



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Fluiddynamik des Kammerwassers beim chronischen einfachen Glaukom

Niederer, P ; Fankhauser, F ; Kwasniewska, S

Abstract: Zusammenfassung: Die Wechselwirkung zwischen Kräften, Verteilung und Absorption des Kammerwassers im subkonjunktivalen Gewebe wird anhand eines kürzlich publizierten theoretischen Modells untersucht, das die Produktion von Flüssigkeit im Auge und deren Eliminierung durch das Trabekelwerk, das uveosklerale Gewebe und einen Shunt beschreibt. Zielgröße dabei ist der intraokulare Druck. Die Mechanismen von neu geschaffenen Abflusswegen werden mithilfe der Theorie der porösen Medien dargestellt, die sich auf ein Sickerkissen beziehen, das unter dem subkonjunktivalen Gewebe liegt. Die rechnerische Analyse basiert auf der Geometrie und den Parametern, die das Zu- und Abflusssystem charakterisieren. Diese sind durch die Produktion von Kammerwasser, den chirurgisch angelegten Abflusskanal, sodann durch die Resorption in den episkleralen Gefäßen und durch die hydraulischen Eigenschaften des subkonjunktivalen Gewebes und des Sickerkissens sowie durch dessen Geometrie gegeben. Anhand parametrischer Untersuchungen können klinische Befunde physikalisch begründet werden

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00347-011-2478-7>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156747>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Niederer, P; Fankhauser, F; Kwasniewska, S (2012). Fluiddynamik des Kammerwassers beim chronischen einfachen Glaukom. *Der Ophthalmologe*, 109(1):30-36.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00347-011-2478-7>

Fluidodynamik des Kammerwassers beim chronischen einfachen Glaukom

Mechanismen der Drucknormalisierung durch ein künstliches Abflusssystem

Antiglaukomatöse Implantate, d. h. Röhren zur Verbesserung der Flüssigkeitsdrainage im Auge (hier als „Shunt“ bezeichnet, **Abb. 1**) werden seit den frühen 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts bei der chirurgischen Behandlung des Glaukoms, insbesondere bei dem therapieresistenten Glaukom, eingesetzt. Über gute Ergebnisse wurde namentlich beim chronischen neovaskulären Glaukom, beim Glaukom bei Aphakie, beim Glaukom nach Epithelinvasion der Vorderkammer, beim Glaukom bei perforierender Keratoplastik sowie beim entwicklungsbedingten Glaukom berichtet.

Ein grundsätzliches Problem, das die konventionellen fistulierenden Glaukomoperationen belastet, betrifft die Konjunktivalfibrose, die einen chirurgisch angelegten Abflusskanal zunehmend behindert. Von Bedeutung ist jedoch, dass diese Komplikation auch beim Einsatz eines Implantates wirksam werden kann. Die in den folgenden Abschnitten angestellten strömungsmechanischen Betrachtungen, ausgehend von den Modellierungen von Gardiner et al. [1], gelten deshalb in weitgehend gleicher Weise ebenso bei der shuntgestützten fistulierenden Operation wie bei der konventionellen fistulierenden Operation, wo kein Shunt verwendet wird.

Gardiner et al. entwickelten ein theoretisches Modell, anhand dessen sich die Druck- und Strömungsverhältnisse des Kammerwassers beim Glaukom und insbesondere nach einem chirurgischen

Eingriff zur Verbesserung dessen Abflusses analysieren ließen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass sich im subkonjunktivalen Gewebe aufgrund des künstlich geschaffenen Abflusskanals ein Sickerkissen bildet, von wo aus die Flüssigkeit im Kapillarnetz der Subkonjunktiva resorbiert wird. Wichtigste Zielgröße schließlich ist der intraokulare Druck, da dieser Druck von zentraler klinischer Bedeutung ist. Das Modell gestattet es, die Verhältnisse im gesunden Auge mit denjenigen bei Erkrankung und therapeutischem Ansatz (künstlicher Abflusskanal) anhand von Parametervariationen zu vergleichen.

Die rasch zunehmende Leistungsfähigkeit von informationsverarbeitenden Einrichtungen bezüglich Hard- und Software, insbesondere auch von Kleinrechnern, gestattet es, theoretische Modelle auf physikalisch-mathematischer Basis zu formulieren, die der enormen Komplexität biologischer Gegebenheiten immer näher kommen. Dass solche Ansätze auch im Hinblick auf die Analyse von klinischen Verfahren von Nutzen sein können, soll im Folgenden beispielhaft dargestellt werden. Limitierend ist dabei der Umstand, dass quantitative Angaben bezüglich Parameter im physiologischen und insbesondere pathologischen Bereich, welche die diesbezüglichen Prozesse charakterisieren, nur beschränkt vorhanden und schwer zu erheben sind.

Modellierung

Die zu berechnende Zielgröße bei der Modellierung ist, wie oben erwähnt, der intraokulare Druck (IOP), wofür die Flüssigkeitsbilanz in der Vorderkammer hauptsächlich bestimmend ist. Das für diese Bilanz relevante Gebiet ist in **Abb. 1** schematisch gezeigt. Dieser Bereich wird für die Modellierung in 2 Teilgebiete unterteilt,

1. das Flüssigkeitsvolumen in der Vorderkammer sowie deren Zu- und Abflüsse,
2. das subkonjunktivale Gewebe.

In den beiden folgenden, der Aufteilung entsprechenden Abschnitten werden die dem Modell von Gardiner et al. zugrunde liegenden Gleichungen und Modellannahmen kurz dargestellt.

