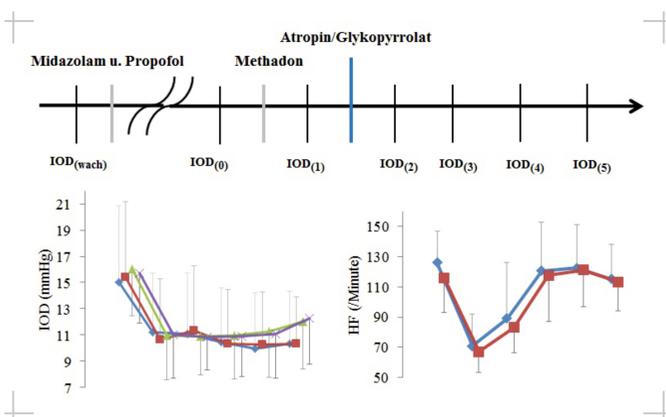


Die Auswirkung von Atropin bzw. Glykopyrrolat auf den intraokularen Druck bei Hunden unter Verwendung eines standardisierten Narkoseprotokolls

Christian Feichtenschlager



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere – Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuerin: Frau Prof. Dr. Sabine Tacke

**Die Auswirkung von Atropin bzw. Glykopyrrolat auf den intraokularen
Druck bei Hunden unter Verwendung eines standardisierten
Narkoseprotokolls**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Christian Feichtenschlager
Tierarzt aus Ried im Innkreis

Gießen 2015

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter 1: Prof. Dr. Sabine Tacke

Gutachter 2: Prof. Dr. Carsten Staszky

Tag der Disputation: 28.09.2015

Meinen Eltern

Ich erkläre: Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen, die ich in der Dissertation angegeben habe, angefertigt. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen, habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Christian Feichtenschlager

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Anatomie des Auges	3
2.1.1 Bulbus oculi	3
2.1.2 Ziliarkörper	4
2.1.3 Kammerwinkel	5
2.1.4 Cornea.....	6
2.2 Physiologie der Kammerwasserdynamik	6
2.3 Intraokularer Druck	7
2.3.1 Einflussfaktoren auf den intraokularen Druck.....	8
2.3.2 Tonometrie.....	13
2.4 Augenuntersuchung mittels Spaltlampe	17
2.5 Untersuchung des Kammerwinkels	18
2.6 Beschreibung und Auswirkungen der eingesetzten Medikamente auf den IOD	19
2.6.1 Anticholinergika	19
2.6.2 Midazolam	21
2.6.3 Propofol	22
2.6.4 Methadon	24
3 Material und Methoden.....	26
3.1 Studienaufbau	26
3.2 Patientengut	26
3.3 Gruppeneinteilung	26
3.4 Präanästhesiologische Untersuchungen.....	27
3.4.1 Allgemeine klinische Untersuchung.....	27
3.4.2 Ophthalmologische Untersuchung.....	27

Inhaltsverzeichnis

3.5	Anästhesie.....	28
3.5.1	Ablauf der Anästhesie.....	28
3.5.2	Medikamente und Dosierungen.....	28
3.5.3	Narkoseüberwachung und Patientenlagerung.....	30
3.5.4	Invasive Blutdruckmessung.....	31
3.6	Ablauf der Messung.....	31
3.6.1	Lagerung der Hunde.....	31
3.6.2	Ermittlung der Messdaten.....	32
3.6.3	Datenaufzeichnung.....	35
3.7	Nachsorge.....	35
3.8	Statistische Auswertung.....	35
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Biometrische Daten.....	37
4.1.1	Geschlecht.....	37
4.1.2	Alter.....	38
4.1.3	ASA-Risikoklassifikation.....	39
4.2	Wachmessung TONOVET®.....	39
4.3	Dynamisches Verhalten des intraokularen Druckes.....	40
4.3.1	Ausgangsmessung TONO-PEN AVIA® VET™.....	40
4.3.2	Verlauf des IOD in den untersuchten Gruppen.....	41
4.3.3	Einfluss der eingesetzten Medikamente auf den Verlauf des IOD.....	42
4.4	Einfluss von Methadon auf die Atmung.....	46
4.5	Verlauf der Herz-Kreislauf-Parameter während des Messzeitraumes.....	46
4.5.1	Verlauf der Herzfrequenz.....	46
4.5.2	Verlauf des arteriellen Blutdruckes.....	47
4.6	Auswirkungen der eingesetzten Medikamente auf die Herz-Kreislauf-Parameter.....	50
4.6.1	Einfluss von Methadon auf die Herzfrequenz.....	50
4.6.2	Einfluss von Methadon auf den arteriellen Blutdruck.....	51
4.6.3	Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf die Herzfrequenz.....	51
4.6.4	Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf den arteriellen Blutdruck.....	52
4.7	Abschlussuntersuchung.....	54

Inhaltsverzeichnis

5	Diskussion.....	55
5.1	Diskussion der Methode	55
5.1.1	Auswahl der Tiere.....	55
5.1.2	Anästhesie.....	57
5.1.3	Patientenmonitoring.....	58
5.1.4	Lagerung und Manipulation während der Messung	59
5.1.5	Ablauf der Messungen	59
5.1.6	IOD Messung.....	60
5.1.7	Untersuchung des Kammerwinkels	61
5.2	Diskussion der Ergebnisse	62
5.2.1	Geschlecht der Studientiere	62
5.2.2	Alter der Studientiere.....	62
5.2.3	IOD-Wachmessung.....	63
5.2.4	TONO-PEN AVIA [®] VET [™] -Messung in Narkose (IOD0-Messung).....	63
5.2.5	Dynamischer Verlauf des IOD	65
5.2.6	Dynamischer Verlauf der Herz-Kreislauf-Parameter	69
5.3	Klinische Schlussfolgerung	72
6	Zusammenfassung	73
7	Summary.....	76
8	Literaturverzeichnis	78
9	Abbildungsverzeichnis	90
10	Tabellenverzeichnis	91
11	Anhang.....	92
12	Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

Δ	Differenz
α	Alpha
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
μ -Rezeptor	Vertreter der Opioidrezeptoren
Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ASA	American Society of Anesthesiology
BD	Blutdruck in mmHg
BD _{sys}	systolischer Blutdruck in mmHg
BD _{dia}	diastolischer Blutdruck in mmHg
BD _{mean}	mittlerer Blutdruck in mmHg
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DTI	Dauertropfinfusion ml/kg/h
EKG	Elektrokardiogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
h	Stunde
HF	Herzfrequenz in Schläge/min
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IOD	intraokularer Druck in mmHg
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht in Kilogramm
m	männlich
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
min	Minute
mk	männlich kastriert
ml	Milliliter
ml/kg	Milliliter pro Kilogramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Stichprobengröße

Abkürzungsverzeichnis

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (nichtsteroidales Antiphlogistikum)
OD	rechtes Auge – oculus dexter
OS	linkes Auge – oculus sinister
p-Wert	Signifikanzwert
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PLD	Pectinate ligament dysplasia (dysplastisches Ligamentum pectinatum)
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
STT	Schirmer-Tränen-Test
Tab.	Tabelle
w	weiblich
wk	weiblich kastriert

1 Einleitung

Von einer Bradykardie spricht man bei einem Abfall der Herzfrequenz auf weniger als 60 Schlägen pro Minute. Die sogenannte „Langsamherzigkeit“ kann sich je nach Ausprägung und Genese negativ im Sinne einer Minderperfusion der Organe auf den Patienten auswirken. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung für eine verminderte Durchblutung ist eine Bradykardie bedingte Reduktion des Herzminutenvolumens (= Schlagvolumen x Herzfrequenz). Zusammen mit dem Gefäßwiderstand ist das Herzminutenvolumen verantwortlich für den systemischen Blutdruck. Kommt es zu einem hypotensiven Zustand (mittlerer arterieller Blutdruck < 60 mmHg), kann eine ausreichende Blutversorgung der Organe, im speziellen Niere und Gehirn, nicht mehr gewährleistet werden.

In der Kleintiermedizin gibt es mehrere Möglichkeiten um eine anästhesiebedingte Bradykardie vorzubeugen bzw. zu therapieren. Gerade Narkoseprotokolle mit α_2 -Rezeptor Agonisten oder Opioiden als analgetische Komponente erfordern im Praxisalltag Präparate, die einen Anstieg der Herzfrequenz hervorrufen oder durch den präanästhetischen Einsatz einen Abfall der Herzfrequenz vorbeugen. Die am häufigsten in der Kleintiermedizin eingesetzten Wirkstoffe zur Therapie bzw. Prophylaxe einer anästhesiebedingten Bradykardie sind Atropin und Glykopyrrolat, welche der Gruppe der Anticholinergika angehören.

Zusätzlich ist bekannt, dass mehrere Medikamente, welche im Rahmen der Anästhesie eingesetzt werden, den intraokularen Druck (IOD) beeinflussen können. So kann es unter Verwendung von Propofol oder Opioiden zu einem Anstieg bzw. Abfall des intraokularen Druckes kommen (HOFMEISTER et al., 2008; GROSS & GIULIANO, 2007).

Bei Anästhesieprotokollen von ophthalmologisch auffälligen Patienten muss die Auswahl der Medikamente und deren Auswirkung auf den IOD sorgsam berücksichtigt werden. Eine unkontrollierte Erhöhung des intraokularen Druckes kann unter anderem eine Minderdurchblutung der Retina hervorrufen und bis zum vollständigen Verlust der Sehkraft führen (CUNNINGHAM & BARRY, 1986).

Zusätzlich ist die Kontrolle des IOD im Hinblick auf die Erhaltung der Funktionsfähigkeit des Bulbus von hoher Priorität. Bei Patienten mit einer Glaukomerkrankung oder einer Hornhautverletzung, bei der eine Perforation des Bulbus droht, kann ein anästhesiebedingter Anstieg des IOD einen chirurgischen Eingriff am Auge erschweren bzw. sich negativ prognostisch auf den Visus des Patienten auswirken (CHMIELEWSKI et al., 1997).

Neben dem Einfluss der Anästhetika auf den Augeninnendruck gibt es weitere Faktoren, die den IOD während einer Narkose signifikant verändern können. Die Lagerung des Kopfes unter der Herzbasis kann zu einer venösen Stase führen und einen Anstieg des IOD zur Folge haben. Des Weiteren kann das Auslösen von Husten im Zuge der Intubation eine unkontrollierte plötzliche Erhöhung des IOD hervorrufen (COLLINS et al., 1995).

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen aufgearbeitet:

- Haben Atropin oder Glykopyrrolat beim augengesunden Hund einen Einfluss auf den intraokularen Druck?
- Führt eine Bolusinjektion von Methadon zu einem Abfall des IOD?
- Haben die eingesetzten Medikamente (Atropin, Glykopyrrolat und Methadon) einen Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Parameter Herzfrequenz und arterieller Blutdruck?

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie des Auges

2.1.1 Bulbus oculi

Das Auge einschließlich des Nervus opticus, die zentralen Sehbahnen und die Sehzentren im Gehirn sind Bestandteile des Sehapparates (SIMOENS & BUDRAS, 2004) und sind mit Rezeptoren zur Wahrnehmung von Lichtreizen ausgestattet. Der proximale Teil des Augapfels (Bulbus oculi) und seine umliegenden Strukturen (Muskeln, Nerven, Gefäße, infraorbitaler Fettkörper, Tränenapparat) werden von einer Bindegewebshaut (Periorbita) umhüllt und von einer offenen Knochenhöhle (Orbita) umgeben (NICKEL et al., 2003). Der Wandaufbau des Bulbus oculi besteht aus drei konzentrischen Häuten. Die äußerste Schicht des Augapfels stellt eine derbe Bindegewebsschicht (Tunica fibrosa bulbi) dar. Sie setzt sich aus einer undurchsichtigen weißen Hinterwand (Lederhaut, Sklera) und einer durchsichtigen Bulbusvorderfläche (Hornhaut, Cornea) zusammen. Die mittlere Augenhaut (Tunica vasculosa bulbi, Uvea) bildet im hinteren Abschnitt des Augapfels die Aderhaut (Choroidea) und im vorderen Teil des Bulbus den Strahlenkörper (Ziliarkörper, Corpus ciliare) und das Stützgerüst der Regenbogenhaut (Iris). Die innerste Schicht (Tunica interna bulbi, Netzhaut, Retina) dient der optischen Reizaufnahme. Die anatomischen Strukturen im Augenninnenraum sind die Augenkammern: die vordere Augenkammer (Camera anterior bulbi) getrennt durch die Iris von der hinteren Augenkammer (Camera posterior bulbi), welche den Ziliarkörper, die Zonulafasern und die Linse als weitere Begrenzungsstrukturen aufweist, die Linse und der Glaskörper (Abb. 1) (NICKEL et al., 2003; SIMOENS & BUDRAS, 2004; SAMUELSON, 2013).

Jene Strukturen, die den Augeninnendruck (IOD) aufrechterhalten und maßgeblich beeinflussen können, sind der Ziliarkörper, der Kammerwinkel und die Cornea (GABELT & KAUFMANN, 2011; GUM & MACKAY, 2013).

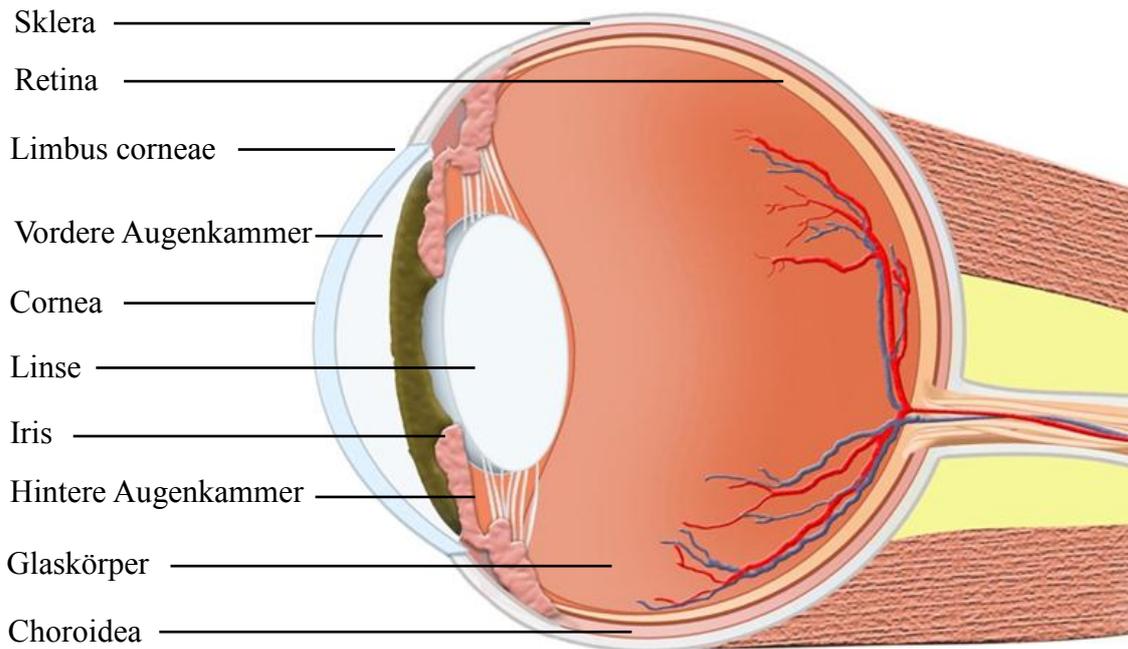


Abb. 1: Schematische Darstellung des Auges.

Die Grafik zeigt einen Sagittalschnitt durch das Auge mit Beschriftung der anatomischen Strukturen (nach GRALLA et al., 2014).

2.1.2 Ziliarkörper

Der Ziliarkörper (Strahlenkörper, Corpus ciliare) (Abb 2) ist ein Bestandteil der Tunica media bulbi und befindet sich zwischen der Choroidea und der Iris (MILLER, 2012c). Das Grundgerüst des Ziliarkörpers bildet der posteriore Orbiculus ciliaris und die anteriore Corona ciliaris. Der Corona sitzen beim Hund 70-80 schlanke, radiär angeordneten Ziliarfortsätze (Processus ciliaris) auf. Neben der Kammerwasserproduktion durch den Processus ciliaris bildet der Corpus ciliare mit den Zonulafasern den Aufhängeapparat der Linse. Neben dem Musculus ciliaris, welcher für die Akkommodation der Linse zuständig ist, besteht das Stroma des Strahlenkörpers aus kollagenfaserreiches Bindegewebe, Pigmentzellen und Gefäßen (NICKEL et al., 2003; SAMUELSON, 2013).

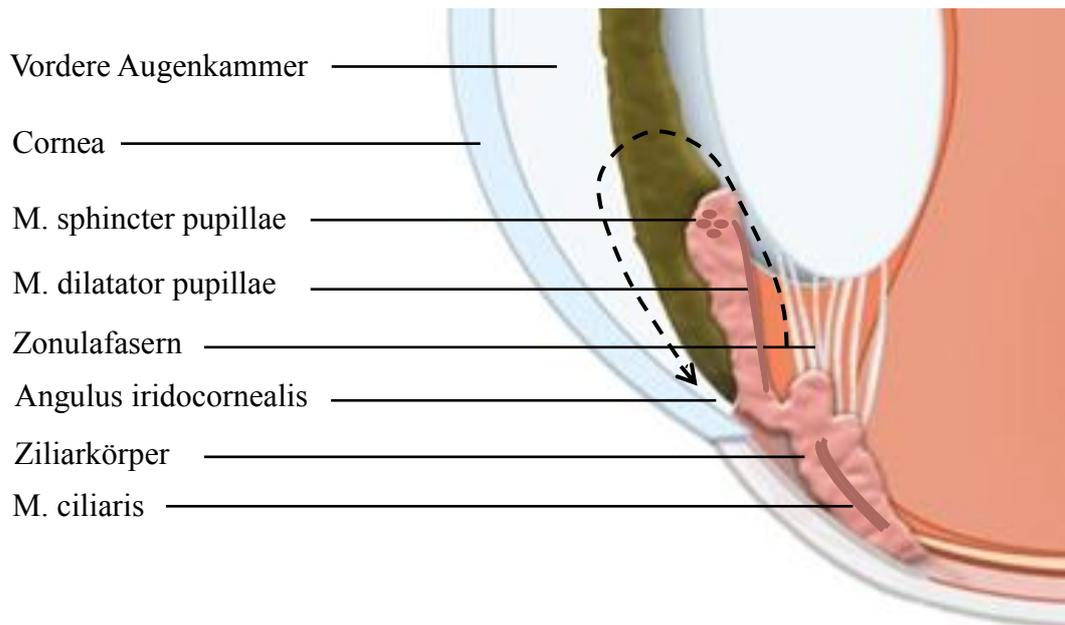


Abb. 2: Schematische Darstellung des vorderen Bulbusabschnittes

Die Grafik stellt den unteren Quadranten des vorderen Bulbusabschnittes mit Beschriftung der anatomischen Strukturen dar. Der gestrichelte Pfeil zeigt den Kammerwasserfluss (modifiziert nach GRALLA et al., 2014).

2.1.3 Kammerwinkel

Der Kammerwinkel (Angulus iridocornealis) wird anterior von der Cornea bzw. Sklera und posterior von der Irisvorderfläche begrenzt (SAMUELSON, 2013). Beim Beagle beträgt dieser Winkel ca. 42 Grad und ist deutlich enger als bei der Katze (ALMAZAN et al., 2013). Feine, pigmentierte Bindegewebestrabekel bilden ein gut verzweigtes Maschenwerk im Kammerwinkel, das sogenannte Ligamentum pectinatum. Zwischen den Bindegewebsbalken befinden sich kleine Hohlräume (Fontanasche Räume, Spatia anguli iridocornealis) über die der Abfluss des Kammerwassers erfolgt. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der Regulation des Augeninnendruckes (NICKEL et al., 2003). Eine erblich bedingte Dysplasie des Ligamentum pectinatum ist bei verschiedenen Hunderassen beschrieben und kann zu einer Abflussstörung des Kammerwassers führen (MILLER, 2012b).

2.1.4 Cornea

Die vordere Begrenzung des Augapfels bildet die durchsichtige Hornhaut (Cornea). Zusammen mit der Sklera schützt sie die inneren Komponenten des Auges vor physikalischen Schäden. Bei Hund und Katze ist die Cornea annähernd kreisrund (NICKEL et al., 2003) und die Dicke variiert zwischen den Rassen und auch zwischen den einzelnen Individuen. Beim Hund beträgt sie im Zentrum 0,45-0,55 mm und in der Peripherie 0,50-0,65 mm. Wobei auch Alter, Geschlecht und Gewicht des Tieres einen Einfluss haben (GILGER et al., 1991). PARK et al. (2011) zeigten bei Hunden, dass bei einer entsprechend dickeren Hornhaut, mittels tonometrischer Messverfahren, ein höherer Augeninnendruck ermittelt werden konnte.

2.2 Physiologie der Kammerwasserdynamik

Das Kammerwasser (Humor aquosus) füllt die vordere Augenkammer, zwischen Iris und Cornea, und die hintere Augenkammer, zwischen Irishinterfläche und Linsenvorderfläche (Abb. 2). Gebildet wird das Kammerwasser von den Processus ciliares mittels passiven (Diffusion und Ultrafiltration) und aktiven (selektiver Transport gegen ein Konzentrationsgefälle) Prozessen in der hinteren Augenkammer (MILLER, 2012b). Das Enzym Carboanhydrase ist für die Produktion von Bikarbonat-Ionen verantwortlich, welche durch eine Bindung an Kationen für einen Einstrom (passiv) von Wasser in die Augenhinterkammer sorgen (WALDE & SCHÄFFER, 2008). Die Kammerwasserproduktion beträgt beim Hund 2,5 µl/min was einem Tagesumsatz von 3,6 ml entspricht (MILLER, 2012a).

Der konventionelle Abfluss erfolgt über die Pupille in die vordere Augenkammer. Von dort tritt das Kammerwasser über den Kammerwinkel in die Fontanaschen Räume und weiter zum Kammerplexus in den Plexus venosus sclerae. Durch die Kontraktion des Ziliarmuskels, kann eine Vergrößerung der Hohlräume im trabekulären Maschenwerk des Kammerwinkels erreicht werden und dadurch ein vermehrter Abfluss des Kammerwassers stattfinden (MILLER, 2012b). Eine weitere Möglichkeit der Drainage des Kammerwassers ist der uveosklerale Abfluss. Dieser beträgt beim Hund 15 % des Gesamtabflusses (SAMUELSON et al., 1985).

2.3 Intraokularer Druck

Der intraokulare Druck (IOD) wird durch das Kammerwasservolumen, choroidale Blutvolumen, Glaskörpervolumen, Festigkeit und Elastizität der Sklera, extraokularer Muskeltonus und Kompression von außen bestimmt (CUNNINGHAM & BARRY, 1986; ALMEIDA et al., 2004; ASEJCZYK-WIDLICKA & PIERSCIONEK, 2008). Das Flüssigkeitsvolumen im gesunden Bulbus oculi wird durch ein Gleichgewicht zwischen Kammerwasserproduktion und Kammerwasserabfluss reguliert. Dieser kontinuierliche Prozess sorgt für einen annähernd konstanten Augeninnendruck. Der IOD wird unter anderem von intrinsischen Faktoren wie Alter, mittlerer arterieller Blutdruck, zentral venösen Venendruck, Blutosmolarität, episkleralen Venendruck und extrinsischen Faktoren (Kapitel 2.3.1.2) beeinflusst. Aus der Dynamik des Kammerwasserflusses kann mit folgender Gleichung der IOD abgeleitet werden (GOLDMANN, 1951; MILLER, 2012a; SAMUELSON, 2013).

$$\text{IOD}[\text{mmHg}] = \frac{\text{Kammerwasserproduktion}[\mu\text{L}/\text{min}]}{\text{Abflussrate/-widerstand} [\mu\text{L}/\text{min}/\text{mm Hg}]} + \text{episkleraler Venendruck} [\text{mmHg}]$$

Der episklerale Venendruck beträgt beim Hund 10-12 mmHg (GELATT et al., 1982; MILLER, 2012a; GUM & MACKAY, 2013).

Ein verminderter Kammerwasserabfluss führt zu einer Erhöhung des IOD. Der Anstieg des Augeninnendruckes ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms. Dieser pathologische Vorgang kann zu Funktionsstörungen der retinalen Ganglionzellen, zu Ausfallserscheinungen des Nervus opticus bis hin zum vollständigen Verlust der Sehkraft führen (SAMUELSON, 2013).

Der physiologische IOD bei Haussäugetieren beträgt zwischen 15 und 25 mmHg. Die Angaben zum Hund sind in der Literatur sehr unterschiedlich (Tab. 1), jedoch geht man davon aus, dass Werte zwischen 15 und 18 mmHg als Normalwerte angesehen werden können (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013).

Tab. 1: Physiologische IOD-Messwerte

Diese Tabelle zeigt unterschiedliche mittlere IOD-Messwerte (SD) in mmHg beim augengesunden Hund unter Verwendung unterschiedlicher Tonometer.

Messwert \pm SD	Tonometer	Studie
16,7 \pm 4,0	TonoPenXL	MILLER et al., 1991
15,7 \pm 4,2	Mackay-Marg	
18,7 \pm 5,5	TonoPenXL	GELATT et al., 1981
18,4 \pm 4,7	Mackay-Marg	GELATT & MACKAY, 1998
12,9 \pm 2,7	TonoPenVet	KNOLLINGER et al. 2005
10,8 \pm 3,1	TONOVET [®]	LEIVA et al., 2006
12,9 \pm 3,1	TonoPenVet	VON SPIESSEN et al., 2013
13,7 \pm 2,9	TONOVET [®]	

2.3.1 Einflussfaktoren auf den intraokularen Druck

2.3.1.1 Intrinsische Faktoren

Anatomische Gegebenheiten

Neben den bereits beschriebenen Einflussfaktoren auf den IOD (Kapitel 2.3) muss auch die Beschaffenheit der Hornhaut bei der Augeninnendruckmessung berücksichtigt werden. So können Abweichungen in der Wölbung, Dicke und Rigidität verantwortlich für Messabweichungen vom tatsächlichen IOD bei der indirekten Tonometrie sein (NEUMANN et al., 1989).

Alter

Eine mögliche Erklärung für eine altersbedingte Abnahme des IOD beim Hund kann die Abnahme der vaskulären Elastizität sein (HAIDET et al., 1996). Inwieweit dies jedoch die choroidale Gefäßelastizität bzw. den Kammerwasserabfluss negativ beeinflusst ist nicht gänzlich bekannt. PAULI et al. (2006) zeigen in einer Untersuchung, dass eine Manipulation am Hals bei älteren Hunden zu einem höheren Anstieg des IOD führt als bei jüngeren Tieren.

Die Autoren vermuten, dass diese Beobachtung mit einer Abnahme der Flexibilität von Cornea und Sklera in Zusammenhang steht. Da ein Ausgleich der intraokularen Druckschwankung durch die geringere Elastizität der Augenhüllen bei älteren Tieren möglicherweise nicht mehr gegeben ist. Eine Studie bei Labrador Retriever Hunden über die Entwicklung des Augeninnendruckes konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und IOD nachweisen (MUGHANNAM et al., 2004).

Eine Studie bei Katzen liefert deutliche Unterschiede in den IOD-Messergebnissen bei den untersuchten Altersgruppen. Ältere Tiere haben in dieser Untersuchung einen durchschnittlichen IOD von 12,3 mmHg, jüngere Katzen hingegen Werte von ca. 20 mmHg (MILLER & PICKETT, 1992).

Geschlecht

Bezüglich des Zusammenhangs von Geschlecht und IOD werden in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse dokumentiert. In einer Untersuchung bei Hunden mit einer sehr hohen Fallzahl ($n = 421$) und Messergebnissen mit unterschiedlichen tonometrischen Verfahren kann kein signifikanter Unterschied ($p < 0,270$) zwischen männlichen und weiblichen Tieren festgestellt werden (GELATT & MACKAY, 1998).

OFRI et al. (2002) haben bei Messungen des IOD bei Katzen festgestellt, dass Tiere im Östrus signifikant höhere Druckwerte haben als Katzen außerhalb des Östrus. Bei dieser Untersuchung wird zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Progesteronwerten und einem Anstieg des IOD beobachtet.

