Für unsere Studie verwendeten wir Fentanyl (Dosierung 0,1–0,2 mg i.v. und bei Kindern 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{KG}$ ) zur Einleitung und Remifentanil (0,25 – 0,3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{KG}$ ) zur Aufrechterhaltung der Analgesie.

Beide Opioide senken den IOD (88).

## **6.2 Inhalationsanästhetika**

Die Inhalationsanästhetika sind Substanzen, die über die Lunge aufgenommen und mit dem Blut in den verschiedenen Geweben des Körpers verteilt werden. Hauptwirkorte sind multiple Proteine des Gehirns und des Rückenmarks. Hier treten die Anästhetika in Wechselwirkung mit den Funktionen der Ionenkanäle neuraler Membranen und der Rezeptoren: Sie verstärken entweder inhibitorische Funktionen oder dämpfen die Erregungsübertragung in Synapsen oder Nervenendigungen von Axonen mit geringem Durchmesser.

Die Narkosetiefe für ein Inhalationsanästhetikum hängt von der Konzentration bzw. dem Partialdruck der Substanz im Gehirn ab. Diese Konzentration kann bei Menschen nicht gemessen werden. Da jedoch Konzentrationsangaben für Vergleiche zwischen verschiedenen Anästhetika und zur Steuerung der Narkose erforderlich sind, muss ein indirektes Maß für die Wirkungsstärke eines Inhalationsanästhetikums verwendet werden. Ein solches Maß ist die minimale alveoläre Konzentration (MAC). MAC ist die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50% aller Patienten auf die Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren.

Die von uns verwendeten Inhalationsanästhetika im Rahmen einer Allgemeinanästhesie waren Desfluran und Sevofluran (MAC 0,5).

### **6.2.1 Eigenschaften von Sevofluran und Desfluran**

Die beiden Gase besitzen schwache analgetische, aber gute hypnotische und muskelrelaxierende Wirkung.

Aufgrund der fehlenden Atemwegreizung ist Sevofluran heute das Anästhetikum der Wahl für die Maskeneinleitung, insbesondere bei Kindern.

Außerdem verursacht Sevofluran eine geringe Hirndruckerhöhung und eine geringe negative Inotropie mit Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands. Sevofluran wirkt atemdepressiv (rascher abklingend als bei Halothan, Enfluran und Isofluran) und relaxiert die Gebärmuttermuskulatur.

Die gleichen Eigenschaften besitzt Desfluran. Aber wegen seines unangenehm stechenden Geruchs kann es zu Atemwegirritationen und Laryngospasmus führen. Dadurch ist das Inhalationsanästhetikum für eine Maskeneinleitung kontraindiziert.

Beim Beenden einer Narkose und Ventilation mit 100 % Sauerstoff werden die Inhalationsanästhetika schnell ausgewaschen.

Beide Gase senken den IOD (89).

### **6.3. Intravenöse Hypnotika**

Die intravenösen Hypnotika sind Substanzen mit zum Teil recht unterschiedlicher chemischer Struktur. Ihnen gemeinsam ist, dass sie dosisabhängig zu einer Sedierung und schließlich zu einer Hypnose führen.

Propofol gehört zusammen mit Etomidat zu den Hypnotika mit überwiegend telezephaler Wirkung. Beide Substanzen supprimieren die (neo)kortikale Aktivität, ohne tiefere Hirnanteile wesentlich zu beeinflussen und zwar durch Interaktionen mit dem GABA-A-Rezeptorkomplex. Ihnen fehlt damit die somatoanalgetische Komponente. Sie müssen deshalb für chirurgische Eingriffe mit Opioiden kombiniert werden. Die vegetativen Hirnstammfunktionen bleiben grundsätzlich intakt.

Wir verwendeten Propofol für die Einleitung in der zugelassenen Dosierung von 1 - 2 mg/Kg/KG i.v. (bei Kindern 3 – 5 mg/Kg/KG). Im Rahmen einer TIVA mit 3 – 5 mg/KG/min (bei Kindern 6 – 8 mg/Kg/KG) in Kombination mit Remifentanyl (0,25 – 0,5 µg/KG/min). Bei einer balancierten Anästhesie in Kombination mit Desfluran (MAC 0,5).

Etomidat hat unter den Injektionshypnotika die beste Kreislaufverträglichkeit. Die wesentlichen hämodynamischen Parameter werden im Grunde nicht verändert, deswegen wird Etomidat bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem kardio-vaskulärem Risiko eingesetzt.

Wir verwendeten Etomidat in einer Dosierung von 0,3 mg/Kg/KG i.v.

Beide intravenösen Hypnotika senken den IOD (90).

### **6.4 Muskelrelaxanzien**

Muskelrelaxanzien können die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte beeinträchtigen oder vollständig blockieren. Es tritt eine reversible Lähmung der Muskulatur ein, deren Dauer von der jeweils verwendeten Substanz abhängt. Eine komplette Blockade der neuromuskulären Erregung tritt erst ein, wenn 90 bis 95 % der Rezeptoren besetzt sind.

Die Muskelrelaxierung wird mit peripher wirkenden Muskelrelaxanzien durchgeführt.

Durch die Muskelrelaxierung sollen Abwehrbewegungen des Patienten verhindert und außerdem bei bestimmten Eingriffen das chirurgische Vorgehen erleichtert werden.

Muskelrelaxanzien werden eingesetzt, um die endotracheale Intubation zu erleichtern und bei bestimmten Eingriffen die Operationsbedingungen aufgrund der Muskeler schlaffung zu verbessern.

Aufgrund des Wirkmechanismus lassen sich depolarisierende (Succinylcholin) und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien unterscheiden.

Wegen seiner bekannten Wirkung auf den IOD wurde in unserer Studie Succinylcholin nicht verwendet.

Die nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, Aminosterioide: Rocuronium, Vecuronium, Alcuronium, Pancuronium und Benzylisochinoline: Atracurium, Cis – Atracurium, Mivacurium, senken den IOD und beeinflussen mit unterschiedlicher Stärke den VAT (91).

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien sind geladene quaternäre Stickstoffverbindungen, die mit Acetylcholin um die alpha-Subeinheiten den Cholinozeptors konkurrieren.

Diese Substanzen blockieren die neuromuskuläre Übertragung durch eine kompetitive Hemmung von Acetylcholin am nikotinartigen Rezeptor der motorischen Endplatte.

Als nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien verwendeten wir Atracurium, Mivacurium und Rocuronium.

Die verwendete Dosis von Atracurium lag bei 0,5 mg/kg KG, mit dieser Dosis werden innerhalb von 2 – 3 min sehr gute Intubationsbedingungen erreicht.

Die chirurgisch nutzbare Relaxierungsdauer betrug ca. 45 min.

Die verwendete Dosis von Rocuronium war 0,6 mg/kg KG. Innerhalb von 60 - 90 Sekunden wurden gute Intubationsbedingungen erreicht. Die Wirkungsdauer von 0,6 mg/kg KG betrug durchschnittlich 55 - 60 min.

Mivacurium ist das am kürzesten wirkende nichtdepolarisierende Muskelrelaxans.

Die verwendete Dosis Mivacurium lag bei 0,25 mg/kg KG. Innerhalb von 2 - 3 Minuten wurden gute Intubationsbedingungen erreicht. 20 - 25 min betrug die Gesamtwirkdauer. Die neuromuskuläre Blockade wird im Gegensatz zu den anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien nicht durch Umverteilungsprozesse sondern direkt durch die Inaktivierung durch Plasmacholinesterase beendet.

## **7. Diskussion und Ergebnisse Homburger Studien**

Bei anstehender Hornhauttransplantation sind für die Anästhesisten zwei Punkte wichtig: Erstens, ob es sich um einen Erwachsenen handelt oder ob ein Kind operiert werden soll. Zweitens ist die Art der geplanten Keratoplastik wichtig.

Patienten in der Augenklinik haben sehr heterogene Vorerkrankungsmuster. Von Neugeborenen, über Säuglinge, gesunde Kinder und Jugendliche ohne Vorerkrankungen und uneingeschränkter Belastbarkeit, bis hin zu älteren Erwachsenen mit schwerwiegenden Vorerkrankungen und Belastungseinschränkungen. Neben der Detektion narkoserelevanter Vorerkrankungen wie neurologische Erkrankungen (Z. n. Apoplex, Autismus, Trisomie 21), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Klappenfehler, Herzinsuffizienz), Lungenerkrankungen (Asthma bronchiale und COPD), gastrointestinale Erkrankungen (Gastritis), Metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Hyper- und Hypothyreose, Hyperlipoproteinämie) und Nierenerkrankungen (chronische Niereninsuffizienz und Z. n. Nierentransplantation), spielt der Umgang mit den speziellen Patientenängsten eine wichtige Rolle. Die Angst nach Narkose, erblindet zu erwachen, ist eine besondere Belastung bei Patienten der Augenklinik. Auch der Narkosearzt kann mithelfen, Ängste zu reduzieren. Mindestens 30 Minuten sind bei elektiven Eingriffen erforderlich, um relevante Punkte zu besprechen. Mitbeurteilung der Patienten und Einleitung optimierender Therapien durch andere Fachabteilungen (Konsile) sind zur Verbesserung der Narkosefähigkeit häufig erforderlich.

Nach Abschluss des Narkosevorgesprächs wird vor der Operation zur Beruhigung üblicherweise ein Benzodiazepin verordnet. Junge Patienten vertragen diese Medikamente sehr gut, ältere Patienten reagieren gelegentlich paradox.

Zur Durchführung der perforierenden Keratoplastik nach Exeimer wird eine tiefe Narkose mit Muskelvollrelaxation benötigt. Zur tiefen Narkose können sowohl balancierte, als auch totalintravenöse Narkoseverfahren verwendet werden. Zur Muskelrelaxation werden in der Regel nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien verwendet, um die VAT zu verhindern.

Im Gegensatz zur perforierenden Keratoplastik nach Exeimer ist bei lamellärer oder lamellierender Operationstechnik eine geringe Vis-à-tergo gewünscht. Postoperativ erfordert die posteriore lamelläre Operationstechnik 24 Stunden Flachlagerung. Mit der Flachlagerung und Schutz des Transplantationserfolges sollte postoperative Übelkeit und Erbrechen verhindert werden. Eine zusätzliche antiemetische Prophylaxe mit Cortison und einem Serotoninantagonisten (z. B. Dexamethason und Ondansetron) kann hilfreich sein.

Intraokulare Eingriffe am „offenen Auge“ nehmen eine herausragende Sonderstellung ein.

## **Besonderheiten aller ophthalmologischer Eingriffe**

### **Okulogene Effekte**

Die okulogenen Effekte können zusammengefasst werden unter: Okulokardialer Reflex, blepharokardialer Reflex und okulorespiratorischer Reflex, akutes Glaukom, veränderte Pupillomotorik.

#### a) Okulokardialer Reflex

Der okulokardiale Reflex wird durch Zug an den extraokularen Muskeln oder durch Druckwirkung auf das Auge ausgelöst. Die Afferenz dieses trigeminovagalen Reflexes geht über den Nervus vagus hin zum Hirnstamm. Von dort gelangen Impulse zu den viszeral-motorischen Kernen des Nervus vagus. Den efferenten Schenkel des Reflexes zum Herzen bildet der Nervus vagus. Obwohl Bradykardie die häufigste Manifestation des okulokardialen Reflexes ist, sind auch andere Rhythmusstörungen wie Überleitungsstörungen, AV-Block, ventrikulärer Trigemismus und Herzstillstand beschrieben worden (51). Der Reflex wird bei 68 % aller Kinder beobachtet, die einer Schieloperation in Allgemeinnarkose unterzogen werden. Ein so ausgelöster Herzstillstand kann bei der Ophthalmochirurgie im Kindesalter zu Todesfällen führen. Selten soll dieses Reflexverhalten bei der präoperativen äußeren Okulopression zur Erzeugung einer intraokulären Hypotonie beobachtet worden sein (48).

In Ausnahmefällen erscheint auch durch die Retrobulbäranästhesie eine Reflexauslösung möglich (im Sinne einer orbitalen Okulopression).