Produktion und Abfluss des Kammerwassers im Kammervolumen

In einem ersten Schritt wird der Flüssigkeitswechsel in der Vorderkammer (Flüssigkeitsvolumen V) durch eine Kontinuitätsgleichung erfasst, da bei den vorherrschenden Drucken Inkompressibilität des Kammerwassers angenommen werden kann:

$$\frac{dV}{dt} = F_{in} - F_{out} - F_{drain} \quad (1)$$

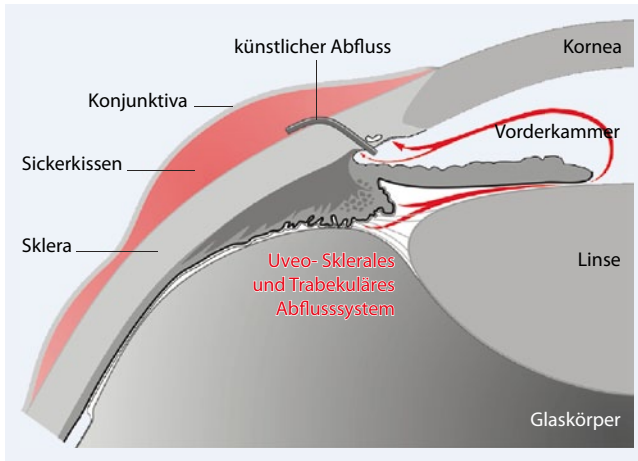


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des vorderen Segments eines menschlichen Auges mit Shunt, Sickerkissen und Abflussrouten zum Zweck von Computerrechnungen. Anstelle des trabekulären Abflusssystems via Schlemm-Kanal wurde ein Shunt eingesetzt. Die Dimensionen des Sickerkissens sowie des umgebenden subkonjunktivalen Gewebes sind im Text angegeben. Im Fall einer evtl. Vernarbung wird angenommen, dass diese das Sickerkissen umfasst

Dabei bezeichnet F_{in} die Flüssigkeitsproduktion pro Zeiteinheit im Ziliarkörper, F_{out} den Ausfluss durch das trabekuläre Maschenwerk sowie den uveoskleralen Weg und F_{drain} den künstlichen, chirurgisch geschaffenen Abfluss (Shunt, **Abb. 1**).

Die Produktionsrate F_{in} des Kammerwassers beträgt normalerweise $2,5 \mu\text{l min}^{-1}$; sie variiert typischerweise zwischen $1,5$ und $3 \mu\text{l min}^{-1}$ [2] und hängt vom Augendruck (IOP) sowie von allfälligen Medikationen ab. Das pro Zeiteinheit abfließende Volumen F_{out} folgt sodann dem Gesetz von Goldmann [3], das für das vorliegende Modell um den Faktor ε erweitert wurde

$$F_{out} = \varepsilon C_{trab} (IOP - EVP) + F_u \quad (2)$$

EVP bedeutet den episkleralen Venendruck, der dem Augendruck entgegenwirkt. Der Parameter C_{trab} wird verwendet, um die Durchlässigkeit bzw. den Strömungswiderstand des trabekulären Weges zu charakterisieren. Die zusätzlich eingeführte Größe ε ($0 < \varepsilon < 1$) gestattet die Modellierung krankhaft veränderter Verhältnisse ($\varepsilon \rightarrow 0$ bedeutet einen größeren Abflusswiderstand, insbesondere bei Vernarbung); beim gesunden Auge gilt $\varepsilon = 1$. F_u schließlich beschreibt den uveoskleralen Abfluss. Vor dem Erstellen eines künstlichen Abflus-

ses gilt $F_{out} = F_{in}$; wenn also F_{out} und die Parameter im ersten Term rechts der Gleichung (2) bekannt sind, kann der uveosklerale Abfluss F_u bestimmt werden. Aufgrund von dokumentierten Untersuchungen [2, 4, 5] haben Gardiner et al. in ihren Rechnungen angenommen, dass F_u vom intraokularen Druck IOP unabhängig sei, sich beim Glaukom nicht verändere und rund 15% von F_{in} betrage.

Der künstliche Abfluss (Shunt) kann mithilfe des Gesetzes von Hagen-Poiseuille modelliert werden, da er die Form eines zylindrischen Röhrchens hat, dessen Länge groß im Vergleich zum Durchmesser ist und die zeitlichen Flussvariationen gering sind:

$$F_{drain} = \frac{\pi R^4}{8\mu L} (IOP - p_{tissue}) \quad (3)$$

R (Durchmesser) und L (Länge) beschreiben die Abmessungen des Röhrchens, μ die Viskosität (Zähigkeit) des Kammerwassers und p_{tissue} den Gewebedruck der Bindehaut im Bereich des Sickerkissens.

Die in der Gleichung (1) formulierte Volumenänderung hängt direkt mit dem intraokularen Druck zusammen. In weiten Bereichen ist dieser Zusammenhang linear und kann durch eine

Konstante, K_r (okuläre Steifigkeit), beschrieben werden:

$$K_r = \frac{d(IOP)}{dV} \quad (4)$$

Werden die Gleichungen (1)–(4) zusammengefasst, erhält man eine differenzielle Beziehung für die Abhängigkeit der zeitlichen Veränderung des Augendruckes (Zielgröße) von den übrigen modellbestimmenden Größen, d. h. Ein- und Ausfluss, Druckverhältnisse, Strömungswiderstand, Viskosität, Geometrie des künstlichen Abflusses:

$$\frac{d(IOP)}{dt} = K_r \left(\frac{F_{in} - F_u - \varepsilon C_{trab} [IOP - EVP]}{\pi R^4 [IOP - p_{tissue}]} - \frac{1}{8\mu L} \right) \quad (5)$$

Der Gewebedruck p_{tissue} in der Gleichung (5) bezieht sich auf den Druck im Zugang zum Sickerkissen und wird im zweiten Teilgebiet betrachtet.