Blutdruck

Gerade bei Erkrankungen, welche mit einer Erhöhung des systemischen Blutdruckes einhergehen, ist die Auswirkung auf den Augeninnendruck von Bedeutung. Des Weiteren muss bedacht werden, dass auch anästhesiebedingte Blutdruckschwankungen eine maßgebliche Rolle bei Veränderungen des IOD spielen können. In einer aktuellen Studie wird ein Unterschreiten des mittleren arteriellen Blutdruckes unter 62 ± 4 mmHg als hypotensiver Zustand beim Hund bezeichnet (RUFFATO et al., 2015). Es wird angenommen, dass Änderungen des IOD durch plötzliche Blutdruckschwankungen durch eine Autoregulation über verschiedenste Mechanismen innerhalb von kürzester Zeit kompensiert werden. Als eine der Hauptursachen für eine positive Korrelation von erhöhtem Blutdruck und einem Anstieg

des IOD wird die Auswirkung des systemischen Blutdruckes auf den episkleralen Venendruck genannt. Ein Druckanstieg kann die Abflussdynamik des Kammerwassers negativ beeinflussen und den IOD erhöhen (BILL, 1975). In der Humanmedizin gibt es mehrere Untersuchungen, die eine positive Korrelation zwischen dem systemischen Blutdruck und den IOD nachweisen können (NOMURA et al., 1999; KLEIN et al., 2005; NAKANO et al., 2005; DEOKULE & WEINREB, 2008). Die Auswirkung einer Blutdruckveränderung auf den Augeninnendruck beim Hund scheint bei dieser Tierart eine untergeordnete Rolle zu spielen (HOFMEISTER et al., 2006b). Bei der Katze ist bekannt, dass systemische Erkrankungen, welche mit einer Erhöhung des Blutdruckes einhergehen, zu einer okularen Hypertension und einer Retinopathie führen können (MAGGIO et al., 2000). Gerade bei älteren Katzen mit ophthalmologischen Veränderungen ist eine Abklärung auf Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nieren- und Herzerkrankungen erforderlich.

2.3.1.2 Extrinsische Faktoren

Tageszeitliche Schwankungen

Der Augeninnendruck ist einem zirkadianem Rhythmus ausgesetzt. Dies erklärt die deutlichen Messunterschiede der IOD-Werte zu verschiedenen Tageszeiten beim Hund (GIANNETTO et al., 2009). Die Ergebnisse einer weiteren Studie, in der bei 16 Beagle Hunden im tageszeitlichen Verlauf mehrmals in regelmäßigen Abständen der IOD und die Dicke der Cornea gemessen wird, zeigen, dass sowohl die Werte der IOD Messung als auch die Messergebnisse der Corneadicke am Nachmittag/Abend niedriger sind als bei den Messungen am Morgen (MARTÍN-SUÁREZ et al., 2014). In einer älteren Untersuchung bei Beagle Hunden kommen die Autoren zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei dieser Arbeit sind die IOD Messungen am Morgen 2-4 mmHg höher als die Messwerte am Abend (GELATT et al., 1982). In der Humanmedizin wird der Einfluss von Adrenocorticosteroiden für die diurnale Schwankung des Augeninnendruckes diskutiert und verantwortlich gemacht (WEITZMAN et al., 1975).

Positionsbedingter Einfluss

Eine Reihe von Studien in der Tier- und Humanmedizin haben gezeigt, dass eine Positionsveränderung des Kopfes den intraokularen Druck entscheidend beeinflussen kann.

Eine Untersuchung von augengesunden Hunden zeigt, dass es bei unterschiedlichen Lagerungen zu Veränderungen des IOD im zeitlichen Verlauf kommt. Bei Veränderung der Position von sitzender Haltung in Rückenlage oder umgekehrt kommt es zu einem initialen Anstieg des IOD, gefolgt von einem signifikanten Abfall des Augeninnendruckes über einen Zeitraum von 5 Minuten. Bei einer sternalen Lagerung kommt es hingegen zu keiner signifikanten Veränderung des IOD (BROADWATER et al., 2008).

In einer weiteren Studie wird festgestellt, dass beim liegenden Hund im Vergleich zum stehenden Tier ein um 2,9 mmHg höherer IOD Wert am gesunden und ein um 3,9 mmHg höherer Wert am Auge mit Glaukomekrankung vorliegt (SPIESS, 1995).

Beim stehenden Pferd wird nachgewiesen, dass ein Senken des Kopfes mit einem signifikanten Anstieg des IOD einhergeht. Als Begründung für den IOD-Anstieg werden mehrere Mechanismen genannt. Zum Einen kommt es zu einem Anstieg des episkleralen Venendruckes mit einhergehender Behinderung des Kammerwasserabflusses beim Absinken des Kopfes unter das Herzniveau und zum Anderen zu einer Zunahme des okularen Blutvolumens (KOMÁROMY et al., 2006). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen KINDLER & SCHIESZLER, 2009 bei der Untersuchung des IOD von weiblichen Katzen, die im Rahmen der Kastration in einer kopfüberhängende Position verbracht werden. Hier wird ein signifikanter Anstieg des IOD festgestellt, welcher nach Umlagerung in horizontaler Rückenlage reversibel ist. Auch eine experimentelle Arbeit mit Kaninchen beobachtet einen IOD Anstieg bei Tieren, welche von einer sternalen Lagerung in eine Lagerung mit Kopftiefhaltung verbracht werden, um $2,3 \text{ mmHg} \pm 0,4$ (LAVERY & KIEL, 2013).

HUNT et al. (2004) zeigen in einer humanmedizinischen Untersuchung, dass die Messwerte des IOD unmittelbar nach Verbringen des Patienten in Brustlage und nach Beenden einer Operation an der Wirbelsäule signifikant höher sind, als bei Patienten in Rückenlage.

Manipulationsbedingter Einfluss

In der veterinärmedizinischen Literatur und auch in Handbüchern von Tonometern findet man sehr häufig den Hinweis, dass bei einer Manipulation des Halses beim Fixieren des Tieres ein erhöhter Augeninnendruck bei einer Messung zu erwarten ist. Die Begründung für die Erhöhung des IOD ist ein verminderter Abfluss des Kammerwassers durch einen Stau der

episkleralen Gefäße bedingt durch einen venösen Rückstau durch Kompression der Venae jugulares (PAULI et al., 2006).

Auch eine plötzliche äußere Kompression des Augapfels führt zu einer kurzzeitigen Erhöhung des Augeninnendruckes. Diesem Anstieg wirken jedoch kompensatorische Regulationsmechanismen entgegen (MURPHY, 1985).

Einfluss der Intubation

Autoren von humanmedizinischen Studien berichten von einem signifikanten Anstieg des Augeninnendruckes unmittelbar nach endotrachealer Intubation (ISMAIL et al., 2011). Als mögliche Erklärung für die plötzliche IOD Veränderung werden mehrere physiologische Vorgänge postuliert. Zum Einen führt eine adrenerge Stimulation durch eine Reizung am Kehlkopf zu einer systemischen Vasokonstriktion, die mit einer Erhöhung des zentralen Venendruckes einhergeht und zum Anderen kommt es zu einem erhöhten Abflusswiderstand im Kammerwinkel, bedingt durch die Sympathikusaktivierung. Beide Phänomene bewirken einen akuten Anstieg des IOD (WEIGT et al., 2003).

Aktuell gibt es nur wenige Arbeiten in der Tiermedizin, welche die Auswirkungen der Intubation auf den IOD untersucht haben. Es wird spekuliert, dass der Einfluss der Intubation bei Hund und Katze auf den IOD wesentlich geringer ist, da dieser Vorgang bei diesen Tierarten wesentlich einfacher durchzuführen ist als beim humanen Patienten. Die Ergebnisse zweier Untersuchungen beim Hund zeigen, dass der Intubationsvorgang beim Hund den IOD nicht signifikant verändert (HOFMEISTER et al., 2008; HOFMEISTER et al., 2009). In einer weiteren Arbeit über die Veränderung des IOD unter Verwendung verschiedener Narkoseprotokolle bei Katzen, hat die Intubation ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf den intraokularen Druck (MCINTOSH, 2013).

Sonstiger Einfluss auf den IOD

Eine aktuelle Arbeit aus der Humanmedizin hat die Veränderung des IOD während eines laparoskopischen Eingriffs aufgezeichnet. Hier wird der Verlauf des intraokularen Druckes bei drei unterschiedlichen intraabdominalen Drücken (9, 12 und 15 mmHg) untersucht. Bei einem abdominalen Druck ≥ 12 mmHg wird ein signifikanter Anstieg des IOD ($p < 0,05$) beobachtet (ECE et al., 2015).

2.3.2 Tonometrie

Die Tonometrie ermöglicht der Ophthalmologie die Messung des Augeninnendruckes mittels eines indirekten Verfahrens und ist ein essentieller Bestandteil des ophthalmologischen Untersuchungsganges. Zur Diagnosestellung einer okularen Hypo- oder Hypertension wurde eine Vielzahl von Geräten entwickelt. Entscheidend für einen praktikablen Einsatz sind wenig invasive Geräte, die einen einfachen und schnellen Messvorgang erlauben (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013). Des Weiteren sollte mit diesen Instrumenten eine hohe Messgenauigkeit und ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit erreicht werden (RUMBERGER, 2008). In der modernen Veterinärmedizin bedient man sich aktuell der Applanations- und Reboundtonometrie.

Die Applanations- und Reboundtonometrie sind indirekte Messverfahren, welche den Spannungszustand der Cornea ermitteln und mit Hilfe einer integrierten Elektronik in modernen Geräten den tatsächlichen IOD berechnen (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013). Der Widerstand der Cornea gegen eine Formveränderung wird als Spannungszustand (Tension) bezeichnet (WALDE, 1982).

2.3.2.1 Applanationstonometrie

Die Applanationstonometrie beruht auf dem Prinzip des Imbert-Fick-Gesetzes. Beim Messvorgang wird die Kraft ermittelt, welche aufgebracht werden muss, um einen definierten Bereich der Hornhaut um einen festgelegten Wert einzudrücken (Abb. 3) (GUM & MACKAY, 2013).

$$F = P \times A$$

F = Applanationskraft

P = intraokularer Druck

A = bestimmte Fläche

Das Auge erfüllt allerdings nicht die notwendigen Kriterien für eine vollständige Gültigkeit des Imbert-Fick-Gesetzes. Es bildet keine perfekte Kugeloberfläche und die Cornea besitzt eine gewisse Eigensteifigkeit (Rigidität). Außerdem treten während des Messvorganges kleine Volumenverschiebungen im Auge auf, welche das Ergebnis beeinflussen können. Zusätzlich

wird die Cornea durch die Adhäsionskraft, bedingt durch die Oberflächenspannung des Tränenfilms, zum Tonometerkopf hingezogen.

Um die Rigidität der Hornhaut und die Oberflächenspannung zu berücksichtigen muss die Formel des Imbert-Fick-Gesetzes wie folgt modifiziert werden (WIEGAND et al., 2005):

$$F = P \times A + (B - S)$$

B = Rigidität der Hornhaut

S = Adhäsionskraft des Tränenfilms

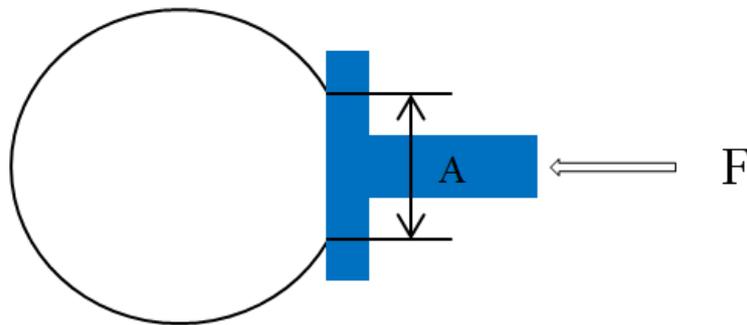


Abb. 3: Funktionsprinzip der Applanationstonometrie

Der Kreis stellt den zu untersuchenden Bulbus oculi dar. F (Newton) ist jene Kraft die aufgebracht werden muss, um die definiert Fläche A (mm²) zu verformen (nach WIEGAND et al., 2005).

Die zentrale Corneadicke kann das Messergebnis geringfügig beeinflussen. Das IOD-Messergebnis des Tono-Pen (Mentor Ophthalmics Inc, Norwell, MA) steigt beim menschlichen Auge pro 10 µm Hornstärke um 0,10 mmHg (BHAN et al., 2002). Messergebnisse an unterschiedlichen Lokalisationen der Hornhaut unterscheiden sich jedoch nicht signifikant (KHAN, 1991).

Neben den physiologisch bedingten Messabweichungen müssen pathologisch bedingte Messwertveränderungen berücksichtigt werden. So kann ein Hornhautödem zu einem falsch niedrigem Messergebnis führen (WHITACRE & STEIN, 1993).

Vor dem Einsatz eines Applanationstonometers am nicht narkotisierten Patienten muss die Cornea mit einem Tropfen Lokalanästhetikum benetzt werden. Die Anwendung einer 0,5 %igen Proparacainlösung hat beim Hund keine signifikante Auswirkung auf den IOD (KIM et al., 2013).

Tonopen

In der vorliegenden Arbeit wird zur Bestimmung des Augeninnendruckes in Narkose der TONO-PEN AVIA® VET™ (Abb. 4) verwendet. Die Messung des IOD mit diesem Gerät erfolgt nach dem Prinzip von Mackay und Marg (MACKAY & MARG, 1959).

Die Sensoreinheit dieses Instrumentes enthält einen drucksensitiven und beweglichen Messkolben mit einer definierten Applanationsfläche, welcher über einen starren Kolbenschaft hervorragt. Sobald der Kolben beim Messvorgang die Cornea berührt, wird diese mit der definierten Fläche applaniert und der Messkolben bis auf die Ebene des Schaftes gedrückt was zu einer Spannungsänderung im Gerät führt. Jene Kraft, die gegen den Verformungswiderstand der Cornea aufgewendet werden muss, wird gemessen (JORDAN, 2008). Mit Hilfe der integrierten Elektronik wird ein Mittelwert aus mehreren gültigen Messungen ermittelt und am Display angezeigt. Zum Schutz der Sensoreinheit und zur Prävention einer möglichen Krankheitsübertragung wird eine Latexhülle über den Messkopf gestülpt (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013).

Die Messergebnisse mit dem Tono-Pen XL in einer Studie mit einer großen Hundepopulation liegen bei einem mittleren IOD von $19,2 \pm 5,9$ mmHg (GELATT & MACKAY, 1998).

Der TONO-PEN AVIA® VET™ kann wie das Vorgängermodell (Tono-Pen XL) lageunabhängig eingesetzt werden, was eine Messung des IOD in jeder Position möglich macht (RUOKONEN, 2008). Dieser Vorteil gegenüber einem Reboundtonometer erleichtert die Messung des IOD bei Tieren in Narkose erheblich.



Abb. 4: TONO-PEN AVIA® VET™

2.3.2.2 Reboundtonometrie

Das Messprinzip eines Reboundtonometers beruht auf dem Rückstoß einer magnetischen Messsonde von der Hornhautoberfläche. Die Sonde wird horizontal bei einem bestimmten Abstand auf die Cornea beschleunigt und prallt zurück. Beim Rückprall wird im Gerät eine Spannungsänderung an den Magnetspulen induziert (Abb. 5). Die Verlangsamung der Messsonde bestimmt das Ausmaß der Spannungsänderung und lässt auf den intraokularen Druck schließen (KONTIOLA, 2000). Folglich kommt es bei einem hohen IOD zu einer schnelleren Abbremsung der Messsonde und zu einer kürzeren Verweildauer an der Cornea als bei einem erniedrigten IOD (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013).

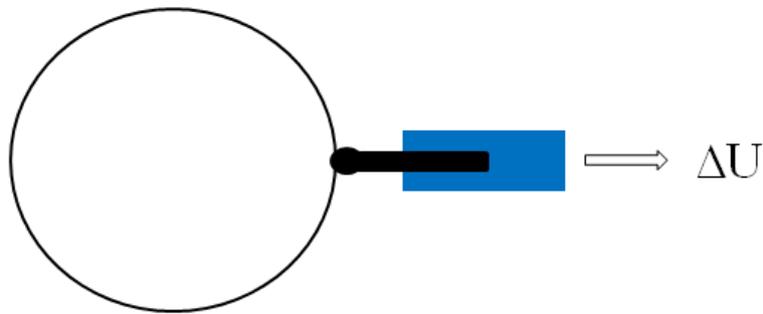


Abb. 5: Messprinzip der Reboundtonometrie.

Die Messsonde induziert beim Rückprall eine Spannungsänderung (ΔU) in den Magnetspulen (nach KONTIOLA, 2000).

Vergleicht man die Messergebnisse des Tono-Pen Vet mit dem Reboundtonometer beim Hund, unterschätzt das letztgenannte den tatsächlichen IOD im Durchschnitt um 2 mmHg (KNOLLINGER et al., 2005). Die Reboundtonometrie erfordert keine Anwendung eines Lokalanästhetikums (FEATHERSTONE & HEINRICH, 2013).

TONOVET®

Beim augengesunden adulten Hund liegen die Referenzwerte für den IOD bei der TONOVET®-Messung je nach Studie zwischen $9,16 \pm 3,47$ mmHg und $14,2 \pm 4,5$ mmHg (KNOLLINGER et al., 2005; LEIVA et al., 2006; NAGATA et al., 2011). Die Messdurchführung muss gemäß nach Instruktionsanleitung des Herstellers erfolgen. Ein Abkippen der Messachse führt zu deutlich niedrigeren Augeninnendruckwerten. Ein verringerter Messabstand (Abstand zwischen Messsonde und Cornea <4 mm) und eine Abweichung der Messlokalisierung (periphere Messung, ca. 1,5 mm Abstand vom Limbus)

hingegen, führen zu geringfügigen Abweichungen mit erhöhten Messwerten im Vergleich zu Referenzmessungen (VON SPIESSEN et al., 2013).

2.4 Augenuntersuchung mittels Spaltlampe

Die Untersuchung im auffallenden und seitlichen Licht dient zur Beurteilung der einsehbaren anatomischen Strukturen bis hin zum vorderen Glaskörper des Auges. Mit Hilfe der Spaltlampe kann eine genaue Lagebestimmung von Auflagerungen und Trübungen erfolgen (Abb. 6). Die Beleuchtungseinheit dieses Gerätes sendet einen spaltförmigen Lichtstrahl durch die Cornea bis zum Glaskörper, welcher durch das seitlich angebrachte Biomikroskop als optischer Schnitt auf der jeweiligen Ebene gesehen wird (WALDE & SCHÄFFER, 2008).



Abb. 6: Spaltlampenuntersuchung beim Hund

(Foto mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Gralla)

2.5 Untersuchung des Kammerwinkels

Der Kammerwinkel wird in der Tiermedizin meist mit Hilfe der direkten Gonioskopie beurteilt. Für diese Untersuchung kann zum Beispiel eine konvexe Lovac-Gonioskopielinse nach Barkan verwendet werden. Die Linse verhindert eine Reflexion der Lichtstrahlen an der Cornea-Luft-Grenzfläche (ALWARD, 2011). Am nicht sedierten Tier ist vor dem Anlegen der Linse eine Oberflächenanästhesie notwendig (WALDE & SCHÄFFER, 2008). Das Hauptaugenmerk bei der direkten Gonioskopie liegt in der Beurteilung der Ausprägung des Ligamentum pectinatum (Abb. 7). Dieses Band wird durch die Iristrabekel (Bindegewebstrabekel), welche die Ziliarkluft (Fontanasche Räume) überbrücken, gebildet.

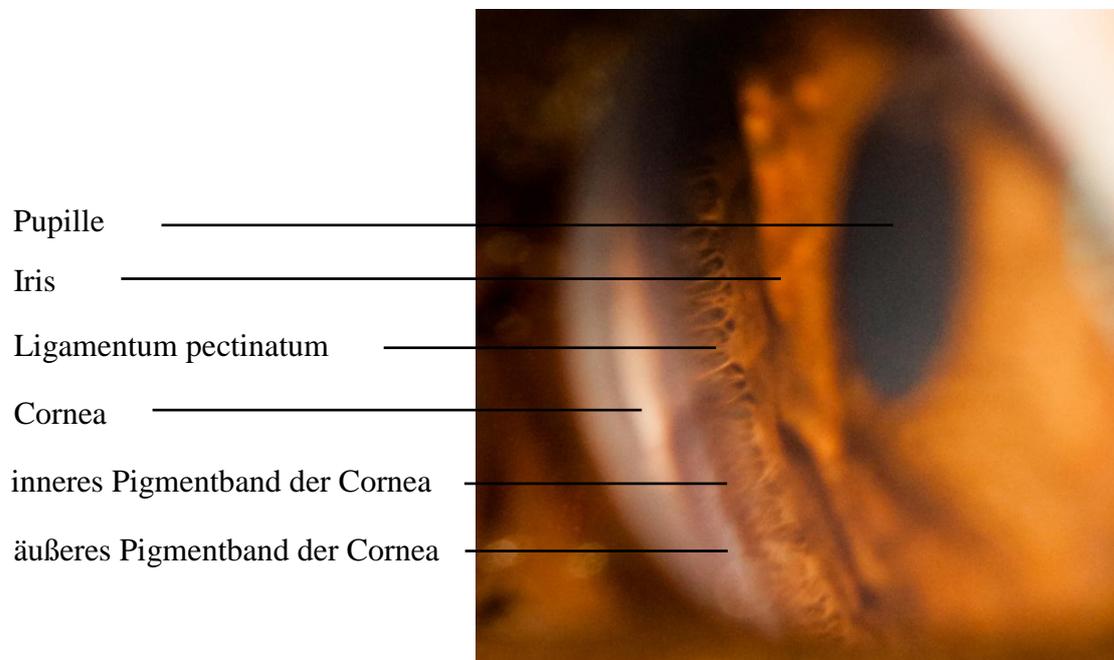


Abb. 7: Kammerwinkel eines Hundes

Auf dieser Abbildung wird der Kammerwinkel des Hundes mittels einer Gonioskopielinse fotografisch dargestellt. Die feinen Iristrabekel spannen sich zwischen der Irisvorderseite und der Cornea-Innenseite und bilden das Ligamentum pectinatum (Foto mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Gralla).

2.6 Beschreibung und Auswirkungen der eingesetzten Medikamente auf den IOD

2.6.1 Anticholinergika

Die wichtigsten in der Tiermedizin eingesetzten Anticholinergika, auch Parasympatholytika genannt, sind Atropin, Glykopyrrolat und Fenpipramid. Anticholinergika unterdrücken die Wirkung von Acetylcholin im parasympathischen Nervensystem, indem sie die Muskarin-Rezeptoren kompetitiv besetzen und die Reizübertragung an postganglionären Nerven hemmen. Damit wird die Nervenreizleitung unterbrochen und die Funktion der glatten Muskulatur und der Drüsenzellen beeinflusst. Am Sinusknoten wird die parasympathische Funktion des Nervus vagus blockiert und ein positiv chronotroper Effekt erzielt (ERHARDT, et al., 2011a). Der perioperative Einsatz von Anticholinergika ist häufig unumgänglich. Sie kommen bei Bradykardien, atrioventrikulären Blöcken, manipulationsbedingten Vagusreizungen (okulovagaler und viscerovagaler Reflex) und als Kombinationspräparat von Anästhetika (α_2 -Agonisten, Opioide und Benzodiazepine) zum Einsatz (LEMKE, 2007). Der Einfluss von Atropin im Vergleich zu Glykopyrrolat bei Hunden auf die hämodynamischen Parameter nach Applikation bei einer Xylazin induzierten Bradykardie ist ähnlich und unterscheidet sich nicht signifikant (LEMKE et al., 1993).

2.6.1.1 Atropin

Atropin ist ein Racemat aus den Isomeren (D)- und (L)-Hyoszyamin und kommt in Vertretern der Nachtschattengewächse (Stechapfel, Tollkirsche und Bilsenkraut) vor. Es hat eine annähernd gleich hohe Affinität zu den drei Hauptvertretern der Muskarin-Rezeptoren (Tab. 2). Atropin-Sulfat kann beim Hund in einer Dosierung von 0,02-0,04 mg/kg Körpergewicht (KGW) subkutan, intramuskulär oder intravenös appliziert werden (LEMKE, 2007). Bei einer intravenösen Gabe von 0,03 mg/kg KGW kommt es innerhalb von einer Minute zu einem Anstieg Herzfrequenz und zu einer Erhöhung der Ausgangsfrequenz von 30-40 % über 30 Minuten (HENDRIX & ROBINSON, 1997).

Tab. 2: Dargestellt ist die Wirkung von Atropin an den verschiedenen Muskarin-Rezeptoren (modifiziert nach LEMKE, 2007; DIENER, 2009)

Rezeptor	Organ	Wirkung
M ₁	Zentrales Nervensystem, enterische Neurone	setzt die Erregbarkeit herab
M ₂	Sinusknoten, AV-Knoten, Vorhofmyokard	Steigerung der Herzfrequenz
M ₃	Magen-Darm-Trakt (glatte Muskulatur)	senkt die Motilität
	Auge (M. sphincter pupillae)	Erschlaffung
	Drüsenzellen	senkt die Sekretion

Am Auge bewirkt Atropin eine Erschlaffung des Musculus sphincter pupillae und des Musculus ciliaris was zu einer anhaltenden Mydriasis und Zykloplegie führen kann (LÖSCHER, 2009). Ein verringerter Tonus des M. ciliaris bewirkt einen Spannungsabfall des Trabekelwerks im Kammerwinkel, was den Abflusswiderstand des Kammerwassers erhöhen kann (CABRERA et al., 1998). Zusätzlich kann eine erweiterte Pupille zu einer mechanischen Einengung des Kammerwinkels verursachen (GETTES, 1961). Aus diesen Gründen sollte der Einsatz von Atropin bei Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck gut überlegt werden, da es möglicherweise zu einem verminderten Kammerwasserabfluss aus der vorderen Augenkammer kommen kann (COLLINS et al., 1995; LEMKE, 2007). Des Weiteren kommt es am Auge unter dem Einfluss von Atropin zu einer deutlichen Reduktion der Tränenflüssigkeitsproduktion bei Hunden in Narkose (VESTRE et al., 1979).

Autoren einer aktuellen Untersuchung über das Verhalten des IOD nach systemischer (0,06 mg/kg KGW intramuskulär) Applikation von Atropin-Sulfat beim wachen Hund kommen zum Ergebnis, dass es unmittelbar nach Verabreichung zu einem Anstieg des IOD um 21,8 % am rechten Auge und 21,6 % am linken Auge führt (KOVALCUKA et al., 2014).

2.6.1.2 Glykopyrrolat

Glykopyrrolat ist ein synthetisches quartäres Ammonium und blockiert wie Atropin die Muskarin-Rezeptoren. Dem Glykopyrrolat wird eine viermal potentere Wirkung als Atropin nachgesagt, die Affinität zu den drei Hauptvertretern der Muskarin-Rezeptoren ist ähnlich wie bei Atropin. Auf Grund der chemischen Struktur kann Glykopyrrolat die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (LEMKE, 2007). Mit einer positiven Beeinflussung der kardiovaskulären

Parameter ist innerhalb von fünf Minuten nach intravenöser Applikation zu rechnen. Die maximale Wirkung wird nach 20 Minuten erreicht und eine Herzfrequenzerhöhung persistiert über ungefähr eine Stunde (LEMKE, 2001). Auch bei Glykopyrrolat ist eine subkutane, intramuskuläre und intravenöse Anwendung möglich. Die Dosierung beträgt beim Hund 0,01-0,02 mg/kg KGW (ERHARDT et al., 2011a). Die Auswirkungen auf den Verdauungstrakt (stark reduzierte Motilität und verminderte Speichelproduktion) sind ähnlich einzuschätzen wie bei Atropin.

FRISCHMEYER et al. (1993) können in ihrer Studie bei wachen Hunden nach intramuskulärer Applikation von Glykopyrrolat (0,01 mg/kg KGW) keine Erhöhung des IOD feststellen. Des Weiteren beschreiben sie in dieser Arbeit eine retrospektive Analyse von 46 Hunden mit einer Glaukomerkrankung, die während der Anästhesie ein Anticholinergikum injiziert bekommen haben. Bei drei Tieren ist der postanästhetische IOD höher als bei der präanästhetischen Messung.

2.6.2 Midazolam

Midazolam gehört zur Gruppe der Benzodiazepin-Derivate und wird wie die weiteren Vertreter Diazepam, Flunitrazepam und Clonazepam in der Tiermedizin zur Narkoseprämedikation/-Einleitung und als Sedativum eingesetzt. Die Hauptwirkung von Benzodiazepinen beruht auf einer Intensivierung der Aktivität von Gammabuttersäure (GABA) an den Rezeptoren. GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und sorgt speziell in Gehirnarealen mit einem hohen Aufkommen an GABA-Rezeptoren (limbisches System) für eine Dämpfung (AMMER & POTSCHKA, 2009). In der Tiermedizin werden Dosierungen von 0,3-1 mg/kg KGW beim Hund empfohlen. Der Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System ist bei dieser Dosierung sehr gering (ERHARDT et al., 2011b).

In der Literatur findet man mehrere Untersuchungen über das Verhalten des Augeninnendruckes beim Hund in Narkose unter Verwendung von Protokollen mit Midazolam oder Diazepam. Jedoch kommt in den meisten Studien eine Kombination aus unterschiedlichen Medikamenten zum Einsatz, was eine Ermittlung des alleinigen Einflusses eines Benzodiazepinderivates auf den IOD unmöglich macht (TAMURA et al., 2002; GUNDERSON et al., 2013).

Der Versuchsaufbau einer Arbeit von ARTRU (1991) zur Untersuchung der Auswirkung von Flumazenil mit und ohne vorheriger Applikation von Midazolam auf den IOD zeigt, dass das eingesetzte Benzodiazepin-Derivat sowohl bei Hunden mit einem physiologischen IOD (von 18 ± 2 mmHg auf 14 ± 3 mmHg; $p < 0,001$) als auch bei Tieren mit einem erhöhten IOD (von 34 ± 5 mmHg auf 31 ± 3 mmHg; $p < 0,01$) einen Abfall des intraokularen Druckes herbeiführt.