Kirsch et al. (52) halten dagegen die retrobulbäre Blockade für die beste Methode, den Reflex zu eliminieren. Sie gingen soweit, eine zusätzliche RBA sogar auch bei Eingriffen in AA zu empfehlen. Eine gute Prophylaxe ist mit der Gabe von Atropin möglich.

b) Blepharokardialer Reflex und okulorespiratorischer Reflex

Ein ähnlicher Reflex, der blepharokardiale Reflex, kann durch das Ziehen an den Muskeln der Augenlider mit der Lidsperre ausgelöst werden kann (53). Der zur Apnoe führende okulorespiratorische Reflex ist ein wohlbekanntes Phänomen bei Katzen, wurde aber bei Menschen noch nicht beobachtet.

c) Akutes Glaukom

In der präoperativen Phase kann die Symptomatik eines „akutes Abdomens“ durch ein akutes Glaukom vorgetäuscht werden. Der okuläre Schmerz ist oft vergesellschaftet mit diffusen Kopfschmerzen, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen aufgrund der Verbindungen der Trigemini- mit den Vaguskerne. Dabei können diese okulogenen Effekte so sehr im Vordergrund stehen, dass bei Übersehen des „roten Auges“ differentialdiagnostisch eher an eine intestinale Erkrankung gedacht wird (59).

d) Veränderte Pupillomotorik

Bei allen Operationen im Kopfbereich wird der Anästhesist von seiner angestammten Position am Kopf des Patienten verdrängt.

Darüber hinaus fällt bei der Augen Chirurgie die Pupillenweite des Patienten als direkt sichtbares Kriterium der Narkosetiefe für den Anästhesisten aus. Die Pupillomotorik muss bei der Mehrzahl der ophthalmologischen Eingriffe im Hinblick auf die Erfordernisse der Augenoperationen verändert werden. Eine medikamentös langfristig weitgestellte Pupille (Mydriasis) ist bei alle Netzhauteingriffen sowie bei extrakapsulären Kataraktextraktionen, enggestellte Pupillen (Miosis) sind hingegen bei Hornhauttransplantation (Keratoplastik) sowie bei allen bulbuseröffnenden Glaukomeingriffen (Goniotrepanation, Trabekulektomie, Iridektomie) notwendig.

## Besonderheiten bei Operationen am offenen Auge

Diese können zusammengefasst werden unter:

Vis-à-tergo, mechanischer Druck von außen, externe Muskelaktion, vermehrte Gefäßfüllung der Chorioidea

### a) Vis-à-tergo

Bei jeder Bulbus-Eröffnung fällt der intraokulare Druck plötzlich von ca. 15 mmHg auf 0 mmHg ab: Die Zirkulation der massiv vascularisierten Chorioidea erfährt einen radikal verminderten Gewebswiderstand. Jede arterielle Hypertonie bedeutet in dieser Situation eine akute Gefahr, die sich zunächst als Vis-à-tergo äußert.

Als „Vis-à-tergo“ wird von Augenchirurgen jedes Vorwärtsdrängen des Iris-Linsen-Diaphragmas in den Wundspalt am offenen Auge bezeichnet.

Die VAT wird in keine (Grad 0), leichte Pulsation der Iris (Grad 1), starke Pulsation der Iris bis zur Hornhaut (Grad 2), sehr starke Pulsation der Iris mit Prolaps von intraokularem Gewebe in den Wundspalt (Grad 3) sowie expulsive Blutung (Grad 4) klassifiziert (41,42).

Mit kontrollierter Normotonie des Blutdrucks wird der Druckgradient (Ziliararterie-Aderhaut) vermindert und so eine wichtige Voraussetzung für den geplanten Eingriff geschaffen. Die Position des Iris-Linsen-Diaphragmas ist dafür der sichtbare Indikator (55, 56, 57).

In Betracht kommen verschiedene Faktoren: Mechanischer Druck von außen, externe Muskelaktion, vermehrte Gefäßfüllung der Chorioidea.

### b) Mechanischer Druck von außen

Externe Faktoren, die durch mechanischen Druck auf die Bulbuswand zu einer Vorwärtsbewegung des Iris-Linsen-Diaphragmas führen können, sind die retrobulbäre Raumforderung durch Injektion von Lokalanästhetikum, der Lidsperre und auch direkter Druck durch Instrumente und/oder die Finger der Operateure.

### c) Externe Muskelaktion

Externe Muskelaktion, wie der Lidschluss durch den M. orbicularis oculi (N.VII) oder jede Bewegung der extraokulären Muskeln (Nn. III, IV, VI) komprimieren den Bulbus.

Diese ist bei extraokulären Eingriffen unter Umständen störend aber nicht bedrohlich. Grundsätzlich anders ist die Situation bei Eingriffen am offenen Auge. Jede Muskelkontraktion schiebt hierbei die intraokulären Gewebe in den Wundspalt und unter Umständen nach außen. Da Succinylcholin als depolarisierendes Muskelrelaxans die äußeren Augenmuskeln kontrahiert, sollte es zur Narkoseeinleitung bei primär offenem Auge (perforierende Augenverletzung, perforiertes Hornhautulkus) nicht verwendet werden.

d) Vermehrte Gefäßfüllung der Chorioidea

Durch enorme Zunahme ihrer Blutfülle können intraokuläre Gewebe (Glaskörper, Iris, Linse) durch den Wundspalt aus dem offenen Auge hinausgedrückt werden, im Sinne einer expulsiven Blutung. Die Häufigkeit dieser zweifelsfrei schlimmsten intraoperativen Katastrophe, die unter Umständen sofort zum Funktionsverlust des Auges führen kann, wird in der Literatur mit 0,025 % - 0,25 % angegeben (53). Die Details der Mechanismen, die die Chorioidea bei intraokulärer Chirurgie am offenen Auge mehr oder weniger rapide anschwellen lassen, sind noch weitgehend unbekannt.

In tierexperimentellen Studien (54, 55) zeigt sich, dass bei Blutdrucksenkung (wohl durch verminderte Perfusion der Chorioidea) bzw. bei Blutdrucksteigerung (wohl durch erhöhte Durchblutung der Aderhaut) ein Zurücksinken oder ein Vordrängen des Iris-Linsen-Diaphragmas resultieren kann. Desweiteren ist eine vermehrte Blutfüllung der Aderhaut auch über einen erhöhten Abflusswiderstand des chorioidalen Blutes über das venöse System denkbar. Ein erhöhter Venendruck ist wahrscheinlich durch Jugularvenenkompression bei Struma, obere Einflusstauung bei Rechtsherzinsuffizienz oder Valsalva-Effekte durch Husten und Pressen. Bei Kindern und Jugendlichen sind die beschriebenen Veränderungen sehr viel stärker ausgeprägt. Das nanophthalmische Auge neigt besonders zu einer intraoperativen Vorwärtsbewegung des Iris-Linsen-Diaphragmas. Die kontrollierte arterielle Normo- bzw. Hypotonie ist also ein wesentlicher Beitrag des Anästhesisten zum Operationserfolg bei intraokulären Eingriffen am offenen Auge (56).

## 7.1 Studie I

### Introduction

Ocular surgery with wide incisions is usually accompanied with higher risk for complications during surgery (6). Vis-à-tergo (VAT) may rarely lead to expulsive haemorrhage and thus to irreparable damage of the eye (6,7). The average incidence following ophthalmic surgery and the incidence after penetrating keratoplasty (PKP) are 0.2% and 0.5% respectively (6). High intrapleural pressures, leaking oculopression previous to surgery, sudden rise of the systolic blood pressure or high myopia have been considered as risk factors (1). In case of a sudden hypotonic phase, the uveal perfusion increases. This may cause the rupture of small fenestrated capillaries, potentially leading to a release of transudates in the suprachoroidal space, which results in choroidal detachment. Small fenced bridge capillaries may break and a choroidal haemorrhage is induced (49).

Anterior sudden movements of the iris-lens diaphragm, also known as “vis-à-tergo”, can constitute warning signs for the surgeon. In “open-sky” situation extrusion of ocular tissue may also occur. During PKP, the IOP decreases up to atmospheric levels after the recipient cornea removal. This may lead to intraocular tissue prolapse and intraocular haemorrhages (6,7) Seitz et al. recommended a low systemic blood pressure and a full relaxation before penetrating the cornea during PKP [6].

Non-depolarising muscle relaxants cause a blockade of excitation in the acetylcholine receptor by competitive antagonism (49). Three drugs, rocuronium, atracurium and mivacurium were used to investigate the effect of non-depolarising muscle relaxants on VAT during perforating keratoplasty. Rocuronium is an aminosteroid non-depolarizing neuromuscular blocker with a rapid onset, and intermediate duration of action, which acts by competitively binding to nicotinic cholinergic receptors. The binding of rocuronium decreases the opportunity for acetylcholine to bind to the nicotinic receptor at the postjunctional membrane of the myoneural junction and therefore depolarization is prevented (49). Atracurium is a non-depolarizing neuromuscular blocking agent with short duration of action and it antagonizes the neurotransmitter action of acetylcholine by binding competitively with cholinergic receptor sites on the motor end-plate (49). Mivacurium is a bisbenzylisoquinolinium based neuromuscular blocker or muscle relaxant. It binds competitively to cholinergic receptors on the motor end-plate to antagonize the action of acetylcholine, resulting in a block of neuromuscular transmission.

General anaesthesia (GA) influences the intraocular pressure (IOP) and the ocular pulse amplitude (OPA) during surgery (49). Zuche et al. (2014) demonstrated that the IOP decreases by 5.9 mmHg (30%) and the OPA by 1.5 mmHg (41%) during GA (41). Rocuronium, atracurium and mivacurium, as non-depolarising muscle relaxants, decrease the IOP by 37%, by 31% and by 20% respectively (42).

The purpose of this study was to assess whether the selected muscle-relaxant has an impact on VAT during penetrating keratoplasty and if the appearance of VAT is associated with the amount of IOP-lowering due to the muscle relaxant.

## **Patients and Methods**

Ninety five consecutive patients undergoing normal and high risk PKP under general anaesthesia were included into this prospective, non-interventional study. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2013. The study was approved and registered by the Ethics Committee of the Saarland Medical Association (Nr.144/3). Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

Fifty five male and forty female patients were included. The mean age was 59.3 (SD± 17.6; range 22-90) years. Sixty two eyes were phakic and thirty three pseudophakic. The measurements were conducted in the non-operated eye. Indications for the PKP were: keratoconus (26), bullous keratopathy (25), corneal scars (18), corneal ulcer (12) or decompensation of the corneal graft (9), corneal dystrophies (4) and infection with acanthamoeba (1). Exclusion criteria were age under 18 years, oculus unicus situation and high astigmatism or other corneal irregularities in the non-operated eye, which could lead to false positive results. The selection of the drug for each patient was determined by the anaesthesiologist depending on the duration of the operation due to ethical limitations, resulting in an almost equal distribution (mivacurium in 30, atracurium in 35 and rocuronium in 30 patients).

The VAT was divided into five stages: 0 = no pulsation of the lens and iris, 1 = mild pulsation of the lens and iris, 2 = severe pulsation of the iris touching the cornea, 3 = pulsation with prolapse of intraocular tissue, 4 = expulsive haemorrhage.

All patients underwent general anaesthesia with fentanyl (1-2 µg/kg body weight (BW)) and propofol (1-2 mg/kg BW) after insertion of an intravenous catheter followed by sufficient preoxygenation. Sufficient ventilation was ensured and the muscle tone was relaxed using mivacurium (0.2 mg/kg BW), atracurium (0.5 mg/kg BW) or rocuronium (0.6 mg/kg BW), depending on the expected duration of the surgery.

IOP and OPA were examined with the Dynamic Contour Tonometer (DCT, Swiss Microtechnology Inc., Winterthur Switzerland ) before and 5 minutes after intubation (60). The device's contoured tonometer tip has a concave surface which touches but allows the cornea to assume a shape (close to its steady-state shape) in which no tangential and bending forces are acting within the area of the cornea touching the tip. If the apex of the cornea is tension free, the pressure acting on both of its sides (inside and outside) must be exactly equal. The presence of a miniaturized piezoelectric pressure sensor flush inside the surface contour of the tonometer's tip allows to measure the "extra-ocular pressure" at the corneal apex in order to obtain a direct reading of the IOP at the opposite side of the cornea. The set of data was analyzed using IBM SPSS Statistics 20. Differences between the different examination intervals were tested for significance using X<sup>2</sup>-test, a paired t-test, Kruskal-Wallis H Test. P-values <0.05 were considered statistically significant.

## Results

Average axial length of the examined eyes was  $23.9 \pm 1.54$  mm, while the average anterior chamber depth was  $3.2 \pm 0.6$  mm. The mean central corneal thickness was  $577 \pm 63$  µm and the average K-value  $43.8 \pm 0.8$  dioptres. The central corneal thickness is a major influence factor for the IOP measurement and its calculation could lead in the avoidance of false positive or negative results. Mivacurium was used in 30, atracurium in 35 and rocuronium in 30 patients.