Flüssigkeitstransport im subkonjunktivalen Gewebe

Der künstliche erzeugte Abfluss des Kammerwassers endet in einem Sickerkissen, das sich zwischen der Sklera und der Konjunktiva ausbildet (**Abb. 1**). Letztere agiert als Barriere für die Flüssigkeit. Schließlich wird diese im Kapillarnetz resorbiert und abgeführt, das sich in dem das Sickerkissen umgebenden subkonjunktivalen Gewebe als auch in der Bindehaut, welche die Blase bedeckt, befindet. Zur Modellierung des beschriebenen Flüssigkeitsweges eignet sich die Theorie der porösen Medien. Die komplexen Strömungsverhältnisse durch eine Unzahl von mikroskopischen Wegen werden dabei gewissermaßen „verschmiert“ und durch ein homogenes Medium dargestellt. Die Gleichung, die ein derartiges Medium beschreibt, wird als Gesetz von Darcy [6] bezeichnet; dieses hat viele praktische Anwendungen, z. B. Flüssigkeitsbewegungen im porösen Erdreich, sodann auch im Bereich der Biomechanik gefunden:

$$\vec{v} = -K \nabla p_i \quad (6)$$

Die vektorielle Größe \vec{v} beschreibt die mittlere Strömungsgeschwindigkeit im komplexen Strömungsgeflecht, K die hydraulische Konduktivität und ∇p_i den Gradientenvektor (d. h. die Ableitung in Strömungsrichtung) des interstitiellen Druckes (die Flüssigkeit strömt in Richtung abnehmenden Druckes; beachte, dass der Druck im Sickerkissen und im umgebenden subkonjunktivalen Gewebe örtlich variabel ist). In der Gleichung (6) wird ein linearer Zusammenhang postuliert; die kritische Größe ist dabei die hydraulische Konduktivität K , die in jedem Einzelfall gesondert zu bestimmen ist. Häufig ist dies nicht trivial, denn darin stecken insbesondere die Komplexität des mikroskopischen Strömungsnetzwerkes sowie die Druckverteilung, und diese Zustände können sich zudem zeitlich verändern, z. B. durch Vernarbungen.

Nimmt man im Folgenden an, die anatomischen Gegebenheiten seien mindestens kurzzeitig konstant, gilt für die Strömung aufgrund der Inkompressibilität des Kammerwassers die Beziehung

$$\nabla \cdot \vec{v} = S \quad (7)$$

Die Größe S bedeutet das pro Zeit- und Volumeneinheit zugeführte (positiv) oder abgeführte (negativ) Flüssigkeitsvolumen¹. Die Gleichung (7) stellt eine Bilanzierung dar, d. h., falls Zu- und Abfluss gleich groß sind, ändert sich das Strömungsfeld nicht. Die Zusammenfassung der Gleichungen (6) und (7) führt zu

$$-\nabla \cdot (K \nabla p_i) = S \quad (8)$$

Im Gewebe, welches das Sickerkissen umgibt, verändert sich das Flüssigkeitsvolumen durch Resorption im Kapillarbett (das Sickerkissen selbst enthält vernachlässigbar wenig Gefäße). Dieser Flüssigkeitsaustausch wird durch das in der Physiologie bestens bekannte Starling-Gesetz beschrieben:

$$S = L_p \frac{S_A}{V} (p_v - p_i - \sigma [\pi_v - \pi_i]) \quad (9)$$

¹ Der Hochpunkt \cdot bezeichnet ein skalares Produkt zwischen 2 vektoriellen Größen (hier die beiden Vektoren „Gradient“ und „Strömungsgeschwindigkeit“). Das Ergebnis ist ein Skalar.

Ophthalmologe 2012 · 109:30–36 DOI 10.1007/s00347-011-2478-7
© Springer-Verlag 2012

P. Niederer · F. Fankhauser · S. Kwasniewska

Fluidynamik des Kammerwassers beim chronischen einfachen Glaukom. Mechanismen der Drucknormalisierung durch ein künstliches Abflusssystem

Zusammenfassung

Die Wechselwirkung zwischen Kräften, Verteilung und Absorption des Kammerwassers im subkonjunktivalen Gewebe wird anhand eines kürzlich publizierten theoretischen Modells untersucht, das die Produktion von Flüssigkeit im Auge und deren Eliminierung durch das Trabekelwerk, das uveosklerale Gewebe und einen Shunt beschreibt. Zielgröße dabei ist der intraokulare Druck. Die Mechanismen von neu geschaffenen Abflusswegen werden mithilfe der Theorie der porösen Medien dargestellt, die sich auf ein Sickerkissen beziehen, das unter dem subkonjunktivalen Gewebe liegt. Die rechnerische Analyse basiert auf der Geometrie und den Parametern, die das Zu- und Abflusssystem cha-

rakterisieren. Diese sind durch die Produktion von Kammerwasser, den chirurgisch angelegten Abflusskanal, sodann durch die Resorption in den episkleralen Gefäßen und durch die hydraulischen Eigenschaften des subkonjunktivalen Gewebes und des Sickerkissens sowie durch dessen Geometrie gegeben. Anhand parametrischer Untersuchungen können klinische Befunde physikalisch begründet werden.

Schlüsselwörter

Glaukom · Kammerwasser · Kammerwasserabfluss · Shunt · Intraokularer Druck

Hydrodynamics of aqueous humor in chronic simple glaucoma. Mechanisms of pressure normalization by an artificial outflow system

Abstract

To help elucidate the interplay of physical forces, in particular pressure and flow, controlling the distribution and absorption of aqueous humor in subconjunctival tissue, a recently published computational model was considered where the fluid production in the eye, its removal via the trabecular/uveoscleral pathways and a surgical pathway are taken into account. The target quantity is the intraocular pressure. The surgical outflow pathway is linked to a fluid bleb that is positioned below the subconjunctival tissue and is modeled as a porous medium. The com-

putational study was conducted on the basis of the geometry and relevant parameters characterizing fluid production, the surgically formed fluid pathway as well as absorption by the subconjunctival vessels, the hydraulic and geometrical characteristics of the bleb and the outflow facility. Clinical observations can be physically interpreted on the basis of parametric studies.