HOFMEISTER et al., 2006 können in einer Untersuchung zeigen, dass ein Propofol-Atracurium bedingter Anstieg des IOD mit einer nachfolgenden Diazepam-Injektion gedämpft werden kann.

Nach Applikation von Benzodiazepinen werden folgende Wirkungen beschrieben (AMMER & POTSCHKA, 2009; ERHARDT et al., 2011b):

1. Sedation: bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg KGW erreicht man das Anästhesiestadium II
2. Muskelrelaxation: durch die Wirkung über die Formatio reticularis und das Rückenmark
3. Anxiolyse
4. antikonvulsive Wirkung: Einsatz bei epileptoiden Anfällen
5. Appetitsteigerung (Katze)

2.6.3 Propofol

Das Phenolderivat Propofol ist ein lipophiles schnell und kurz wirksames Hypnotikum, dass in der Human- und Tiermedizin speziell in der Narkoseeinleitung zum Einsatz kommt. Durch eine Interaktion an den GABA_A-Rezeptoren wird die inhibitorische Neurotransmission verstärkt und eine Hypnose erzeugt (AMMER & POTSCHKA, 2009). Die analgetische Wirkung von Propofol ist vernachlässigbar und eine zusätzliche Gabe eines Analgetikums bei schmerzhaften Eingriffen ist notwendig (BRANSON, 2007).

Propofol beeinflusst das Herz-Kreislauf-System indem es vorübergehend den arteriellen Blutdruck und die Kontraktilität des Myokards herabsetzt. Der Blutdruckabfall ist primär durch eine arterielle und venöse Vasodilatation zu erklären (ILKIW et al., 1992). Zusätzlich kann Propofol eine signifikante Atemdepression, welche durch eine reduzierte Atemfrequenz charakterisiert ist, verursachen. Vor allem bei einer sehr raschen Verabreichung der vollen

Dosis oder in Kombination mit α_2 -Agonisten und mit Opioiden kann es zu einem Atemstillstand kommen (SHORT & BUFALARI, 1999).

Die Dosierung beim Hund beträgt zur Narkoseeinleitung nach sedativer Prämedikation 3-5 mg/kg KGW und die Applikation muss i.v. erfolgen. Es wird empfohlen eine zügige Verabreichung innerhalb von wenigen Sekunden einzuhalten, um ein schnelles Eintreten des Toleranzstadiums zu erreichen und das Exzitationsstadium nach Möglichkeit zu überbrücken. Weitere Nachinjektionen können beim Hund je nach Wirkung jederzeit verabreicht werden (ERHARDT et al., 2011b).

Mehrere humanmedizinische Untersuchungen belegen, dass es beim Einsatz von Propofol zu einem Absinken des Augeninnendruckes kommt (FREY et al., 1999; WEIGT et al., 2003).

Studien über den Einfluss von Propofol auf den IOD beim Hund liefern unterschiedliche Ergebnisse.

In einer der ersten Untersuchungen über den Einfluss von Propofol auf den Augeninnendruck beim Hund belegen BATISTA et al. (2000), dass dieses Medikament keine signifikante Veränderung des IOD hervorruft. Die Autoren vermuten, dass ein IOD-Abfall unter Propofol durch eine IOD-Erhöhung, bedingt durch einen CO_2 -Anstieg und damit einhergehenden Vasodilatation, maskiert wird.

HASIUK et al. (2013) hingegen können in ihrer Studie zeigen, dass es beim Hund nach Narkoseeinleitung mit Propofol und vorheriger Prämedikation mit Acepromazin und Hydromorphon zu einem klinisch signifikanten Anstieg des IOD im Vergleich zur Ausgangsmessung kommt ($p < 0,0001$).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen HOFMEISTER et al. in unterschiedlichen Arbeiten. In einer dieser Studien wird ein Anstieg des IOD gegenüber dem Ausgangswert nach Applikation von Propofol um 26 % (HOFMEISTER et al., 2008), in einer anderen Studie ein Anstieg um 37 % beobachtet (HOFMEISTER et al., 2006b). In einer weiteren Untersuchung vergleichen die Autoren Gruppen von augengesunden Hunden mit einer unterschiedlich hohen Propofoldosierung. Zu keinem Messzeitpunkt gibt es einen signifikanten Unterschied in den IOD-Werten zwischen den unterschiedlichen Gruppen. Aber auch hier wird ein signifikanter Anstieg des IOD nach Narkoseeinleitung in allen Gruppen festgestellt (HOFMEISTER et al., 2009).

Es wird vermutet, dass der Propofol induzierte Anstieg des IOD durch einen direkten Einfluss auf den extraokularen Muskeltonus, auf die Rigidität der Sklera und dem Gleichgewicht

zwischen Kammerwasserproduktion und Abfluss, bedingt ist. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Blutdruckschwankungen oder einer Erhöhung des CO₂ Partialdruckes im Blut und einem IOD-Anstieg kann nicht nachgewiesen werden (CUNNINGHAM & BARRY, 1986).

2.6.4 Methadon

Methadon ist ein Vertreter der Opioide und kommt als Analgetikum bei Hunden und Katzen zum Einsatz. Es wirkt als μ -Rezeptor-Agonist und als Antagonist an N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA). In Deutschland ist das Methadon-Präparat Comfortan[®] (Albrecht GmbH, Aulendorf) als Racemat im Handel erhältlich. Comfortan[®] besteht aus einem 1:1 Gemisch (Racemat) von dem analgetisch aktiven linksdrehenden Levomethadon-Enantiomer und dem inaktiven rechtsdrehenden Dextromethadon-Enantiomer. Auf Grund einer möglichen kreislaufdepressiven Nebenwirkung ist bei Bedarf der zusätzliche Einsatz eines Anticholinergikums erforderlich (TACKE et al., 2014). Die empfohlenen Dosierungsangaben und die möglichen Applikationsformen sind beim Hund 0,5-1,0 mg/kg i.v., i.m. und s.c. (TACKE, 2014). In Kombination mit Acepromazin erreicht man mit Methadon eine höhere sedative Wirkung als mit anderen Opioiden wie Morphin, Butorphanol und Tramadol (MONTEIRO et al., 2009).

In der Literatur findet man keine Studien welche den Einfluss von Methadon auf den intraokularen Druck untersucht haben. Eine ältere Untersuchung bei Kaninchen zeigt, dass eine intraokulare Morphin-Injektion eine anhaltende Senkung des Augeninnendruckes hervorruft. Die gleichen Autoren haben festgestellt, dass der Kammerwasserabfluss bei heroinabhängigen Personen signifikant höher ist, als in der gesunden Kontrollgruppe. Auf Grund dieser Tatsachen wird vermutet, dass Opioid-Rezeptoren bei der Regulation des IOD eine Rolle spielen (DRAGO et al., 1985).

Auch in neueren Untersuchungen wird nach lokaler Anwendung von Morphin am Kaninchenauge ein Abfall des IOD beobachtet (DORTCH-CARNES & RUSSELL, 2006). In diesem Zusammenhang können die selben Autoren in einer Folgestudie eine deutliche Zunahme des Stickoxid-Gehaltes im Kammerwasser feststellen (DORTCH-CARNES & RUSSELL, 2007). Man geht davon aus, dass die durch Morphin induzierte okuläre Hypotension eine Opioid-Rezeptor vermittelte Reaktion ist, welche mit einer erhöhten Sekretion von NO einhergeht.

TAMURA et al. (2002) haben die Auswirkungen von zwei unterschiedlichen Prämedikationen beim Hund auf den Augeninnendruck untersucht. In der Butorphanol/Acepromazin Gruppe wird eine Minute nach Intubation ein IOD-Abfall von 8,4 % im Vergleich zum Ausgangswert gemessen.

Die intramuskuläre Anwendung von Hydromorphon mit einer Dosierung von 0,04-0,08 mg/kg KGW in Kombination mit Acepromazin (0,04 mg/kg KGW) hat hingegen keinen signifikanten Einfluss auf den IOD (STEPHAN et al., 2003).

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte und geblindete Studie.

3.2 Patientengut

Die statistische Berechnung dieser Arbeit umfasst insgesamt 34 Hunde. Hierbei handelt es sich um Tiere des Patientengutes der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen, die auf Grund unterschiedlicher Indikationen einen operativen Eingriff erfahren. Es werden nur Hunde ohne anamnestische Hinweise auf eine Augenerkrankung und mit einer unauffälligen ophthalmologischen Untersuchung berücksichtigt. Des Weiteren werden Tiere mit einem bekannten Kopftrauma, Tiere mit offensichtlichen pathologischen Veränderungen im Kopfbereich, brachycephale Rassen, Tiere mit einem Körpergewicht unter 10 kg und Tiere außerhalb der ASA-I und ASA-II Klassifizierung nicht in diese Studie eingeschlossen. Das Geschlecht und die Art des operativen Eingriffes spielen keine Rolle bei der Auswahl der Patienten.

3.3 Gruppeneinteilung

Die Studienpatienten werden in zwei Gruppen eingeteilt, die sich durch die Anwendung zweier unterschiedlicher Anticholinergika unterscheiden: Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe. Um eine zufällige Verteilung der Studientiere in den Gruppen zu erreichen, wird mit Hilfe von Excel (MS¹) eine Tabelle mit zwei Gruppen und Zufallszahl erstellt, die dem Autor der Studie zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bekannt ist.

Die Vorbereitung des zum Einsatz kommenden Anticholinergikums wird von einer weiteren Person vorgenommen. Das Anticholinergikum wird zu einem standardisierten Volumen mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, damit keine Rückschlüsse auf das eingesetzte Präparat durch den Untersucher gemacht werden können. Der Autor ist bei der Vorbereitung

¹ Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigte Staaten

des Anticholinergikums nicht anwesend und die Gruppenzugehörigkeit wird ihm erst nach Abschluss aller Messungen mitgeteilt.

3.4 Präanästhesiologische Untersuchungen

3.4.1 Allgemeine klinische Untersuchung

Bei allen Studienpatienten erfolgt eine präanästhesiologische Routineuntersuchung. Im Rahmen dieser Untersuchung werden Befunde bezüglich Schleimhautfarbe, kapilläre Füllungszeit, Hautturgor, Atemfrequenz/Atemtypus/Auskultation der Lunge, Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Herzfrequenz/Auskultation des Herzes erhoben.

3.4.2 Ophthalmologische Untersuchung

Zusätzlich zur allgemeinen klinischen Untersuchung erfolgt auf Wunsch des Besitzers eine ophthalmologische Untersuchung. Im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung werden ein Schirmer-Tränen-Test-I (STT-I²), eine vollständige Spaltlampenuntersuchung (Handspaltlampe³) und eine indirekte Ophthalmoskopie (Kopfbandophthalmoskop⁴) ohne diagnostische Mydriase durchgeführt. Hunde, die durch eine pathologische Veränderung der Hornhaut oder durch Krankheiten, welche den IOD beeinflussen können, auffällig sind, werden nicht in die Studie eingeschlossen.

Für die Messung des IOD bei der ophthalmologischen Wachuntersuchung wird das Gerät Icare TONOVET^{®5} verwendet. Der Einsatz dieses Rebound-Tonometers wird von den Patienten sehr gut geduldet und erfordert keine lokale Applikation eines Lokalanästhetikums (GÖRIG et al., 2006). Aus diesem Grund wurde das TONOVET[®] dem TONO-PEN AVIA[®] VET[™] bei der Wachuntersuchung vorgezogen. Während des Messvorganges wird darauf geachtet, dass beim Fixieren des Tieres keine Manipulation am Hals und im periokulären Bereich erfolgt. Da eine Kompression der Venae jugulares oder eine übermäßige Manipulation am Augenlid zu einem falsch erhöhten IOD führen kann (Klein, 2011). Die Messung erfolgt ausschließlich am stehenden Tier.

² Intervet, Unterschleißheim

³ Handspaltlampe Kowa SL15, Kowa, Japan

⁴ Heine, Herrsching

⁵ Icare Finland Oy, Vantaa, Finland

Die gonioskopische Untersuchung beider Augen erfolgt nach Narkoseeinleitung und Intubation des Patienten unter Verwendung einer Gonioskopielinse nach Barkan. Unter Zuhilfenahme der Spaltlampe können pathologische Veränderungen des Kammerwinkels festgestellt werden. Tiere mit einer Auffälligkeit werden nicht weiter für die Studie berücksichtigt.

3.5 Anästhesie

3.5.1 Ablauf der Anästhesie

Nach der allgemeinen klinischen und ophthalmologischen Untersuchung werden die Studienpatienten in eine ruhige Umgebung verbracht und ein peripher-venöser Zugang (VasoVet[®], 18G⁶) in die Vena cephalica eines Vorderbeines gelegt. Unmittelbar nach der intravenösen Applikation von 0,5 mg/kg KGW Midazolam⁷ erfolgt eine Bolusgabe von 4 mg/kg KGW Propofol (Vetofol^{®8}). Die Intubation der Tiere wird mit einem orotrachealen Tubus (Rüschelit^{®9}) nach Einsetzen des Hypnosestadiums (Anästhesiestufe III₁ nach modifiziertem Guedel-Schema) durchgeführt (ERHARDT & HABERSTROH, 2011). Beim Intubationsvorgang wird darauf geachtet, dass es zu keinem iatrogen ausgelösten Hustenreiz kommt, da dies den Augeninnendruck signifikant erhöhen kann (CUNNINGHAM & BARRY, 1986). Die Narkoseerhaltung während des Messvorganges erfolgt über eine kontinuierliche Propofolgabe (24 mg/kg/h) über einen Perfusor. Für die routinemäßig durchgeführte invasive Blutdruckmessung wird ein Arterienkatheter (BD Insyte-A^{TM10}) beim narkotisierten Tier in die Arteria dorsalis pedis am Hinterbein gelegt.

3.5.2 Medikamente und Dosierungen

Das Narkoseprotokoll der beiden Gruppen unterscheidet sich in der Anwendung des Anticholinergikums (Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe) (Tab. 3). So wird in einer Gruppe

⁶ B. Braun Melsungen AG, Melsungen

⁷ B. Braun Melsungen AG, Melsungen

⁸ Norbrook Laboratories Limited, Vereinigtes Königreich

⁹ Teleflex Medical Sdn. Bhd., Malaysia

¹⁰ Becton Dickinson Medical Devices co., Ltd., China

0,01 mg/kg KGW Glykopyrrolat (Glycopyrroniumbromid, Robinul^{®11}) und in der zweiten Gruppe 0,02 mg/kg KGW Atropin (Atropinsulfat¹²) nach Abfall der Herzfrequenz auf 60 Schläge pro Minute intravenös appliziert. Um eine ausreichende intra- und perioperative antibiotische Versorgung zu gewährleisten, erfolgt die Gabe von 50 mg/kg KGW Ampicillin (Ampicillin-Natrium¹³) und 8,8 mg/kg KGW Synulox (SYNULOX[®] RTU¹⁴) unmittelbar nach der Narkoseeinleitung. Die Gabe eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums erfolgt erst nach abgeschlossener Messung (Angaben zur Dosierung: siehe Anhang unter Studienprotokoll).

Tab. 3: Narkoseprotokoll und Medikamentendosierung

Dargestellt sind die Dosierungsangaben und Applikationsformen der eingesetzten Medikamente. Die Dosierungsangaben beziehen sich auf das Körpergewicht (KGW).

Einleitung:	
Midazolam i.v.	0,5 mg/kg
Propofol Bolus i.v.	4 mg/kg
Erhaltung:	
Propofol DTI	24 mg/kg/h
Analgesie und Antibiose:	
Methadon i.v.	0,75 mg/kg
Ampicillin i.v.	50 mg/kg
Amoxicillin/Clavulansäure s.c.	8,8 mg/kg
Anticholinergikum:	
Atropin i.v.	0,02 mg/kg oder
Glykopyrrolat i.v.	0,01 mg/kg
Aufrechterhaltung nach Messabschluss:	
Isofluran (IsoFlo ^{®15})	

¹¹ RIEMSER Pharma GmbH, Greifswald

¹² B. Braun Melsungen AG, Melsungen

¹³ Ratiopharm GmbH, Ulm

¹⁴ Zoetis Deutschland GmbH, Berlin

¹⁵ Abbott Laboratories Ltd, Vereinigtes Königreich

3.5.3 Narkoseüberwachung und Patientenlagerung

In Abhängigkeit vom operativen Eingriff werden nach der Narkoseeinleitung diagnostische Voruntersuchungen (Röntgen, Ultraschall, Computertomographie) durchgeführt. Anschließend werden die Patienten in sternaler Lagerung auf den Operationstisch verbracht und für den operativen Eingriff vorbereitet. Der Kopf wird mit einer speziellen Haltevorrichtung (Abb. 8) fixiert.



Abb. 8: Lagerung des Kopfes in einer Haltevorrichtung

Das Behelfsmittel zur Lagerung des Kopfes während des Messvorganges ist vom Autor dieser Studie angefertigt.

Ab diesem Zeitpunkt erfolgt die Narkoseüberwachung über einen Multiparameter-Monitor (SurgiVet^{®16}) mit einer kontinuierlichen Aufzeichnung von Herzfrequenz, EKG (Ableitung mittels Ösophagussonde), Pulsfrequenz, invasiven Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer Wert), Sauerstoffsättigung, endexpiratorische CO₂ Partialdruck und Körpertemperatur. Nach Applikation von 0,75 mg/kg KGW Methadon (Comfortan^{®17}) werden die Tiere an das Beatmungsgerät angeschlossen (Sulla 808V¹⁸) und maschinell beatmet. Der CO₂ Partialdruck der Ausatemluft wird durch Regulierung des Atemzugvolumens bei einer konstanten Atemfrequenz von 12 Zügen/Minute zwischen 35 und

¹⁶ Smiths Medical PM, Inc., Wisconsin, Vereinigte Staaten

¹⁷ Albrecht GmbH, Aulendorf

¹⁸ Drägerwerk Aktiengesellschaft Lübeck, Deutschland

45 mmHg gehalten. Der Sauerstoff/Luft (50:50) Flow beträgt 35 ml/kg KGW. Um einem Absinken der Körpertemperatur der Patienten entgegenzuwirken, wird unter dem Tier eine Wärmematte¹⁹ platziert. Als Flüssigkeitssubstitution während der gesamten Anästhesiedauer wird den Tieren eine Vollelektrolytlösung (Sterofundin^{®20}) mit einer Infusionsrate von 10 ml/kg/h mittels Infusionspumpe (scil InfuVet²¹) verabreicht.

3.5.4 Invasive Blutdruckmessung

Das Druckschlauchsystem wird mit dem arteriellen Katheter (Kapitel 3.5.1) verbunden und an den Druckaufnehmer (DTXPlus^{TM22}) angeschlossen. Die Aufzeichnung des systolischen (BD_{sys}), diastolischen (BD_{dia}) und mittleren (BD_{mean}) sowie der Herzfrequenz (HF) erfolgt auf den Multiparameter-Monitor. Der BD_{mean} wird durch folgende Formel mathematisch ermittelt:

$$BD_{mean} = \frac{BD_{sys} + (BD_{dia} * 2)}{3}$$

Vor dem Anschluss der Druckmesseinheit werden die Druckschläuche mit einer 0,9 %igen NaCl-Lösung, substituiert mit 10 IE Heparin/ml (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm^{®23}), luftblasenfrei gespült und das System nach Herstelleranleitung auf Herzhöhe kalibriert. Vor jeder Messung wird die Morphologie der Blutdruckkurven am Monitor auf Dämpfung überprüft.

3.6 Ablauf der Messung

3.6.1 Lagerung der Hunde

Wie bereits in Kapitel 3.4.5 beschrieben, werden die Studienpatienten für die Messung in sternaler Lage und mit dem Kopf in einer speziellen Haltevorrichtung gelagert. Hierbei wird darauf geachtet, dass sich der Kopf über der Ebene der Herzbasis befindet. Somit wird ein venöser Rückstau des Blutes kopfwärts und ein damit einhergehender möglicher Anstieg des

¹⁹ HIRTZ & CO. KG, Köln

²⁰ B. Braun Melsungen AG, Melsungen

²¹ scil animal care company GmbH, Viernheim

²² Argon Critical Care Systems, Singapur

²³ Ratiopharm GmbH, Ulm

intraokularen Drucks vermieden (HUNT et al., 2004; KOMÁROMY et al., 2006). Zusätzlich wird darauf geachtet, dass sich beide Augen auf annähernd gleicher Höhe befinden.

3.6.2 Ermittlung der Messdaten

Nach Lagerung des Tieres auf dem Operationstisch werden die verschiedenen Einheiten zur Narkoseüberwachung angeschlossen und die Messgenauigkeit der einzelnen Überwachungsfunktionen überprüft. Zur Überprüfung der Messgenauigkeit wird darauf geachtet, dass die Herzfrequenz, abgeleitet durch das EKG (Ösophagussonde) und der arteriellen Blutdruckmesseinheit, sowie die Pulsfrequenz, abgeleitet durch das Pulsoxymeter an der Zunge, annähernd gleiche Werte anzeigen (Abb. 9).



Abb. 9: Monitoranzeige SurgiVet®

EKG und Herzfrequenz (pro Minute) (oben, grün dargestellt), Blutdruck-Kurve und Werte (mmHg) (sys: 164; dia: 107; mittlerer: 122; Herzfrequenz: 106; violett dargestellt), Pulskurve und Werte (pro Minute bzw. in Prozent) (Frequenz: 106; Sauerstoffsättigung: 99; orange dargestellt), Körpertemperatur (unten rechts, grün dargestellt)

Die Erhebung der IOD-Werte und der Herz-Kreislauf-Parameter wird nach einem fest vorgegebenen Schema (Abb. 10) durchgeführt. Die erste Messdurchführung (IOD₍₀₎) erfolgt nachdem der Patient gelagert, am SurgiVet® angeschlossen und die Sauerstoff-/Luftzufuhreinheit zum Tier am Tubus angekoppelt ist. Unmittelbar nach der Applikation von

Methadon wird die IOD₍₁₎-Messung durchgeführt. Nach dem Abfall der Herzfrequenz auf ≤ 60 Schläge pro Minute erfolgt die Applikation eines Anticholinergikums (Atropin oder Glykopyrrolat). Die IOD₍₂₎- Messung findet unmittelbar nach der Anticholinergika-Gabe statt. Die weiteren Messvorgänge folgen im Intervall von fünf Minuten nach der IOD₍₂₎-Messung und werden mit der finalen Messung (IOD₍₅₎) 15 Minuten nach der IOD₍₂₎-Messung abgeschlossen. Zusätzlich werden zu jedem Messzeitpunkt die Herzfrequenz (HF0-HF5) und der arterielle Blutdruck (BD0-BD5) erfasst.

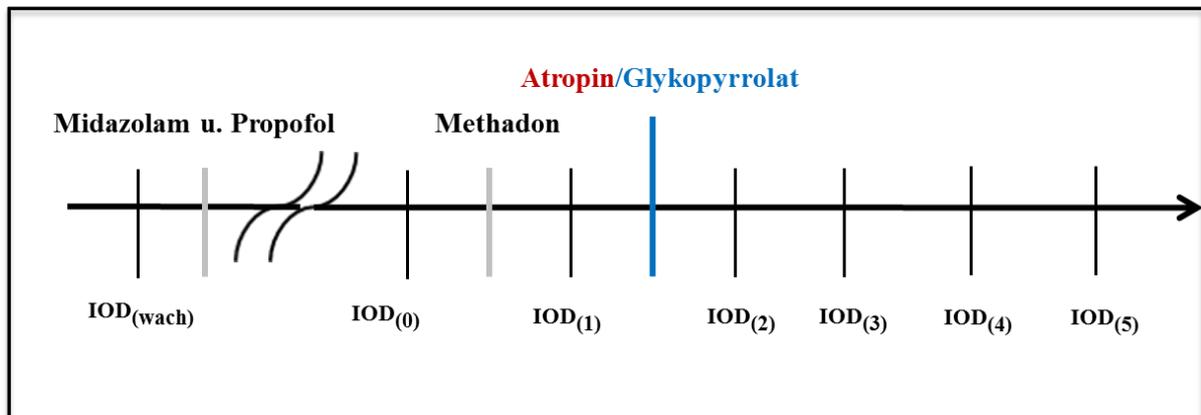


Abb. 10: Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Messungen

Die Abbildung zeigt die zeitliche Abfolge der Medikamentenapplikation und der einzelnen Messungen (schwarz). Die IOD_{wach} Messung wird in der Statistik nicht berücksichtigt.

Die Messung des IOD wird bei allen Studienpatienten durch den Autor und mit dem TONO-PEN AVIA[®] VET^{TM24} durchgeführt (Abb. 11). Beim Messvorgang werden die Augenlider ohne eine Druckkompression auf den Bulbus oculi auszuüben vorsichtig geöffnet. Zu jedem Zeitpunkt wird der IOD beider Augen bestimmt. Die Bedienung, Wartung und Lagerung des Gerätes wird entsprechend der Gebrauchsanweisung des Herstellers durchgeführt. Beim TONO-PEN AVIA[®] VETTM ist im Vergleich zum Vorgängermodell (TONO-PEN VET^{TM25}) keine tägliche Kalibrierung erforderlich. Um gerätebedingte Fehler auszuschließen, wurde bei jedem Tier bzw. bei jeder Messung dasselbe Gerät verwendet (GÖRIG et al., 2006; LEIVA et al., 2006). Vor jeder Messung eines neuen Studienpatienten wird eine neue OCU-FILM

²⁴ Reichert Technologies, NY, Vereinigte Staaten

²⁵ Reichert Technologies, NY, Vereinigte Staaten

Schutzhülle auf die Gerätesensoreinheit gestülpt. Nach dem Einschalten des TONO-PEN AVIA® VET™ zeigt das Gerät durch sechs Balken auf der rechten unteren Ecke des Displays die Messbereitschaft an. Nach mehrmaligem kurz hintereinander und vorsichtigem Berühren der Corneaoberfläche wird der Abschluss der Messung durch ein akustisches Signal bekannt gegeben. Auf dem Display erscheint ein Mittelwert aus sechs kurz hintereinander erfolgten Einzelapplanationen in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg). Neben dem Messwert des Augeninnendruckes wird das Konfidenzintervall in Prozent (%) angegeben. Bei einem 95 %-Konfidenzintervall beträgt die Standardabweichung (SD) ≤ 5 %. In dieser Studie werden nur Messwerte mit einer SD ≤ 5 % dokumentiert und in den statistischen Berechnungen berücksichtigt. Liegt das Konfidenzintervall nach erfolgter Messung unter 95 %, sprich die SD über 5 %, wird der Messvorgang wiederholt.

Zusätzlich wird beim Messvorgang darauf geachtet, dass die Applanation der Hornhaut durch den Messkolben möglichst zentral erfolgt. Bei einem rotierten Bulbus wird die Messlokalisierung limbusfern gewählt und jede Messung an derselben Stelle auf der Cornea durchgeführt. Nach jeder Einzelmessung wird die Cornea mit einer Tränenersatzlösung benetzt, die routinemäßig während der Anästhesie eingesetzt wird, um Austrocknung der Cornea zu vermeiden. Erst nach Abschluss des letzten Messvorganges wird dem Patienten eine Augensalbe (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe²⁶) zugeführt.



Abb. 11: Durchführung der IOD-Messung mittels TONO-PEN AVIA® VET™

²⁶ Bayer Vital GmbH, Leverkusen

3.6.3 Datenaufzeichnung

Die Ergebnisse aus der klinischen und ophthalmologischen Untersuchung, sowie die Dosierung der Medikamente, mit Ausnahme der zu verabreichenden Menge des Anticholinergikums, werden für jedes Tier auf einem Studienprotokoll festgehalten (siehe Anhang). Während des Messvorganges erfolgt die Aufzeichnung der Messwerte unter Anweisung durch eine Hilfsperson in einer dafür vorgesehenen Tabelle am Protokoll (Tab. 4).

Tab. 4: Aufzeichnungsprotokoll

Die Tabelle dient zur Datenerfassung während des Messvorganges. In den Zeilen werden die Messergebnisse zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten eingetragen.

	IOD rechts	IOD links	HF	BD _{sys}	BD _{dia}	BD _{mean}	Uhrzeit
IOD ₍₀₎							
IOD ₍₁₎							
IOD ₍₂₎							
IOD ₍₃₎							
IOD ₍₄₎							
IOD ₍₅₎							

3.7 Nachsorge

Nach Abschluss der Messungen und vor Entlassung der Tiere werden die Augen erneut mit der Handspaltlampe untersucht und die Cornea mit Fluoreszin angefärbt, um mögliche Verletzungen an der Hornhaut auszuschließen.

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut Biomathematik und Datenverarbeitung der Justus-Liebig-Universität (Fachbereich Veterinärmedizin). Zur Datenberechnung wird das Programm BMDP/Dynamic, Release 8.1 verwendet (DIXON, 1993).

Jedes Auge wird in der statistischen Auswertung als statistische Einheit betrachtet. In der allgemeinen Datenbeschreibung werden bei den normalverteilten Merkmalen der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung der Maximal- und Minimalwert ermittelt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgt mit dem Programm SPSS Version 19²⁷ und unter Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Test.