The IOP decreased from 19.5mmHg to 14.2mmHg (SD ± 5.1mmHg;p<0.001) during GA. The relative IOP-decrease of the whole study sample was 26%. The absolute IOP-decrease with mivacurium was 2.2 mmHg (SD± 2.2), 5.8 mmHg (SD ± 1.8) while using atracurium and 7.2 mmHg (SD ± 2) after applying rocuronium (Figure 1). The relative IOP-decrease was 12 % under mivacurium, 29 % with atracurium and 37% with rocuronium (p<0.001; Figures1,2). Furthermore, a comparison of the IOP decrease between the three groups showed a statistically significant difference (p<0,01, Kruskal-Wallis H test,).

The OPA decreased to 1.6 mmHg (SD  $\pm$  1.0 mmHg;  $p < 0.001$ ). The relative change in OPA was 36%. Absolute OPA-difference was 0.6 mmHg (SD  $\pm$  0.6) when mivacurium was used, 1.3 mmHg (SD  $\pm$  1.3) with atracurium and 1.2 mmHg (SD  $\pm$  0.7) with rocuronium. The relative OPA-decrease was 26% with mivacurium, 40% with atracurium and 42% with rocuronium ( $p < 0.001$ ; Figure 3). The OPA decrease between atracurium, rocuronium and mivacurium was statistically different ( $p = 0.012$ , Kruskal-Wallis H test).

VAT occurred in 36.8 % of the cases. VAT appeared in 77 % of the patients treated with mivacurium (63% grade 1; 7% grade 2 and 7% grade 3). Atracurium was associated with a significant appearance of VAT in 26% of the eyes (20% grade 1; 3% grade 2 and 3% grade 3). Under rocuronium, VAT occurred in 6.6% of the patients (3.3% grade 1; 3.3% grade 2).

No significant difference could be shown for IOP, OPA and VAT between phakic and pseudophakic or low and high risk patients.

## **Discussion**

Non-depolarizing muscle-relaxants such as mivacurium, atracurium and rocuronium are known for their IOP lowering properties (49). A less significant effect on the IOP- and OPA-decrease was achieved after the application of mivacurium in comparison to the use of atracurium or rocuronium (41,49).

The occurrence of VAT following IOP and OPA decrease has not yet been evaluated. The OPA depends not only on the IOP level but is also related to further systemic cardiovascular parameters and the time-course of cardiac contraction. Zinkernagel et al. showed a linear OPA reduction following IOP reduction (128). Functional changes of blood flow are particularly relevant to the ocular pressure. The IOP fluctuations can be induced due to alterations of the systolic and diastolic blood pressure. (129). Furthermore, fluctuation of IOP on a high level or blood pressure on a low level leads to instable ocular blood flow and oxygen supply and therefore to oxidative stress and further vascular dysregulation. In addition, the OPA is affected by the filling of the choroid and the rigidity of the choroidal vessels, the draining of the aqueous fluid (129,130). Intraoperative increased OPA levels enhance uveal swelling due to the increased choroidal blood flow.

Hypotony resulting from aqueous loss leads to elevated vitreous pressure due to external scleral compression, acute intraocular intumescence, or acutely increased vitreous volume. A sudden IOP drop followed by an increase in the volume of choroidal blood vessels can disproportionally change the intraocular volume and pressure, additionally causing a major increase of the vitreous volume and osmolarity. The corneal removal during keratoplasty

leads to the absence of an anatomical barrier to vitreous expansion. The positive vitreous pressure under these conditions is the cause of a forward displacement of the lens-iris diaphragm with shallowing of the anterior chamber resistant to reformation, repeated iris prolapse, and, in severe cases, zonular rupture and vitreous or lens prolapse, inducing a cascade of additional intraoperative complications .

This study evaluates the impact of non-depolarizing muscle-relaxants on the occurrence of VAT during “open-sky” situation in PKP. Mivacurium induced a smaller IOP decrease, compared to atracurium and rocuronium in PKP. Rocuronium induced a VAT in only 6,6 % and atracurium in 27% of the patients, whereas a VAT in 77% of the patients treated with mivacurium was documented.

To standardise the use of muscle-relaxants during perforating keratoplasty, the study should be conducted in a larger sample size. Moreover, it would be of great interest, to compare the results of the operated eye with pathological irregularities to the non-operated eye or to another control group. Due to ethical limitations, the selection of the drug for each patient was based on the duration of the operation and the duration of the drug’s action, leading to an almost equal distribution.

## **Conclusion**

Intermediate or long acting depolarizing muscle-relaxants should be preferred during perforating keratoplasty due to their lower risk of VAT. Specifically, a preoperative muscle relaxation with rocuronium or atracurium in comparison to mivacurium is advised by virtue of higher IOP decrease. Understanding the pathophysiology of positive vitreous pressure can simplify its prevention and management.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. The article processing charges were funded by the authors. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship for the article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given final approval for the version to be published.

Disclosures. Miltiadis Fiorentzis, Emanuela Morinello, Anja Viestenz, Hanna Zuche, Berthold Seitz and Arne Viestenz have nothing to disclose.

Compliance with Ethics Guidelines. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2013. The study was

approved and registered by the Ethics Committee of the Saarland Medical Association (no. 144/3). Informed consent was obtained from all patients for their being included in the study.

## Figure Legends

Figure 1: Relative IOP decrease with mivacurium, atracurium and rocuronium under GA (paired t-test)

Figure 2: Relative and absolute IOP-decrease with mivacurium, atracurium and rocuronium under GA

Figure 3: Relative and absolute OPA decrease with mivacurium, atracurium and rocuronium under GA

Figure 1: Relative IOP decrease with mivacurium, atracurium and rocuronium under GA (paired t-test)

	<b>mivacurium</b>	<b>atracurium</b>	<b>rocuronium</b>
<b>IOP before GA-induction [mmHg]</b>	18.1 ± 3.1	20.2 ± 3.2	19.9 ± 3.4
<b>IOP during GA [mmHg]</b>	15.8 ± 2.4	14.4 ± 3.2	12.7 ± 2.7
<b>absolute IOP-decrease [mmHg]</b>	2.2 ± 2.2	5.8 ± 1.8	7.2 ± 2
<b>relative IOP-decrease [%]</b>	11.6 ± 9.3 (p<0.001)	29.0 ± 9.2 (p<0.001)	36.7 ± 8.4 (p<0.001)

Figure 2: Relative and absolute IOP-decrease with mivacurium, atracurium and rocuronium under GA

	<b>mivacurium</b>	<b>atracurium</b>	<b>rocuronium</b>
<b>IOP before GA-induction [mmHg]</b>	18.1 ± 3.1	20.2 ± 3.2	19.9 ± 3.4
<b>IOP during GA [mmHg]</b>	15.8 ± 2.4	14.4 ± 3.2	12.7 ± 2.7
<b>absolute IOP-decrease [mmHg]</b>	2.2 ± 2.2	5.8 ± 1.8	7.2 ± 2
<b>relative IOP-decrease [%]</b>	11.6 ± 9.3 (p<0.001)	29.0 ± 9.2 (p<0.001)	36.7 ± 8.4 (p<0.001)

Figure 3: Relative and absolute OPA decrease with mivacurium, atracurium and rocuronium under GA

	<b>mivacurium</b>	<b>atracurium</b>	<b>rocuronium</b>
<b>OPA before GA-induction [mmHg]</b>	2.1 ± 0.8	2.9 ± 1.5	2.7 ± 1
<b>OPA during GA [mmHg]</b>	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.7
<b>Absolute OPA-decrease [mmHg]</b>	0.6 ± 0.6	1.3 ± 1.3	1.2 ± 0.7
<b>Relative OPA-decrease [%]</b>	26.4 ± 18.4 (p<0.001)	39.7 ± 18.1 (p<0.001)	42.4 ± 17.7 (p<0.001)

## 7.2 Studie II

### **Wahl der Narkoseführung beeinflusst Vis-à-tergo bei Hornhauttransplantationen.**

In diese retrospektive, nicht-randomisierte Studie flossen 476 Patienten ein, die vom 01.01.2015 bis 31.07.2016 einer Hornhauttransplantation am UKS unterzogen wurden. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Saarlandes genehmigt (267/16) und gemäß den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

#### **Patienten und Methode**

Hiervon erhielten 274 eine balancierte Anästhesie (Desfluran + Remifentanyl) und 202 eine totale intravenöse Anästhesie (Propofol + Remifentanyl) (Tab.3).

Neben allgemeinen biometrischen Angaben wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße wurden folgende Befunde erhoben: Nikotinabusus, Operiertes Auge (Seite), ASA-Klassifikation sowie Vorerkrankungen.

Folgende Vorerkrankungen wurden dokumentiert: Neurologische Erkrankungen (Z. n. Apoplex, Autismus, Trisomie 21), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Klappenfehler, Herzinsuffizienz), Lungenerkrankungen (Asthma bronchiale und COPD), Gastrointestinale Erkrankungen (Gastritis), Metabolische Erkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Hyper- und Hypothyreose, Hyperlipoproteinämie) und Nierenerkrankungen (chronische Niereninsuffizienz und Z. n Nierentransplantation).

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer Vis-à-tergo (VAT) definiert. Die VAT wird in 5 Grade eingeteilt: keine Pulsation (Grad 0), leichte Pulsation (Grad 1), starke Pulsation der Iris bis zur Hornhaut (Grad 2), Prolaps von intraokularem Gewebe in den Op-Spalt (Grad 3) sowie expulsive Blutung (Grad 4).

Alle Patienten wurden in Allgemeinanästhesie operiert. Falls 2 Kriterien des APFEL-Scores erfüllt waren, wurde eine TIVA durchgeführt, ansonsten wurde die Narkose als balancierte Anästhesie durchgeführt.

Die Prämedikationsvisite erfolgte am Vortag der Operation. Hier wurden alle Nebendiagnosen sowie Vormedikation erfasst, sowie die ärztlichen Maßnahmen für den OP-Tag angeordnet. Als Prämedikation erhielten die Patienten 3,75 bis 7,5 mg Diazepam mindestens 30 Minuten vor Narkoseeinleitung.

Das Monitoring umfasste EKG, Blutdruck und Pulsoxymetrie. Nach gesicherter Anlage eines peripher venösen Zuganges wurden die Patienten für 3-5 min präoxygeniert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels Opioidgabe (Fentanyl 0,05 - 0,1 mg i.v) und Propofol (1-2 mg \* kgKG<sup>-1</sup>). Muskelrelaxation erfolgte mittels Atracurium (0,5 mg \* kgKG<sup>-1</sup>) und wurde mittels Relaxometrie kontrolliert. Nach suffizienter Muskelrelaxation (TOF < 0,2) erfolgte die Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation. Die korrekte Tubuslage wurde mittels Auskultation und Kapnometrie bestimmt. Die Narkoseeinleitung dauerte etwa 15 min.

Die Narkoseaufrechterhaltung bei balancierter Anästhesie wurde mittels Desfluran (MAC = 0,5) und Remifentanyl (0,25 µg \* kgKG<sup>-1</sup> \* min<sup>-1</sup>) und bei TIVA mittels Propofol (3 - 5 mg\*kgKG<sup>-1</sup>\*h<sup>-1</sup>) und Remifentanyl (0,25 µg \* kgKG<sup>-1</sup> \* min<sup>-1</sup>) durchgeführt. Die suffiziente Muskelrelaxation wurde durchgehend mittels Relaxometrie überwacht. Die Narkosetiefe wurde anhand der Kreislaufparameter überprüft.

Standardmäßig erhielten alle Patienten Ceftriaxon (2 g i.v.) oder alternativ bei Penicillinallergie Clindamycin (600 mg i.v.) als Einmalgabe sowie Prednisolon (250 mg i.v.) und Acetazolamid (500 mg i.v.).

Vor Entfernung der erkrankten Hornhaut wurde der Patient in 30°-Oberkörperhochlagerung gebracht. Vor Eröffnen der Hornhaut wurde sichergestellt, dass die Relaxation suffizient ist. Ab einem TOF von 0,5 wurde nachrelaxiert mittels Atracurium (0,1 mg \* kgKG<sup>-1</sup>). Nach Eröffnen der Hornhaut wurde durch den Ophthalmochirurgen festgestellt, welcher Grad der VAT vorliegt.