Keywords

Glaucoma · Aqueous humor · Aqueous humor outflow · Shunt · Intraocular pressure

Hier bezeichnet L_p die Permeabilität der Kapillarwände, S_A/V die Größe der Oberfläche aller Kapillaren pro Volumeneinheit, p_v den Flüssigkeitsdruck in den Kapillaren, p_i , wie bereits erwähnt, den interstitiellen Druck und π_v bzw. π_i die zugehörigen onkotischen Drucke. Die als Reflexionskoeffizient bezeichnete Größe σ berücksichtigt pauschal verschiedene Effekte, u. a. die nicht vollständige Undurchlässigkeit der Kapillarwände für Proteine oder elektromechanische Interaktionen an den Kapillarwänden.

Die Druckverhältnisse im unregelmäßig geformten Sickerkissen und umgebenden Gewebe sind, wie oben erwähnt, örtlich variabel, d. h., die Gleichung (8) ist eine partielle Differenzialgleichung. Die gewöhnliche Differenzialgleichung (5) wird nun mit der Gleichung (8) kombiniert, womit das Gleichungssystem komplett ist. Zu beachten ist dabei, dass im zweiten Teil keine zeitlichen Abhängigkeiten auftreten, d. h., kurzzeitig auftretende Veränderungen, z. B. Schwellungen, werden nicht berücksichtigt oder müssten schrittweise erfasst werden.

Infobox 1

F_{in} (Produktion des Kammerwassers): $4 \times 10^{-11} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ ($2,5 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$) gemäß Ethier et al. [2]

F_u (Ausfluss durch den uveoskleralen Weg): $6,25 \times 10^{-12} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ (0,15) gemäß [2, 4, 5]

C_{trab} (charakterisiert die Durchlässigkeit des trabekulären Weges): $3,8 \times 10^{-14} \text{ m}^3 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$ ($0,3 \mu\text{l} \text{ min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$), übernommen von Sit et al. [7]

K_r (okulare Steifigkeit): $1,7 \times 10^9 \text{ Pa m}^{-3}$ ($0,0126 \text{ mmHg} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) gemäß Pallikaris et al. [8]. Wie für biologische Strukturen üblich ist der Zusammenhang zwischen Druck und Volumen stark nicht-linear; hier wird eine Linearisierung vorgenommen (nur kleine Variationen werden betrachtet)

EVP (episkleraler Venendruck): $1,3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg). In der Literatur findet man 9 mmHg [9] bzw. 9,5 mmHg (Kontrolle) und 11,6–12,1 mmHg beim Glaukom [10]

R, L (Dimensionen des künstlichen Abflusses): Radius $1 \times 10^{-4} \text{ m}$, Länge des Röhrchens $1 \cdot 10^{-3} \text{ m}$, adaptiert vom Molteno-Röhrchen (Radius 300 μm ; [11, 12])

μ (Viskosität des Kammerwassers): Das Kammerwasser ist eine stark verdünnte Proteinlösung, deren Viskosität hauptsächlich von der Temperatur und von der Proteinkonzentration abhängt. Mit zunehmender Konzentration steigt die Viskosität an; sie kann – je nach Pathologie – bis zu 30% größer sein als diejenige von Wasser [13]. Als Näherung wird der Wert für Wasser bei 37°C verwendet, $7 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{s}$.

ϵ (Reduktion von C_{trab} beim Glaukom): 0,1 (s. Resultate)

L_p (Permeabilität der Kapillarwand): $1,0 \times 10^{-10} \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$. Dieser Wert stellt eine Schätzung aufgrund von Messungen von Jain et al. [14] dar, die an anderen Geweben (Tumoren, Muskel) erhoben wurden. Für „normales“ Gewebe fanden die Autoren einen Wert von $2,7 \times 10^{-12} \text{ m} \times \text{s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, im Fall von Tumoren $1,4 \times 10^{-10} \text{ m} \times \text{s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$. Da das Sickerkissen bezüglich der Permeabilität der Gefäßwände eher mit Tumorgewebe vergleichbar ist (insbesondere wegen der nach der chirurgischen Intervention einsetzenden Schwellung), wurde ein entsprechender Wert gewählt.

K (hydraulische Konduktivität): subkonjunktivales Gewebe $50 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, Sickerkissen $50.000 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$, vernarbt Gewebe $5 \times 10^{-14} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} \text{ Pa}^{-1}$. Diese Werte beruhen auf einer Reihe von Messungen von Swartz et al. [15] und Levick et al. [16] am Auge. Bei Schwellungen und mit zunehmender Füllung mit Flüssigkeit steigt die Konduktivität stark an, weshalb der große Wert für das Sickerkissen gewählt wurde.

S_A/V (totale Kapillaroberfläche pro Volumeneinheit): subkonjunktivales Gewebe $10 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$, Sickerkissen 0 m^{-1} (das Sickerkissen enthält kaum Kapillaren), vernarbt Gewebe $10 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$. Jain et al. [14] haben Werte zwischen $5 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$ und $25 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$ gemessen ohne Unterschied zwischen normalem und Tumorgewebe; ein mittlerer Wert wurde gewählt.

$p_v, \pi_v, \pi_i, \sigma$ (Gefäßdruck, onkotische Drucke und Reflexionskoeffizient): Hier wurden mit $1,3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg), $2,6 \times 10^3 \text{ Pa}$ (20 mmHg), $1,3 \times 10^3 \text{ Pa}$ (10 mmHg) und 1 weitgehend physiologische Normalwerte gewählt.

Die geometrischen Abmessungen im Bereich des Sickerkissens wurden gemäß typischen klinischen Befunden wie folgt angenommen. Die Subkonjunktiva hat in einer Entfernung, bei der sich das Sickerkissen nicht mehr auswirkt (typ. 10 mm vom Zentrum), eine Dicke von 0,6 mm. Diese steigt bis zur Mitte des als rund angenommenen Sickerkissens auf eine Dicke von 1,2 mm an (inklusive Sickerkissen), am Rande beträgt sie 0,8 mm. Das Sickerkissen selbst hat einen Durchmesser von 4,5 mm und eine maximale Dicke von 0,8 mm. Eine evtl. Vernarbung um das Sickerkissen hat eine Dicke von 0,2 mm.