In den Ergebnissen werden die Tiere in Versuchsgruppen unterteilt. Hunde, bei denen Atropin als Anticholinergikum eingesetzt wird, werden als Atropin-Gruppe und Hunde, bei denen Glykopyrrolat eingesetzt wird, werden als Glykopyrrolat-Gruppe zusammengefasst.

Die Berechnung des statistischen Einflusses der Variablen Gruppe (Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe), Messzeitpunkt und Augenseite (rechtes oder linkes Auge) auf den IOD erfolgt durch den Mittelwertvergleich mit einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung. Die statistische Auswertung des Einflusses von Methadon auf den IOD wird mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Um den Einfluss von Atropin und Glykopyrrolat bzw. Methadon auf die Kreislaufparameter zu eruieren wird eine zwei- bzw. einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung herangezogen.

Bei der Interpretierung der statistischen Prüfungen wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zu Grunde gelegt. Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ werden als statistisch signifikant betrachtet.

²⁷ IBM SPSS Statistics, Armonk, Vereinigte Staaten

4 Ergebnisse

4.1 Biometrische Daten

Bei der eingehenden ophthalmologischen Untersuchung werden fünf Tiere aufgrund pathologischer Augenbefunde ausgeschlossen und nicht weiter berücksichtigt (zwei Tiere mit dem Verdacht auf ein dysplastisches Ligamentum pectinatum, ein Hund mit einer beginnenden Keratitis superficialis chronica, zwei Hunde mit einem Katarakt). Insgesamt umfasst die Studie Messdaten von 34 Hunden. Die Rassenverteilung der untersuchten Hundepopulation stellt sich wie folgt dar: zehn Mischlinge, vier Labrador Retriever, drei Golden Retriever, zwei Deutsche Schäferhunde, zwei Deutsch Drahthaar, zwei Australian Shepherd und elf Rassen mit jeweils einem Tier (Jack Russell Terrier, Malinois, Border Collie, Berger Blanc Suisse, Australian Cattle Dog, Appenzeller Sennenhund, Gordon Setter, Chesapeake Bay Retriever, American Staffordshire Terrier, Berner Sennenhund, Sloughi).

4.1.1 Geschlecht

Bei den untersuchten Hunden handelt es sich um 20 (59 %) weibliche und 14 (41 %) männliche Tiere. Die Abbildung 12 zeigt die Geschlechterverteilung der gesamten Studienpopulation im Detail. In der Tabelle 5 wird die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen dargestellt.

■ männlich ■ männl. kastriert
 ■ weiblich ■ weibl. kastriert

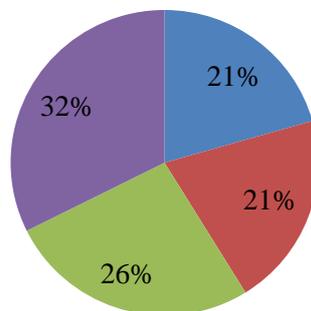


Abb. 12: Übersicht über die Geschlechterverteilung

Dargestellt ist die prozentuelle Verteilung männlicher, weiblicher und kastrierter Tiere der gesamten Studienpopulation (n = 34).

Tab. 5: Geschlechterverteilung in den Versuchsgruppen

Dargestellt ist die Anzahl der männlichen (m), männlich kastrierten (mk), weiblichen (w) und weiblich kastrierten (wk) Tiere.

Geschlecht	Glykopyrrolat	Atropin	Tiere Gesamt
m	4	3	7
mk	3	4	7
w	5	4	9
wk	5	6	11
Summe	17	17	34

4.1.2 Alter

Das mittlere Alter aller untersuchten Tiere beträgt 4,7 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 2,1$ Jahren. Der jüngste Hund ist 1 Jahr und das älteste Tier 7,9 Jahre alt. In Tabelle 6 wird das mittlere Alter mit SD sowie das jüngste und das älteste Tier in den einzelnen Gruppen dargestellt. Die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen erscheint homogen, zwischen den Gruppen ist lediglich eine mittlere Altersdifferenz von 2,5 Monaten auffällig.

Tab. 6: Altersstruktur in den Versuchsgruppen

Die Tabelle zeigt das mittlere Alter in Jahren (Monaten) mit SD, das minimale und maximale Alter in den einzelnen Gruppen sowie aller untersuchten Tiere.

	Glykopyrrolat	Atropin	Tiere Gesamt
Mittelwert	4,6 (55,3)	4,8 (57,8)	4,7 (56,5)
SD	$\pm 2,0$ ($\pm 23,4$)	$\pm 2,2$ ($\pm 26,9$)	$\pm 2,1$ ($\pm 25,3$)
Minimum	1,0 (12,1)	1,3 (15,6)	1,0 (12,1)
Maximum	7,2 (86,1)	7,9 (94,7)	7,9 (94,7)

4.1.3 ASA-Risikoklassifikation

Die Abbildung 13 zeigt die ASA-Klassen der Tiere in der Atropin- bzw. Glykopyrrolat-Gruppe. Die Säulen im Diagramm zeigen eine zufällige homogene Verteilung in den einzelnen Gruppen.

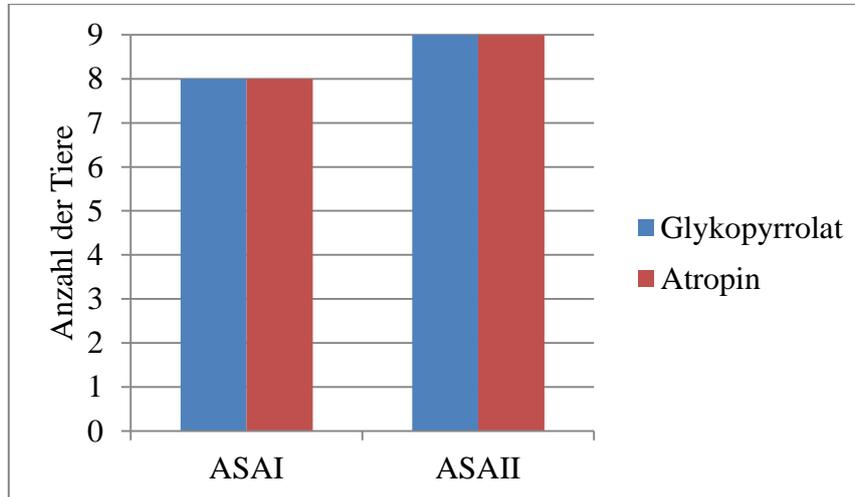


Abb. 13: Übersicht über die ASA-Risikoklassifikation Verteilung in den Gruppen

Die blaue Säule stellt die Anzahl der Tiere in der Glykopyrrolat und die rote Säule die Anzahl in der Atropin-Gruppe dar (American Society of Anesthesiology (ASA) Klassen, ASA-I= bis 5 Jahre, ASA-II= > 5 Jahre und ≤ 8 Jahre).

4.2 Wachmessung TONOVET®

Im Rahmen der präanästhetischen ophthalmologischen Untersuchung wird der intraokulare Druck der Studientiere mit dem Reboundtonometer TONOVET® ermittelt. Der mittlere IOD des rechten Auges (OD) aller Tiere ist 14,6 mmHg (SD ± 2,8) und der des linken Auges (OS) 14,4 mmHg (SD ± 3,8).

Die Mittelwerte der Glykopyrrolat-Gruppe betragen: OD 15,1 (SD ± 2,3) bzw. OS 14,7 (SD ± 2,9) und jene der Atropin-Gruppe: OD 14,1 (SD ± 3,2) bzw. OS 14 (SD ± 3,1).

In der Abbildung 14 werden die Messergebnisse (OD und OS) in den einzelnen Gruppen mittels idealisierten Normalverteilungskurven dargestellt.

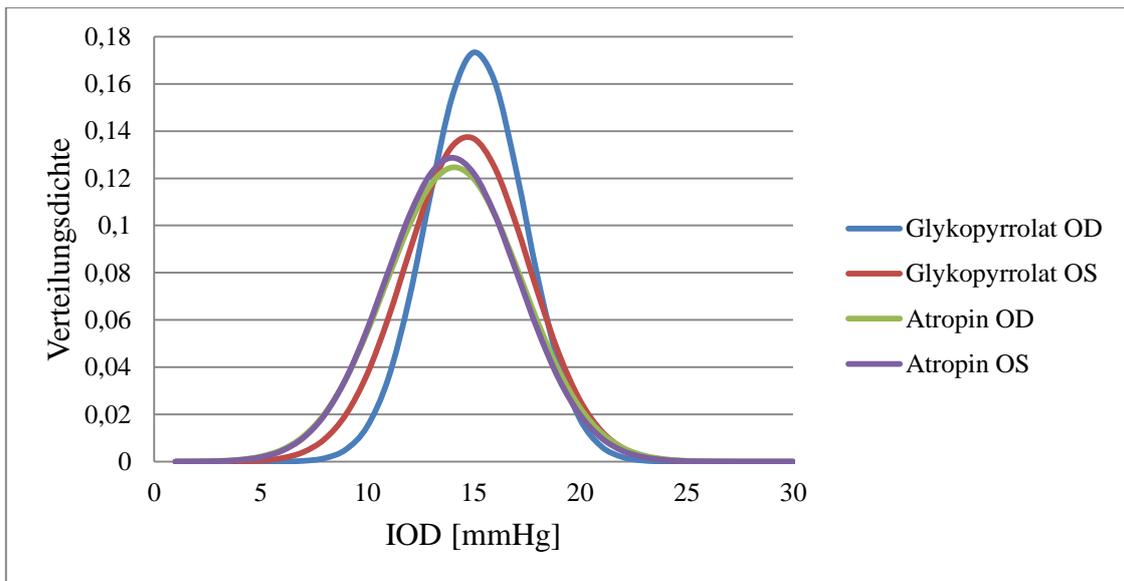


Abb. 14: Ergebnisse der Wachmessungen im Gruppenvergleich (OD und OS)

Dargestellt sind die Normalverteilungskurven der einzelnen Gruppen mit jeweils dem rechten (OD) und dem linken (OS) Auge.

4.3 Dynamisches Verhalten des intraokularen Druckes

Die weiteren Ergebnisse der IOD Messungen wurden mit dem Gerät TONO-PEN AVIA[®] VET[™] ermittelt. Diese Messungen erfolgen standardisiert. Die Patienten verweilen während des gesamten Messzeitraumes in einer Position.

4.3.1 Ausgangsmessung TONO-PEN AVIA[®] VET[™]

Die Ausgangsmessung des IOD ist die erste Messung nach sternaler Lagerung des Patienten am Operationstisch und Positionierung des Kopfes in einer speziellen Haltevorrichtung (Kapitel 3.5.3). Der Mittelwert bei dieser Messung liegt bei allen Tieren sowohl beim rechten wie auch beim linken Auge bei 15,6 mmHg (SD \pm 4,8).

Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen, beträgt dieser in der Glykopyrrolat-Gruppe: OD 15 mmHg (SD \pm 5,8) bzw. OS 15,4 mmHg (SD \pm 5,8) und in der Atropin-Gruppe: OD 16 mmHg (SD \pm 3,6) bzw. OS 15,7 mmHg (SD \pm 3,8).

In der Abbildung 15 werden die Ergebnisse der Ausgangsmessung (OD und OS) in den einzelnen Gruppen mittels idealisierter Normalverteilungskurven dargestellt.

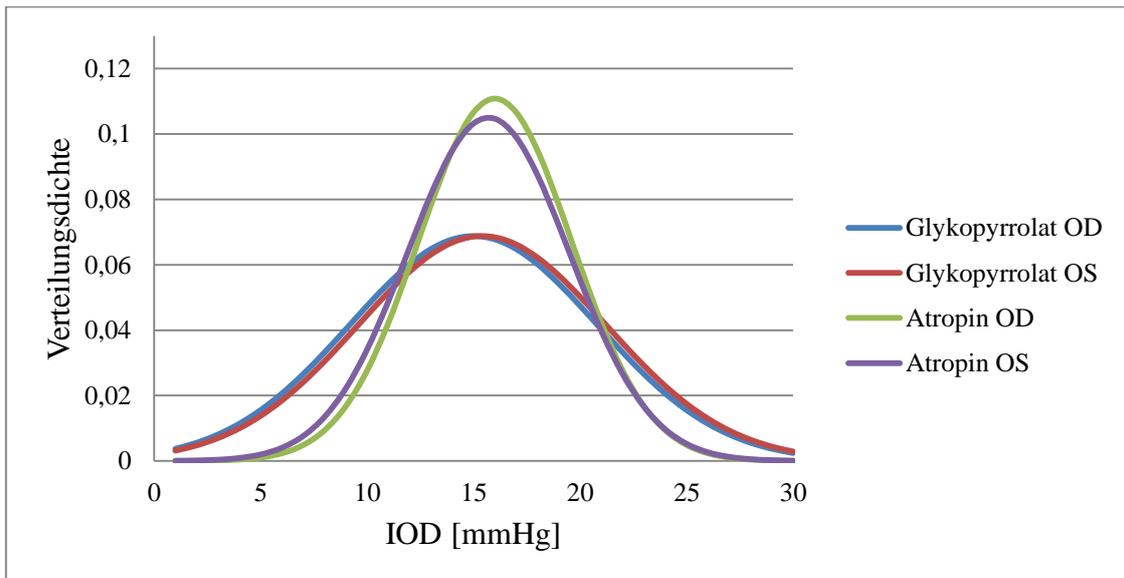


Abb. 15: Ergebnisse der Ausgangsmessung im Gruppenvergleich (OD und OS)

Dargestellt sind die Normalverteilungskurven der einzelnen Gruppen mit jeweils dem rechten (OD) und dem linken (OS) Auge.

Zwischen dem rechten und dem linken Auge besteht kein globaler statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,964$) in den Ergebnissen der Ausgangsmessung des IOD. Auch zwischen den Gruppen besteht beim rechten ($p = 0,550$) und beim linken Auge ($p = 0,862$) kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Augeninnendruck.

4.3.2 Verlauf des IOD in den untersuchten Gruppen

In Abbildung 16 ist die Entwicklung des IOD über den gesamten Messzeitraum zu sehen. Wie dem dynamischen Kurvenverlauf zu entnehmen ist, besteht eine hohe Übereinstimmung zwischen dem rechten und dem linken Auge.

In beiden Gruppen kommt es zwischen der ersten und der zweiten Messung zu einem starken Abfall des IOD. Der weitere Verlauf des intraokularen Druckes in der Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe ist ähnlich, jedoch ist ein geringgradiger Anstieg des IOD in der Atropin-Gruppe zwischen der IOD4 und IOD5 Messung auffällig. Die Wechselwirkung zwischen den eingesetzten Anticholinergika und dem Messzeitpunkt ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,122$).

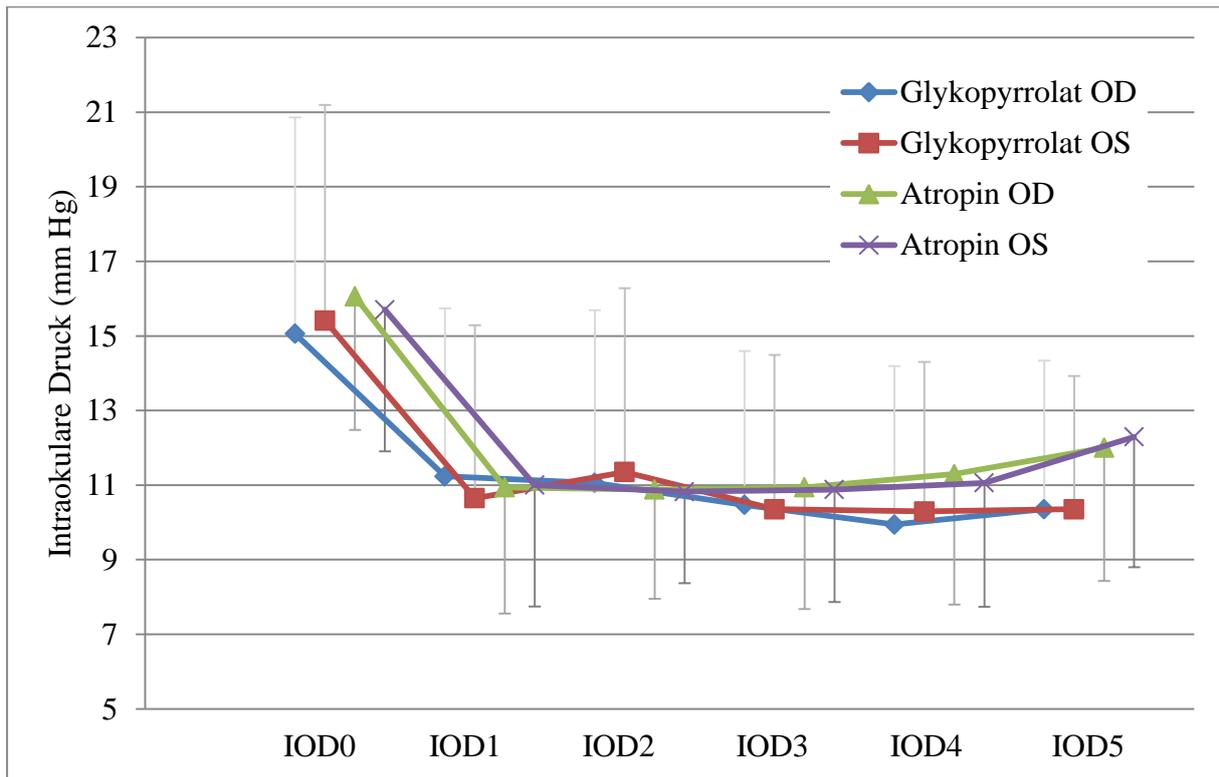


Abb. 16: Verlauf der IOD-Werte in den Gruppen (OD und OS)

Dargestellt sind die Mittelwerte und die SD in mmHg der Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten für das rechte (OD) und linke (OS) Auge im Vergleich.

4.3.3 Einfluss der eingesetzten Medikamente auf den Verlauf des IOD

Während des Messzeitraumes wird bei allen 34 Tieren Methadon zwischen der Ausgangsmessung (IOD0) und der ersten Messung (IOD1) appliziert. Bei jeweils 17 Tieren kommt als Anticholinergikum Glykopyrrolat (Glykopyrrolat-Gruppe) bzw. Atropin (Atropin-Gruppe) zwischen der IOD1 und der IOD2 Messung zum Einsatz.

4.3.3.1 Einfluss von Methadon auf den IOD

Zur Ermittlung des Einflusses von Methadon auf den intraokularen Druck wird eine 2-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung bezüglich Zeit (Messzeitpunkte IOD0 und IOD1) und der Seite (OD und OS) durchgeführt. In dieser Berechnung werden alle 34 Hunde berücksichtigt.

Es gibt einen statistisch hoch signifikanten globalen Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten ($p < 0,0001$). Zwischen dem rechten und dem linken Auge gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,454$). Auch die Wechselwirkung zwischen dem rechten bzw. linken Auge und den Messzeitpunkten ist nicht signifikant ($p = 0,509$).

In der Tabelle 7 werden die Differenzen zwischen den Messzeitpunkten (IOD1-IOD0) dargestellt. Es kommt zu einem durchschnittlichen Abfall des IOD von 4,5 mmHg ($SD \pm 2,9$) am rechten Auge und von 4,7 mmHg ($SD \pm 3,3$) am linken Auge. Der höchste gemessene IOD-Abfall beträgt 12 mmHg. Bei zwei Studienpatienten (8 und 16) kommt es jeweils bei einem Auge zu einem Anstieg des IOD um 1 mmHg. Bei vier Tieren (3, 8, 26 und 28) wird bei mindestens einem Auge keine Veränderung des IOD zwischen den Messzeitpunkten festgestellt.

Tab. 7: Veränderung des IOD nach Applikation von Methadon

Die Tabelle zeigt die Differenz des intraokularen Druckes (Δ IOD) in mmHg zwischen dem Messzeitpunkt nach (IOD1) und vor Applikation (IOD0) von Methadon am rechten (re) und linken (li) Auge.

Patient	Δ IODre	Δ IODli	Patient	Δ IODre	Δ IODli
1	-6	-11	18	-2	-4
2	-3	-1	19	-3	-3
3	-5	0	20	-5	-3
4	-5	-7	21	-3	-3
5	-4	-6	22	-11	-12
6	-7	-12	23	-3	-3
7	-10	-6	24	-3	-6
8	1	0	25	-10	-7
9	-6	-6	26	0	0
10	-9	-11	27	-3	-2
11	-5	-5	28	0	-3
12	-4	-4	29	-5	-6
13	-3	-5	30	-3	-3
14	-5	-3	31	-10	-7
15	-6	-7	32	-1	-2
16	-2	1	33	-4	-5
17	-5	-5	34	-2	-4

4.3.3.2 Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf den IOD

Zur Ermittlung des Einflusses der eingesetzten Anticholinergika werden die Studientiere zufällig in zwei Gruppen zu je 17 Hunden aufgeteilt. Zur Berechnung wird eine 3-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung bezüglich Zeit (IOD1, IOD2, IOD3, IOD4 und IOD5), der Seite (OD und OS) und der Gruppe (Glykopyrrolat-Gruppe und Atropin-Gruppe) herangezogen. Nach dem Messzeitpunkt IOD1 und unmittelbar vor der IOD2 Messung wird das Anticholinergikum eingesetzt.

Zwischen der Glykopyrrolat-Gruppe und der Atropin-Gruppe gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,605$). Die Wechselwirkungen zwischen den oben beschriebenen Parametern (Messzeitpunkt, Augenseite und Anticholinergikagruppe) sind ebenfalls nicht signifikant (Tab. 8).

Tab. 8: Einfluss der eingesetzten Anticholinergika

Wechselwirkung	p-Werte
zwischen Seite und Gruppe	0,964
zwischen Zeit und Gruppe	0,122
zwischen Seite und Zeit	0,521

Insgesamt gesehen kann kein statistisch signifikanter globaler Unterschied zwischen den beiden Anticholinergikagruppen nachgewiesen werden. Es kommt zu keinem Messzeitpunkt gemittelt über die Glykopyrrolat- und die Atropin-Gruppe zu einer signifikanten Änderung des intraokularen Druckes ($p = 0,609$). Auch wenn keine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen- und Messzeitpunkteinfluss besteht ($p = 0,122$), sinkt das Niveau der Mittelwerte für den IOD in der Glykopyrrolat-Gruppe bei beiden Augen ab der zweiten Messung (IOD2) unter das Niveau der Atropin-Gruppe (Abb. 16). Angesichts der relativ hohen Standardabweichung wird jedoch das Signifikantsniveau nicht erreicht, beziehungsweise unterschritten.

Auf der Basis der vorliegenden Daten kann weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Glykopyrrolat und Atropin noch zwischen dem rechten und linken Auge noch zwischen den Messzeitpunkten statistisch belegt werden. Auch die möglichen Wechselwirkungen zwischen diesen Einflussgrößen waren statistisch nicht signifikant.

In der Tabelle 9 werden die Differenzen der Folgemessungen zu der IOD-Messung vor Applikation des Anticholinergikums (IOD1) dargestellt. Diese Tabelle zeigt, dass die IOD-Werte in der Atropin-Gruppe beim rechten und linken Auge 10 Minuten (IOD4) bzw. 15 Minuten (IOD5) nach Gabe des Anticholinergikums über den Ausgangswert (IOD1) liegen. In der Glykopyrrolat-Gruppe hingegen, zeigen die Messergebnisse zu diesen Zeitpunkten bei beiden Augen einen Abfall des IOD gegenüber der Ausgangsmessung (IOD1). Zum maximalen durchschnittlichen Abfall des IOD gegenüber der Ausgangsmessung (IOD1) kommt es am rechten Auge 10 Minuten nach der Glykopyrrolatgabe (-1,29 mmHg). Der maximale durchschnittliche Anstieg des IOD wird 15 Minuten nach der Ausgangsmessung (IOD1) in der Atropin-Gruppe am linken Auge (1,29 mmHg) ermittelt.

Tab. 9: Veränderungen (Differenzen) des IOD zur Ausgangsmessung (IOD1)

Die Tabelle zeigt die mittleren Differenzen in mmHg (\pm SD) des intraokularen Druckes zwischen den Messzeitpunkten nach Applikation von Glykopyrrolat bzw. Atropin und der Ausgangsmessung (IOD1) am rechten (OD) und linken (OS) Auge.

	Glykopyrrolat		Atropin	
	OD	OS	OD	OS
IOD1 (Ausgangswerte)	11,2 (\pm 4,5)	10,6 (\pm 4,6)	10,9 (\pm 3,4)	11,0 (\pm 3,3)
Differenzen zum IOD1				
IOD2 – IOD1	-0,18 (\pm 2,10)	0,71 (\pm 2,95)	-0,59 (\pm 1,92)	-0,18 (\pm 2,32)
IOD3 – IOD1	-0,76 (\pm 2,46)	-0,29 (\pm 3,09)	0,00 (\pm 3,10)	-0,12 (\pm 3,10)
IOD4 – IOD1	-1,29 (\pm 4,11)	-0,35 (\pm 4,58)	0,35 (\pm 2,78)	0,06 (\pm 3,25)
IOD5 – IOD1	-0,88 (\pm 3,67)	-0,29 (\pm 4,54)	1,06 (\pm 2,13)	1,29 (\pm 2,51)

4.4 Einfluss von Methadon auf die Atmung

Bei 31 von 34 Studienpatienten (91,2 %) kommt es unmittelbar nach der Bolus Injektion von Methadon (0,75 mg/kg Körpergewicht) zu einem Atemstillstand. Drei Hunde (8,8 %) zeigen einen rasanten Abfall der Atemfrequenz mit einem einhergehenden Anstieg des expiratorischen CO₂-Partialdruckes (> 45 mmHg). Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung während der Narkose zu gewährleisten und eine Hyperkapnie zu vermeiden, werden alle Studientiere nach Methadon-Applikation maschinell beatmet.

4.5 Verlauf der Herz-Kreislauf-Parameter während des Messzeitraumes

Neben dem Augeninnendruck wird zu jedem Messzeitpunkt die Herzfrequenz, der systolische (BD_{sys}), diastolische (BD_{dia}) und mittlere (BD_{mean}) arterielle Blutdruck ermittelt und aufgezeichnet. Die erste Messung erfolgt, wie oben bereits beschrieben, sobald der Patient auf dem Operationstisch in entsprechender Positionierung gelagert ist (HF0 bzw. BD0). Die letzte Messung findet 15 Minuten nach Applikation des Anticholinergikums statt.

4.5.1 Verlauf der Herzfrequenz

Der mittlere Ausgangswert der Herzfrequenz beträgt (HF0) in der Glykopyrrolat-Gruppe 126,2 (SD ± 20,5) und in der Atropin-Gruppe 115,9 (SD ± 22,6) Schläge pro Minute. Obwohl zu diesem Messzeitpunkt ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen besteht (Differenz der Mittelwerte von 10,9 Schlägen pro Minute), ist die Differenz der mittleren Herzfrequenz in den Gruppen nach Gabe von Methadon (HF2) nur marginal (3,8 Schläge/Minute). Die geringste Differenz der mittleren Herzfrequenz in den beiden Gruppen wird 10 Minuten nach Gabe von Glykopyrrolat bzw. Atropin beobachtet (1,4 Schläge/Minute).

Insgesamt ist der Verlauf der Herzfrequenz in beiden Gruppen ähnlich (Abb. 17). Es besteht kein globaler Unterschied zwischen den beiden eingesetzten Anticholinergika (p = 0,650).

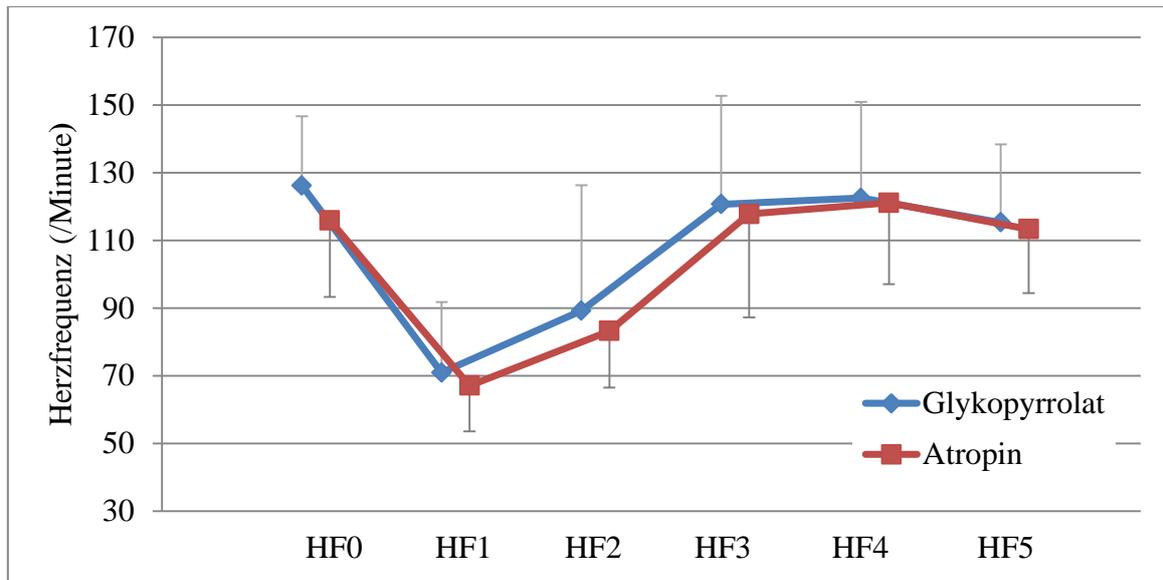


Abb. 17: Verlauf der Herzfrequenz über den Messzeitraum in den Gruppen

Dargestellt sind die Mittelwerte und die SD der Herzfrequenz pro Minute zu den einzelnen Messzeitpunkten in der Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe.