Die postoperative Schmerztherapie erfolgte 20 min vor OP-Ende mittels Metamizol (30 – 40 mg \* kgKG<sup>-1</sup>) als Kurzinfusion. Falls Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz, Leukozytopenien oder Allergien bestanden, wurde Piritramid (0,1 mg \* kgKG<sup>-1</sup>) verabreicht. Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) erhielten die Patienten Ondansetron (0,1 mg \* kgKG<sup>-1</sup> bzw. 4-8 mg i.v.).

Voraussetzung für die Narkoseausleitung nach erfolgter Operation war der Ausschluss von Opioid- und Muskelrelaxans-Überhang (Gesicherter TOF > 0,9 und Spontanatmung, Augen öffnen und fester Händedruck sowie Kopf anheben > 5 Sekunden). Eine Antagonisierung von Muskelrelaxantien war in keinem Fall erforderlich.

Nach der Extubation erfolgte die Verlegung in den Aufwachraum, wo die Patienten über mindestens 20 Minuten beobachtet wurden und im Anschluss bei stabilem Allgemeinzustand und adäquater Schmerztherapie auf eine Normalstation verlegt wurden.

## **Statistische Berechnungen**

Das Vorliegen von Normalverteilung wurde mit Hilfe von Histogrammen, QQ-Diagrammen und dem Shapiro-Wilk-Test bewertet.

Stetige, nicht-normalverteilte Variablen wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Die statistischen Berechnungen bezüglich kategorialer Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Median und Interquartilsabstand wurden mit bis zu zwei Dezimalstellen angegeben, relative Häufigkeiten in Form von Prozentwerten mit bis zu einer Dezimalstelle. Die p-Werte wurden bis zu der dritten Dezimalstelle angegeben. Odds Ratio samt 95 %-Konfidenzintervall wurden auf bis zu 2 Nachkommastellen dargestellt.

Zur statistischen Berechnung wurde die Statistiksoftware SPSS 22 der Firma IBM verwendet.

Zur Darstellung der nicht-parametrisch verteilten, stetigen Größen wurde ein Box-Whisker-Diagramm verwendet. Dies zeigt innerhalb der festgelegten Gruppen den Median, die obere und untere Quartile, das Minimum und Maximum der erhobenen Werte. Die Länge der „Whiskers“ ist auf das 1,5-fache des Interquartilsabstandes beschränkt. Sind keine Werte außerhalb dieser Grenze vorhanden, wird die Länge der Whiskers durch den minimalen bzw. maximalen Wert bestimmt.

Die kategorialen Variablen wurden anhand ihrer relativen Häufigkeit in den festgelegten Gruppen in Form von Balkendiagrammen dargestellt.

Der Zusammenhang zwischen der Vis-à-tergo und der Wahl der Narkoseführung sowie weiterer erhobener Variablen wurde mittels logistischer Regression analysiert (Tab. 4). Zur Berücksichtigung von Multikollinearität wurde ein Vorwärts- und Rückwärtsvariablenselektionsverfahren mit einem lokalen Signifikanzniveau (alpha to stay) von 0,1 angewendet. Im Anschluss wurde die „predicted probability“ für die Vis-à-tergo bewertet und im Rahmen dieses „clinical signs and symptoms“ Models die zusätzliche ROC-Analyse durchgeführt (Tab. 4). Die erhaltenen AUC (Area under the curve) wurden mit 95 % Konfidenzintervall mit bis zu 3 Dezimalstellen angegeben (Tab. 4).

## Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv trat eine VAT Grad 1-3 bei 48,9% (233/476) der Patienten auf (Tab. 4). Diese wurde signifikant häufiger bei Patienten in balancierter Anästhesie beobachtet als bei Patienten mit TIVA (Tab. 4). Die Verteilung der Patienten nach ASA-Klassifikation ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Für folgende Variablen fallen ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in ihren Ausprägungen und Häufigkeiten zwischen den Gruppen TIVA und Balancierte Anästhesie auf: Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, BMI, Nikotinabusus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen und Metabolische Erkrankungen (Tab. 5).

Komplikationen wie allergische Reaktionen, Aspiration, Awareness oder residuale neuromuskuläre Blockade nach Extubation wurde bei keinem der eingeschlossenen Patienten beobachtet.

Tabelle 4 zeigt die univariable und multivariable Assoziation zwischen den dokumentierten Prädiktoren und der Beobachtung einer Vis-à-tergo. Die variable VAT wurde hierfür dichotomisiert (VAT beobachtet = VAT 1-3 vs. VAT nicht beobachtet = VAT 0). Unter Berücksichtigung von Multikollinearität der Einflussvariablen behält das Finale Modell (Tab. 6 letzte Zeile) folgende Prädiktoren: Narkoseart, Alter, Körpergröße, Nikotinabusus, Operiertes Auge, ASA Klassifikation und neurologische Erkrankungen. Eine Balancierte Anästhesie und Rauchen scheinen die Wahrscheinlichkeit einer VAT zu erhöhen. Gegenteilig verhält es sich mit dem Alter der Patienten, dem Vorhandensein Neurologischer Erkrankungen und der ASA Klassifikation.

	<b>TIVA (n = 202)</b>	<b>Balancierte Anästhesie (n = 274)</b>	<b>Gesamtkollektiv (n = 476)</b>
ASA I	60 (29,7 %)	53 (19,3 %)	113 (23,7 %)
ASA II	102 (50,5 %)	143 (52,2 %)	245 (51,5 %)
ASA III	40 (19,8 %)	78 (28,5 %)	118 (24,8 %)
Gesamt	202 (100 %)	274 (100 %)	476 (100 %)

Angegeben sind absolute und relative Häufigkeiten der Patientenkategorisierungen nach ASA (American Society of Anesthesiology physical status) in den Gruppen und dem Gesamtkollektiv.

**Tabelle 1: Absolute und relative Häufigkeiten der Patientenkategorisierung nach ASA**

	<b>TIVA (n = 202)</b>	<b>Balancierte Anästhesie (n = 274)</b>	<b>Gesamtkollektiv (n = 476)</b>
VAT 0	125 (61,9 %)	118 (43,1 %)	243 (51,1 %)
VAT I	69 (34,2 %)	93 (33,9 %)	162 (34 %)
VAT II	8 (4 %)	57 (20,8 %)	65 (13,7 %)
VAT III	7 (2,5 %)	0 (0 %)	7 (1,4 %)
VAT IV	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gesamt	77 (38,1 %)	156 (56,9 %)	233 (48,9 %)

Angegeben sind absolute und relative Häufigkeiten der beobachteten VAT (Vis-à-tergo) nach ihrer Graduierung in den Gruppen und dem Gesamtkollektiv.

**Tabelle 2: Absolute und relative Häufigkeit der beobachteten VAT nach Graduierung**

Variable	TIVA (n = 202)	Balancierte Anästhesie (n = 274)	Gesamtkollektiv (n = 476)	p-Wert
Alter	59 (44 - 70,25)	62 (49 - 74)	60,5 (48 - 73)	0,044
Geschlecht (männlich)	40 (19,8 %)	228 (83,2 %)	268 (56,3 %)	<0,001
Gewicht (kg)	70 (65 - 74)	75 (72 - 80)	73 (68 - 76)	<0,001
Körpergröße (m)	1,65 (1,65 - 1,70)	1,70 (1,68 - 1,75)	1,65 (1,70 - 1,75)	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,00 (23,88 - 26,24)	25,61 (24,62 - 26,30)	25,43 (24,45 -26,30)	0,003
Raucher	15 (7,4 %)	114 (41,6 %)	129 (27,1 %)	<0,001
Operiertes Auge (rechts)	91 (45 %)	148 (54 %)	239 (50,2 %)	0,064
Neurologische Erkrankungen	23 (11,4 %)	36 (13,1 %)	59 (12,4 %)	0,673
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	86 (42,6 %)	168 (61,3 %)	254 (53,4 %)	<0,001
Lungenerkrankungen	20 (9,9 %)	45 (16,4 %)	65 (13,7 %)	0,043
Gastrointestinale Erkrankungen	20 (9,9 %)	6 (2,2 %)	26 (5,5 %)	<0,001
Nierenerkrankungen	6 (3 %)	19 (6,9 %)	25 (5,3 %)	0,063
Metabolische Erkrankungen	130 (64,4 %)	127 (46,4 %)	257 (54 %)	<0,001
VAT beobachtet	77 (38,1 %)	156 (56,9 %)	233 (48,9 %)	<0,001

Angegeben sind für stetige Variablen der Median und Interquartilsabstand sowie für Kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten in den definierten Gruppen und dem Gesamtkollektiv.

**Tabelle 3: Median und Interquartilsabstand**

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse			
	Odds ratio (95 % KI)	p-Wert	Vollständiges Model		Finales Model <sup>a</sup>	
			Odds ratio (95 % KI)	p-Wert	Odds ratio (95 % KI)	p-Wert
Narkoseart (Balancierte Anästhesie vs. TIVA)	2,15 (1,48 - 3,11)	<0,001	3,24 (1,59 - 6,59)	0,001	3,66 (2,12 - 6,31)	<0,001
Alter (pro Jahr ansteigend)	0,93 (0,91 - 0,94)	<0,001	0,96 (0,94 - 0,98)	<0,001	0,95 (0,94 - 0,97)	<0,001
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	2,46 (1,69 - 3,57)	<0,001	1,2 (0,61 - 2,33)	0,597	-	-
BMI (pro 1 kg/m <sup>2</sup> )	0,81 (0,73 - 0,91)	<0,001	0,97 (0,83 - 1,13)	0,680	-	-
Raucher (Ja vs. Nein)	3,46 (2,24 - 5,34)	<0,001	2,24 (1,26 - 3,98)	0,006	2,37 (1,35 - 4,15)	0,003
Operiertes Auge (rechts vs links)	1,27 (0,88 - 1,81)	0,199	1,64 (1,01 - 2,68)	0,047	-	-
ASA (pro Anstieg 1 Klassifikation)	0,16 (0,11 - 0,23)	<0,001	0,3 (0,16 - 0,56)	<0,001	0,27 (0,16 - 0,45)	<0,001
Neurologische Erkrankungen (Ja vs. Nein)	0,04 (0,01 - 0,14)	<0,001	0,21 (0,05 - 0,8)	0,023	0,21 (0,06 - 0,8)	0,002
Herz-Kreislauf Erkrankungen (Ja vs. Nein)	0,2 (0,13 - 0,29)	<0,001	0,73 (0,39 - 1,38)	0,334	-	-
Lungenerkrankungen (Ja vs. Nein)	0,41 (0,24 - 0,72)	0,002	1,28 (0,59 - 2,78)	0,540	-	-
Gastrointestinale Erkrankungen (Ja vs. Nein)	0,08 (0,02 - 0,34)	0,001	0,4 (0,07 - 2,27)	0,301	-	-
Nierenerkrankungen (Ja vs. Nein)	0,04 (0,01 - 0,29)	0,002	0,23 (0,02 - 3,31)	0,279	-	-
Metabolische Erkrankungen (Ja vs. Nein)	0,23 (0,16 - 0,34)	<0,001	0,98 (0,54 - 1,81)	0,958	-	-
AUC <sup>b</sup>			0,874 (0,843 - 0,904)		0,869 (0,837 - 0,901)	

<sup>a</sup> Über „forward Wald variable model selection“ mit „alpha-to-stay“ von 0,1

<sup>b</sup> AUC = „Area under the curve“

**Tabelle 4: unvariable Analyse, multivariable Analyse**

## Diskussion

Die expulsive Blutung und die VAT sind zwar primär durch Veränderungen des Glaskörpers ausgelöst, jedoch mit einem erhöhten intraokularen Druck (IOD) assoziiert (61). Somit ist es wichtig, diesen durch Wahl der Narkoseführung und Lagerungsmanöver sowie Anwendung IOD-senkender Medikamente (Mannitol, Azetazolamid) niedrig zu halten. Der IOD unterliegt während einer intraokularen Situation zahlreichen Schwankungen, insbesondere durch die Dynamik des Kammerwasserabflusses. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass er intraoperativ durch zahlreiche weitere Variablen beeinflusst wird, insbesondere durch den intraokularen choroidalen Blutgehalt, den Turgor des Glaskörpers sowie den Tonus der extraokularen Muskulatur und den dadurch entstehenden Druck auf die Sklera(62).

Das Kammerwasservolumen wird bei geschlossenem Auge über ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Kammerwasserproduktion im unpigmentierten Ziliarkörperepithel und Elimination durch das Trabekelmaschenwerk konstant gehalten (63).