Zur Berechnung der unregelmäßigen Form wurde die Methode der finiten Elemente verwendet. Die Verbindung zwischen den Gleichungen (5) und (8) erfolgt über die Größe p_{tissue} , die dem Druck am Ausgang des Röhrchens, d. h. an der Kontaktstelle zum Sickerkissen, entspricht. Die Randbedingungen zur Lösung der partiellen Differenzialgleichung beziehen sich im Übrigen auf Druck und Fluss (Kontinuität des Druckes, keine Strömung durch die Flüssigkeitsbarrieren).

Das System kann numerisch gelöst werden, falls alle Parameter bekannt sind. Tatsächlich besteht in der Festlegung der Parameterwerte eine aufwendige und entscheidende Aufgabe. Nicht nur charakterisieren diese Eigenschaften die Lö-

sung weitgehend, es ist tatsächlich so, dass das Ausmaß an physiologisch bekannten Größen die Komplexität des Modells bestimmt (es ist sinnlos, ein komplexeres Modell mathematisch zu formulieren, als eines, das mit bekannten physiologischen

Parametern beschrieben werden kann). Entsprechend haben Gardiner et al. den in **Infobox 1** angegebenen Parametersatz aus umfangreichem Quellenmaterial zusammengetragen. Dabei sind auch Schätzungen und Extrapolationen aus anderen Geweben verwendet; insbesondere in pathologischen Fällen sind Parameterwerte jedoch oft nicht dokumentiert.

Resultate

In **Abb. 2** wird der IOP des operierten und nicht operierten Auges in Funktion des gesamten (Strömungs-)Widerstandes (Kehrwert der Konduktivität) des trabekulären Weges ϵC_{trab} dargestellt. Der in der Ordinate dargestellte Parameter ϵ [Gleichung (2), $0 < \epsilon < 1$, „fraction of normal outflow facility“] bezieht sich auf Vernarbung, d. h. auf die das Sickerkissen umgebende, 0,2 mm dicke Schicht ($\epsilon \rightarrow 0$ bedeutet zunehmender Widerstand), respektive Nichtvernarbung. Man sieht, dass die Druckregulierung bei großen Widerständen, also beim Glaukom, beeinträchtigt wird. Wenn keine Narbe vorhanden ist, werden 75% der Flüssigkeit im episkleralen Gewebe resorbiert. Dieser Anteil fällt bei Vernarbung und muss durch eine Druckerhöhung des IOP ausgeglichen werden. Extrapolierte Druckwerte bei extrem hohem Widerstand, d. h. bei $\epsilon \rightarrow 0$, sind unrealistisch, da bei hohen Drucken eine Ischämie des Ziliarkörpers eintritt.

Obwohl hier nicht explizit gezeigt, wurde im Computereperiment der Radius des Abflussröhrchens zwischen 20 und 400 μm variiert und ebenso dessen Länge zwischen 1 und 20 mm, ohne dass dies die Werte, die in der **Abb. 2** gegeben sind, stark verändert hätte. Das heißt, dass das Röhrchen im Bereich der getesteten Werte dem Fluss sehr wenig Widerstand entgegengesetzt. Man könnte somit den IOP durch Messung des Druckes im Sickerkissen bestimmen. Der gemeinhin gebrauchte Röhrchenradius (300 μm ; [12]) könnte des Weiteren wesentlich verkleinert werden, wenn man von rein fluid-dynamischen Gesichtspunkten ausgeht.

Die **Abb. 3** zeigt Simulationen, d. h. das Verhalten des IOP in Funktion der hydraulischen Leitfähigkeit K und der Gefäßabsorption, charakterisiert durch

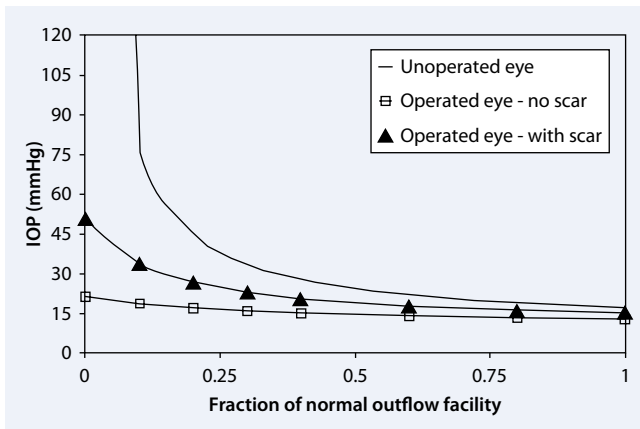


Abb. 2 ▲ IOP in Funktion des Strömungswiderstandes beim unoperierten Auge (*ausgezogene Linie*), beim operierten Auge ohne Narbe sowie beim operierten Auges mit Narbe. Der Einfluss der Vernarbung (0,2 mm dicke, das Sickerkissen umgebende Schicht) erfolgt über eine Variation des Parameters ε („fraction of normal outflow facility“, $0 < \varepsilon < 1$), der gemäß Gleichung (2) den Strömungswiderstand moduliert. Für $\varepsilon \rightarrow 0$ wird der Strömungswiderstand zunehmend größer, und der IOP nimmt entsprechend zu. Die hohen Werte des unoperierten Auges werden jedoch nicht erreicht, da auch bei $\varepsilon \rightarrow 0$ der Abflusskanal erhalten bleibt. (Adaptiert nach [1])