4.5.2 Verlauf des arteriellen Blutdruckes

4.5.2.1 Verlauf des systolischen Blutdruckes während des Messzeitraumes

Ähnlich wie bei der Herzfrequenz kommt es auch beim systolischen Blutdruck zu einem initialen Abfall der mittleren Ausgangswerte nach der Methadon Gabe (BD1) (Abb. 18). Der Ausgangswert beträgt in der Glykopyrrolat-Gruppe 122,6 mmHg (SD \pm 37,3) und in der Atropin-Gruppe 114,6 mmHg (SD \pm 23,5). Die gemessenen mittleren Werte unmittelbar nach der Methadoninjektion betragen in der Glykopyrrolat-Gruppe 103,4 mmHg (SD \pm 27,9) und in der Atropin-Gruppe 98,9 mmHg (SD \pm 12,0).

Nach der Applikation von Glykopyrrolat bzw. Atropin wird ein mittlerer systolischer Blutdruck im Bereich zwischen 108 mmHg und 119 mmHg in beiden Gruppen über den Messzeitraum aufgezeichnet. Der Verlauf des systolischen Blutdruckes ist in beiden Gruppen ähnlich und unterscheidet sich bei der letzten Messung (BD5) im Mittel um 5,9 mmHg.

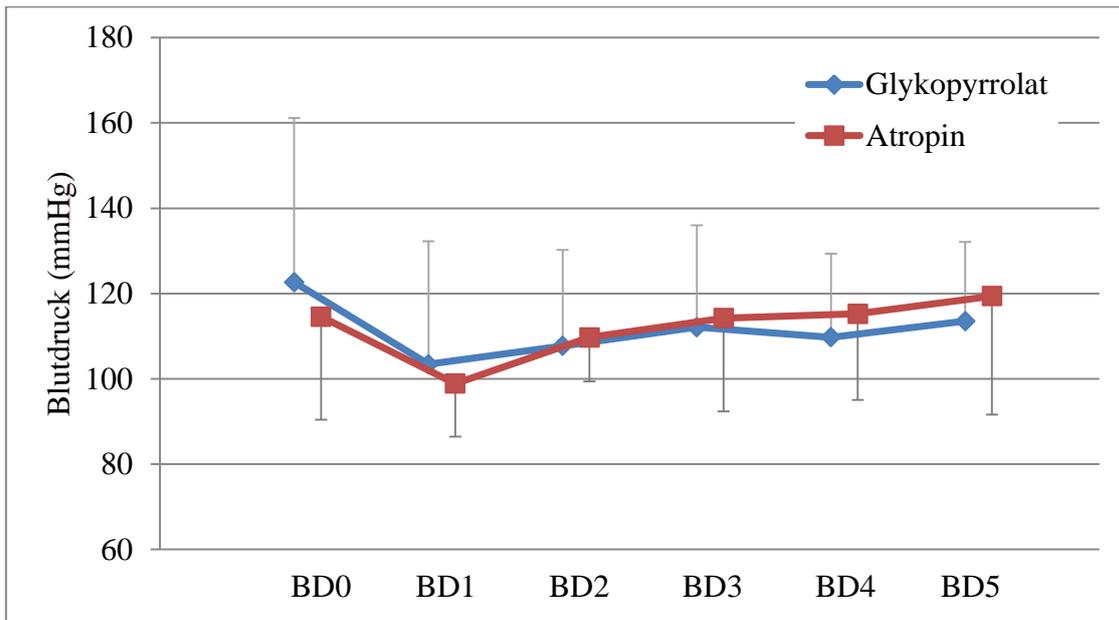


Abb. 18: Verlauf des systolischen Blutdruckes über den Messzeitraum in den Gruppen

Dargestellt sind die Mittelwerte und die SD des systolischen Blutdruckes in mmHg zu den einzelnen Messzeitpunkten in der Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe.

4.5.2.2 Verlauf des diastolischen und mittleren Blutdruckes während des Messzeitraumes

Die mittleren Ausgangswerte (BD0) für den diastolischen Blutdruck betragen in der Glykopyrrolat-Gruppe 77,8 mmHg (SD \pm 22,7) und in der Atropin-Gruppe 74,4 mmHg (SD \pm 18,2). Daraus ergibt sich eine Differenz zwischen systolischen und diastolischen Blutdruck in der Ausgangsmessung (BD0) von 44,8 mmHg in der Glykopyrrolat-Gruppe und von 40,2 mmHg in der Atropin-Gruppe.

In der Glykopyrrolat- bzw. Atropin-Gruppe wird ein durchschnittlicher Abfall des diastolischen Blutdruckes unmittelbar nach Methadon Gabe von 19,4 mmHg bzw. 16,8 mmHg gemessen.

Das Niveau des mittleren diastolischen Blutdruckes in der Atropin-Gruppe liegt nach Applikation des Anticholinergikums und im weiteren Verlauf über dem der Glykopyrrolat-Gruppe (Abb. 19). Der mittlere Wert der Messung 15 Minuten nach Gabe von Atropin (BD5) ist um 4,8 mmHg höher als bei der Ausgangsmessung (BD0). In der Glykopyrrolat-Gruppe

hingegen liegt der mittlere Wert der BD5-Messung um 4,8 mmHg unter dem Wert der Ausgangsmessung.

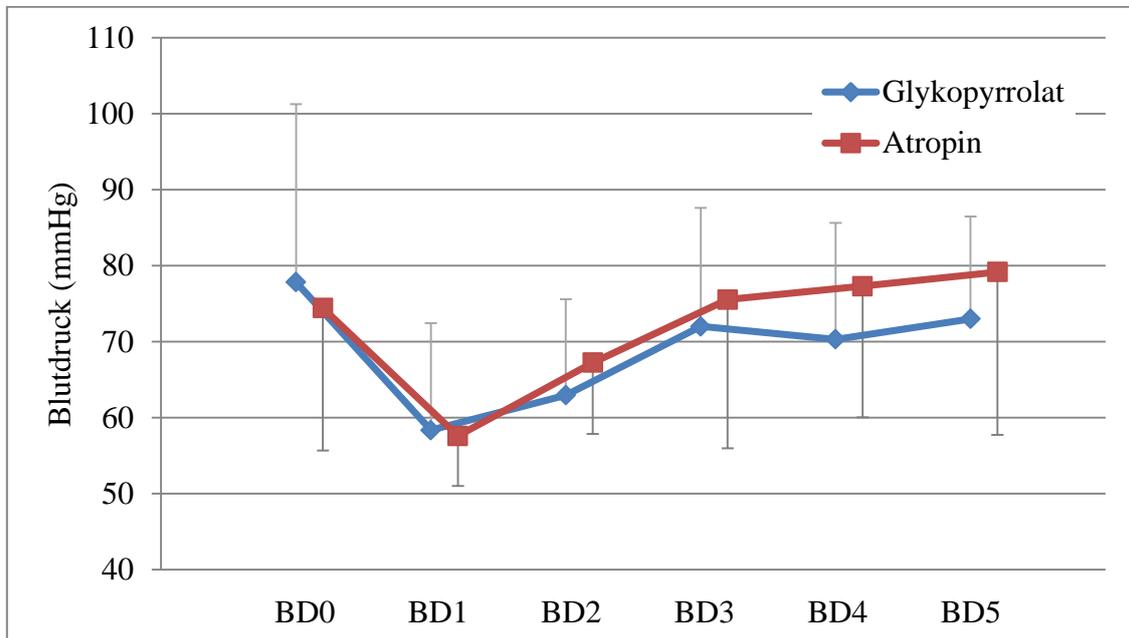


Abb. 19: Verlauf des diastolischen Blutdruckes über den Messzeitraum in den Gruppen

Dargestellt sind die Mittelwerte und die SD des diastolischen Blutdruckes in mmHg zu den einzelnen Messzeitpunkten in der Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe.

Der mittlere arterielle Blutdruck (BD_{mean}) wird wie in Kapitel 3.5.4 beschrieben aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck ermittelt. Die Berechnung erfolgt durch die Software des Multiparameter-Monitors. In der Abbildung 20 ist der Verlauf des mittleren Blutdruckes über den Messzeitraum dargestellt.

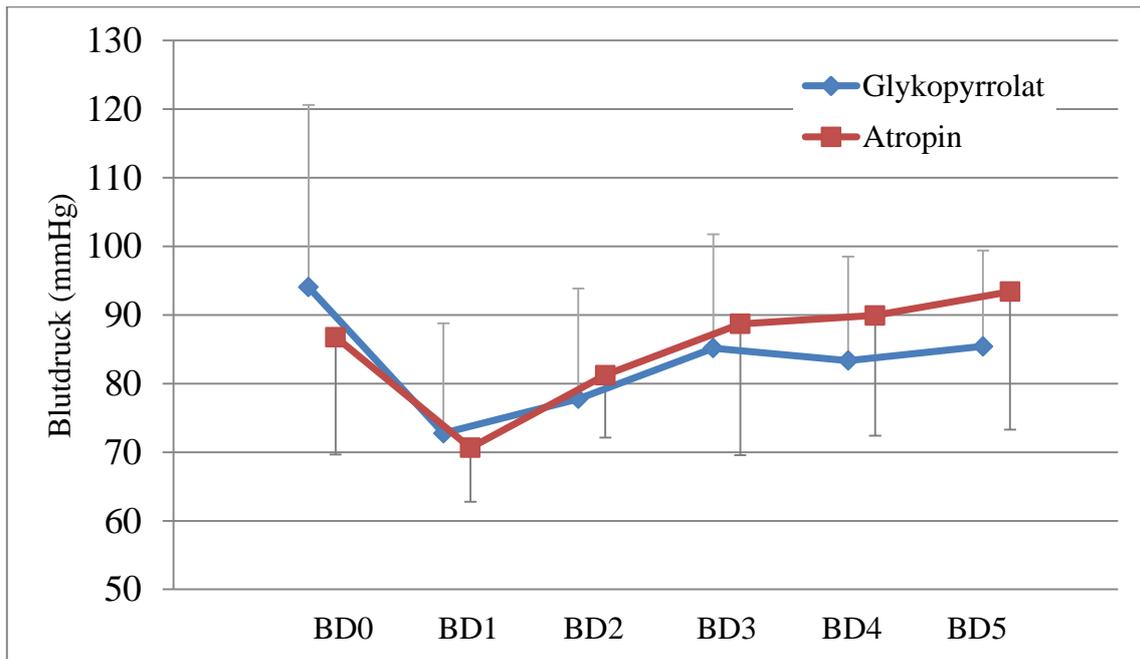


Abb. 20: Verlauf des mittleren Blutdruckes über den Messzeitraum in den Gruppen

Dargestellt sind die Mittelwerte und die SD des mittleren Blutdruckes in mmHg zu den einzelnen Messzeitpunkten in der Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe.

4.6 Auswirkungen der eingesetzten Medikamente auf die Herz-Kreislauf-Parameter

4.6.1 Einfluss von Methadon auf die Herzfrequenz

Der Einsatz von Methadon führt bei allen 34 Studientieren innerhalb von wenigen Minuten zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz ($p < 0,0001$) und zu einer ausgeprägten Bradykardie. Bereits die unmittelbare Messung der Herzfrequenz nach der Methadon-Bolusgabe zeigt einen Abfall der Herzfrequenz um 43 % gegenüber dem Ausgangswert (von 121,1 Schläge/Minute $SD \pm 22,2$ auf 69,0 Schläge/Minute $SD \pm 17,7$).

Die niedrigste Herzfrequenz während der gesamten Messung wird kurz vor der Applikation des Anticholinergikums beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt liegt die durchschnittliche Herzfrequenz aller Studienpatienten bei 54,3 Schläge/Minute ($SD \pm 3,5$). Vergleicht man diesen Wert mit der Ausgangsmessung, kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz um 55 % innerhalb von wenigen Minuten nach der Methadon Injektion.

4.6.2 Einfluss von Methadon auf den arteriellen Blutdruck

Betrachtet man die Entwicklung des Blutdruckes aller Hunde, ist ein deutlicher Abfall der Werte unmittelbar nach der Methadongabe ersichtlich (Tab. 10).

Der Einfluss von Methadon ist sowohl auf den systolischen ($p < 0,0001$), wie auch auf den diastolischen ($p < 0,0001$) und den mittleren arteriellen Blutdruck ($p < 0,0001$) statistisch hoch signifikant.

Tab. 10: Methadon bedingter Einfluss auf den Blutdruck

Diese Tabelle zeigt den Abfall des systolischen (BD_{sys}), diastolischen (BD_{dia}) und mittleren (BD_{mean}) Blutdruckes in mmHg zwischen dem Ausgangswert (BD_0) und dem Messergebnis nach der Methadongabe (BD_1) in Prozent (%).

	BD_0 (mmHg)	BD_1 (mmHg)	Abfall in Prozent (%)
BD_{sys}	118,7	101,1	14,8
BD_{dia}	76,1	58,0	23,8
BD_{mean}	90,4	71,7	20,7

4.6.3 Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf die Herzfrequenz

Zur Berechnung des Einflusses von Glykopyrrolat und Atropin auf den Verlauf der Herzfrequenz wird eine zweifaktorielle Varianzanalyse bezüglich des Messzeitpunktes und der Anticholinergika herangezogen. Das Ergebnis der ANOVA zeigt, dass die eingesetzten Anticholinergika einen hoch signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Herzfrequenz haben ($p < 0,0001$). Die Änderungen hängen jedoch nicht vom eingesetzten Anticholinergikum ab, da sich keine statistisch signifikante Wechselwirkung ergibt ($p = 0,987$).

Um die Entwicklung der Herzfrequenz zu überprüfen werden die Messwerte nach Applikation von Methadon (HF_1), vor (HF_{min}) und nach Verabreichung des Anticholinergikums (HF_2), 5 Minuten (HF_3), 10 Minuten (HF_4) und 15 Minuten (HF_5) nach Gabe des Anticholinergikums herangezogen. Die größten Veränderungen der Herzfrequenz werden unmittelbar (HF_1) und 5 Minuten (HF_2) nach Injektion des Anticholinergikums beobachtet. Fünf Minuten nach Gabe (HF_2) von Glykopyrrolat bzw. Atropin werden in beiden Tiergruppen ähnliche mittlere Herzfrequenzen erreicht. Zwischen dem Messzeitpunkt

10 Minuten und 15 Minuten nach der Anticholinergikaapplikation kommt es in beiden Gruppen zu einem Abfall der Frequenz (Glykopyrrolat: -7,2 % und Atropin: -7,8 %) (Tab. 11).

Tab. 11: Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf die Herzfrequenz

Die Tabelle zeigt die Entwicklung der Herzfrequenz pro Minute unter dem Einfluss von Glykopyrrolat und Atropin. HF_{min} ist die mittlere niedrigste Herzfrequenz. Δ HF zeigt die Veränderung der Herzfrequenz in Schlägen/Minute und Δ in % zeigt die Veränderung der Frequenz in Prozent gegenüber der vorangegangenen Messung.

	Glykopyrrolat			Atropin		
	Schläge/min	Δ HF	Δ in %	Schläge/min	Δ HF	Δ in %
HF1	70,9			67,1		
HF _{min}	53,0	-17,9	-25,2	55,6	-11,5	-17,1
HF2	89,2	36,2	40,6	83,2	27,6	33,2
HF3	120,7	30,8	26,1	117,8	34,6	29,4
HF4	122,5	1,8	1,5	121,1	3,3	2,7
HF5	115,3	-7,2	-5,9	113,3	-7,8	-6,4

4.6.4 Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf den arteriellen Blutdruck

Der Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf den systolischen ($p < 0,0001$), diastolischen ($p < 0,0001$) und mittleren ($p < 0,0001$) Blutdruck über die Zeit gesehen ist hoch signifikant. Die Änderungen hängen nicht vom Anticholinergikum ab, da sich keine statistisch signifikante Wechselwirkung ergibt (BD_{sys}: $p = 0,537$; BD_{dia}: $p = 0,597$ BD_{mean}: $p = 0,329$). Für die Berechnung wird der Messzeitpunkt (BD1) nach Methadonapplikation und vor Gabe des Anticholinergikums als Ausgangsmesswert herangezogen.

In jener Patientengruppe, wo Glykopyrrolat zum Einsatz kommt, wird ein Anstieg des systolischen Blutdruckes um 8,9 % von der Ausgangsmessung (BD1) bis zur Messung 15 Minuten nach der Verabreichung des Anticholinergikums beobachtet (BD5). Zwischen dem Messzeitpunkt fünf (BD3) und 10 Minuten (BD4) nach Applikation des Medikamentes

kommt es zu einem geringgradigen Abfall des arteriellen Blutdruckes (2,3 % BD_{sys}). Die Blutdruckwerte 15 Minuten (BD_4) nach Medikamenten Gabe liegen jedoch wieder marginal über dem Niveau der BD_3 Messung (Tab 12).

Tab. 12: Einfluss von Glykopyrrolat auf den arteriellen Blutdruck

Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Entwicklung des arteriellen Blutdruckes in mmHg in der Glykopyrrolat-Gruppe. BD_1 ist der Messzeitpunkt nach Gabe von Methadon und vor Glykopyrrolatapplikation. ΔBD = Differenz zwischen den Messzeitpunkten in mmHg; Δ in % = Differenz zwischen den Messzeitpunkten in Prozent

	BD_{sys}			BD_{dia}			BD_{mean}		
	mmHg	ΔBD	Δ in %	mmHg	ΔBD	Δ in %	mmHg	ΔBD	Δ in %
BD_1	103,4			58,4			72,8		
BD_2	107,7	4,3	4,0	62,9	4,5	7,2	77,8	5,0	6,4
BD_3	112,1	4,4	3,9	72,0	9,1	12,6	85,2	7,4	8,7
BD_4	109,8	-2,3	-2,1	70,3	-1,7	-2,4	83,4	-1,8	-2,1
BD_5	113,5	3,7	3,3	73,0	2,7	3,7	85,4	2,0	2,3

Der Einfluss des Anticholinergikums auf den arteriellen Blutdruck der Tiere in der Atropin-Gruppe über den Messzeitraum ist mit einem kontinuierlichen Anstieg der Werte zu charakterisieren. Der systolische Blutdruck der Messung 15 Minuten (BD_5) nach Applikation von Atropin liegt 17,2 % über dem Wert der Ausgangsmessung (BD_1) (Tab. 13).

Tab. 13: Einfluss von Atropin auf den arteriellen Blutdruck

Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Entwicklung des arteriellen Blutdruckes in mmHg in der Atropin-Gruppe. BD1 ist der Messzeitpunkt nach Gabe von Methadon und vor Atropinapplikation. Δ BD = Differenz zwischen den Messzeitpunkten in mmHg; Δ in % = Differenz zwischen den Messzeitpunkten in Prozent

	BD _{sys}			BD _{dia}			BD _{mean}		
	mmHg	Δ BD	Δ in %	mmHg	Δ BD	Δ in %	mmHg	Δ BD	Δ in %
BD1	98,9			57,6			70,6		
BD2	109,7	10,1	9,8	67,2	9,6	14,3	81,2	10,6	13,1
BD3	114,2	4,5	3,9	75,5	8,3	11,0	88,7	7,5	8,5
BD4	115,2	1,0	0,9	77,3	1,8	2,3	89,9	1,2	1,3
BD5	119,4	4,2	3,5	79,2	1,9	2,4	93,4	3,5	3,7

4.7 Abschlussuntersuchung

Die ophthalmologische Abschlussuntersuchung nach Messabschluss ist bei allen Hunden ohne besonderen Befund. Mit Hilfe des Fluoreszein Tests kann an keinem der untersuchten Augen eine epitheliale Läsion der Hornhaut nachgewiesen werden.

5 Diskussion

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf den intraokularen Druck beim anästhesierten Hund, herauszufinden. Es gibt bereits eine Reihe von Untersuchungen über den Einfluss einzelner Anästhetika auf den IOD (BATISTA et al., 2000; HOFMEISTER et al., 2006a; HOFMEISTER et al., 2006b; HOFMEISTER et al., 2009; HASIUK et al., 2013), jedoch nur wenige Studien, die den Einfluss der oben genannten Anticholinergika auf den IOD beschreiben (FRISCHMEYER et al., 1993; KOVALCUKA et al., 2014). Neben dem Einfluss der erwähnten Anticholinergika auf den IOD, wird eine mögliche Beeinflussung des IOD durch Methadon untersucht. Aktuell gibt es keine Studie, die eine IOD-Änderung nach einer Methadonapplikation beim Hund beschreibt. Grundsätzlich ist aber bekannt, dass Opioide beim Hund einen Abfall des IOD herbeiführen (GROSS & GIULIANO, 2007).

Zusätzlich zur Überprüfung des Einflusses des eingesetzten Narkoseprotokolls auf den IOD, wird die Auswirkung der Anästhetika auf die Herz-Kreislauf-Parameter, Herzfrequenz und arterieller Blutdruck untersucht.

5.1 Diskussion der Methode

5.1.1 Auswahl der Tiere

Alle 34 untersuchten Hunde sind Patienten der Klinik für Kleintier – Chirurgie der JLU Gießen. Für die Studie werden nur Tiere berücksichtigt, die ohnehin wegen eines chirurgischen Eingriffes eine Anästhesie erfahren sollen. Die ophthalmologische Untersuchung wird vom Besitzer gewünscht und vor der Narkoseeinleitung durchgeführt. Lediglich die Untersuchung des Kammerwinkels wird nach Injektion von Midazolam und Propofol und nach dem vollständigen Verlust des Cornealreflexes durchgeführt. Parallel zur Gonioskopie erfolgt zu diesem Zeitpunkt das Legen des arteriellen Katheters in die Arteria metatarsa. Somit wird eine zusätzliche Verlängerung der Narkosedauer vermieden. Die arterielle Blutdruckmessung wird in der modernen Veterinärnarkose als Standard zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter angesehen. Gegenüber der nicht invasiven Blutdruckmessung hat die arterielle Blutdruckmessung den Vorteil, Veränderungen schneller erkennen zu können und falsche Messergebnisse durch eine fehlerhafte Auswahl der Messmanschette umgehen zu können (BODEY et al., 1994).

Insgesamt können fünf Tiere nach der vollständigen ophthalmologischen Untersuchung auf Grund von pathologischen Befunden nicht weiter für diese Studie berücksichtigt werden. Auch wenn bei allen fünf Tieren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Abweichungen des IOD außerhalb des physiologischen Referenzbereiches vorliegen, kann nicht gewährleistet werden, dass es im weiteren Verlauf zu keiner Einflussnahme auf den IOD in Narkose kommen kann. Zwei Tiere werden auf Grund eines dysplastischen Ligamentum pectinatum (PLD) ausgeschlossen. Diese vererbliche abnorme anatomische Gegebenheit im Bereich des Kammerwinkels steht im engen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Glaukoms (BJERKÅS et al., 2002; KATO et al., 2006). Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass mehrere Hunderassen (Basset Hound, Flat Coated Retriever, Deutsche Dogge, Samojede, Bouvier des Flandres) für ein PLD prädisponiert sind (MILLER, 2012b). In dieser Studie werden keine Vertreter dieser Rassen berücksichtigt. Bei einem Hund wird eine Katarakterkrankung diagnostiziert. Auch diese Veränderung an der Linse kann unter Umständen den IOD beeinflussen (DAVIDSON & NELMS, 2013). Zudem können Oberflächenabweichungen an der Cornea zu falschen IOD-Werten führen, da die physiologischen physikalischen Voraussetzungen für die Applanationstonometrie nicht erfüllt werden (WHITACRE & STEIN, 1993). Aus diesem Grund wurde ein Deutscher Schäferhund mit einer beginnenden Keratitis superficialis chronica nicht in die Studie aufgenommen.

Das Kriterium, nur Hunde zwischen einem Alter von einem und acht Jahren in die Studie aufzunehmen beruht, auf mehreren in der Literatur beschriebenen Einflussfaktoren bezüglich anatomischen und physiologischen Gegebenheiten. Auch wenn in manchen Arbeiten widersprüchliche Ergebnisse gezeigt werden, geht man davon aus, dass der IOD von Jungtieren gegenüber ausgewachsenen Tieren abweicht (EKESTEN & NARFSTROM, 1992; MUGHANNAM et al., 2004). Zudem kann es bei älteren Hunden zu Veränderungen im Bindegewebestrabekelnetzwerk des Kammerwinkels kommen, was sowohl den konventionellen, wie auch den uveoskleralen Kammerwasserabfluss und folglich den IOD beeinträchtigen kann (PLUMMER et al., 2013). Abgesehen von der anatomischen und physiologischen Einflussnahme auf die okularen Strukturen ist bekannt, dass Jungtiere eine eingeschränkte Metabolisierung verschiedenster pharmakologischer Substanzen aufweisen (HOLDEN, 2007). Obwohl die meisten organabhängigen Unterschiede zwischen jungen und adulten Tieren meist nur bis zu einem Alter von sechs Monaten bestehen bleiben, kann es

rassebedingte zeitliche Verzögerungen bis zur vollständigen Entwicklung eines ausgewachsenen Tieres geben. Daher wird in dieser Arbeit eine untere Altersgrenze von einem Jahr festgelegt.

5.1.2 Anästhesie

Das in dieser Studie gewählte Narkoseprotokoll ist eine über die Jahre hinweg bewährte Anästhesie, welche im klinischen Alltag in der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität häufig Anwendung findet. Bei allen eingesetzten Anästhetika werden die vom Hersteller empfohlenen und in der Literatur beschriebenen Dosierungsvorschläge eingehalten. Dies unterstreicht den praxisnahen Charakter der hier vorliegenden Arbeit.

Auch wenn in der humanmedizinischen Literatur ein Einfluss der Intubation auf den IOD beschrieben ist (ISMAIL et al., 2011), gibt es in der Tiermedizin Untersuchungen, die keinen signifikanten Einfluss nachgewiesen haben (HOFMEISTER et al., 2008; HOFMEISTER et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit werden alle Tiere nach Narkoseeinleitung intubiert. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass bei einem plötzlichen Atemstillstand umgehend Maßnahmen zur Sicherstellung der Sauerstoffzufuhr ergriffen werden können. Des Weiteren können Tiere mit einer Atemdepression durch eine manuelle oder maschinelle Unterstützung der Atmung bei einem konstanten endexpiratorischen CO₂ Partialdruck von 35-45 mmHg gehalten werden und somit eine respiratorische Azidose verhindert werden. Eine Erhöhung des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (paCO₂) kann eine Vasodilatation induzieren, die zu einer Zunahme des intraokularen Blutvolumens führt und folglich mit einer Erhöhung des IOD einhergeht (HVIDBERG et al., 1981). Eine Studie bei narkotisierten Hunden zeigt, dass eine Zunahme der CO₂-Konzentration um 5 % den IOD im Mittel um 35,2 % erhöht (DUNCALF & WEITZNER, 1963).

Um einen zusätzlichen Einfluss eines Inhalationsanästhetikums auf den IOD zu vermeiden, erfolgt die Narkoseerhaltung der Studientiere bis zum Abschluss der Messungen mittels Propofol DTI. Erst danach wird den Hunden das Inhalationsanästhetikum Isofluran zugeführt. Der unmittelbare Einfluss von Propofol auf den IOD wurde bereits in mehreren Arbeiten untersucht und stellt keine Fragestellung dieser Studie dar (BATISTA et al., 2000; HOFMEISTER et al., 2008; HASIUK et al., 2013).

Auf Grund des Nachweises, dass nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) den IOD beim Hund, wahrscheinlich bedingt durch einen verringerten Kammerwasserabfluss, erhöhen können (MILLICHAMP et al., 1991), erfolgt die Applikation des NSAIDs ebenfalls erst nach abgeschlossener Messung, aber mindestens 40 Minuten vor Ende der Operation, sodass ein ausreichender analgetischer Wirkspiegel nach Erwachen der Patienten sichergestellt ist.

5.1.3 Patientenmonitoring

Nach der präanästhetischen Untersuchung erfolgt eine routinemäßige Einordnung der Tiere in die ASA-Risikogruppen. Eine pathologische Abweichung in der Untersuchung bzw. eine Einstufung des Patienten außerhalb der ASA-I oder ASA-II Gruppe stellt ein direktes Ausschlusskriterium für diese Studie dar. Auch Hunde, die anamnestisch bezüglich einer systemischen Erkrankung auffällig sind, werden nicht als Studienpatient in Erwägung gezogen, da eine mögliche Beeinflussung des IOD nicht abgeschätzt werden kann.

Kritisch zu betrachten ist hingegen die Tatsache, dass nicht für jedes Studientier eine vollständige präanästhetische hämatologische und blutchemische Untersuchung vorliegt und somit Abweichungen nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Jedoch findet man in der Literatur keine Arbeiten, die einen direkten Zusammenhang zwischen Veränderungen einzelner Blutparameter und den IOD untersucht haben.