Die Durchblutung des chorio-kapillären Systems unterliegt autoregulatorischen Mechanismen, die eine konstante Perfusion ermöglicht (64).

Im Tiermodell wurde der Einfluss von Vasopressin auf choroidale Durchblutung, intraoculären Druck und den orbitalen Venendruck untersucht (65). Arginin- Vasopressin reduziert den intraoculären Druck und den orbitalen Venendruck und verursacht eine Vasokonstriktion der choroidalen Gefäßen in Kaninchen.

Hypercapnie und Hypoxie führen zu Vasokonstriktion der choroidalen Gefäße (66).

Die choroidale Durchblutung besitzt einen Autoregulationsmechanismus, die eine akute Veränderung des arteriellen Drucks verursacht, eine Änderung der choroidalen Durchblutung, die nicht signifikant ist (67,69). Wenn der IOD steigt, fällt die choroidale Durchblutung (68). Dopamin führt zu Vasodilatation von Arterien und Venen (70), während Noradrenalin keinen Effekt zeigt (71). Im Tiermodell führen die Prostaglandine zu Vasodilatation (72). L Arginin und Histamin steigern die choroidale Durchblutung (73).

Eine plötzliche Erhöhung des systolischen Blutdrucks verursacht eine vorübergehende Steigung des IOD, die jedoch sofort durch vermehrte Kammerwasserelimination kompensiert wird. Moderate Druckabfälle beeinflussen den IOD demnach nur geringfügig. Systolische Werte von 50 – 60 mmHg können den IOD stark absenken, ursächlich ist eine Reduktion des choroidalen Blutvolumens und daraus entstehende Reduktion der Kammerwasserproduktion (74).

Eine Obstruktion des venösen Abflusses oder Steigung des zentral-venösen Drucks, beispielsweise durch Erhöhung des intrathorakalen Drucks durch Husten, Erbrechen, Vasalva-Manöver oder endotracheale Intubation, können zu einem starken Anstieg des choroidalen Blutvolumens sowie des IOD führen(75).

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass das Auftreten einer VAT unter anderem von der Wahl der Narkoseführung abhängig ist. Patienten würden demnach durch reduziertes Auftreten von VAT von einer totalen intravenösen Anästhesie bei Hornhauttransplantationen profitieren.

Vermutlich verringert TIVA das Risiko einer VAT dadurch, dass der intraokulare Druck weniger ansteigt als in balancierter Anästhesie. Diese Annahme wird von anderen Studien gestützt (76, 77, 78, 79). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Folge der erhöhten zerebralen Durchblutung bei balancierter Anästhesie mit Desfluran eine vermehrte choroidale Durchblutung ist (80). Die hieraus entstehende erhöhte Kammerwasserproduktion führt zu einem erhöhten Augeninnendruck, was eine wesentliche Ursache der VAT darstellt. Die reduzierte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VAT bei TIVA lässt sich dadurch erklären, dass der zerebrale Blutfluss unter Propofol abnimmt und folglich der IOD weniger zunimmt durch reduzierten choroidalen Blutfluss (81, 82).

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass das männliche Geschlecht kein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer VAT ist. Andere Studien identifizieren zwar das männliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten einer VAT bei Hornhauttransplantationen, jedoch ist dies nur ein scheinbar erhöhtes Risiko, das wohl dadurch entsteht, dass die Narkoseführung nicht als Variable in die Untersuchung einfließt und sich Frauen im Vergleich zu Männern durch eine erhöhte PONV-Wahrscheinlichkeit für eine TIVA qualifizieren.

Des Weiteren fällt auf, dass Rauchen die Wahrscheinlichkeit für eine VAT erhöht. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür könnte sein, dass die chronische Hyperkapnie bei Rauchern zu einer IOD-Steigerung führt (83).

Mit steigendem Alter nimmt die Odds Ratio für das Auftreten einer VAT ab, was sich durch den Trend des sinkenden Augeninnendrucks im Alter erklären lässt (84, 85). Dies erklärt wohlmöglich auch unsere Beobachtung der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer VAT sowohl bei steigender ASA-Klassifikation als auch bei Vorhandensein von neurologischen Vorerkrankungen, da bei diesen Patienten in unserem Kollektiv vermehrt ältere Patienten waren und sich Multikollinearität statistisch nicht absolut ausschließen lässt.

Diese Studie ist einerseits dadurch limitiert, dass es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte monozentrische Querschnittsstudie handelt.

Der intraokulare Druck wurde nicht als Variable bestimmt.

Die Narkosetiefe wurde nicht mit Hilfe von Neuromonitoring via *Narcotrend*<sup>®</sup>-Monitor sondern nur anhand klinischer Parameter beurteilt.

Aus dieser Studie lässt sich schlussfolgern, dass Patienten, die sich einer Hornhauttransplantation unterziehen, von einer totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl dadurch profitieren könnten, dass eine Vis-à-tergo weniger häufig auftritt.

### 7.3 Studie III

#### **Summary:**

The anesthesiological management of 17 children (age range: 1 - 16 years) having keratoplasty from 2008 to 2015 is here described. The risk of intraoperative surgical complications is higher than in adults. Especially, increased intraocular pressure resulting in expulsive hemorrhage associated with an irreversible reduction of visual acuity has to be avoided. All children received intravenous fentanyl (0.1 µg Kg<sup>-1</sup>), propofol (3-5 mg Kg<sup>-1</sup>), and atracurium (0.5 mg Kg<sup>-1</sup>) before an endotracheal tube was inserted. Anesthesia was maintained with desflurane (0.5 MAC) and remifentanyl (0.25 µg Kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>). All children received acetazolamide (1 mg Kg<sup>-1</sup>), and mannitol 10% (1 g Kg<sup>-1</sup>). The upper part of the body was elevated by 30°, and positive end expiratory pressure was 0 mbar. Before surgical opening of the eye, intravenous atracurium (0.1 mg Kg<sup>-1</sup>) was administered if the train-of-four was not zero. Expulsive hemorrhage was not observed in this survey. In all patients, corneal transplantation was successful. Measures to reduce intraocular pressure and to provide full relaxation are efficient methods to ensure successful keratoplasty in children.

#### **Introduction:**

Corneal transplantation in children is a great challenge for the microsurgeon as well as for the anesthesiologist, and requires a high degree of cooperation. Typical indications for corneal transplantation in children include corneal dystrophy and corneal scars, as well as traumatic and non-traumatic corneal lesions (92). Successful corneal transplantation needs reduced intraocular pressure, and expulsive hemorrhage associated with an irreversible reduction of visual acuity has to be avoided (93). A warning sign for expulsive hemorrhage during the corneal transplantation is a positive vitreous pressure (*vis a tergo*, VAT) (94). It is defined as pulsations of the iris-lens-diaphragm with propulsive movement of intraocular tissue. These are divided into grades 0 – 4 VAT. None pulsation corresponds to grade 0, minor pulsation to grade 1, iris prolapse until the level of corneal trepanation to grade 2, iris prolapse beyond the level of corneal incision to grade 3, and expulsive hemorrhage to grade 4 (95). A full neuromuscular blockade using non-polarizing neuromuscular blocking agent and the administration of acetazolamide and mannitol has been used in order to reduce the intraocular pressure, and avoid VAT. In this single-center retrospective study, we performed a detailed analysis of the anesthesia record of all children who underwent general anesthesia for primary corneal transplantation between 2008 and 2015 in Homburg/Saar, Germany. The

objective was to present relevant aspects that should be considered for anesthesia in these young patients, in order to avoid complications when the eye is open.

### **Cases description:**

This retrospective case analysis was approved by the local ethics committee (Landesärztekammer des Saarlandes, Ethikkommission, Faktoreistraße 4, 66111 Saarbrücken, Germany, current trial registration number 206/16). We report on 17 patients (age  $\leq 16$  years) undergoing primary elective corneal transplantation between January 2008 and December 2015 at the Saarland University Medical Centre in Homburg/Saar, Germany.

### **Data Source and Measurements:**

We retrospectively reviewed the medical records. Medical records of 17 patients (Table 1) had been collected concurrently with patient care by nurses or treating physicians (ophthalmologist, anesthesiologist, and pediatrician), and included detailed information about the medical conditions of the children undergoing corneal transplantation along with the procedure and postoperative course. Data were reviewed in particular for patients' characteristics, indications for corneal transplantation, comorbidities, intra- and post-operative course (raised blood pressure, bradycardia, decreased oxygen saturation, allergy, vis a tergo, surgical complications, and early post-keratoplasty outcome)

### **Patients Description:**

The characteristics of 17 children (21 eyes) are reported in Table 1. Indications for corneal transplantation were: congenital hereditary endothelial dystrophy (n = 4), keratoconus (n = 3), traumatic lesion (n = 4), corneal decompensation due to congenital glaucoma (n = 2), corneal hereditary stromal dystrophy (n = 2), aniridia (n = 1), mucopolysaccharidosis (n = 1), and corneal ulcer (due to herpes n = 2, acanthamoeba n = 1, and pseudomonas n = 1).

### Table 7

Patients' characteristics. Continuous variables are expressed as mean with minimum and maximum. Categorical variables are presented as numbers (percentages). ASA score = Society of Anesthesiologists physical status

Population characteristics		
(n=17)		
Male	15	(88)
Age (yares)	9,4	(1-16)
Body weight (Kg)	41	(10-85)
Size (cm)	139	(76-185)
ASA score 1	15	(88)
ASA score 2	2	(12)
Asthma	2	(12)
Inhaled fenpterol	2	(12)

Table 7

Patients' characteristics. Continuous variables are expressed as mean with minimum and maximum. Categorical variables are presented as numbers (percentages). ASA score = Society of Anesthesiologists physical status

### **Anesthesia:**

Children were allowed to drink clear fluids up to two hours before surgery. After fasting, all children were pre-medicated successfully with a midazolam juice (0.5 mg Kg<sup>-1</sup>; maximum body weight = 24 Kg), or a midazolam pill (3.75 mg; for body weight ≥ 24 Kg), both given one hour before induction of anesthesia. For intravenous cannulation, an EMLA patch was placed at the back of the hand 30 minutes before introduction into the operating room. Intravenous cannulation was possible for all patients before or after induction of anesthesia. Monitoring included electrocardiogram, pulse oximetry, body temperature, and non-invasive blood pressure. The anesthesia induction was performed either with inhaled sevoflurane (3 children) or intravenous fentanyl (0.1 µg Kg<sup>-1</sup>) and propofol (3-5 mg Kg<sup>-1</sup>). All patients received intravenous atracurium (0.5 mg Kg<sup>-1</sup>) to facilitate endotracheal tube insertion. Patients were normoventilated with an FiO<sub>2</sub> of 0.3 (pressure controlled). For maintenance of anesthesia, desflurane (0.5 MAC) in oxygen and air and remifentanyl (0.25- 0.5 µg Kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) were administered in order to achieve an adequate depth of anesthesia. Fluid replacement by full electrolyte solution at a rate of 4 ml Kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> was given. Body temperature was maintained at 36 °C by raising the temperature in the operating room and by applying an

electrically heated blanket. All patients received cefuroxime (50 mg Kg<sup>-1</sup>) as a single dose antibiotic prophylaxis.

#### **Specific treatment to reduce intraocular pressure:**

Before surgery, specific treatment to reduce the intraocular pressure included acetazolamide (1 mg Kg<sup>-1</sup>), mannitol 10% (1 g Kg<sup>-1</sup>), 0 mbar positive end expiratory pressure, and 30° proclive position of the body. All those measures were applied to all children. Before opening the eye, additional atracurium (0.1 mg Kg<sup>-1</sup>) was needed to reduce the train-of-four to zero in four patients. Moreover, deep sedation was required, and high blood pressure had to be avoided. After opening the eye, only two cases were observed with iris prolapse until the level of corneal incision (vis a tergo grade 1), 13 with strong pulsations (vis a tergo grade 2), and two with iris prolapse beyond the level of corneal incision (vis a tergo grade 3). There were no cases with expulsive hemorrhage (vis a tergo grade 4). Prophylaxis against postoperative nausea and vomiting was achieved with intravenous ondansetron (0.1 mg Kg<sup>-1</sup>, maximum of 4 mg).

