

Aus der
Universitätsaugenklinik Tübingen
Department für Augenheilkunde

**Evaluierung von Hydroxypropylmethylcellulose am
isolierten Vorderkammermodell des Schweineauges**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Burkard, Maren Anna, geb. Zimmermann
2026**

Dekanin:	Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter:	Professor Dr. K. Januschowski
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. S. Dimopoulos
Tag der Disputation:	11.05.2026

Meiner Tochter

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen	1
1.1.1 Die Augenkammern	1
1.1.2 Die Kammerwasserzirkulation	1
1.1.3 Der Augeninnendruck	4
1.1.4 Der Glaskörper	6
1.1.4.1 Anatomische Grundlagen	6
1.1.4.2 Biochemische Struktur	8
1.1.4.3 Funktion	10
1.1.4.4 Degenerative Veränderungen	11
1.2 Die Vitrektomie	13
1.2.1 Indikationen	13
1.2.2 Technik und Tamponadematerialien	14
1.2.2.1 Gas	15
1.2.2.2 Silikonöl	16
1.2.2.3 Perfluorkarbon	16
1.2.3 Grenzen der Tamponaden in der Ablatiochirurgie	17
1.3 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	18
1.3.1 Chemische Struktur und Eigenschaften	18
1.3.2 Rheologische Eigenschaften	20
1.3.3 HPMC in der Ophthalmologie	22

1.4	Ziel der Arbeit	23
2.	Material und Methoden.....	24
2.1	Material.....	24
2.1.1	Reagenzien	24
2.1.2	Verbrauchsmaterialien und Instrumente	24
2.1.3	Geräte.....	25
2.1.4	Software	26
2.1.5	Nährmedien und Lösungen	26
2.1.5.1	Perfusionsmedium	26
2.1.5.2	Kolloiddispersionen aus HPMC in BSS	26
2.1.6	Schweineaugen	27
2.2	Methoden.....	28
2.2.1	Druckmessungen am Vorderkammerperfusionsmodell	28
2.2.1.1	Präparation der Schweineaugen	29
2.2.1.2	Aufbau und Entlüften des Versuchsmodells.....	29
2.2.1.3	Stellung der Messhähne	32
2.2.1.4	Druckeinstellung und Einlaufphase	32
2.2.1.5	Kalibrierung der Messsensoren.....	33
2.2.1.6	Leermessung	34
2.2.1.7	Intervention (Implantation der HPMC-Lösungen).....	34
2.2.1.8	Nachmessung	36
2.2.1.9	Abbau und Sicherung der Messdaten	36
2.2.1.10	Datenauswertung und Statistik.....	37
2.2.2	Dynamisch-mechanische Analyse	40
3.	Ergebnisse	43
3.1	Druckmessungen am isolierten Vorderkammerperfusionsmodell.....	43

3.1.1	Messungen mit HPMC 0,2 %.....	44
3.1.2	Messungen mit HPMC 1,2 %.....	47
3.1.3	Messungen mit HPMC 1,8 %.....	50
3.1.4	Messungen mit HPMC 2,0 %.....	53
3.1.5	Messungen mit HPMC 2,5 %.....	56
3.1.6	Vergleich der fünf Konzentrationsgruppen.....	59
3.2	Dynamisch-mechanische Analyse	62
4.	Diskussion.....	70
4.1	Diskussion der Ergebnisse der Druckmessungen	71
4.2	Diskussion der Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Analyse	77
4.3	HPMC als Glaskörperersatz in der Ablatiochirurgie – die Idee der Vitrektomie ohne postoperative Tamponade	81
5.	Zusammenfassung	86
6.	Literaturverzeichnis.....	89
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	100
8.	Danksagung	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Kammerwasserabflusses	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Auges im Sagittalschnitt	6
Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Hydroxypropylmethylcellulose	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs der Druckmessungen	28
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Vorderkammerperfusionsmodells.....	30
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus der Druckmessungen	31
Abbildung 7: Grafik der modifizierten Perfusionsschale	35
Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung einer Kalibrierung aus dieser Studie	38
Abbildung 9: (A) Fotografie des verwendeten Rheometers und (B) schematische Darstellung eines Platte-Platte-Rheometers	40
Abbildung 10: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 0,2 % in Stundenmittelwerten	44
Abbildung 11: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 0,2 %	45
Abbildung 12: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 1,2 % in Stundenmittelwerten	47
Abbildung 13: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 1,2 %	48
Abbildung 14: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 1,8 % in Stundenmittelwerten	50
Abbildung 15: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 1,8 %	51
Abbildung 16: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 2,0 % in Stundenmittelwerten	53
Abbildung 17: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 2,0 %	54
Abbildung 18: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 2,5 % in Stundenmittelwerten	56
Abbildung 19: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 2,5 %	57
Abbildung 20: Intervall 1 der Nachmessungen aufgeschlüsselt in seine acht Zeitstunden	59
Abbildung 21: Druckverläufe aller Konzentrationsgruppen basierend auf den Gesamtmittelwerten der achtstündigen Zeitintervalle	60
Abbildung 22: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 0,2 % und HPMC 1,2 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	63