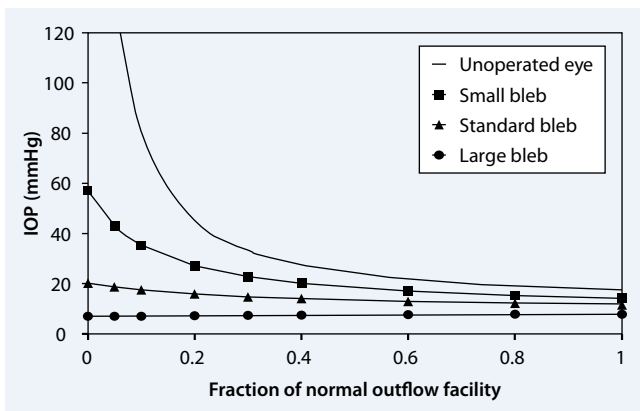


Abb. 4 ▲ IOP in Funktion des Strömungswiderstandes (dieselbe Ordinate wie in **Abb. 2**) beim unoperierten Auge (*ausgezogene Linie*), bei der Standardgröße eines Sickerkisses, bei einem großen und einem kleinen Sickerkissen. Je größer das Sickerkissen, desto kleiner ist der IOP, hauptsächlich aufgrund einer größeren Fläche, die für den Flüssigkeitsaustausch zur Verfügung steht. (Adaptiert nach [1])

$L_p S_A / V$. Es ist offensichtlich, dass eine Verminderung der Absorption oder des Transportverhaltens den IOP kritisch beeinflusst.

Es wurde in Simulationsversuchen auch die Wirkung der Blasengröße auf den IOP untersucht (**Abb. 4**, wie in der **Abb. 2** in Funktion des eine Vernarbung charakterisierenden Parameters ε dargestellt). In diesen Rechnungen wurde die Höhe des Sickerkisses, respektive dessen Ausdehnung verdoppelt, respektive halbiert. Das Volumen des Sickerkisses wurde dadurch um einen Faktor 8

verdoppelt, respektive verkleinert; die Oberfläche dadurch um einen Faktor 4 verändert. Es zeigt sich, dass kleine Sickerkissen zu höheren IOP führen als große. Große Blasen hingegen können zu Hypotonie führen, was nicht erwünscht ist.

Diskussion

Das hier vorgestellte Modell erlaubt es, die Wechselwirkung und den Einfluss der Größen IOP, Kammerwasserproduktion, Kammerwasserabfluss, Geometrie des Sickerkisses, hydraulische Leitfähig-

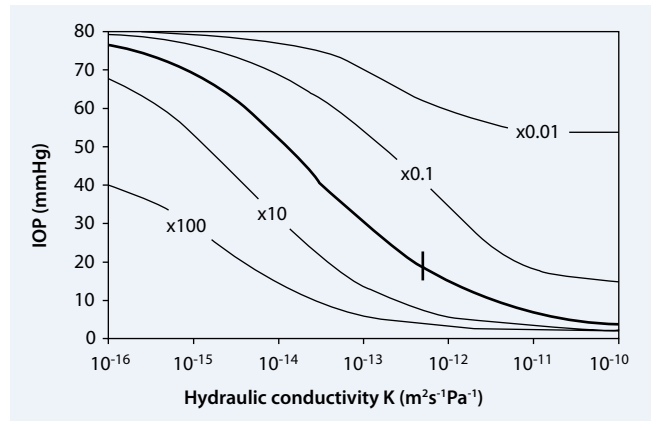


Abb. 3 ▲ Variation des IOP in Funktion der hydraulischen Leitfähigkeit (Kehrwert des Widerstandes) und der Absorption der Kammerflüssigkeit im Subkonjunktivalraum. Insbesondere bezüglich der hier wichtigen Parameter sind die biologischen Grundlagen wenig bekannt; man ist auf Extrapolationen und Schätzungen angewiesen. Die *ausgezogene dicke Linie* zeigt die beste Absorption bei diversen Druck- und Hydraulikwerten. (Adaptiert nach [1])

keit und die Absorption in den episkleralen Gebieten abzuschätzen. Ein Vergleich mit klinischen Daten ergibt gute Übereinstimmungen [17–22].

Bei abnehmender hydraulischer Leitfähigkeit, d. h. bei zunehmendem Strömungswiderstand [$\varepsilon \rightarrow 0$ in der Gleichung (2), **Abb. 2**], wird das Kammerwasser zunehmend schlechter absorbiert. Im Grenzfalle wird nichts mehr absorbiert, und man wird im Wesentlichen auf den Zustand vor der Operation zurückgeworfen, da eine zunehmende Vernarbung die hydraulische Leitfähigkeit herabsetzt. Selbst bei dicken, kollagenen Narben, auch wenn diese stark vaskularisiert sind, ist dieser Effekt (Absorption) unzureichend. Das Kammerwasser erreicht in solchen Fällen die Gefäße nur noch in ungenügendem Maße. Sickerkissen bei höherem IOP haben eine Tendenz zu dickeren Wänden und sind gegen ihre Umgebung stark abgesetzt, d. h., sie sind nicht diffus und haben ein kleineres Volumen [23]. Dieses in der Klinik beobachtete Phänomen kommt durch die Computersimulationen klar zum Ausdruck. Es ist bemerkenswert, dass die besten Voraussagen, die das Modell hinsichtlich hydraulischer Leitfähigkeit und Absorption macht (**Abb. 3**), in einem IOP-Bereich liegen, wo dieser am empfindlichsten für diese Parameter ist. Das heißt, dass bereits geringe Differenzen in diesen Para-

metern, deren angenommene typische Werte einen Großteil der Bevölkerung repräsentieren, einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg einer Operation haben. Der Zustand beim nicht operierten Auge wird jedoch auch bei abnehmendem ε im Modell kaum erreicht, denn der durch das Implantat künstlich geschaffene Abflusskanal bleibt in jedem Fall erhalten, wenn auch sehr beschränkt. Bei der konventionellen fistulierenden Operation ist dies hingegen weniger der Fall, und theoretisch könnten hier höhere Drucke erreicht werden.