#### **End of anesthesia and recovery room:**

Postoperative pain therapy started intra-operatively using intravenous metamizole (30 mg Kg<sup>-1</sup>). At completion of surgery, maintenance agents were tapered down. The trachea was extubated when the children were fully awake with intact airway reflexes. No patient needed prolonged mechanical ventilation assistance. An antagonist for drug-induced neuromuscular blockade was not needed. In the post anesthesia recovery room, five patients needed additional piritramide (0.1 mg Kg<sup>-1</sup>) to reduce pain. One patient was treated with clonidine (1 µg Kg<sup>-1</sup>) against shivering. No emergence delirium or postoperative nausea and vomiting were observed. All patients were monitored in the post anesthesia recovery room until Aldrete Score reached > 8 points (96). After discharge from the recovery room, no patients needed further monitoring. Intraoperative unexpected awareness was not reported. Drug-induced allergic reaction or negative side effects were not seen. In case anaphylactoid responses were observed, β<sub>2</sub>-agonists (Berotec®-spray or IV reproterol), antihistaminic medications (Tavegil® and Ranitic®), corticosteroids (Urbason®), and, in case of persisting bronchospasm, adrenaline (Suprarenin®) would have been administered. A residual neuromuscular blockade could have been treated with acetylcholinesterase inhibitors (neostigmine) and atropine.

### **Corneal Microsurgery:**

Immediately before corneal trepanation by the microsurgeon (B.S.), another time-out was initiated to check neuromuscular block and anesthetic depth. The transplantation diameter ranged from 4.6 to 8.3 mm. Trephination was performed using the 193 nm excimer laser (n = 14) described in detail elsewhere to obtain horizontal and vertical alignment of the graft in the host opening,<sup>6</sup> otherwise manual trephination was performed (n = 3). One or more iridotomies were performed so that the expected fibrin reaction would not lead to extended adhesion of the iris to the intraocular lens with secondary angle-closure glaucoma. In order to achieve an optical rehabilitation in central perforated cornea and lens lacerations, a simultaneous artificial lens implantation was performed in two patients after suturing a Flieringa-ring before opening the eye in an amblyopia-risk age < 7 years. After temporary fixation of the donor button in the recipient bed with 8 interrupted sutures, a permanent wound closure was achieved by a 16-bite double-running diagonal cross-stitch suture (10-0 nylon) in 19 patients. Single-knot sutures were preferred in case of defects of the Bowman's layer (n = 2). The surgical procedure lasted 45 minutes and the entire period of narcosis was 75 minutes.

In all patients, corneal transplantation was successful during short-term follow-up (Fig. 3).

### **Discussion:**

The major problem during keratoplasty concerns the control of intraocular pressure during the open eye situation, to avoid expulsive hemorrhage associated with an irreversible reduction of visual acuity.

In previous studies, several anesthetic techniques during keratoplasty are described. Peribulbar anesthesia was previously compared with general anesthesia in a prospective study in adults with keratoplasty. Expulsive hemorrhage was described during peribulbar anesthesia in 14/71 patients, whereas with full neuromuscular block and deep anesthesia, 0/70 patients had expulsive hemorrhage. Moreover, general anesthesia was associated with decreased time stress during the treatment of the anterior chamber, stabilized pupils, and decreased surgical complications (98). In contrast to adults, peribulbar anesthesia in children is no option during keratoplasty (99). The pressure of childrens' vitreous body is higher than in adults, and the risk of expulsive hemorrhage increases (100).

Therefore, treatments to reduce the intraocular pressure during general anesthesia are needed. The most favorable muscle relaxants to avoid a vis a tergo are atracurium, rocuronium<sup>10</sup> or vecuronium (101).

In a randomized clinical trial in adults undergoing keratoplasty, the use of laryngeal mask without neuromuscular blockade was compared to the use of endotracheal intubation with neuromuscular blockade. The authors observed less cough with laryngeal mask and no surgical complications in both groups. However, information about intraocular pressure was missing (104). Similar to previous observations, cough was no problem in our study (101, 102, 105, 106). Since the corneal sutures leave the globe water-tight at the end of surgery, the influence of cough after eye surgery seems of less importance (107). In contrast, the influence of expulsive hemorrhage that is associated with an irreversible reduction of visual acuity is high (108, 109, 110). An open eye situation needs stable airway management. If the laryngeal mask needs to be replaced by an endotracheal tube during open eye surgery, the risk of irreversible reduction of visual acuity is high. Especially in children with an increased risk of respiratory problems (111), we prefer endotracheal tube during open eye surgery.

Also, during an open eye situation, we try to avoid positive end expiratory pressure, high peak pressure, and succinylcholine, because these measures tend to increase intraocular pressure (108, 111). A similar increase is observed in patients in the Trendelenburg position or in the prone position (112, 113). In contrast, when patients are in the prone position with the head rotated 45° laterally, intraocular pressure in the upper positioned eye decreases significantly (mean  $\pm$  standard deviation : 14.95  $\pm$  4.64 mmHg, n = 22) compared to the lower positioned eye (20.40  $\pm$  5.15, n = 22) and prone position without head rotation (18.21  $\pm$  5.73, n = 23) (19).

Reduced intraocular pressure has been observed after the intravenous administration of mannitol (99, 114). Mannitol has been used for a long time to reduce intracranial pressure. The recommended dose of mannitol (mannitol 20%; 0.25-1 g Kg<sup>-1</sup>) for intracranial pressure reduction is higher than the dose needed to reduce intraocular pressure (mannitol 10%; 0.1 g Kg<sup>-1</sup>) (112). The effect of mannitol on intracranial cerebral pressure is based on two mechanisms. On the one hand, it decreases blood viscosity, leading to reflex vasoconstriction, and, therefore, to lower intracranial blood volume. On the other hand, the reduction of the intracranial pressure can be ascribed to an osmotic effect (113). Contraindication to the application of mannitol such as symptoms of cardiac decompensation and anuria did not exist in any of our young patients, of less than 16 years of age. Adverse drug reactions such as nausea/vomiting, epigastric pain, headaches, states of confusion, cramps, and tachycardias were not observed (114). Indeed, the administration of mannitol to

reduce intraocular pressure is a well-known method that has been used for more than 50 years (115, 116).

Typically, acetazolamide is applied to reduce intraocular pressure in children with glaucoma (117). Acetazolamide is a reversible carbonic anhydrase inhibitor that reduces the intraocular production of intraocular fluid in the non-pigmented epithelium, and thus reduces the intraocular pressure (118). The successful use of carbonic anhydrase inhibitors for intraocular pressure lowering in children has already been reported in previous studies (119). Contraindications to acetazolamide such as hypersensitivity, electrolyte shift, kidney-, adrenal glands, and liver insufficiency, as well as hypochloremic acidosis did not exist in any of our patients. Adverse drug reactions such as hypersensitivity, gastrointestinal complaints (nausea, vomiting, and diarrhea), and paresthesia were not observed (120).

In all children, balanced anesthesia with desflurane and remifentanil was performed. This was chosen due to the advantages of better controllability, and bronchodilating effect of high concentrations of desflurane (121). Controllability is needed during corneal transplantation, in order to have no adverse effects on the intraocular pressure. Contraindications to the use of volatile anesthetics such as neuromuscular diseases or predisposition for malignant hyperthermia did not exist in any of our cases (122). Combining remifentanil and volatile anesthetic agents in our study allowed appreciable mutual potentiation, and sparing of both drugs (123, 124). Concerns about remifentanil causing high pain-discomfort scores in the recovery period could not be confirmed in our observation, because postoperative pain therapy started intraoperatively using intravenous metamizole (125). Alternatives to a balanced anesthesia would have been a total intravenous anesthesia.

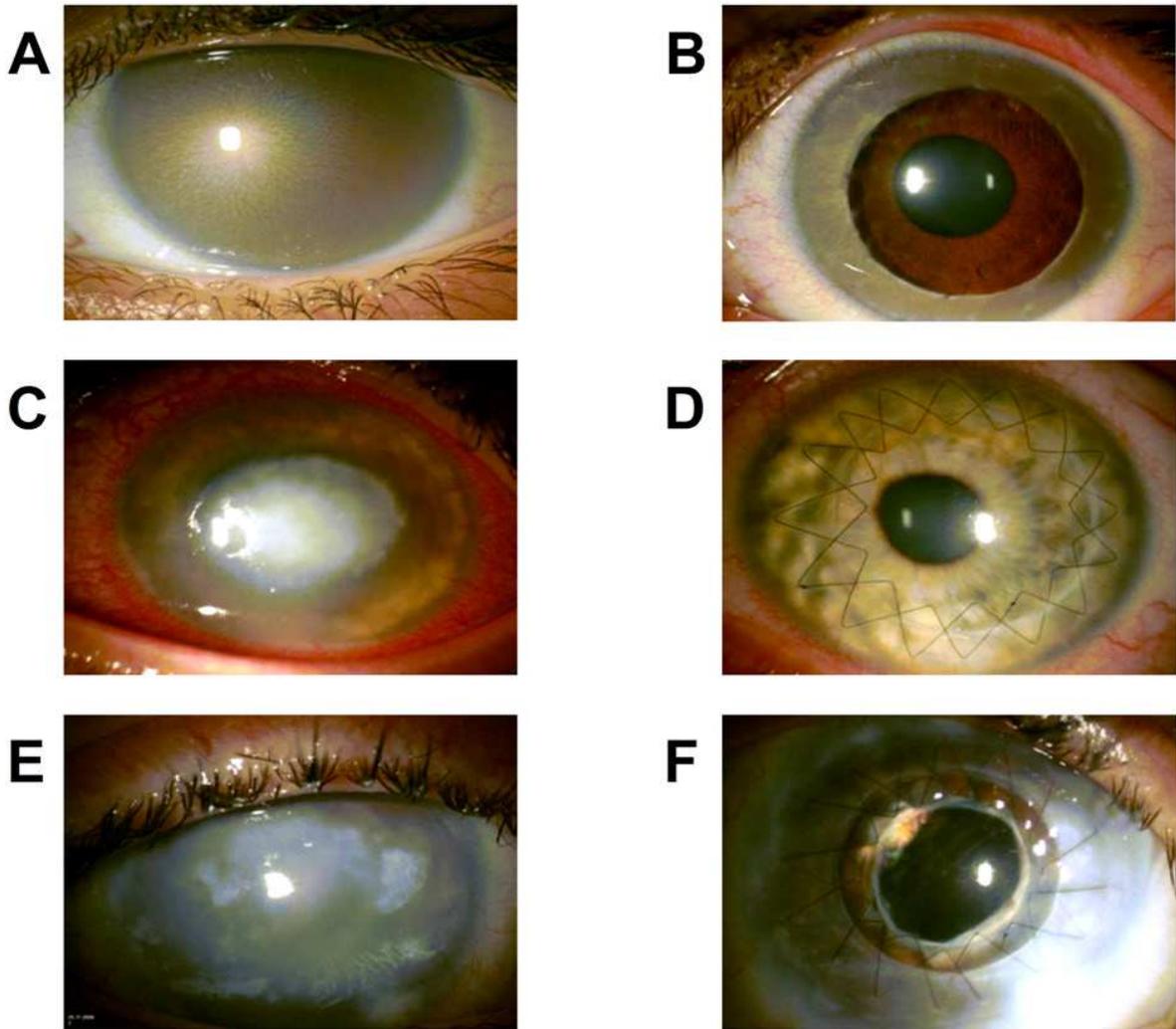
Anesthesia induction by means of sevoflurane was implemented in non-cooperative patients, despite premedication with midazolam. Complications such as bronchospasm and cardiac depression were not observed (126). Because of the known adverse drug reactions to a remifentanil bolus administration, such as thorax rigidity and bradycardia, fentanyl was used as the opioid for anesthesia induction (126, 127). There were no adverse drug reactions observed. Contraindications to the use of propofol for anesthesia, such as soy allergies, did not exist in any of our patients. Cardiodepressive side effects were also not observed (127).

Our major limitation is that we report a small patient population in a single centre, without a control group. However, corneal transplantation in small children is very rarely necessary, and is typically only performed in highly specialized centers. It requires excellent cooperation between the ophthalmologist and the anesthesiologist. Confirmation of our findings in other distinct populations is required. Similarly, in terms of success and safety, it would be of

considerable interest to evaluate the ability of the hereby reported management technique in a large multicenter randomized trial.

**Conclusions:**

The decision of the best anesthetic treatment regarding risk and benefit for children undergoing keratoplasty has to be discussed between the surgeon and the anesthesiologist. We here report a case series of 17 children, where deep neuromuscular blockade, as well as use of mannitol, acetazolamide, and elevated upper body for reducing intraocular pressure were successful for their management during keratoplasty.