Eine Überwachung des arteriellen Blutdruckes ist erst nach Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch möglich. Nach der Narkoseeinleitung, während der weiterführenden diagnostischen Untersuchungen und unmittelbar vor der Verbringung des Tieres auf den Operationstisch kann keine Aussage über das Verhalten des Blutdruckes getroffen werden. Berücksichtigt man eine humanmedizinische Studie von NAKANO et al. (2005), führen jedoch nur plötzliche Blutdruckschwankungen zu einer IOD-Änderung, die innerhalb kürzester Zeit durch eine Autoregulation kompensiert wird. Auch chronisch veränderte pathologische Blutdruckwerte beim Menschen haben auf Grund der verschiedenen Regulationsmechanismen des Auges keinen Einfluss auf den IOD (CUNNINGHAM & BARRY, 1986). Es kann also davon ausgegangen werden, dass hypo- bzw. hypertensive Zustände vor dem eigentlichen Messzeitraum keinen Einfluss auf die späteren IOD-Werte haben.

5.1.4 Lagerung und Manipulation während der Messung

Die Patientenlagerung während der Messung erfolgt wie in Kapitel 3.5.3 beschrieben. Die Platzierung des Kopfes in einer Haltevorrichtung bietet mehrere Vorteile. Zum einen wird gewährleistet, dass es während und zwischen den Messungen zu keiner Manipulation am Hals kommt und somit die Venae jugulares nicht gestaut werden und zum anderen wird die Manipulation im Bereich des Bulbus auf ein Minimum reduziert. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Lagerungshöhe variabel einstellbar ist und der Größe des Tieres angepasst werden kann. Dies ermöglicht bei allen Hunden eine Positionierung des Kopfes über der Herzbasis, was eine venöse Stase des Blutes kopfwärts und einen damit einhergehenden IOD-Anstieg verhindert (COLLINS et al., 1995). Die Vorrichtung kann jedoch nicht bei brachycephalen Hunderassen angewendet werden, da eine Platzierung des Kopfes mit ausreichender Stabilität wegen des verhältnismäßig kurzen Unterkiefers nicht möglich ist. Dieser Nachteil ist für diese Untersuchung nicht relevant, da alle Studienpatienten mesocephalen Hunderassen angehören.

Eine mögliche Beeinflussung des IOD durch das Spreizen der Augenlider für den Zugang des Tonometers zur Hornhaut während der Messung kann auch in dieser Studie nicht verhindert werden. Ein vorsichtiges Öffnen der Augenlider beeinträchtigt den IOD nur geringfügig, eine maximale manuelle Öffnung des Ober- und Unterlides hingegen, kann beim Hund einen Druckanstieg von über 6 mmHg herbeiführen (KLEIN et al., 2011). Dementsprechend wurden die Augenlider der Studientiere nur minimal und mit geringstem Druckaufwand geöffnet. Schon der physiologische Lidschluss übt einen gewissen Druck auf den Augapfel aus (MILLER, 1967). Unter der Annahme, dass durch ein vorsichtiges Spreizen der Lider ähnliche Druckverhältnisse am Bulbus ausgeübt werden wie beim normalen Lidschluss, sollte durch die Manipulation keine signifikante Änderung des IOD zustande kommen.

5.1.5 Ablauf der Messungen

Der zeitliche Ablauf der Messungen wird ähnlich bei vielen anderen vergleichbaren Studien gewählt (HOFMEISTER et al., 2006a; KINDLER & SCHIESZLER, 2009; GHAFARI et al., 2010). Es erfolgt unmittelbar vor und nach Applikation von Methadon, sowie unmittelbar nach und in weiteren fünf Minuten Intervallen nach Gabe des Anticholinergikums eine Bestimmung des IOD. Ein kürzerer Abstand der Messintervalle konnte aus zeitlichen Gründen nicht angestrebt werden, da es bei den Messergebnissen mit dem TONO-PEN AVIA® VET™ gelegentlich zu Druckwerten mit einer Standardabweichung > 5 % kommt

(Kapitel 3.6.2) und in diesem Fall die Messung wiederholt werden muss. Ein Messintervall mit größeren Zeitabständen erscheint nicht sinnvoll, da unter Umständen kurzfristige Druckschwankungen übersehen werden könnten. Mehrfachmessungen zu einem Messzeitpunkt werden als nicht notwendig empfunden (HAZRA et al., 2008; HOFMEISTER et al., 2009), da der TONO-PEN AVIA® VET™ ohnehin bei jeder Messung einen Mittelwert aus mehreren hintereinander folgenden Applanationen bildet.

Die letzte Messung findet 15 Minuten nach Applikation von Atropin bzw. Glykopyrrolat statt. Entsprechend der Literatur kommt es schon wenige Minuten nach intravenöser Verabreichung dieser Vertreter aus der Gruppe der Anticholinergika zu einem vollen Wirkungseintritt. Laut diesen Angaben kann davon ausgegangen werden, dass bei allen Tieren innerhalb des Messzeitfensters die maximale Wirkung des Anticholinergikums erreicht wird. Außerdem hätte ein längerer Untersuchungszeitraum nicht in den normalen Ablauf der Patientenvorbereitung auf einen chirurgischen Eingriff integriert werden können und die Anästhesiezeit wäre somit verlängert worden.

5.1.6 IOD Messung

Die Entscheidung welches Tonometer zur Ermittlung des IOD über den Messzeitraum verwendet wird, fällt nach einer viermonatigen Testphase an narkotisierten Hunden. Über diesen Zeitraum werden sowohl zahlreiche Messungen mit dem TONO-PEN AVIA® VET™ wie auch mit dem TONOVET® vorgenommen. Auch wenn diese Tonometer nach unterschiedlichen physikalischen Prinzipien funktionieren, gehören beide Geräte zum Equipment für eine professionelle ophthalmologische Untersuchung in der Veterinärmedizin (GELATT, 1994).

Es gibt zahlreiche Studien, die Messungen mit unterschiedlichen Tonometern mit direkten Druckmessungen aus der vorderen Augenkammer bzw. Messergebnisse der indirekten Tonometrie mit verschiedenen Geräten vergleichen (KNOLLINGER et al., 2005; GÖRIG et al., 2006; LEIVA et al., 2006). Speziell bei Messungen mit älteren TonoPen-Geräten wird der tatsächliche IOD bei Drücken über 30 mmHg unterschätzt. Laut Herstellerangaben hat sich die Messgenauigkeit in diesem IOD-Bereich beim aktuellen Model TONO-PEN AVIA® VET™ gegenüber den Vorgängergeräten deutlich verbessert. Es ist bekannt, dass die Messwerte des TONOVET® am selben Tier im physiologischen Druckbereich (10-25 mmHg) geringgradig niedriger sind als die Werte des TonoPenXL®.

Bei der vorliegenden Arbeit entscheidet man sich für das Applanationstonometer TONO-PEN AVIA[®] VET[™] zur Messdurchführung beim narkotisierten Tier. Gerade bei diesem Studienprotokoll hat dieses Gerät den Vorteil, dass eine Messung sowohl in horizontaler wie auch in vertikaler Lage möglich ist. Somit muss bei der Positionierung der Studienpatienten keine Rücksicht auf die Ausrichtung des Bulbus oculi genommen werden und keine zusätzlichen Manipulationen am Tier vorgenommen werden. Bei der TONOVET[®]-Messung hingegen ist eine horizontale Positionierung des Gerätes zwingend notwendig. Im Zuge der ophthalmologischen Eingangsuntersuchung wird auf Grund der Möglichkeit, Messungen ohne lokale Betäubung der Cornea vornehmen zu können, das Reboundtonometer TONOVET[®] verwendet. Dies hat den Vorteil, einen möglichen Einfluss eines Lokalanästhetikum auf den IOD umgehen zu können (TAYLOR et al., 2007; KIM et al., 2013).

5.1.7 Untersuchung des Kammerwinkels

Um einen zusätzlichen Einfluss durch ein Lokalanästhetikum zu verhindern, wird die gonioskopische Untersuchung in Narkose durchgeführt. Bei einer geringgradigen Rotation des Bulbus, ist bei diesem Vorgehen ein vollständiges Einsehen des Kammerwinkels, vor allem des dorsalen Abschnittes, oft nicht möglich. Dieser Umstand kann dazu führen, dass pathologische Veränderungen nicht gesehen werden. Geht man jedoch davon aus, dass sich ein dysplastisches Ligamentum pectinatum meist als zirkuläre Veränderung des Kammerwinkels darstellt, sollte diese Einschränkung keinen gravierenden Einfluss auf den weiteren Studienverlauf haben. Außerdem ist bekannt, dass Veränderungen des Kammerwinkels nicht direkt mit einer Abweichung des IOD in Zusammenhang stehen müssen (PLUMMER et al., 2013).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Geschlecht der Studientiere

GELATT & MACKAY (1998) haben in einer sehr umfangreichen Studie nachgewiesen, dass das Geschlecht beim Hund keinen signifikanten Einfluss auf den IOD hat. Bei Katzen hingegen sind die Untersuchungsergebnisse bezüglich Geschlecht und Einfluss auf den IOD unterschiedlich. KROLL et al. (2001) können in ihrer Studie zeigen, dass weibliche Katzen einen signifikant höheren IOD als männliche Tiere haben. Diesen Geschlechterunterschied können OFRI et al. (2002) in ihrer Arbeit nicht bestätigen. Beim Menschen ist bekannt, dass Frauen einen höheren IOD als Männer aufweisen (LESKE et al., 1997). Allerdings sind die Differenzen zwischen den Geschlechtern sowohl in den humanmedizinischen wie auch in den tiermedizinischen Studien in dem zu erwartenden Messfehlerbereich der einzelnen Tonometer.

In der vorliegenden Arbeit wird durch die Randomisierung eine zufällig gleiche Verteilung der männlichen und weiblichen Tiere in den Gruppen erreicht (sieben männliche und zehn weibliche Tiere). Berücksichtigt man die Verteilung von kastrierten und nicht kastrierten Hunden innerhalb der zwei Gruppen, unterscheiden sich diese nur geringfügig (Tab. 5). In der bereits erwähnten Studie von OFRI et al. (2002) wird spekuliert, dass ein Anstieg des Progesteron Spiegels möglicherweise zu einer Erhöhung des IOD führen kann. Es gibt keine Untersuchungen bezüglich des Zusammenhanges zwischen der hormonellen Situation und den IOD beim Hund. Allerdings kann eine Einflussnahme in dieser Arbeit nicht vollständig ausgeschlossen werden.

5.2.2 Alter der Studientiere

Das mittlere Alter aller untersuchten Tiere beträgt 4,7 Jahre. Der durch die Randomisierung entstandene zufällige Altersunterschied zwischen der Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe beträgt lediglich 2,5 Monate.

Auch wenn das Alter der Tiere durch Veränderungen anatomischer Strukturen des Auges den IOD möglicherweise beeinflussen kann (HAIDET et al., 1996; PAULI et al., 2006), sollte dieser geringe Unterschied in der Altersverteilung in den hier untersuchten Gruppen zu vernachlässigen sein.

5.2.3 IOD-Wachmessung

Wie in Kapitel 5.1.6 beschrieben wird in der initialen ophthalmologischen Untersuchung das TONOVET[®] verwendet. Diese Messung wird nicht für die statistische Berechnung des Einflusses der eingesetzten Medikamente auf den IOD herangezogen und dient lediglich zur Überprüfung, ob sich der Augeninnendruck im physiologischen Referenzbereich befindet. Aus diesem Grund ist die Art des eingesetzten Tonometers für die Ermittlung des IOD von untergeordneter Rolle. Der durchschnittliche intraokulare Druck aller Studientiere beträgt beim rechten Auge 14,6 mmHg und beim linken Auge 14,4 mmHg. Vergleicht man diese Werte mit den TONOVET[®]-Messergebnissen einer aktuellen Studie, beträgt der IOD-Unterschied zwischen den Arbeiten weniger als ein mmHg (VON SPIESSEN et al., 2013). Der Druckunterschied zwischen dem rechten und linken Auge bei dieser Messung überschreitet bei keinem Studienpatienten drei mmHg. IOD-Schwankungen zwischen den Augen können durchaus als Kriterium für die Augengesundheit herangezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass es bei ophthalmologisch unauffälligen Hunden zu Druckunterschieden von bis zu 7 mmHg kommen kann (WALDE, 1982).

5.2.4 TONO-PEN AVIA[®] VET[™]-Messung in Narkose (IOD0-Messung)

Bei der Diskussion von den in dieser Arbeit erhobenen IOD-Werten mit dem Applanationstonometer TONO-PEN AVIA[®] VET[™] ist zu beachten, dass die absoluten Messwerte nicht unbedingt mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar sind, da in älteren Untersuchungen Vorgängermodelle eingesetzt wurden (TonoPen, TonoPen XL, TonoPen VET). Diese wurden durch Aktualisierung der Gerätesoftware und bautechnischen Veränderungen weiterentwickelt und verbieten somit eine direkte Gegenüberstellung bzw. muss dies bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Der durchschnittliche IOD bei allen untersuchten Hunden beträgt zu diesem Messzeitpunkt bei beiden Augen 15,6 mmHg. In der Atropin-Gruppe ist der mittlere intraokulare Druck geringgradig höher (OD 16 mmHg bzw. OS 15,7 mmHg) als in der Glykopyrrolat-Gruppe (OD 15 mmHg bzw. OS 15,4). Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und dem rechten bzw. dem linken Auge zu diesem Messzeitpunkt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Wachmessung, sind die mittleren IOD-Werte der gesamten Studienpopulation in Narkose um ca. einen mmHg höher. Ein direkter Vergleich des intraokularen Druckes zwischen den beiden Messzeitpunkten erscheint jedoch aus mehreren

Gründen nicht unbedingt sinnvoll. Zum einen werden unterschiedliche Tonometer verwendet und zum anderen erfolgt die IOD0-Messungen bereits in Narkose und unter dem Einfluss von Midazolam und Propofol.

Vernachlässigt man den Bewusstseinszustand der Tiere und den Einfluss der Anästhetika zu den beiden Messzeitpunkten werden in dieser Arbeit niedrigere Messdifferenzen zwischen dem Rebound- und dem Applanationstonometer als in anderen Studien erzielt. In der Untersuchung von LEIVA et al. (2006) beträgt die Differenz zwischen den beiden Messgeräten 1,9 mmHg. Auffällig ist jedoch, dass die hier gemessenen durchschnittlichen IOD-Werte deutlich unter den Ergebnissen dieser Arbeit liegen (ICare[®]: 9,2 mmHg; TonoPen XL[®]: 11,1 mmHg). KNOLLINGER et al. (2005) zeigen beim Hund eine Messdifferenz von mehr als 2 mmHg (OD: 2,2 mmHg; OS: 2,1 mmHg) zwischen den beiden Tonometern (Reboundtonometer: 10,8 mmHg; Applanationstonometer: 12,9 mmHg). Bei beiden oben zitierten Studien liegt ein manometrisch kontrollierter IOD vor, der dem TONOVET[®] eine genauere Einschätzung des tatsächlichen intraokularen Druckes beim Hund zuspricht.

Vergleicht man den intraokularen Druck der Tiere zu diesem Messzeitpunkt (IOD0) mit Studien, welche den Einfluss von Propofol auf den IOD untersucht haben, ist zu berücksichtigen, dass auch Midazolam einen signifikanten Einfluss auf den IOD hat und diesen um bis zu 4 mmHg senken kann (ARTRU, 1991).

In mehreren Arbeiten kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Propofol zu einer Erhöhung des IOD beim Hund führt (HOFMEISTER et al., 2008; HOFMEISTER et al., 2009). Auch HOFMEISTER et al. (2006b) zeigen in einer weiteren Untersuchung, dass es nach alleiniger Injektion von Propofol (5,5 mg/kg KGW) zu einem statistisch signifikanten Anstieg des IOD kommt ($p < 0,01$). Jedoch konnte in dieser Studie bei einer Patientengruppe, in welcher Diazepam (0,25 mg/kg KGW) als Prämedikation eingesetzt wurde, kein signifikanter Anstieg des IOD nach Applikation von Propofol festgestellt werden. Der mittlere IOD betrug in dieser Patientengruppe nach Gabe von Propofol ca. 14,5 mmHg (eine genaue Angabe ist auf Grund der graphischen Darstellung nicht möglich) und liegt damit geringfügig unter den Messergebnissen dieser Arbeit. Diese IOD-Differenz kann unter anderem auf die unterschiedliche Dosierung von Propofol und dem eingesetzten Benzodiazepin in den Studien beruhen. In einer weiteren Studie, in welcher der Einfluss von Propofol und Etomidat auf den

IOD überprüft wurde, konnte ein Anstieg des Augeninnendruckes in den jeweiligen Untersuchungsgruppen durch eine Prämedikation mit Midazolam nicht verhindert werden. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Arbeiten ist, dass in der Untersuchung von GUNDERSON et al. (2013) eine wesentlich geringere Midazolam Dosierung gewählt wurde (0,15 mg/kg KGW).

Auch wenn in der hier vorliegenden Arbeit keine vergleichbaren Messungen vor und nach der Injektion von Propofol bzw. Midazolam vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass ein höherer Anstieg des IOD durch Propofol möglicherweise durch den Einsatz von Midazolam (0,5 mg/kg KGW) maskiert wird.

5.2.5 Dynamischer Verlauf des IOD

Bei der Auswertung der Messergebnisse des intraokularen Druckes zu den verschiedenen Messzeitpunkten ist sowohl in der Glykopyrrolat- wie auch in der Atropin-Gruppe ein signifikanter Abfall des IOD zu beobachten. Das Narkoseprotokoll unterscheidet sich bis zum Einsatz des Anticholinergikums nicht, was einen nahezu identischen Verlauf des IOD in beiden Gruppen zwischen dem ersten (IOD0) und dem zweiten (IOD1) Messzeitpunkt erklärt. Eine genauere Erläuterung zum IOD-Verlauf folgt in den kommenden Kapiteln.

Der ermittelte IOD-Schwankungsbereich der Hunde zu den einzelnen Messzeitpunkten bewegt sich in der Regel zwischen Druckwerten von 10 und 25 mmHg. Eine IOD-Veränderung in diesem Ausmaß entspricht einem physiologischen IOD-Bereich beim Hund und stellt keine Gefährdung der Integrität des Augapfels dar (GUM & MACKAY, 2013).

5.2.5.1 Einfluss von Methadon auf den IOD

Ein Abfall des IOD wird bei 29 von 34 Hunden beobachtet. Nur 5 Tiere zeigen keinen bzw. nur an einem Auge einen niedrigeren IOD gegenüber der Ausgangsmessung (IOD0). Die höchste Differenz zwischen den Messzeitpunkten beträgt bei zwei Hunden 12 mmHg. Des Weiteren wird neben dem Abfall des intraokularen Druckes eine Abnahme des Blutdruckes nach der Methadon Applikation beobachtet.

Eine mögliche Erklärung für den Abfall des intraokularen Druckes könnte eine durch Methadon bedingte Hypotension sein. Da beim Menschen zwischen dem Blutdruck und dem IOD eine positive Korrelation nachgewiesen wurde (KLEIN et al., 2005; NAKANO et al., 2005). In beiden Studien haben die Autoren den Zusammenhang beider Parameter über mehrere Jahre beobachtet, jedoch das Verhalten des IOD bei einer plötzlichen Blutdruckänderung nicht beschrieben. Allerdings ist bekannt, dass das Auge bei Druckschwankungen mit einem Autoregulationsmechanismus reagiert, wobei der Zeitraum für diesen Kompensationsvorgang nicht abgeschätzt werden kann (MURPHY, 1985). In der vorliegenden Arbeit werden bereits fünf Minuten nach Verabreichung eines Anticholinergikums (BD3) in beiden Gruppen wieder ähnliche Blutdruckwerte wie bei der Ausgangsmessung beobachtet. Das Niveau des intraokularen Druckes (IOD3) hat jedoch nicht annähernd das Ausgangsniveau (IODO) erreicht, sondern zeigt identische Werte wie nach der Verabreichung von Methadon (die maximale durchschnittliche Differenz zwischen IOD1 und IOD3 beträgt in der Glykopyrrolat-Gruppe am rechten Auge 0,76 mmHg).

Auf Grund der Ergebnisse in dieser Studie kann nicht davon ausgegangen werden, dass beim Hund der Abfall des IOD durch eine Veränderung des Blutdruckes in Zusammenhang steht. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse von CUNNINGHAM & BARRY (1986) bekräftigt. In ihrer Studie kommt es erst bei einem Abfall des systolischen Blutdruckes unter 90 mmHg zu einer Reduktion des choroidalen Blutvolumens. In der vorliegenden Arbeit wird zu keinem Messzeitpunkt ein durchschnittlicher Abfall des systolischen Blutdruckes unter dem beschriebenen Wert beobachtet.

Auch HOFMEISTER et al. (2006b) konnten beim Hund keine Korrelation zwischen dem Blutdruck und dem intraokularen Druck zeigen. Diese Tatsache lässt vermuten, dass Methadon eine ähnliche biochemische Reaktion am Auge auslösen könnte wie bei Untersuchungen mit Morphin gezeigt wurde (Kapitel 2.6.4) (DORTCH-CARNES & RUSSELL, 2006). Beide Vertreter der Opiode sind μ -Rezeptor-Agonisten und zeigen somit eine ähnliche Wirkung an den Bindungsstellen. Zu berücksichtigen ist, dass Morphin bei der vorher erwähnten Studie lokal am Auge beim Kaninchen angewendet wurde. In dieser Arbeit hingegen wird Methadon systemisch beim Hund appliziert. Ob dieses Analgetikum die Blut-Kammerwasser-Schranke überwinden kann, um eine Reaktion an den μ -Rezeptoren der okularen Strukturen auszulösen, ist derzeit nicht bekannt. Untersuchungen bei der Ratte

bestätigen, dass Methadon zumindest die Blut-Liquor-Schranke überwinden kann (OLDENDORF et al., 1972). Ein direkter Vergleich in Bezug auf die Permeabilität der Blut-Kammerwasser- und der Blut-Liquor-Schranke ist jedoch auf Grund der Tatsache, dass sowohl histologische wie auch physiologische Unterschiede bestehen, nicht zulässig (RIVA et al. 2011; SERLIN et al. 2015).

Beim Hund zeigen zwei Untersuchungen bezüglich des Einflusses eines systemisch verabreichten Opioids auf den IOD unterschiedliche Ergebnisse. TAMURA et al. (2002) beobachten einen signifikanten Abfall des IOD nach Einsatz von Butorphanol in Kombination von Acepromazin. Auf welches Medikament die Auswirkung auf den IOD zurückzuführen ist, kann bei diesem Protokoll nicht eruiert werden. Denn auch Acepromazin kann einen Abfall des intraokularen Druck herbeiführen (GROSS & GIULIANO, 2007). Hydromorphon in Kombination mit Acepromazin hingegen hat beim Hund keinen signifikanten Einfluss auf den IOD (STEPHAN et al., 2003).

Es gibt in der Literatur kaum Untersuchungen, die den alleinigen Einfluss auf den IOD eines einzelnen Medikamentes bestimmen, da die Tiere, wie auch in dieser Studie, meist eine praxisbewährte Kombination aus Anästhetika erhalten. Erschwerend kommt hinzu, dass unterschiedliche Dosierungen der Medikamente einen direkten Vergleich zwischen den Untersuchungen kaum zulassen.

5.2.5.2 Einfluss der Anticholinergika auf den IOD

Nach dem Abfall der Herzfrequenz ist bei allen Hunden in dieser Studie der Einsatz eines Anticholinergikums medizinisch unumgänglich. In einer Gruppe wird Glykopyrrolat (0,01 mg/kg KGW) und in der anderen Gruppe Atropin (0,02 mg/kg KGW) als Parasympatholytikum eingesetzt. Die Dosierung der oben genannten Medikamente in dieser Studie beruht auf Literaturangaben, welche in Kapitel 5.2.6.2 näher erläutert werden. In beiden Gruppen bewirken die jeweiligen Präparate keine signifikante Änderung des intraokularen Druckes zu den Messzeitpunkten.

Zu berücksichtigen ist, dass alle Probanden bei der Erhebung dieser IOD-Werte auch unter dem Einfluss einer Propofol-Dauertropfinfusion stehen. Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass auch von Methadon über den gesamten Messzeitraum eine entsprechend hohe

Wirkstoffkonzentration im Organismus vorhanden ist. Eine Untersuchung beim Hund ergab, dass die Plasmahalbwertszeit von Methadon bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg KGW und intravenöser Verabreichung knapp vier Stunden beträgt (INGVAST-LARSSON et al., 2010).

Es ist bekannt, dass Anticholinergika durch unterschiedliche Mechanismen den Kammerwasserabfluss beeinträchtigen können und dies mit einer Erhöhung des Augeninnendruckes einhergehen kann (LEMKE, 2007; KOVALCUKA et al., 2014). In den bisherigen Untersuchungen über den Einfluss der Anticholinergika wird ein Präparat lokal als Mydriatikum angewendet und nicht systemisch verabreicht. Eine Studie beim Hund kommt zu dem Ergebnis, dass Tropicamid bei 60 % der Tiere einen Anstieg von 5 mmHg oder weniger verursacht (TAYLOR et al., 2007). Tropicamid ist ein synthetischer Arzneistoff welcher nach lokaler Anwendung den Musculus sphincter pupillae entspannt und dadurch eine Weitstellung der Pupille herbeiführt. Auf Grund des schnellen Wirkungseintrittes und der kurzen Wirkdauer eignet sich Tropicamid hervorragend als Mydriatikum im Rahmen der Funduskopie (RUBIN & WOLFES, 1962). WALLIN-HÅKANSON & WALLIN-HÅKANSON (2001) stellen bei einer früheren Untersuchung nach lokaler Anwendung von Tropicamid beim Hund keine signifikante Veränderung des IOD fest.

STADTBÄUMER et al. (2006) weisen bei der Katze nach lokaler Applikation von Atropin am Auge einen signifikanten Anstieg des IOD über einen Zeitraum von 16 Stunden nach.

Beim Pferd zeigt eine Arbeit ein widersprüchliches Ergebnis. Bei der untersuchten Studienpopulation kommt es nach mehrmaliger lokaler Anwendung von Atropin zu einem statistisch signifikanten Abfall des IOD, wobei bei einem Tier ein signifikanter Anstieg festgestellt wurde. Es wird vermutet, dass die Abnahme des intraokularen Druckes beim Pferd mit einem vermehrten unkonventionellen uveoskleralen Kammerwasserabfluss in Zusammenhang steht (HERRING et al., 2000). Diese Theorie ist nicht wissenschaftlich belegt, denn es gibt beim Pferd in der Literatur keine Angaben zu welchem Anteil der Kammerwasserabfluss über den „unkonventionellen“ Weg erfolgt. Beim Hund und beim Mensch beträgt der Anteil des uveoskleralen Kammerwasserabflusses 15 % bzw. 5-40 % (GUM & MACKAY, 2013).

Ob die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit mit der Applikationsform des Anticholinergikums oder mit der Dosierung der Präparate in Zusammenhang stehen, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht wissenschaftlich belegt werden. Eine ältere Untersuchung zeigt,

dass nur ein geringer Anteil des systemisch verabreichten Atropins die Iris erreicht (BRUNSON, 1980). Dies könnte möglicherweise auch bei den Hunden in der hier vorliegenden Studie eine entscheidende Rolle spielen, da weder in der Glykopyrrolat-Gruppe noch in der Atropin-Gruppe eine Mydriasis beobachtet werden konnte. Zu berücksichtigen ist, dass ein stark ausgeprägter Parasympathikotonus während der Narkose eine mydriatische Wirkung am Auge nach lokaler Applikation von Atropin unterdrücken kann (KRASTEL et al., 1996). Glykopyrrolat kann im Vergleich zu Atropin die Blut-Hirn-Schranke beim Hund nur eingeschränkt überwinden (PROAKIS & HARRIS, 1978), ob diese Barriere auch für die Blut-Kammerwasser-Schranke besteht, wurde noch nicht untersucht.

In einer älteren humanmedizinischen Untersuchung konnte nach dem intramuskulären Einsatz von Atropin und Glykopyrrolat in einer präanästhetischen Dosierung ebenfalls keine signifikante Auswirkung auf den IOD nachgewiesen werden (COZANITIS et al., 1979). Die Autoren vermuten, dass dieses Ergebnis mit der niedrigen Anticholinergika Dosierung im Zusammenhang steht und können einen Einfluss bei höheren Dosen nicht ausschließen. Eine weitere Untersuchung beim Menschen hat gezeigt, dass es nach der Narkoseeinleitung mit vorheriger Applikation von Atropin in einer Gruppe und Glykopyrrolat in der anderen Gruppe, sowohl bei Patienten mit einem erhöhten IOD wie auch bei Probanden mit einem normalen IOD, zu einem signifikanten Abfall des IOD in beiden Gruppen kommt. Bei dieser Studie wird eine Maskierung des Einflusses der Anticholinergika auf den IOD durch die eingesetzten Anästhetika diskutiert (SALEM & AHEARN, 1984).