Das vorliegende Modell basiert auf fluidmechanischen Gegebenheiten; biologisch fundierte Vorgänge sind nur zum Teil mit einbezogen. Damit hat das Modell klare Limitationen. Insbesondere zu den in **Abb. 3** dargestellten Resultaten ist zu erwähnen, dass diese auf Schätzungen bzw. auf Extrapolationen aus anderen Geweben beruhen. So werden z. B. keine direkten Angaben über die enorm wichtigen hydraulischen Eigenschaften der Kapillaren sowie der der Kapillarwände (L_p) gemacht. Obwohl bezüglich der exakten Mechanismen keine Klarheit besteht, berichten einige Autoren [2, 24, 25] über den Einfluss eines kritischen Druckes, bei dessen Überschreiten es zu einem Absinken des Blutflusses kommt. Es wurde bei Netzhautgefäßen gezeigt [2], dass der Blutstrom kollabiert, wenn der Gewebsdruck 30 mmHg übersteigt. Wenn man einen Kapillardruck in diesen Gefäßen annimmt, so würden einige Kapillaren im Bereich schon bei 20 mmHg zugehen, falls die gemachten Annahmen valide sein sollten. Anämien des Sickerkissens wurden auch bei chemischen Insulten wie durch das Medikament Mitomycin C beobachtet. Ein weit verbreiteter Pallor müsste dann als ein bedenkliches klinisches Zeichen interpretiert werden, da zumindest einige Kapillaren für die Flüssigkeitsresorption nötig sind.

Der Umstand, dass ein kleines Sickerkissen zu einem höheren IOP führt als ein großes (**Abb. 4**), ist dadurch begründet, dass aufgrund der kleineren Oberfläche bei einem kleinen Sickerkissen weniger Flüssigkeitsaustausch mit der Umgebung stattfindet und damit die Flüssigkeit weiter vom Sickerkissen wegdiffundieren muss, bis sie resorbiert wird.

Es bestehen weitere Lücken im Verstehen der Ergebnisse, die das vorliegende Computermodell (auch nicht) vermitteln kann. Das ist, wie erwähnt, die Unkenntnis über den kritischen Druck, bei dem episklerale Gefäße kollabieren. Ferner ist die Unterdrückung der Kapillarbildung bei hohen IOP nicht geklärt. Das Modell sagt auch nichts aus über grundlegende biologische Prozesse wie Heilung oder Narbenbildung. Die Reduktion der Kammerwasserproduktion bei hohen IOP ist auch nicht verstanden, ebenso wie die Möglichkeit eines transkonjunktiven Flüssigkeitsflusses.

Fazit für die Praxis

Die mathematische Modellierung gewinnt in der Biologie und Medizin rasch an Bedeutung, was hauptsächlich der zunehmenden Leitungsfähigkeit der heute zur Verfügung stehenden Rechnerinfrastruktur zuzuschreiben ist. So ist auch die Fähigkeit des Modells von Gardiner et al. [1], mit physikalischen Prozessen klinische Phänomene zu deuten, bemerkenswert. Als Beispiel sei der Umstand erwähnt, dass sowohl in der Rechnung als auch in der Klinik kleine Filterkissen zu höherem IOP und große Sickerkissen oft zu Hypotonie führen. Neben weiteren klinisch beobachteten Phänomenen zeigt sich auch, dass der Radius des Implantates einen vergleichsweise geringen Einfluss hat, was hauptsächlich auf die geringe Viskosität des Kammerwassers zurückzuführen ist. Die erwähnte Leistungssteigerung von Rechnern ist derart, dass nicht mehr die mathematische Komplexität eines Modells limitierend ist (insbesondere mithilfe der Methode der finiten Elemente sind beliebig geformte Körper berechenbar), sondern die Kenntnis der benötigten Parameterwerte. Tatsächlich stellt dies die hauptsächliche Schwierigkeit bei der Formulierung mathematisch-physikalisch basierter Modelle dar, denn die Erhebung quantitativer Befunde namentlich in pathophysiologischen Fällen ist schwierig und aufwendig. Insbesondere in der Humanmedizin ist sodann der experimentelle Zugang aus nachvollziehbaren Gründen beschränkt.

Korrespondenzadresse

P. Niederer

Institut für Biomedizinische Technik,
Universität und ETH Zürich
Gloriastr. 35, 8092 Zürich
Schweiz
peter.niederer@biomed.ee.ethz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Gardiner BS, Smith DW, Coote M, Crowston JG (2010) Computational modelling of fluid flow and intra-ocular pressure following glaucoma surgery. *PLoS One* 5:1–11 (<http://www.plosone.org>)
- Ethier CR, Johnson M, Ruberi J (2004) Ocular biomechanics and biotransport. *Annu Rev Biomed Eng* 249–273
- Brubaker RF (2004) Goldman's equation and clinical measures of aqueous dynamics. *Exp Eye Res* 78:633–637
- Bill A (1989) Uveoscleral drainage of aqueous humor: physiology and pharmacology. *Prog Clin Biol Res* 312:414–427
- Nilson S (1997) The uveoscleral outflow routes. *Eye* 11:149–154
- Darcy H (1856) *Les Fontaines Publiques de la Ville de Dijon*. Dalmont, Paris
- Sit AJ, Nau CB, McLaren JW et al (2008) Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:1473–1479
- Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS et al (2005) Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:4094–40914
- Phelps CD, Armaly MF (1978) Measurement of episcleral venous pressure. *Am J Ophthalmol* 85:35–42
- Selbach JM, Posielek K, Streuhl KP, Kremmer S (2005) Episcleral venous pressure in untreated primary open-angle and normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica* 219:357–361
- Molteno AC (1969) A new implant for drainage in glaucoma. *Clinical trial. Br J Ophthalmol* 53:606–615
- Molteno ophthalmic ltd. (2010) Molteno3 technical information. <http://www.moltenocom/information/glaucoma-drainage-devices/molteno3/M3-techspec-productinfopdf>
- Vass C, Hirtl C, Unger E et al (2004) Human aqueous humor viscosity in cataract, primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(Suppl 2):U564 (Abstract)
- Jain RK, Tong RT, Munn LL (2007) Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer Res* 67:2729–2735
- Swartz MA, Fleury ME (2007) Interstitial flow and its effects in soft tissues. *Annu Rev Biomed Eng* 9:229–256
- Levick JR (1987) Flow through interstitium and other fibrous matrices. *Q J Exp Physiol* 72:409–438
- Filippopoulos T, Hanna E, Chen TC et al (2009) Correlation of filtration bleb morphology with histology. *Int Ophthalmol Clin* 49:71–82