**Fig. 3 — A: Congenital hereditary stromal dystrophy in a 2-year-old boy (left). B: After penetrating keratoplasty and “all sutures out”, visual acuity reached 0.8 (right). C: Acanthamoeba keratitis in a 14-year-old boy with history of wearing contact lenses with a well-defined central ulceration and infiltration before (left). D: After penetrating keratoplasty (right, sutures still in place). E: 4-year-old boy with congenital glaucoma. It took several years and over 10 operations to stabilize the glaucoma. Because of this prolonged treatment period and because of chronic damage to the corneal endothelium, swelling of the cornea with concomitant deposition of calcifications developed (left). F: clear corneal graft with all sutures in after penetrating keratoplasty (right).**

**Abbildung 3: Fig. 3, A – F**

## 8. Literatur

1. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (1990) Die perforierende Keratoplastik – Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Der Ophthalmologe* 102: 1128-1129
2. Cursiefen C, Kruse FE, Seitz B (2005) Hornhauttransplantation - Glänzende Bilanz und viele Perspektiven. *Dt Arztebl* 102: 3078-3080
3. Mellin K (1991) Indikationen und Ergebnisse der Hornhaut-Transplantation *Dt. Ärztebl.* 88: 746 - 750
4. Mtaweh H, Bell MJ (2015) Management of pediatric traumatic brain injury. *Current Treatment Options in Neurology* 17: 1-13
5. Vanathi M., Panda A., Vengayil S., Chaudhuri Z., Dada T., *Pediatric keratoplasty*, *Surv. Ophthalmol.*, **54**, 245-71, 2009.
6. Gloor B., Kalman A., *Choroidal effusion and expulsive hemorrhage in penetrating interventions--lesson from 26 patients*, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, **202**, 224-37, 1993.
7. Groh M. J., Seitz B., Handel A., Naumann G. O., *Expulsive hemorrhage in perforating keratoplasty--incidence and risk factors*, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, **215**, 152-7, 1999.
8. Liekfeld A (2010) Keratoplastik: Indikationen und Techniken. *Concept Ophthalmologie* 3: 36 - 37
9. Ardjomand N (eds)(2007) 100 Jahre erfolgreiche Hornhauttransplantation. *Spektrum der Augenheilkunde.* 21: 134-153
10. Zirm E (1906) Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Arch. für Ophthalmol.* 64: 580-593
11. Grehn, F (2012) *Hornhaut im Augenheilkunde.* Springer, Berlin Heidelberg New York
12. Lang GK (eds)(2008) *Hornhaut (Kornea) in Augenheilkunde* Thieme, Stuttgart
13. Sachsenweger M (2003) *Augenheilkunde.* 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme. XVI, 443
14. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013) Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 120: 1778-1785
15. Pleyer, U. (2008). *Banal–Fatal: Ausgewählte Aspekte zur Immunologie der Kornea.* *Klin Monbl Augenheilkd* 225: R16.
16. Ono SJ (2004) The birth of transplantation immunology: the Billingham-Medawar experiments at Birmingham University and University College London. *J Exp Biol.* 23: 4013-4014
17. Streilein, JW (2003) New thoughts on the immunology of corneal transplantation. *Eye* 17: 943-948
18. Bialasiewicz AA, Klauss V (1995) *Infektionskrankheiten des Auges.* Stuttgart, Jena
19. Streilein JW et al (2002) The eye's view of antigen presentation. *Hum Immunol* 63: 435-443
20. Röck T, Landenberger J, Bramkamp M, Bartz-Schmidt K, Röck D (2017) The evolution of corneal transplantation. *Ann Transplant* 22: 749-754

21. Dobbins KR, Price JW, Whitson WE (2000) Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea* 19: 812-816
22. Asimakis P, Kirkness CM (1996) Storage of donor corneas, surgery, outcome, and complications of penetrating keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 7: 35-40
23. Legeais JM et al (2001) Nineteen years of penetrating keratoplasty in the Hotel-Dieu Hospital in Paris. *Cornea* 20: 603-606
24. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, Riley C, Joslin CE, Weissman BA, Fink BA, Edrington TB, Olafsson HE, Zadnik K (2006) Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 142: 923-930
25. Kelly TL, Williams KA, Coster DJ (2011) The Australian Corneal Graft Registry . *Arch Ophthalmol* 129: 691-697
26. Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, Held EL, Alvim Pde T, Rapuano CJ, Raber IM, Laibson PR. (2002) Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea* 21: 138-151
27. Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. (2000) Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea* 19: 7-11
28. Wilson SE, Bourne WM (1988) Fuchs' dystrophy. *Cornea* 7: 2-18
29. Maier P, Cursiefen C , Reinhard T (2012) Hauchdünne Hornhauttransplantate; schnelle und gute Sehschärfenerholung. *Dt Arztebl International* 110: 365-371
30. Youness A, Alireza M, Jiaxu H (2017) Immunophysical analysis of corneal neovascularization: mechanistic insights and implications for pharmacotherapy. *Scientific Reports* 7: 1 - 9
31. Erb C (2011) *Medikamentöse Augentherapie. 5., vollst. überarb. Aufl. ed. , Stuttgart [u.a.]: Thieme. XVII, 510*
32. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S (2012) Corneal transplantation. *The Lancet* 379: 1749-1761
33. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH (2005) Centennial review of corneal transplantation. *Clinical & experimental ophthalmology* 33: 642-657
34. Thompson RW , Price MO, Bowers PJ, Price FW (2003) Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 110: 1396-1402
35. Inoue K et al (2000) A 10-year review of penetrating keratoplasty. *Jap J of Ophthalmol* 44: 129-135
36. Sachsenweger M (2003) *Augenheilkunde. Thieme XVI 443 S*
37. Seitz, B, Blüthner K, Kruse F, Reinhard T, Sundmacher R (2004) Hornhauttransplantation: Zu geringe Spendenbereitschaft. *Dt Arztebl International. 101: 3326-3330*
38. Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. (2008) Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye* 23: 1288-1294
39. Sundmacher R, Reinhard T (2001) Bedarfsdeckung mit qualitätsgesicherten Hornhautimplantaten. Rolle der Hornhautbanken und der Kostenträger in Deutschland. *Ophthalmologe* 98: 277-284
40. Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, Kollman C, Dunn SP, Heck EL, Lass JH, Montoya MM, Schultze RL, Stulting RD, Sugar A, Sugar J, Tennant B, Verdier DD. (2008) The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology* 115: 620-626

41. Zuche H., Morinello E., Viestenz A., Fiorentzis M. F., Volk T., Seitz B., Viestenz A., (2015) Sinken des Augeninnendrucks und der okulären Pulsamplitude während der Intubationsnarkose. *Der Ophthalmologe* 112: 764-769
42. Zuche H., Morinello E., Viestenz A., Fiorentzis M. F., Volk T., Seitz B., Viestenz A.,(2015) Beeinflussung der okulären Pulsamplitude und des Intraokulardrucks durch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien. *Klin Monbl Augenheilkd* 232: 1397-1401
43. Weiss DI, Shaffer RN, Wise BL (1962) Mannitol infusion to reduce intraocular pressure. *Arch of Ophthalmol* 68: 341-347
44. O'Keeffe M, Nabil M (1983) The use of mannitol in intraocular surgery. *Ophthalmic Surg.* 14: 55-6
45. Bussieres JF, Therrien R, Hamel P, Barret P, Prot-Labarthe S (2009) Retrospective cohort study of 163 paediatric glaucoma patients. *Can J Ophthalmol* 44: 323-7
46. Tillet, CW (1956) Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 41: 530-533
47. Sabri K, Levin AV. (2006) The additive effect of topical dorzolamide and systemic acetazolamide in pediatric glaucoma. *J AAPOS* 10: 464-468
48. Lai YH, Hsu HT, Wang HZ, Cheng KI, Wu KY (2014) The oculocardiac reflex during strabismus surgery: its relationship to preoperative clinical eye findings and subsequent postoperative emesis. *J AAPOS* 18: 151-155
49. Rex S. Anaesthesia in ophthalmology. *Anaesthetist* 2001; 50:798-815
50. Seitz B, El-Husseiny M, Langenbacher A, Szentmáry N. Prophylaxis and management of complications in penetrating keratoplasty. *Ophthalmologe* 2013; 110:605-613
51. Pöntinen PJ. (1966)The importance of the oculocardiac reflex during ocular surgery. *Acta Ophthalmol* 86: 1-66
52. Mendelblatt Fi, Kirsch Re, Lemberg L (1962) A study comparing methods of preventing the oculocardiac reflex. *Am J Ophthalmol* 53: 506-512
53. Land MF, Fernald RD (1992). The evolution of eyes. *Annual review of neuroscience.* 15: 1-29
54. Gieler J, Heuser D (1980). Verschiebungen des Iris-Linsen-Diaphragmas unter Einfluss vasoaktiver Pharmaka. Vorläufige Mitteilung tierexperimenteller Befunde. *JF Bergmann-Verlag:* 73-75
55. Heuser D, Gieler J, Jehnichen R (1980) Ein Verfahren zur kontinuierlichen Registrierung sagittaler Verschiebungen des Iris-Linsen-Diaphragmas im tierexperimentellen Modell. In: *Wundheilung des Auges und ihre Komplikationen.* *Anästh Intensivmed* 23: 337-345
56. Holland G (1966) Zur Klinik der expulsiven Blutung nach Kataraktoperation. *Klin Mbl Augenheilk* 149: 859-864
57. Bundesärztekammer (2000) Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank. *Dt Ärztebl International* 97: 31-32
58. Wilhelm FW Duncker G (2002) Kurzer Rückblick auf die Konservierung von Gewebe für die okuläre Transplantation, in *Augenbanken.* F.W. Wilhelm, G. Duncker, T. Bredehorn, Editors. Walter de Gruyter: Berlin, New York: 3-7
59. Naumann GOH, Lüllwitz W (1971) Ophthalmologische Notfälle für den Praktischen Arzt. *Zeitschr. f. Allgemeinmedizin* 47: 128
60. Knecht P, Schmid U, Romppainen T et al. Hand-held dynamic contour tonometry. *ActaOphthalmol* 2011; 89:132-137

61. Gloor B, Kalman A (1993) Choroidal effusion and expulsive hemorrhage in penetrating interventions--lesson from 26 patients *Klin Mbl Augenheilk* 202: 224-237
62. Chronopoulos A, Thumann G, Schutz J (2017) Positive vitreous pressure: Pathophysiology, complications, prevention, and management. *Surv Ophthalmol* 62: 127-133
63. Croft MA, Lutjen-Drecoll E, Kaufman PL (2017) Age-related posterior ciliary muscle restriction - A link between trabecular meshwork and optic nerve head pathophysiology. *Exp Eye Res* 158: 187-189
64. Li J, Lan B, Li X, Sun S, Lu P, Cheng L (2016) Effect of intraocular pressure (IOP) and choroidal circulation on controlled episcleral drug delivery to retina/vitreous. *J of Controlled Release* 243: 78-85
65. Bogner B, Tockner B, Runge C, Strohmaier C, Trost A, Branka M, Radner W, Kiel JW, Schroedl F, Reitsamer HA (2011) The effect of vasopressin on choroidal blood flow, intraocular pressure, and orbital venous pressure in rabbits. *Investigative ophthalmology & visual science* 52: 7134-7140
66. Ozcimen M, Sakarya, Y, Goktas S, Sakarya R, Alpfidan I, Yener HI, Demir LS (2015) The effect of rebreathing and hyperventilation on retinal and choroidal vessels measured by spectral domain optical coherence tomography. *Cutaneous and ocular toxicology*, 34: 313-317
67. Akahori T, Iwase T, Yamamoto K, Ra E, Terasaki (2017) Changes in choroidal blood flow and morphology in response to increase in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* Oct 58: 5076-5085
68. Findl O, Strenn K, Wolzt M, Menapace R, Vass C, Eichler HG, Schmetterer L (1997) Effects of changes in intraocular pressure on human ocular haemodynamics. *Current eye research* 16: 1024-1029
69. Huemer KH, Zawinka C, Garhöfer G, Golestani E, Litschauer B, Dorner GT, Schmetterer L (2007) Effects of dopamine on retinal and choroidal blood flow parameters in humans. *Br J Ophthalmol* 91: 1194-1198
70. Jandrasits K, Luksch A, Soregi G et al (2002) Effect of noradrenaline on retinal blood flow in healthy subjects. *Ophthalmology* 109: 291-295
71. Mori A, Saito M, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii KJ (2007) Intravenously administered vasodilatory prostaglandins increase retinal and choroidal blood flow in rats. *Pharmacol Sci* 103: 103-112
72. Otani S, Nagaoka T, Omae T, Tanano I, Kamiya T, Ono S1, Hein TW, Kuo L, Yoshida A (2016) Histamine-Induced Dilation of Isolated Porcine Retinal Arterioles: Role of Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor. *Investigative ophthalmology & visual science* 57: 4791-4798
73. Fukushima Y, Nabe T, Mizutani N, Nakata K, Kohno S (2003) Multiple cedar pollen challenge diminishes involvement of histamine in allergic conjunctivitis of Guinea pigs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 26: 1696-1700
74. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E (2014) The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 158: 615-627
75. Cicek A, Duru N, Duru Z, Altunel O, Hashas ASK, Arifoglu HB, et al (2017) The assessment of choroidal thickness with spectral-domain optical coherence tomography during Valsalva maneuver. *International ophthalmology* 37: 843-848
76. Agrawal M, Dureja V, Verma AP, Kang LS (2013) A comparative study of four combinations of anesthetic drugs for assessing the intraocular pressure changes during gynaecological laparoscopic procedures. *Anesthesia, Essays and researches* 7: 319