Auch wenn die hier eingesetzten Anticholinergika keinen signifikanten Einfluss auf den IOD haben und sich die Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe bezüglich des Augeninnendruckes nicht signifikant unterscheiden, ist auffällig, dass die durchschnittlichen IOD-Messwerte in der Atropin-Gruppe 15 Minuten nach der Applikation dieses Präparates 2 mmHg über den Werten der Glykopyrrolat-Gruppe liegen, jedoch den oberen physiologischen Referenzbereich des IOD nicht überschreiten.

5.2.6 Dynamischer Verlauf der Herz-Kreislauf-Parameter

Der Verlauf der Herz-Kreislauf-Parameter, Herzfrequenz und arterieller Blutdruck, bei den Studientieren zeigt nach der Applikation von Methadon einen statistisch signifikanten Abfall

der gemessenen Werte. Fünf Minuten nach der Gabe eines Anticholinergikums erreichen die Herzfrequenz- und Blutdruckwerte wieder annähernd das Niveau der Ausgangsmessung.

5.2.6.1 Einfluss von Methadon auf die Herz-Kreislauf-Parameter

Der Einsatz von Methadon (0,75 mg/kg KGW) führt in der vorliegenden Studie zu einem statistisch signifikanten Abfall der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes bei den untersuchten Hunden. Bereits wenige Minuten nach der Applikation des Opioids kann ein Abfall der Herzfrequenz um 43 % gemessen werden. Die Ursache für das Eintreten einer Bradykardie wird durch eine Opioid induzierte vagale Stimulation erklärt (LAMONT & MATHEWS, 2007).

Obwohl Opioide im Allgemeinen in einer klinisch relevanten Dosierung nur einen geringgradigen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck haben, kann in dieser Arbeit ein Absinken des mittleren Blutdruckes um 20,7 % beobachtet werden. Die Autoren einer Untersuchung, wo unter anderem der Einfluss von Methadon auf den arteriellen Blutdruck beim Hund aufgezeigt wird, kommen zu einem kontroversen Ergebnis (MAIANTE et al., 2009). Bei den Studientieren wird ein Anstieg des mittleren Blutdruckes um 35 % fünf Minuten nach Gabe von 1 mg/kg KGW Methadon beobachtet. Es wird vermutet, dass der Blutdruckanstieg zu einem erhöhten Gefäßwiderstand führt, was die Barorezeptoren-Aktivität steigert und es folglich zu einer Bradykardie kommt (HELLEBREKERS et al., 1989). Warum dieses Phänomen in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden kann, könnte mit dem Umstand, dass die Tiere zum Zeitpunkt der Verabreichung bereits durchschnittlich 49 Minuten (SD \pm 24) anästhesiert waren und 24,7 mg/kg (SD \pm 9,8) Propofol erhalten hatten, in Verbindung gebracht werden (STANLEY et al., 1980).

In der oben erwähnten Studie von MAIANTE et al. (2009) kann in Bezug auf die Herzfrequenz beim wachen Hund eine ähnliche Auswirkung von Methadon auf die Herzfrequenz, wie in der vorliegenden Arbeit, beobachtet werden. Bei einer Methadon Dosierung von 1 mg/kg KGW kommt es bei den Studientieren zu einem Abfall der Herzfrequenz von bis zu 46 % über den Untersuchungszeitraum hinweg. Auch beim narkotisierten Hund kann ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz nach Verabreichung von Methadon (0,5-2 mg/kg KGW) nachgewiesen werden (STANLEY et al., 1980).

5.2.6.2 Einfluss von der Anticholinergika auf die Herz-Kreislauf-Parameter

Der Einfluss von Atropin und Glykopyrrolat auf die Herzfrequenz und den arteriellen Blutdruck unterscheidet sich zwischen den Präparate in den jeweiligen Untersuchungsgruppen statistisch nicht signifikant. Beide Anticholinergika haben äquivalente hämodynamische Auswirkungen auf die untersuchten Hunde. Ein in der Veterinär- und Humanmedizin oft zitierter höherer Anstieg und ein unterschiedlicher zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (Wirkungseintritt und Wirkungsdauer) nach einer Atropin Gabe gegenüber einer Glykopyrrolat Applikation konnte nicht beobachtet werden (LEMKE, 2007; RICHARDS et al., 1989; MIRAKHUR & DUNDEE, 1983; LAVIS et al., 1980).

Zum gleichen Ergebnis kommen auch LEMKE et al. (1993) in ihrer Studie über die hämodynamischen Auswirkungen der oben erwähnten Anticholinergika beim anästhesierten Hund. Die Autoren setzen bei dieser Untersuchung allerdings eine fünf-fach bzw. 2,5-fach höhere Dosierung von Atropin bzw. Glykopyrrolat als in der vorliegenden Studie ein. Zu beachten ist, dass Xylazin, jenes Anästhetikum was in der oben genannten Studie vor dem Anticholinergikum eingesetzt wurde, sich wesentlich von Methadon bezüglich des pharmakologischen Einflusses auf die Herz-Kreislauf-Parameter unterscheidet. Es führt zunächst zu einem initialen Anstieg und erst dann zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes (KLIDE et al., 1975). Ein vergleichbares Phänomen wird bei Methadon nicht beobachtet. Auf Grund der Unterschiede im Anästhesieprotokoll beider Studien ist ein direkter Vergleich nur bedingt zulässig.

Die Dosierung der Anticholinergika in der vorliegenden Arbeit richtet sich nach den aktuellen in der Veterinärmedizin für den Hund empfohlenen Angaben (ERHARDT et al., 2011a). Die untere und obere Dosierungsgrenze beider Präparate weisen in den Fachbüchern eine hohe Spanne auf und machen es schwierig eine vergleichbare Wirkstoffmenge zu wählen. In der Literatur findet man keine Äquivalenzdosierung von Atropin und Glykopyrrolat in Bezug auf die pharmakologische Wirkung dieser Präparate. Aus diesem Grund entschied man sich für eine Atropin-Dosierung (0,02 mg/kg), die sich über mehrere Jahre als praxistauglich beim Hund in der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen bewährt hat. Die Glykopyrrolat-Dosierung beruht auf einer Studie die gezeigt hat, dass dieses Anticholinergikum nach einer Bradykardie bei 94 % der Hunde über einem Körpergewicht

von 10 kg zu einem effektiven Anstieg der Herzfrequenz führt (DYSON & JAMES-DAVIES, 1999).

5.3 Klinische Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Atropin und Glykopyrrolat in der oben beschriebenen Dosierung bedenkenlos bei ophthalmologisch unauffälligen Hunden eingesetzt werden können und keine signifikante, klinisch relevante Änderung des IOD hervorrufen. Der Methadon induzierte Abfall des IOD könnte in Zukunft eine Rolle bei der Behandlung von Glaukompatienten spielen. Eine gezielte therapeutische Anwendung dieses Medikamentes muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

Beide in dieser Studie eingesetzten Anticholinergika können den negativen Einfluss von Methadon auf die Herzfrequenz und den arteriellen Blutdruck innerhalb von wenigen Minuten kompensieren. Die Ausgangswerte der genannten Parameter werden sowohl in der Glykopyrrolat- wie auch in der Atropin-Gruppe erreicht, was für den klinischen Einsatz dieser Präparate von hoher Relevanz ist.

6 Zusammenfassung

Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere (Chirurgie)
Justus-Liebig-Universität Gießen

Die Auswirkung von Atropin bzw. Glykopyrrolat auf den intraokularen Druck bei Hunden unter Verwendung eines standardisierten Narkoseprotokolls

Christian Feichtenschlager

Einleitung

In der Veterinärmedizin sind Atropin und Glykopyrrolat Vertreter der Anticholinergika, die häufig im Rahmen der Anästhesie zur Vorbeugung und Behandlung einer Bradykardie eingesetzt werden. Gerade Präparate aus der Wirkstoffgruppe der Opiode machen auf Grund der depressiven Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System den zusätzlichen Einsatz eines Anticholinergikums oftmals unumgänglich. Im Hinblick auf die Kontrolle des intraokularen Druckes (IOD) bei ophthalmologischen Patienten ist die Kenntnis über Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente von großer Bedeutung. In der Literatur findet man nur wenige Arbeiten, in welchen die Auswirkung von Atropin bzw. Glykopyrrolat auf den intraokularen Druck beim narkotisierten Hund untersucht wird.

Material und Methoden

In dieser prospektiven randomisierten Blindstudie wurden 34 Hunde im Alter zwischen einem und acht Jahren untersucht. Alle Tiere sind in der klinischen und ophthalmologischen Untersuchung unauffällig, gehören der ASA-I oder ASA-II Gruppen an und entstammen dem Patientengut des Klinikums Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die Messungen erfolgen im Zuge der Patientenvorbereitung für einen chirurgischen Eingriff. Alle Studientiere erfahren ein Narkoseprotokoll, welches sich nur im eingesetzten Anticholinergikum unterscheidet und die Hunde in eine Glykopyrrolat- und Atropin-Gruppe zuordnet. Die Patienten erhalten zur Narkoseeinleitung eine intravenöse Applikation von Midazolam (0,5 mg/kg) und Propofol (5 mg/kg; $SD \pm 1,5$). Anschließend wird eine Propofol-Dauertropfinfusion (24 mg/kg/h) zur Narkoseerhaltung zugeführt. Als Analgetikum wird Methadon (0,75 mg/kg) und als Anticholinergikum Glykopyrrolat

(0,01 mg/kg) bzw. Atropin (0,02 mg/kg) verabreicht. Während der Messung werden die Hunde auf dem Operationstisch in eine sternale Lage verbracht und der Kopf in einer für diese Studie entwickelte Haltevorrichtung platziert. Die Messung des IOD (TONO-PEN AVIA® VET™) und der Herz-Kreislauf-Parameter (Herzfrequenz HF und arterieller Blutdruck BD) erfolgen beim anästhesierten Tier zu folgenden Zeitpunkten: vor (IOD0, HF0, BD0) und nach (IOD1, HF1, BD1) Applikation von Methadon, nach Gabe von Glykopyrrolat bzw. Atropin (IOD2, HF2, BD2), 5 (IOD3, HF3, BD3), 10 (IOD4, HF4, BD4) und 15 (IOD5, HF5, BD5) Minuten nach Gabe des Anticholinergikums.

Ergebnisse

Zu keinem Messzeitpunkt (IOD1-IOD5) kann eine signifikante Beeinflussung des IOD durch Glykopyrrolat- bzw. Atropin festgestellt werden ($p = 0,609$). Beide Vertreter der Anticholinergika zeigen in der jeweiligen Patientengruppe eine ähnliche Auswirkung auf den IOD und unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,605$). Die Methadongabe hingegen, führt zu einem hoch signifikanten Abfall des IOD ($p < 0,0001$) welcher durchschnittlich am rechten Auge 4,5 mmHg ($SD \pm 2,9$) und am linken 4,7 mmHg ($SD \pm 3,3$) beträgt.

Der Einsatz von Methadon ruft bei allen Tieren eine ausgeprägte Bradykardie hervor. Der Abfall der Herzfrequenz unmittelbar nach der Bolusgabe (HF1) beträgt 43 % gegenüber dem Ausgangswert (HF0). Zusätzlich zeigen die Hunde nach Injektion des Opioids einen hoch signifikanten Abfall des Blutdruckes ($p < 0,0001$). Der systolische Blutdruck liegt bei der BD1-Messung 14 % unter dem Wert der BD0-Messung. Bei 31 Studienpatienten (91,2 %) kommt es nach Methadongabe zu einem Atemstillstand.

Der Verlauf der Herzfrequenz in der Glykopyrrolat-Gruppe bzw. Atropin-Gruppe ist ähnlich und unterscheidet sich nur geringfügig. Nach einem initial stark ausgeprägten Anstieg der Herzfrequenz kommt es zwischen dem Messzeitpunkt HF4 und HF5 in beiden Gruppen zu einem Abfall der Frequenz (Glykopyrrolat-Gruppe: -7,2 % und Atropin-Gruppe: -7,8 %). Der Blutdruck wird durch beide Anticholinergika signifikant beeinflusst ($p < 0,0001$).

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Atropin und Glykopyrrolat in der oben beschriebenen Dosierung bedenkenlos bei ophthalmologisch unauffälligen Hunden eingesetzt

werden können und keine signifikante Änderung des IOD hervorrufen. Der Methadon induzierte Abfall des IOD könnte in Zukunft eine Rolle bei der Behandlung von Glaukompatienten spielen. Eine gezielte therapeutische Anwendung dieses Medikamentes muss jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

7 Summary

Department of Veterinary Clinical Sciences

Clinic for Small Animals, Surgery, Justus-Liebig-University Giessen

The influence of Atropine and Glycopyrrolate on the intraocular pressure in standardized conditions in anaesthetized dogs

Atropine and Glycopyrrolate are anticholinergics commonly used to manage anaesthesia related bradycardia in veterinary patients. Opioids have a depressive effect on the cardiovascular system. Hence premedication regimes require the combination of opioids with anticholinergics frequently. In consideration of ophthalmological patients knowledge of drug side effects is substantial in intraocular pressure management. Information on the effects of Atropine or Glycopyrrolate on the intraocular pressure of anaesthetized dogs is sparse in the veterinary literature to date.

Material and Methods

34 dogs were enrolled in this prospective, randomized blinded study. The study population comprised client-owned dogs presented for various surgical procedures in the Clinic for Small Animals, University of Giessen. Inclusion criteria required absence of ophthalmological abnormalities and an ASAI and ASAII score assignment after preanaesthetic examination. All measurements were obtained during patient preparation prior to surgery. Two different anticholinergics were used in the anaesthesia protocol. Dogs in group 1 received Glycopyrrolate whereas dogs in group 2 were administered Atropine as anticholinergic premedication. Other than that anaesthesia protocols were identical in both groups. Anaesthesia was induced intravenously using Midazolam (0,5 mg/kg) and Propofol (5 mg/kg; SD \pm 1,5). Steady infusion with Propofol (24 mg/kg/h) maintained the anaesthesia. Dogs in the group 1 were administered Methadone (0,75mg/kg) and Glycopyrrolate (0,01 mg/kg). Dogs in group 2 were injected Methadone (0,75 mg/kg) and Atropine (0,02 mg/kg). Patient positioning was standardized to sternal recumbency and the head was placed in a customized device during the measurement procedure. IOP (TONO-PEN AVIA[®] VET[™]) and cardiovascular parameters (heart rate HR and arterial blood pressure BP) were obtained according to the following scheme: before (IOP₀, HR₀, BP₀) and after (IOP₁, HR₁, BP₁) the

application of Methadone, after the application of Glycopyrrolate (group 1) or Atropine (group 2) (IOP2, HR2, BP2), and 5 (IOP3, HR3, BP3), 10 (IOP4, HR4, BP4) and 15 (IOP5, HR5, BP5) minutes after anticholinergic administration.

Results

The anticholinergics showed similar effects on IOP in both groups and no significant difference was noted between group 1 and group 2 ($p = 0,605$). However the influence of Methadone leads to a significant decrease in IOP ($p = < 0,0001$). Mean IOP decline on the right and left eye was $-4,5$ mmHg ($SD \pm 2,9$) and $-4,7$ mmHg ($SD \pm 3,3$) respectively.

No significant influence of time (IOP1-IOP5) on IOP was noted in neither group regardless of the anticholinergic drug used ($p = 0,609$). Moreover the use of Methadone caused a marked bradycardia in all dogs. Compared to the baseline value a mean drop of the heart rate by 43 % was observed immediately after administration of the Methadone bolus (HR1). It should also be noted that a significant decrease of systemic blood pressure ($p = 0,0001$) was recorded. After Methadone injection (BP1) a mean systolic blood pressure decrease of 14 % below baseline (BP0) was observed. In 31 dogs (91,2 %) the application of Methadone provoked apnea.

There was no significant difference in heart rate readings at any time point between the groups. The heart rate showed a remarkable increase after the administration of anticholinergics in both groups. Ten minutes (HR4) after the injection of anticholinergics a gradual decrease of the heart rate was noted up to the last measurement (group 1: $-7,2$ % and group 2: $-7,8$ %). The administration of anticholinergics also had a significant effect on the blood pressure ($p < 0,0001$).

Conclusion

The results of this study exemplify that Atropine and Glycopyrrolate can be used without any hesitation regarding the dose in dogs with normal IOP as aforementioned. The IOP lowering effect of Methadone in dogs is a potential treatment option to be considered in glaucoma patients. For this purpose further research investigating the effect of Methadone on IOP in detail is required.

8 Literaturverzeichnis

- ALMAZAN, A., TSAI, S., MILLER, P.E., LEE, S.S., VILUPURU, A.S., BURKE, J. a & ROBINSON, M.R. (2013): Iridocorneal angle measurements in mammalian species: normative data by optical coherence tomography. *Veterinary Ophthalmology*, 16, 163–6.
- ALMEIDA, D.E., REZENDE, M.L., NUNES, N. & LAUS, J.L. (2004): Evaluation of intraocular pressure in association with cardiovascular parameters in normocapnic dogs anesthetized with sevoflurane and desflurane. *Veterinary Ophthalmology*, 7, 265–9.
- ALWARD, W.L.M. (2011): A history of gonioscopy. *Optometry and Vision Science*, 88, 29–35.
- AMMER, H. & POTSCHKA, H. (2009): Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In Frey, H.-H., Löscher, W. (Hrsg). *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 3. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, S. 115–166.
- ARTRU, A.A. (1991): Intraocular pressure in anaesthetized dogs given flumazenil with and without prior administration of midazolam. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 38, 408–14.
- ASEJCZYK-WIDLICKA, M. & PIERSCIONEK, B.K. (2008): The elasticity and rigidity of the outer coats of the eye. *The British Journal of Ophthalmology*, 92, 1415–1418.
- BATISTA, C.M., LAUS, J.L., NUNES, N., PATTO DOS SANTOS, P.S. & COSTA, J.L.O. (2000): Evaluation of intraocular and partial CO₂ pressure in dogs anesthetized with propofol. *Veterinary Ophthalmology*, 3, 17–19.
- BHAN, A., BROWNING, A.C., SHAH, S., HAMILTON, R., DAVE, D. & DUA, H.S. (2002): Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 43, 1389–1392.
- BILL, A. (1975): Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiological Reviews*, 55, 383–417.
- BJERKÅS, E., EKESTEN, B. & FARSTAD, W. (2002): Pectinate ligament dysplasia and narrowing of the iridocorneal angle associated with glaucoma in the English Springer Spaniel. *Veterinary Ophthalmology*, 5, 49–54.
- BODEY, A.R., YOUNG, L.E., BARTRAM, D.H., DIAMOND, M.J. & MICHELL, A.R. (1994): A comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in anaesthetised dogs, using tail and limb cuffs. *Research in Veterinary Science*, 57, 265–269.
- BRANSON, K.R. (2007): Injectable and Alternative Anesthetic Techniques. In Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grimm, K.A. (Hrsg). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. Aufl., Blackwell Publishing, Iowa, S. 273–293.

- BROADWATER, J.J., SCHORLING, J.J. & HERRING, I.P. (2008): Effect of body position on intraocular pressure in dogs without glaucoma. *American Journal of Veterinary Research*, 69, 527–530.
- BRUNSON, D.B. (1980): Anesthesia in ophthalmic surgery. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 10, 481–95.
- CABRERA, J.V., MOZOS, P.E., SANCHEZ, J.G. & RODRIGUEZ, F.B. (1998): Changes in intraocular pressure due to cycloplegia. *The CLAO Journal : Official Publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 24, 111–4.
- CHMIELEWSKI, N.T., BROOKS, D.E., SMITH, P.J., HENDRIX, D. V, WHITTAKER, C. & GELATT, K.N. (1997): Visual outcome and ocular survival following iris prolapse in the horse: a review of 32 cases. *Equine Veterinary Journal*, 29, 31–9.
- COLLINS, B.K., GROSS, M.E., MOORE, C.P. & BRANSON, K.R. (1995): Physiologic, pharmacologic, and practical considerations for anesthesia of domestic animals with eye disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207, 220–30.
- COZANITIS, D.A., DUNDEE, J.W., TUTOR, S. & ARCHER, D.B. (1979): Atropine versus glycopyrrolate. *Journal of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 34, 236–238.
- CUNNINGHAM, A.J. & BARRY, P. (1986): Intraocular pressure -physiology and implications for anaesthetic management. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 33, 195–208.
- DAVIDSON, M.G. & NELMS, S.R. (2013): Disease of the Lens and Cataract Formatin. In Gelatt, N.G., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Hrsg). *Veterinary Ophthalmology Volume Two*. 5. Aufl., John Wiley & Sons, Iowa, S. 1199–1233.
- DEOKULE, S. & WEINREB, R.N. (2008): Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 43, 302–307.
- DIENER, M. (2009): Vegetatives Nervensystem. In Von Engelhardt, W. & Breves, G.(Hrsg). *Physiologie der Haustiere*. 3. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, S. 108–117.
- DIXON, W.J. (1993): *BMDP Statistical Software Manual*. Volume 1 and 2, University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London.
- DORTCH-CARNES, J. & RUSSELL, K. (2007): Morphine-stimulated nitric oxide release in rabbit aqueous humor. *Experimental Eye Research*, 84, 185–90.
- DORTCH-CARNES, J. & RUSSELL, K.R.M. (2006): Morphine-Induced Reduction of Intraocular Pressure and Pupil Diameter: Role of Nitric Oxide. *Pharmacology*, 77, 17–24.

- DRAGO, F., PANISSIDI, G., BELLOMIO, F., BELLE, A.D., AGUGLIA, E. & GORGONE, G. (1985): Effects of opiates and opioids on intraocular pressure of rabbits and humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 12, 107–113.
- DUNCALF, D. & WEITZNER, S.W. (1963): The influence of ventilation and hypercapnia on intraocular pressure during anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 42, 232–246.
- DYSON, D.H. & JAMES-DAVIES, R. (1999): Dose effect and benefits of glycopyrrolate in the treatment of bradycardia in anesthetized dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 40, 327–331.
- ECE, I., VATANSEV, C., KUCUKKARTALLAR, T., TEKIN, A., KARTAL, A. & OKKA, M. (2015): The increase of intra-abdominal pressure can affect intraocular pressure. *BioMed Research International*, 2015, 1–4.
- EKESTEN, B. & NARFSTROM, K. (1992): Age-related changes in intraocular pressure and iridocorneal angle in Samoyeds. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 2, 37–40.
- ERHARDT, W. & HABERSTROH, J. (2011): Anästhesietiefe und Anästhesiezeichen. In Erhardt, W., Henke, J., Haberstroh, J., Baumgartner, C., Tacke, S. (Hrsg.). *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 2. Aufl., Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 317–326.
- ERHARDT, W., HENKE, J., BAUMGARTNER, C. & KROKER, R. (2011a): Anticholinergika (Parasympatholytika, Cholinolytika). In Erhardt, W., Henke, J., Haberstroh, J., Baumgartner, C., Tacke, S. (Hrsg.). *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 2. Aufl., Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 134–140.
- ERHARDT, W., HENKE, J., TACKE, S., BAUMGARTNER, C. & KROKER, R. (2011b): Allgemeinanästhetika. In Erhardt, W., Henke, J., Haberstroh, J., Baumgartner, C., Tacke, S. (Hrsg.). *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. 2. Aufl., Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 17–110.
- FEATHERSTONE, H.J. & HEINRICH, C.L. (2013): Ophthalmic Examination and Diagnostics. In Gelatt, N.G., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Hrsg.). *Veterinary Ophthalmology Volume One*. 5. Aufl., John Wiley & Sons, Iowa, S. 533–613.
- FREY, K., SUKHANI, R., PAWLOWSKI, J., PAPPAS, A.L., MIKAT-STEVENSON, M. & SLOGOFF, S. (1999): Propofol versus propofol-ketamine sedation for retrobulbar nerve block: comparison of sedation quality, intraocular pressure changes, and recovery profiles. *Anesthesia and analgesia*, 89, 317–21.
- FRISCHMEYER, K.J., MILLER, P.E., BELLAY, Y., SMEDES, S.L. & BRUNSON, D.B. (1993): Parenteral Anticholinergics in Dogs With Normal and Elevated Intraocular Pressure. *Veterinary Surgery*, 22, 230–234.

- GABELT, B. A. T. & KAUFMANN, P. L. (2011): Production and flow of aqueous humor. In Levin, L. A., Nilsson Siv, F. E., Wu, S. M. Kaufman, P. L., Alm, A., Ver Hoeve, J. (Hrsg). Adler's Physiology of the Eye. 11. Aufl., Saunders Elsevier, London, S. 274–307.
- GELATT, K. N. (1994): Editorial: which tonometer? *Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 4, 167–169.
- GELATT, K. N., GUM, G. G. & BARRIE, K. P. (1981): Diurnal variations in intraocular pressure in normotensive and glaucomatous Beagles. *Glaucoma*, 3, 121–124.
- GELATT, K. N., GUM, G. G., MERIDETH, R. E. & BROMBERG, N. (1982): Episcleral venous pressure in normotensive and glaucomatous beagles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 23, 131–5.
- GELATT, K. N. & MACKAY, E. O. (1998): Distribution of intraocular pressure in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 1, 109–114.
- GETTES, B. C., (1961): Tropicamide, a new cycloplegic mydriatic. *Archives of Ophthalmology*, 65, 632–635.
- GHAFFARI, M. S., REZAEI, M. A., MIRANI, A. H. & KHORAMI, N. (2010): The effects of ketamine-midazolam anesthesia on intraocular pressure in clinically normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 13, 91–3.
- GIANNETTO, C., PICCIONE, G. & GIUDICE, E. (2009): Daytime profile of the intraocular pressure and tear production in normal dog. *Veterinary Ophthalmology*, 12, 302–305.
- GILGER, B. C., WHITLEY, R. D., MCLAUGHLIN, S. A., WRIGHT, J. C. & DRANE, J. W. (1991): Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 1570–2.
- GOLDMANN, H. (1951): Abflussdruck, Minutenvolumen und Widerstand der Kammerwasserströmung des Menschen. *Documents Ophthalmologica*, 5-6, 278–356.
- GÖRIG, C., COENEN, R. T. I., STADES, F. C., DJAJADININGRAT-LAANEN, S. C. & BOEVÉ, M. H. (2006): Comparison of the use of new handheld tonometers and established applanation tonometers in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 134–44.
- GRALLA, S., KRAMER, M., ONDREKA, N. (2014): Möglichkeiten und Grenzen der bildgebenden Diagnostik im Bereich des Auges. *Kleintier Medizin*, 1/14, 8–18
- GROSS, M. E. & GIULIANO, E. A. (2007): Ocular Patients. In Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., Grimm, K. A. (Hrsg). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. Aufl., John Wiley & Sons, Iowa S. 943–954.
- GUM, G. G. & MACKAY, E. O. (2013): Physiology of the Eye. In Gelatt, N. G., Gilger, B. C., Kern, T. J. (Hrsg). *Veterinary Ophthalmology Volume One*. 5. Aufl., John Wiley & Sons, Iowa, S. 171–207.

- GUNDERSON, E.G., LUKASIK, V.M., ASHTON, M.M., MERIDETH, R.E. & MADSEN, R. (2013): Effects of anesthetic induction with midazolam-propofol and midazolam-etomidate on selected ocular and cardiorespiratory variables in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 74, 629–635.
- HAIDET, G.C., WENNBERG, P.W., FINKELSTEIN, S.M. & MORGAN, D.J. (1996): Effects of aging per se on arterial stiffness: Systemic and regional compliance in beagles. *American Heart Journal*, 132, 319–327.
- HASIUK, M.M.M., FORDE, N., COOKE, A., RAMEY, K. & PANG, D.S.J. (2013): A comparison of alfaxalone and propofol on intraocular pressure in healthy dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 17, 411–416.
- HAZRA, S., DE, D., ROY, B., BOSE, A., NANDI, S. & KONAR, A. (2008): Use of ketamine, xylazine, and diazepam anesthesia with retrobulbar block for phacoemulsification in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 11, 255–9.
- HELLEBREKERS, L.J., BROM, W.E. VAN DEN & MOL, J.A. (1989): Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. *The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, 248, 329–33.
- HENDRIX, P.K. & ROBINSON, E.P. (1997): Effects of a selective and a nonselective muscarinic cholinergic antagonist on heart rate and intestinal motility in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20, 387–395.
- HERRING, I.P., PICKETT, J.P., CHAMPAGNE, E.S., TROY, G.C. & MARINI, M. (2000): Effect of topical 1% atropine sulfate on intraocular pressure in normal horses. *Veterinary Ophthalmology*, 3, 139–143.
- HOFMEISTER, E., MOSUNIC, C., TORRES, B., RALPH, A., MOORE, P. & READ, M. (2006a): Effects of diazepam, ketamine, and their combination on intraocular pressure in normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 1136–1139.
- HOFMEISTER, E.H., WILLIAMS, C.O., BRAUN, C. & MOORE, P.A. (2006b): Influence of lidocaine and diazepam on peri-induction intraocular pressures in dogs anesthetized with propofol-atracurium. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 70, 251–6.
- HOFMEISTER, E.H., WILLIAMS, C.O., BRAUN, C. & MOORE, P.A. (2008): Propofol versus thiopental: effects on peri-induction intraocular pressures in normal dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35, 275–81.
- HOFMEISTER, E.H., WEINSTEIN, W.L., BURGER, D., BRAINARD, B.M., ACCOLA, P.J. & MOORE, P.A. (2009): Effects of graded doses of propofol for anesthesia induction on cardiovascular parameters and intraocular pressures in normal dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36, 442–8.
- HOLDEN, D. (2007): Paediatric patients. In Seymour, C., Duke-Novakovski, T. (Hrsg). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2. Aufl., Blackwell Pub Professional, London, S. 296–302.