18. Singh M, Chew P, Friedman D et al (2007) Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology* 114:47–53
19. Sacu S, Rainer G, Findl O et al (2003) Correlation between the early morphological appearance of filtering blebs and outcome of trabeculectomy with mitomycin C. *J Glaucoma* 12:430–435
20. Yamamoto T, Sakuma T, Kitazawa (1995) An ultrasonic biomicroscopic study of filtering blebs after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology* 102:1770–1776
21. McWhae JA, Crichton AC (12996) The use of ultrasound biomicroscopy following trabeculectomy. *Can J Ophthalmol* 31:187–191
22. Picht G, Grehn F (1998) Classification of filtering blebs in trabeculectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 9:2–8
23. Lim KS, Allan BDS, Lloyd AW et al (1998) Glaucoma drainage devices; past, present, and future. *Br J Ophthalmol* 82:1083–1089
24. Mellander S, Albert U (1994) Effect of increased and decreased tissue pressure on hydrodynamic and capillary events in cat skeletal muscle. *J Physiol* 481:163–175
25. Fung YC (1996) *Biomechanics: Circulation*. Springer, New York, S 214–217

Sehkraft für blinde Moleküle

Neurorezeptoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Reizweiterleitung der Nervenzelle. Chemiker aus München und Berkeley konnten nun einen solchen Rezeptor zusätzlich mit einem lichtempfindlichen Schalter versehen. Ein solches Konstrukt bietet viele Möglichkeiten, die spezifische Rolle der natürlichen Neurorezeptoren im Gehirn weiter aufzuklären. Außerdem ließen sich lichtempfindliche Rezeptoren einmal einsetzen, um bei bestimmten Formen der Blindheit die Sehkraft wiederherzustellen.

Die verwendeten nikotinischen Acetylcholinrezeptoren lassen sich im gesamten Nervensystem finden sowie an den motorischen Endplatten, den Verbindungsstellen zwischen Nerv und Muskel. Der Forschungsansatz, den die Wissenschaftler „optochemische Genetik“ nennen, verbindet die künstliche Anpassung des Rezeptor-Eiweißes via Genmanipulation mit dem Ankoppeln eines künstlichen photosensitiven Schaltelements. Als Letzteres eignen sich beispielsweise chemische Verbindungen wie sogenannte Azobenzole. Sie ändern ihre Länge und räumliche Anordnung, sobald sie Licht bestimmter Wellenlängen ausgesetzt sind. Die Herausforderung besteht darin, die Chemikalien so an das Eiweiß anzufügen, dass sie nicht nur halten, sondern auch die molekulare Maschinerie in Gang setzen. Dass diese natürlich-künstlichen Hybride funktionieren, sich also mit Violett- beziehungsweise Grünlicht an- und ausstellen lassen, konnten die Chemiker in elektrophysiologischen Zellexperimenten nachweisen.

Literatur: I. Tochitsky, M.R. Banghart, A. Mourot et al (2012) Optochemical control of genetically targeted neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Nature Chemistry* Epub ahead of print doi: 10.1038/NCHEM.1234

Quelle:
Ludwig-Maximilians-Universität München,
www.uni-muenchen.de

Lichtleiter im menschlichen Auge

Leipziger Wissenschaftler haben neue Erkenntnisse erlangt, auf welche Weise Wirbeltiere und so auch der Mensch nachts selbst sehr schwaches Licht und am Tag kontrastreiche Bilder ihrer Umwelt wahrnehmen können. Ausgangspunkt der Untersuchungen war die Frage, wie das beeindruckende Sehvermögen der meisten Wirbeltiere erklärt werden kann, obwohl das Licht auf seinem Weg durch die Netzhaut mehrere Gewebsschichten durchdringen muss und dabei reflektiert und gestreut wird, bevor es auf die Lichtsinneszellen trifft.

An der Retina von Meerschweinchen, die Ähnlichkeit mit der peripheren Retina des Menschen hat, konnten sie nachweisen, dass so genannte Müllerzellen als Lichtleiter fungieren. Müllerzellen sind schlauchförmige Gliazellen, die sich von einer Oberfläche zur anderen durch die ganze Dicke der Retina ziehen. Bei einer punktförmigen Belichtung der Retina-Oberfläche gelangt das Licht durch die Müllerzellen punktgenau und ungehindert zu den Lichtsinneszellen auf der Rückwand der Retina.

Weiter konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die Anzahl von Zapfen und Müllerzellen in verschiedenen Bereichen der Retina identisch ist. Diese Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass jede Müllerzelle das Licht direkt zu einem ihr zugeordneten Zapfen leitet. Infolgedessen erhält jeder Zapfen seinen individuellen Anteil des Bildes der Umwelt. Aufbauend auf den neuen Erkenntnissen sollen die Forschungen am Auge verschiedener Wirbeltiere fortgesetzt werden. So sind Vergleiche mit den Netzhäuten nachtaktiver Tiere wie beispielsweise Ratten, deren Müllerzellen dünner und länger als beim Menschen und beim Meerschweinchen sind, denkbar.

Literatur: Agte S, Junek S, Matthias S et al (2011) Müller Glial Cell-Provided Cellular Light Guidance through the Vital Guinea-Pig Retina. *Biophys J* 101:2611–2619

Quelle:
Universität Leipzig;
www.uni-leipzig.de