77. Sugata A, Hayashi H, Kawaguchi M, Hasuwa K, Nomura Y, Furuya H (2012) Changes in intraocular pressure during prone spine surgery under propofol and sevoflurane anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 24: 152–156
78. Termühlen J, Gottschalk A, Eter N, Hoffmann EM, Van Aken H, Grenzebach U, et al (2016) Does general anesthesia have a clinical impact on intraocular pressure in children? *Paediatr Anaesth* 26: 936–941
79. Schäfer R, Klett J, Auffarth G, Polarz H, Völcker HE, Martin E, Böttiger BW (2002) Intraocular pressure more reduced during anesthesia with propofol than with sevoflurane: both combined with remifentanyl. *Acta anaesthesiol scand* 46: 703–706
80. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapovich N (1993) Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 79: 498–502
81. Oshima T, Karasawa F, Satoh T (2002) Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta anaesthesiol scand* 46: 831–835
82. Vandesteene, A., Trempont, V., Engelman, E., Deloof, T., Focroul, M., Schoutens, A, Rood, M. (1988) Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 43: 42-43
83. Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P(2003) Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 12: 209–212
84. Rochtchina E, Mitchell P, Wang JJ (2002) Relationship between age and intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 30: 173–175
85. Wong TT, Wong TY, Foster PJ, Crowston JG, Fong C-W, Aung T (2009) The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 4097–4102
86. Muizelaar JP, Lutz III HA, Becker DP (1984) Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 61: 700-706
87. Becker, B (1955) The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am J Ophthalmol* 39: 177-184
88. McGoldrick, Kathryn E., and Peter J. Foldes. "General anesthesia for ophthalmic surgery." *Ophthalmology Clinics* 19.2 (2006): 179-191.
89. Pritchard, Nicholas CB. "General anaesthesia for ophthalmic surgery." *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 5.9 (2004): 307-310.
90. Schäffer, J., and S. Piepenbrock. "44 Augen Chirurgie, HNO-Chirurgie." *Anästhesiologie* (2013): 430.
91. Jantzen, J. P., Earnshaw, G., Hackett, G. H., Hilley, D. M., & Giesecke, A. H. (1987). Comparative study of the effect of muscle relaxants on the intraocular pressure. *Der Anaesthesist*, 36(5), 223-227..
92. Vanathi M., Panda A., Vengayil S., Chaudhuri Z., Dada T., *Pediatric keratoplasty*, *Surv. Ophthalmol.*, **54**, 245-71, 2009.
93. Gloor B., Kalman A., *Choroidal effusion and expulsive hemorrhage in penetrating interventions--lesson from 26 patients*, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, **202**, 224-37, 1993.

94. Groh M. J., Seitz B., Handel A., Naumann G. O., *Expulsive hemorrhage in perforating keratoplasty--incidence and risk factors*, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, **215**, 152-7, 1999.
95. Pham D. T., Haberle H., Weller A., *Vis-a-tergo. Uveal effusion and expulsive hemorrhage in cataract surgery*, *Ophthalmologe*, **96**, 702-5, 1999.
96. Aldrete J. A., Kroulik D., *A postanesthetic recovery score*, *Anesth. Analg.*, **49**, 924-34, 1970.
97. Seitz B., Langenbacher A., Kuchle M., Naumann G. O., *Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal*, *Ophthalmology*, **110**, 2162-7, 2003.
98. Wang X., Dang G. F., Li Y. M., Li W. F., Wu X.Y., *General anesthesia versus local anesthesia for penetrating keratoplasty: a prospective study*, *Int. J. Ophthalmol.*, **7**, 278-82, 2014.
99. Elbaz U., Ali A., Mireskandari K., *Long-Term Corneal Endothelial Cell Counts After Penetrating Keratoplasty in Infants*, *Cornea*, **35**, 784-8, 2016.
100. Bachmann B., Avgitidou G., Siebelmann S., Cursiefen C., *Pediatric corneal surgery and corneal transplantation*, *Ophthalmologe*, **112**, 110-7, 2015.
101. Zuche H., Morinello E., Viestenz A., Fiorentzis M. F., Volk T., Seitz B., Viestenz A., *The Effect of Non-Depolarising Muscle Relaxants on Ocular Pulse Amplitude and Intraocular Pressure*, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, **232**, 1397-401, 2015.
102. Guerrier G., Boutboul D., Rondet S., Hallal D., Levy J., Sjogren L., Legeais J. M., Nicolau R., Mehanna C., Bourges J. L., Samama C. M., *Comparison of a Supraglottic* 11. Guerrier G., Boutboul D., Rondet S., Hallal D., Levy J., Sjogren L., Legeais J. M., Nicolau R., Mehanna C., Bourges J. L., Samama C. M., *Comparison of a Supraglottic Gel Device and an Endotracheal Tube in Keratoplasty Performed Under General Anesthesia: A Randomized Clinical Trial*, *Cornea*, **35**, 37-40, 2016.
103. Pillar A., Jeng B. H., Munir W. M., *Positive End-Expiratory Pressure as a Risk Factor for Severe Positive Vitreous Pressure During Combined Penetrating Keratoplasty and Cataract Extraction*, *Cornea*, **35**, 1491-1494, 2016.
104. Zuche H., Morinello E., Viestenz A., Fiorentzis M., Seitz B., Volk T., Viestenz A., *Reduction of intraocular pressure and ocular pulse amplitude during general anesthesia*, *Ophthalmologe*, **112**, 764-9, 2015.
105. Foulds W. S., *The changing pattern of eye surgery*, *Br. J. Anesth.* **52**, 643-7, 1980.
106. Seitz B., Hager T., Szentmary N., Langenbacher A., Naumann G., *Keratoplasty in children--still a dilemma*, *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, **230**, 587-94, 2013.
107. Habre W., Disma N., Virag K., Becke K., Hansen T. G., Johr M., Leva B., Morton N. S., Vermeulen P. M., Zielinska M., Boda K., Veyckemans F., *Incidence of severe critical events in paediatric anesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe*. *Lancet Respir. Med.*, **5**, 412-425, 2017.
108. Cunningham A. J., Barry P., *Intraocular pressure-physiology and implications for anesthetic management*, *Can. Anesth. Soc. J.*, **33**, 195-208, 1986.
109. Astuto M., Minardi C., Uva M. G., Gullo A., *Intraocular pressure during laparoscopic surgery in paediatric patients*, *Br. J. Ophthalmol.*, **95**, 294-5, 2011.

110. Deniz M. N., Erakgun A., Sertoz N., Yilmaz S. G., Ates H., Erhan E., *The effect of head rotation on intraocular pressure in prone position: a randomized trial*, Braz. J. Anesthesiol., **63**, 209-12, 2013.
111. O'Keeffe M., Nabil M., *The use of mannitol in intraocular surgery*, Ophthalmic Surg., **14**, 55-6, 1983.
112. Mtaweh H., Bell M. J., *Management of pediatric traumatic brain injury*, Curr. Treat Options Neurol., **17**, 348, 2015.
113. Muizelaar J. P., Lutz H. A.<sup>3rd</sup>, Becker D. P., *Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients*, J. Neurosurg., **61**, 700-6, 1984.
114. Grabie M. T., Gipstein R. M., Adams D. A., Hepner G. W., *Contraindications for mannitol in aphakic glaucoma*, Am. J. Ophthalmol., **91**, 265-7, 1981.
115. Bussieres J. F., Therrien R., Hamel P., Barret P., Prot- Labarthe S., *Retrospective cohort study of 163 pediatric glaucoma patients*, Can. J. Ophthalmol., **44**, 323-7, 2009.
116. Masini E., Carta F., Scozzafava A., Supuran C.T., *Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review*, Expert Opin. Ther. Pat., **23**, 705-16, 2013.
117. Sbri K., Levin A. V., *The additive effect of topical dorzolamide and systemic acetazolamide in pediatric glaucoma.*, J. aapos., **10**, 464-8, 2016.
118. Lam P. M., *Glaucoma pharmacotherapy: implications for flying fitness*, Aviat. Space Environ. Med., **76**, 786-93, 2005.
119. Hayden J. C., Breatnach C., Doherty D. R., Healy M., Howlett M. M., Gallagher P. J., Cousins G., *Efficacy of alpha2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review*, Pediatr. Crit. Care Med., **17**, e66-75, 2016.
120. Scholz J., Tonner P. H., *Critical evaluation of the new inhalational anesthetics desflurane and sevoflurane*, Anesthesiol. Reanim., **22**, 15-20, 1997.
121. Chen B. Z., Chu Q. J., Yu J.R., Yao Y.S., Tan L., *The effect of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in children*, J. Clin. Anesth., **27**, 504-7, 2015.
122. Glass P. S., Gan T. J., Howell S., Ginsberg B., *Drug interactions: volatile anesthetics and opioids*, J. Clin. Anesth., **9**, 18s-22s, 1997.
123. He L., Wang X., Zhang X. F., Tang S.R., *Effects of different doses of remifentanil on the end-tidal concentration of sevoflurane required for tracheal intubation in children*, Anesthesia, **64**, 850-5, 2009.
124. Trinquet F., Ghanassia M. D., Mayer M. N., Rosenberg- Reiner S., *Induction anesthesia in the child*, Cah. Anesthesiol., **35**, 55-7, 1987.
125. Browne L. R., Studnek J. R., Shah M. I., Brousseau D. C., Guse C. E., Lerner E. B., *Prehospital Opioid Administration in the Emergency Care of Injured Children*, Prehosp. Emerg. Care., **20**, 59-65, 2016.
126. Komatsu R., Turan A. M., Orhan-Sungur M., McGuire J., Radke O. C., Apfel C. C., *Remifentanil for general anesthesia: a systematic review*. Anesthesia, **62**, 1266-80, 2007.

127. Coi B. M., Lee H. G., Byon H. J., Lee S. H., Lee E. K., Kim H. S., Noh G. J., *Population pharmacokinetic and pharmacodynamic model of propofol externally validated in children*, J. Pharmacokinet. Pharmacodyn., **42**, 163-77, 2015.
128. Zinkernagel M, Ebnetter A. Acetazolamide influences ocular pulse amplitude. J OculPharmacolTher 2009; 25:141–144.
129. Bertelman T, Langanke S, Potstawa M, Stempel I. Can dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude help to detect severe cardiovascular pathologies? ClinOphthalmol2014; 8:1317-1321.
130. Grieshaber MC, Katamay R, Gugleta K, Kochkorov A, Flammer J, Orgül S. Relationship between ocular pulse amplitude and systemic blood pressure measurements. ActaOphthalmol 2009; 87:329–334.

## **9. Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Volk, Leiter der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz, Leiter der Augenklinik am Universitätsklinikum des Saarlandes, danke ich besonders für die Themastellung, die Betreuung und ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Ebenso danke ich den Ko-Autoren der Fachartikel für viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner Familie möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

## 10. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DSAEK	Die Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
HHT	Hornhauttransplantation
IOD	Intraokulärer Druck
KPL	Keratoplastik
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µg	Microgramm
sec	Sekunde
St	Stunde
Tab	Tabelle
VAT	Vis a Tergo
z. B.	zum Beispiel

## **11. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Hornhaut des Auges	12
Abbildung 2: Aufbau der Hornhaut	14
Abbildung 3: Fig. 3, A – F	62

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeiten der Patientenkategorisierung nach ASA	48
Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeit der beobachteten VAT nach Graduierung	48
Tabelle 5: Median und Interquartilsabstand	49
Tabelle 6: unvariable Analyse, multivariable Analyse	50