- HUNT, K., BAJEKAL, R., CALDER, I., MEACHER, R., ELIAHOO, J. & ACHESON, J.F. (2004): Changes in intraocular pressure in anesthetized prone patients. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 16, 287–90.
- HVIDBERG, A., KESSING, S. V & FERNANDES, A. (1981): Effect of changes in PCO₂ and body positions on intraocular pressure during general anaesthesia. *Acta Ophthalmologica*, 59, 465–475.
- ILKIW, J.E., PASCOE, P.J., HASKINS, S.C. & PATZ, J.D. (1992): Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 2323–7.
- INGVAST-LARSSON, C., HOLGERSSON, A., BONDESSON, U., LAGERSTEDT, A.S. & OLSSON, K. (2010): Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37, 48–56.
- ISMAIL, S., BISHAR, N., KANDIL, H., MOWAFI, H. & ATAWIA, H. (2011): Intraocular pressure and haemodynamic responses to insertion of i-gel, laryngeal mask airway or endotracheal tube. *European Journal of Anaesthesiology*, 28, 443–8.
- JORDAN, J.F. (2008): Tonometrie. In Kroll, P., Küchle, M., Küchle, H.J. (Hrsg). *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Thieme Verlag, Stuttgart, S. 201–209.
- KATO, K., SASAKI, N., MATSUNAGA, S., MOCHIZUKI, M., NISHIMURA, R. & OGAWA, H. (2006): Possible association of glaucoma with pectinate ligament dysplasia and narrowing of the iridocorneal angle in Shiba Inu dogs in Japan. *Veterinary Ophthalmology*, 9, 71–75.
- KHAN, J.A. (1991): Comparison of Oculab Tono-Pen Readings Obtained From Various Corneal and Scleral Locations. *Archives of Ophthalmology*, 109, 1444–6.
- KIM, J., KIM, N.-S., LEE, K.-C., LEE, H.-B., KIM, M.-S. & KIM, H.-S. (2013): Effect of topical anesthesia on evaluation of corneal sensitivity and intraocular pressure in rats and dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 16, 43–6.
- KINDLER, S. & SCHIESZLER, A. (2009): The influence of head and body position on the intraocular pressure of the feline eye. *Proceedings of Meeting of the European College of Veterinary Ophthalmologists, European Society of Veterinary Ophthalmology, Versailles, France 14–18 May 2008*. *Veterinary Ophthalmology*, 12, 61–70.
- KLEIN, B.E.K., KLEIN, R. & KNUDTSON, M.D. (2005): Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *The British Journal of Ophthalmology*, 89, 284–287.
- KLEIN, H.E., KROHNE, S.G., MOORE, G.E., MOHAMED, A.S. & STILES, J. (2011): Effect of eyelid manipulation and manual jugular compression on intraocular pressure measurement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238, 1292–5.

- KLIDE, A.M., CALDERWOOD, H.W. & SOMA, L.R. (1975): Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 36, 931–5.
- KNOLLINGER, A.M., CROIX, N.C. LA, BARRETT, P.M. & MILLER, P.E. (2005): Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227, 244–8.
- KOMÁROMY, A.M., GARG, C.D., YING, G.-S. & LIU, C. (2006): Effect of head position on intraocular pressure in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 1232–5.
- KONTIOLA, a I. (2000): A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 78, 142–145.
- KOVALCUKA, L., BIRGELE, E., BANDERE, D. & WILLIAMS, D.L. (2014): Comparison of the effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in the normal canine eye. *Veterinary Ophthalmology*, 18, 43–49.
- KRASTEL, H., ALEXANDRIDIS, E. & RATING, D. (1996): Sleep modifies anticholinergic mydriasis. *Der Ophthalmologe*, 93, 476–8.
- KROLL, M.M., MILLER, P.E. & RODAN, I. (2001): Intraocular pressure measurements obtained as part of a comprehensive geriatric health examination from cats seven years of age or older. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219, 1406–1410.
- LAMONT, L.A. & MATHEWS, K.A. (2007): Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grimm, K.A. (Hrsg). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. Aufl., Blackwell Publishing, Iowa, S. 241–271.
- LAVERY, W.J. & KIEL, J.W. (2013): Effects of head down tilt on episcleral venous pressure in a rabbit model. *Experimental Eye Research*, 111, 88–94.
- LAVIS, D.M., LUNN, J.N. & ROSEN, M. (1980): Glycopyrrolate in Children. A comparison between the effect of glycopyrrolate and atropine administered before induction of anaesthesia. *Anaesthesia*, 35, 1068–1071.
- LEIVA, M., NARANJO, C. & PEÑA, M.T. (2006): Comparison of the rebound tonometer (ICare) to the applanation tonometer (Tonopen XL) in normotensive dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 9, 17–21.
- LEMKE, K.A. (2001): Electrocardiographic and cardiopulmonary effects of intramuscular administration of glycopyrrolate and romifidine in conscious beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 28, 75–86.
- LEMKE, K.A. (2007): Anticholinergics and Sedatives. In Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C., Grimm, K.A. (Hrsg). *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. Aufl., Blackwell Publishing, Iowa, S. 203–239.

- LEMKE, K.A., TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., BENSON, G.J. & OLSON, W.A. (1993): Hemodynamic Effects of Atropine and Glycopyrrolate in Isoflurane-Xylazine-Anesthetized Dogs. *Veterinary Surgery*, 22, 163–169.
- LESKE, M.C., CONNELL, A.M., WU, S.Y., HYMAN, L. & SCHACHAT, A.P. (1997): Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, 115, 1051–1057.
- LÖSCHER, W. (2009): Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems. In Frey, H.-H., Löscher, W. (Hrsg). *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*. 3. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, S. 42–96.
- MACKAY, R.S. & MARG, E. (1959): Fast, automatic, electronic tonometers based on an exact theory. *Acta Ophthalmologica*, 37, 495–507.
- MAGGIO, F., DEFRANCESCO, T.C., ATKINS, C.E., PIZZIRANI, S., GILGER, B.C. & DAVIDSON, M.G. (2000): Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217, 695–702.
- MAIANTE, A.A., TEIXEIRA NETO, F.J., BEIER, S.L., CORRENTE, J.E. & PEDROSO, C.E.B.P. (2009): Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32, 317–28.
- MARTÍN-SUÁREZ, E., MOLLEDA, C., TARDÓN, R., GALÁN, A., GALLARDO, J. & MOLLEDA, J. (2014): Diurnal variations of central corneal thickness and intraocular pressure in dogs from 8:00 am to 8:00 pm. *The Canadian Veterinary Journal*, 55, 361–5.
- MCINTOSH, J. (2013): Die Auswirkungen Ketamin-basierter Narkoseprotokolle auf den intraokularen Druck bei der Katze – eine prospektive randomisierte Blindstudie. Inaugural-Dissertation Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig.
- MILLER, D. (1967): Pressure of the lid on the eye. *Archives of Ophthalmology*, 78, 328–30.
- MILLER, P.E. (2012a): Structure and function of the eye. In Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R. (Hrsg). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 5. Aufl., Saunders, Philadelphia, S. 1–13.
- MILLER, P.E. (2012b): The Glaucomas. In Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R. (Hrsg). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 5. Aufl., Saunders, Philadelphia. S. 247–271.
- MILLER, P.E. (2012c): Uvea. In Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R (Hrsg). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 5. Aufl., Saunders, Philadelphia. S. 220–246.
- MILLER, P.E. & PICKETT, J.P. (1992): Comparison of the human and canine Schiøtz tonometry conversion tables in clinically normal cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201, 7, 1017–1020.

- MILLER, P.E., PICKETT, J.P. & MAJORS, L.J. (1991): Clinical comparison of the Mackay-Marg and Tono-Pen applanation tonometers in the dog. *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1, 171–176.
- MILLICHAMP, N.J., DZIEZYC, J. & OLSEN, J.W. (1991): Effect of flurbiprofen on facility of aqueous outflow in the eyes of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 1448–51.
- MIRAKHUR, R.K. & DUNDEE, J.W. (1983): Glycopyrrolate: pharmacology and clinical use. *Anaesthesia*, 38, 1195–1204.
- MONTEIRO, E.R., JUNIOR, A.R., ASSIS, H.M.Q., CAMPAGNOL, D. & QUITZAN, J.G. (2009): Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36, 25–33.
- MUGHANNAM, A.J., COOK, C.S. & FRITZ, C.L. (2004): Change in intraocular pressure during maturation in Labrador Retriever dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 7, 87–9.
- MURPHY, D.F. (1985): Anesthesia and intraocular pressure. *Anesthesia and Analgesia*, 64, 520–530.
- NAGATA, N., YUKI, M. & HASEGAWA, T. (2011): In Vitro and In Vivo Comparison of Applanation Tonometry and Rebound Tonometry in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73, 1585–1589.
- NAKANO, T., TATEMICHU, M., MIURA, Y., SUGITA, M. & KITAHARA, K. (2005): Long-term physiologic changes of intraocular pressure: A 10-year longitudinal analysis in young and middle-aged Japanese men. *Ophthalmology*, 112, 609–616.
- NEUMANN, W., MITTERER, T. & WALDE, I. (1989): Tonopen - Ein neues Tonometer für die Veterinärphthalmologie. *Praktischer Tierarzt*, 70, 5–11.
- NICKEL, R., SCHUMMER, A. & SEIFERLE, E. (2003): Sehorgan, Organum visus. In NICKEL, R., SCHUMMER, A. & SEIFERLE, E. (Hrsg) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band IV: Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen*. 4. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart, S. 405–455.
- NOMURA, H., SHIMOKATA, H., ANDO, F., MIYAKE, Y. & KUZUYA, F. (1999): Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: a cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology*, 106, 2016–2022.
- OFRI, R., SHUB, N., GALIN, Z., SHEMESH, M. & SHORE, L.S. (2002): Effect of reproductive status on intraocular pressure in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 159–62.
- OLDENDORF, W.H., HYMAN, S., BRAUN, L. & OLDENDORF, S.Z. (1972): Blood-Brain Barrier: Penetration of Morphine, Codeine, Heroin, and Methadone after Carotid Injection. *Science*, 178, 984–986.

- PARK, Y.W., JEONG, M.B., KIM, T.H., AHN, J.S., AHN, J.T., PARK, S.A., KIM, S.E. & SEO, K. (2011): Effect of central corneal thickness on intraocular pressure with the rebound tonometer and the applanation tonometer in normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 14, 169–73.
- PAULI, A.M., BENTLEY, E., DIEHL, K. a & MILLER, P.E. (2006): Effects of the application of neck pressure by a collar or harness on intraocular pressure in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 207–11.
- PLUMMER, C.E., REGNIER, A. & GELATT, K.N. (2013): The Canine Glaucomas. In Gelatt, N.G., Gilger, B.C., Kern, T.J. (Hrsg). *Veterinary Ophthalmology Volume Two*. 5. Aufl., John Wiley & Sons, Iowa, S. 1050–1145.
- RICHARDS, D.L., CLUTTON, R.E. & BOYD, C (1989): Electrocardiographic findings following intravenous glycopyrrolate to sedated dogs: a comparison with atropine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 16, 46-50.
- RIVA, C.E., ALM, A. & POURNARAS C.J. (2011): Ocular Circulation. In Levin, L. A., Nilsson Siv, F. E., Wu, S. M. Kaufman, P. L., Alm, A., Ver Hoeve, J. (Hrsg). *Adler's Physiology of the Eye*. 11. Aufl., Saunders Elsevier, London, S. 274–307.
- PROAKIS, A.G. & HARRIS, G.B. (1978): Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dogs. *Anesthesiology*, 48, 339–44.
- RUBIN, L.F., & WOLFES, R.L. (1962): Mydriatics for canine ophthalmoscopy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 140, 137–141.
- RUFFATO, M., NOVELLO, L. & CLARK, L. (2015): What is the definition of intraoperative hypotension in dogs? Results from a survey of diplomates of the ACVAA and ECVAA. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 42, 55–64.
- RUMBERGER, E. (2008): Physiologische und Messtechnische Prinzipien der Augendruckmessung: Allgemeine Grundlagen der Messtechnik. In Dräger, J., Rumberger, E. (Hrsg). *Tonometrie*. Rethra Verlag, Neubrandenburg, S. 8–15.
- RUOKONEN, P. (2008): Realisierung erprobter Tonometerkonzepte. In Dräger, J., Rumberger, E. (Hrsg). *Tonometrie*. Rethra Verlag, Neubrandenburg, S. 49–72.
- SALEM, M.G. & AHEARN, R.S. (1984): The effects of atropine and glycopyrrolate on intraocular pressure in anesthetised elderly patients. *Anaesthesia*, 39, 809–812.
- SAMUELSON, D.A. (2013): Ophthalmic Anatomy. In Gelatt N.G., Gilger B.C., Kern T.J. (Hrsg). *Veterinary Ophthalmology Volume One*. 5. Aufl., John Wiley & Sons, Iowa, S. 39–170.
- SAMUELSON, D.A., GUM, G.G., GELATT, K.N. & BARRIER, K.P. (1985): Aqueous outflow in the beagle: unconventional outflow, using different-sized microspheres. *American Journal of Veterinary Research*, 46, 242–8.

- SERELIN, Y., SHELER, I., KNYAZER, B. & FRIEDMAN, A. (2015): Anatomy and physiology of the blood-brain barrier. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 38, 242–6.
- SHORT, C.E. & BUFALARI, A. (1999): Propofol anesthesia. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 29, 747–78.
- SIMOENS, P. & BUDRAS, K.-D. (2004): Sinnesorgane. In Budras, K., Fricke, W., Richter, R. (Hrsg). *Atlas der Anatomie des Hundes: Lehrbuch für Tierärzte und Studierende*. 7. Aufl., Schlütersche Verlagsgesellschaft GmbH & Co, Hannover, S. 118–122.
- SPIESS, B.M. (1995): Tonographie beim Hund: Methodik und Normalwerte. *Wiener tierärztliche Monatsschrift*, 82, 245–250.
- SPIESSEN, L. VON, KARCK, J., ROHN, K. & MEYER-LINDENBERG, A. (2013): Evaluierung des Tonovet[®]-Reboundtonometers in der klinischen Anwendung bei Hund und Katze Auswertung unter Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen im Handling des Geräts. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere*, 41, 213–220.
- STADTBÄUMER, K., FROMMLET, F. & NELL, B. (2006): Effects of mydriatics on intraocular pressure and pupil size in the normal feline eye. *Veterinary Ophthalmology*, 9, 233–237.
- STANLEY, T.H., LIU, W.S., WEBSTER, L.R. & JOHANSEN, R.K. (1980): Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 27, 52–7.
- STEPHAN, D.D., VESTRE, W.A., STILES, J. & KROHNE, S. (2003): Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphone hydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 6, 73–6.
- TACKE, S. (2014): Schmerztherapie beim Kleintier – Gibt es etwas Neues? *Kleintier Konkret*, 16, 9–14.
- TACKE, S., GOLLWITZER, A. & GRAMMEL, L. (2014): Analgetika. *Der Praktische Tierarzt*, 95, (Suppl. 6) 11–23.
- TAMURA, E.Y., BARROS, P.S. de M., CORTOPASSI, S.R.G., AMBRÓSIO, A.M. & FANTONI, D.T. (2002): Effects of two preanesthetic regimens for ophthalmic surgery on intraocular pressure and cardiovascular measurements in dogs. *Veterinary Therapeutics : Research in applied Veterinary Medicine*, 3, 81–7.
- TAYLOR, N.R., ZELE, A.J., VINGRYS, A.J. & STANLEY, R.G. (2007): Variation in intraocular pressure following application of tropicamide in three different dog breeds. *Veterinary Ophthalmology*, 10, 8–11.
- VESTRE, W.A., BRIGHTMAN, A.H., HELPER, L.C. & LOWERY, J.C. (1979): Decreased tear production associated with general anesthesia in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174, 1006–7.

- WALDE, I. (1982): Glaukom beim Hund. *Kleintierpraxis*, 27, 343–354.
- WALDE, I. & SCHÄFFER, E.H. (2008): Grundlagen. In Walde, I., Nell, B., Schäfer, E.H., Köstlin, R.G. (Hrsg). *Augenheilkunde: Lehrbuch und Atlas Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen*. Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 3–84.
- WALLIN-HÅKANSON, N. & WALLIN-HÅKANSON, B. (2001): The effects of topical tropicamide and systemic medetomidine, followed by atipamezole reversal, on pupil size and intraocular pressure in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 4, 3–6.
- WEIGT, H.U., SPRAUL, C.W. & WEISS, M. (2003): Was gibt es Neues in der Ophthalmoanästhesie? *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 220, 809–21.
- WEITZMAN, E.D., HENKIND, P., LEITMAN, M. & HELLMAN, L. (1975): Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 59, 566–572.
- WHITACRE, M.M. & STEIN, R. (1993): Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Survey of Ophthalmology*, 38, 1–30.
- WIEGAND, W., SCHROEDER, B. & HAGER, A. (2005): Grundlagen der Applanationstonometrie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 222, 552–557.

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schematische Darstellung des Auges	4
Abb. 2	Schematische Darstellung des vorderen Bulbusabschnittes	5
Abb. 3	Funktionsprinzip der Applanationstonometrie	14
Abb. 4	TONO-PEN AVIA [®] VET [™]	15
Abb. 5	Messprinzip der Reboundtonometrie	16
Abb. 6	Spaltlampenuntersuchung beim Hund	17
Abb. 7	Kammerwinkel eines Hundes	18
Abb. 8	Lagerung des Kopfes in einer Haltevorrichtung	30
Abb. 9	Monitoranzeige SurgiVet [®]	32
Abb. 10	Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Messungen	33
Abb. 11	Durchführung der IOD-Messung mittels TONO-PEN AVIA [®] VET [™]	34
Abb. 12	Übersicht über die Geschlechterverteilung	37
Abb. 13	Übersicht über die ASA-Risikoklassifikation Verteilung in den Gruppen	39
Abb. 14	Ergebnisse der Wachmessungen im Gruppenvergleich (OD und OS)	40
Abb. 15	Ergebnisse der Ausgangsmessung im Gruppenvergleich (OD und OS)	41
Abb. 16	Verlauf der IOD-Werte in den Gruppen (OD und OS)	42
Abb. 17	Verlauf der Herzfrequenz über den Messzeitraum in den Gruppen	47
Abb. 18	Verlauf des systolischen Blutdruckes über den Messzeitraum in den Gruppen	48
Abb. 19	Verlauf des diastolischen Blutdruckes über den Messzeitraum in den Gruppen	49
Abb. 20	Verlauf des mittleren Blutdruckes über den Messzeitraum in den Gruppen	50

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Physiologische IOD-Messwerte	8
Tab. 2	Dargestellt ist die Wirkung von Atropin an den verschiedenen Muskarin-Rezeptoren	20
Tab. 3	Narkoseprotokoll und Medikamentendosierung	29
Tab. 4	Aufzeichnungsprotokoll	35
Tab. 5	Geschlechterverteilung in den Versuchsgruppen	38
Tab. 6	Altersstruktur in den Versuchsgruppen	38
Tab. 7	Veränderung des IOD nach Applikation von Methadon	43
Tab. 8	Einfluss der eingesetzten Anticholinergika	44
Tab. 9	Veränderungen (Differenzen) des IOD zur Ausgangsmessung (IOD1)	45
Tab. 10	Methadon bedingter Einfluss auf den Blutdruck	51
Tab. 11	Einfluss von Glykopyrrolat bzw. Atropin auf die Herzfrequenz	52
Tab. 12	Einfluss von Glykopyrrolat auf den arteriellen Blutdruck	53
Tab. 13	Einfluss von Atropin auf den arteriellen Blutdruck	54
Tab. 14	Übersichtstabelle	95

11 Anhang

Studienprotokoll

Datum: _____

Patientendaten:

Gewicht: _____ kg

Labor präOP: Hämatologie Blutchemie Blutgasanalyse

Operation: _____

Bestehende Medikation: _____

Besonderheiten: _____

Präanästhetische allgemeine Untersuchung:

Körperinnentemperatur: _____ °C

Schleimhäute: Qualität _____ Farbe _____ KFZ _____ sec.

Auskultation Herz und Frequenz _____ /min

Auskultation Lunge und Frequenz _____ /min

Konstitution _____

Allgemeinbefinden _____

Klassifizierung nach ASA: ASA-I ASA-II

Präanästhetische ophthalmologische Untersuchung:

	OD	OS
Schirmer-Tränen-Test	mm	mm
Augenumgebung	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Pupillenweite	<input type="checkbox"/> max <input type="checkbox"/> m.weit <input type="checkbox"/> m.eng <input type="checkbox"/> max	<input type="checkbox"/> max <input type="checkbox"/> m.weit <input type="checkbox"/> m.eng <input type="checkbox"/> max
Pupillarreflex	<input type="checkbox"/> direkt obB <input type="checkbox"/> konsensuell obB	<input type="checkbox"/> direkt obB <input type="checkbox"/> konsensuell obB
Blendreflex	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Lidschlussreflex	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Position des Bulbus	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Lider und Lidstellung	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Konjunktiva	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Tränenpunkte	<input type="checkbox"/> oben und unten vorhanden	<input type="checkbox"/> oben und unten vorhanden
Augeninnendruck	mmHg	mmHg
Hornhaut	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> intakt
Vorderkammer	<input type="checkbox"/> klar	<input type="checkbox"/> klar
Iris	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Linse	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Glaskörper	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Gonioskopie	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB
Fundus	<input type="checkbox"/> obB	<input type="checkbox"/> obB

Besonderheiten Untersuchung:

Anamnestische Besonderheiten:

Narkoseprotokoll:

Prämedikation/ Einleitung

	mg/kg	ml	Uhrzeit
Midazolam (5mg/ml)	0,5		
Propofol Bolus (10mg/ml)	4		
weitere Propofol Boli			

Analgesie und Antibiose

	mg/kg	ml	Uhrzeit
Ampicillin i.v.	50		
Amoxicillin/Clavulansäure s.c.	8,8		
Methadon i.v.	0,75		
Metamizol i.v.	50		
Carprofen i.v.	4,4		
Meloxicam i.v.	0,2		

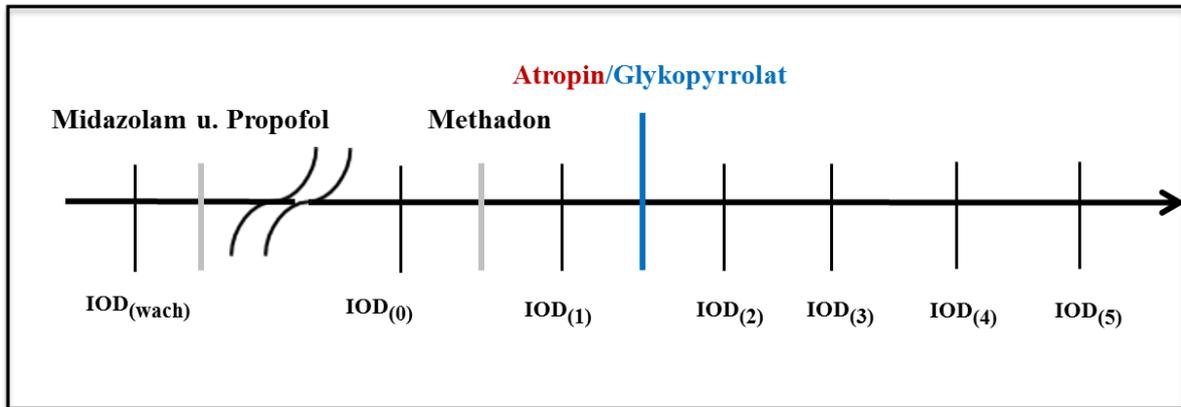
Erhaltung

	mg/kg/h	ml/h	Uhrzeit von- bis
Propofol Perfusor	24		

Anticholinergikum

	mg/kg	Uhrzeit
Atropin/Glykopyrrolat	0,02/0,01	

Messungen:



	IOD rechts ()	IOD links ()	HF	P _{sys}	P _{dia}	P _{mean}	Uhrzeit
IOD ₍₀₎							
IOD ₍₁₎							
IOD ₍₂₎							
IOD ₍₃₎							
IOD ₍₄₎							
IOD ₍₅₎							

HF_{min}: _____

Apnoe nach Comfortangabe: ja nein

Wenn ja: manuelle Beatmung maschinelle Beatmung

Fluoreszin Test nach Messung: obB auffällig

Tab. 14: Übersichtstabelle

In dieser Tabelle werden die mittleren Ergebnisse (\pm SD) zu jedem Messzeitpunkt dargestellt.

Variable	Anticholinergikum	Ausgangswert	T(1)	T(2)	T(5min)	T(10min)	T(15min)
IODre (mmHg)	Glykopyrrolat	15 \pm 6	11 \pm 5	11 \pm 5	10 \pm 4	10 \pm 4	10 \pm 4
	Atropin	16 \pm 4	11 \pm 3	11 \pm 3	11 \pm 3	11 \pm 3	12 \pm 4
IODli (mmHg)	Glykopyrrolat	15 \pm 6	11 \pm 5	11 \pm 5	10 \pm 4	10 \pm 4	10 \pm 4
	Atropin	16 \pm 4	11 \pm 3	11 \pm 2	11 \pm 3	11 \pm 3	12 \pm 3
HF (Schläge/min)	Glykopyrrolat	126 \pm 21	71 \pm 21	89 \pm 35	121 \pm 33	122 \pm 29	115 \pm 24
	Atropin	116 \pm 23	67 \pm 14	83 \pm 17	118 \pm 31	121 \pm 25	113 \pm 19
BD_{sys} (mmHg)	Glykopyrrolat	123 \pm 38	103 \pm 29	108 \pm 23	112 \pm 24	110 \pm 20	114 \pm 19
	Atropin	115 \pm 24	99 \pm 12	110 \pm 10	114 \pm 22	115 \pm 20	119 \pm 28
BD_{dia} (mmHg)	Glykopyrrolat	78 \pm 23	58 \pm 14	63 \pm 13	72 \pm 16	70 \pm 15	73 \pm 13
	Atropin	74 \pm 19	58 \pm 7	67 \pm 9	76 \pm 20	77 \pm 17	79 \pm 21
BD_{mean} (mmHg)	Glykopyrrolat	94 \pm 27	73 \pm 16	78 \pm 16	85 \pm 17	83 \pm 15	85 \pm 14
	Atropin	87 \pm 17	71 \pm 8	81 \pm 9	89 \pm 19	90 \pm 18	93 \pm 20

Tabelle: Mittelwerte \pm Standardabweichung für den Augeninnendruck (IOD rechts und IOD links) und die Kardiovaskulären Parameter (HF= Herzfrequenz, BD_{sys}= systolischer arterieller Blutdruck, BD_{dia}= diastolischer arterieller Blutdruck und BD_{mean}= mittlerer arterieller Blutdruck) vor Injektion von Methadon (Ausgangswert), nach Injektion von Methadon (T1), nach Injektion eines Anticholinergikums (T2), 5 Minuten (T5min), 10 Minuten (T10min) und 15 Minuten (T15min) nach Injektion eines Anticholinergikums.

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Sabine Tacke für die Zurverfügungstellung des Themas, für die diversen Anregungen zu dieser Arbeit und für die schnellen Korrekturen bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer für die Möglichkeit der Durchführung dieser Untersuchung an der Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Für die Unterstützung bei der Durchführung der ophthalmologischen Untersuchungen möchte ich mich bei Frau Dr. Sylke Gralla, Leiterin der ophthalmologischen Abteilung, bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Kleintierchirurgie für das Entgegenkommen und die Hilfeleistung bei der Durchführung der Messungen bedanken. Besonderer Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen aus der Abteilung für Anästhesie.

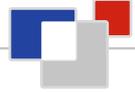
Für die Betreuung bei der statistischen Auswertung und Berechnung meiner Daten, sowie die ausführlichen Besprechungen der Ergebnisse, möchte ich mich bei Herrn Dr. Klaus Failing und Frau Marion Sparenberg vom Institut AG Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

Für ein stets offenes Ohr und für die abwechslungsreiche Gestaltung meiner Freizeit möchte ich mich speziell bei meinen engsten Freunden bedanken. Es ist nicht selbstverständlich, dass solche Freundschaften über diesen langen Zeitraum und der bestehenden Distanz in dieser Form aufrechterhalten bleiben.

Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern, meinen beiden Schwestern, meinen Großeltern und meiner/m leider bereits verstorbenen Tante und Onkel. Ohne ihrer uneingeschränkten Unterstützung in jeglicher Hinsicht in der Verfolgung meiner Lebensziele hätte ich weder das Studium Veterinärmedizin noch das Anfertigen dieser Arbeit bewältigen können.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Vivian von Herzen bedanken. Sie hat mich durch die fordernde Zeit während der Verfassung dieser Arbeit begleitet und mir den Rücken freigehalten.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6363-4



9 783835 196363 4