Abbildung 23: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 1,8 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	65
Abbildung 24: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 2,0 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	65
Abbildung 25: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 2,5 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	66
Abbildung 26: Grafische Darstellung der Speichermodule aller fünf Konzentrationen, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	67
Abbildung 27: Grafische Darstellung der Verlustmodule aller fünf Konzentrationen, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	68
Abbildung 28: Grafische Darstellung der komplexen Viskosität aller fünf Konzentrationen, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 0,2 % und Ergebnisse der Signifikanztests.....	46
Tabelle 2: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 1,2 % und Ergebnisse der Signifikanztests.....	49
Tabelle 3: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 1,8 % und Ergebnisse der Signifikanztests.....	52
Tabelle 4: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 2,0 % und Ergebnisse der Signifikanztests.....	55
Tabelle 5: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 2,5 % und Ergebnisse der Signifikanztests.....	58
Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der signifikanten Ergebnisse des Post-hoc-Tests nach Tukey zum Konzentrationsvergleich für das Intervall 2.....	61
Tabelle 7: Tabellarische Auflistung der signifikanten Ergebnisse des Post-hoc-Tests nach Tukey zum Konzentrationsvergleich für das Intervall 3.....	61
Tabelle 8: Aufstellung der Speichermodule G' und der Verlustmodule G'' aus dieser Studie für physiologisch relevante Frequenzen	80

Abkürzungsverzeichnis

BSS	Balanced Salt Solution (balancierte Salzlösung)
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium (Zellkulturmedium)
G	Gauge
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ILM	Inner Limiting Membrane (Membrana limitans interna)
IOD	Intraokularer Druck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPa·s	Millipascalsekunde
Pa	Pascal
Pa·s	Pascalsekunde
PBS	Phosphate Buffered Saline (phosphatgepufferte Salzlösung)
P-Medium	Medium zur Perfusion des Vorderkammermodells
PVR	Proliferative Vitreoretinopathie
V	Volt

1. Einleitung

1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

1.1.1 Die Augenkammern

Von den drei anatomischen Räumen des Auges liegen zwei im vorderen Augensegment: die vordere und die hintere Augenkammer. Die vordere Augenkammer wird nach vorne von der Kornea, seitlich vom Kammerwinkel und nach hinten von der Vorderseite der Iris sowie dem vorderen Linsenpol begrenzt. Die hintere Augenkammer wird nach vorne von der Rückseite der Iris und zur Mitte und nach hinten von den Seitenrändern der Linse und des Glaskörpers begrenzt. Die seitliche Begrenzung bildet der Ziliarkörper. Die hintere Augenkammer kommuniziert über die Pupille mit der vorderen Augenkammer. Beide Augenkammern enthalten das Kammerwasser. (Kirsch, 2024)

Der Glaskörperraum als dritter anatomischer Raum des Auges wird vom Glaskörper ausgefüllt [vgl. Kap. 1.1.4].

1.1.2 Die Kammerwasserzirkulation

Gebildet wird das Kammerwasser im Ziliarkörper. Dieser reicht von der Iriswurzel bis zur Ora serrata und wird in einen vorderen (Pars plicata) und einen hinteren Anteil (Pars plana) eingeteilt. Die Pars plicata bildet ca. siebzig Ziliarkörperfortsätze aus. Der Ziliarkörper ist von einem Epithel bedeckt, bestehend aus einer äußeren pigmentierten und einer inneren nicht pigmentierten Epithelschicht. Im äußeren bindegewebigen Bereich des Ziliarkörpers befindet sich der Ziliarmuskel. (Lüllmann-Rauch und Asan, 2024)

Die aktive Sekretion des Kammerwassers erfolgt über die ca. vier Millionen nicht-pigmentierten Epithelzellen der Ziliarkörperfortsätze in die hintere Augenkammer (Grüb und Mielke, 2004). Die durchschnittliche, unbeeinflusste Sekretionsmenge liegt bei 2,0–2,4 $\mu\text{l}/\text{min}$ pro Auge, wobei die Sekretionsmenge zirkadianen Schwankungen unterliegt (Grüb und Mielke, 2004). Das Gesamtvolumen beider Augenkammern liegt bei etwa 0,2–0,4 ml (Lang und Lang, 2024b). Von der hinteren Augenkammer gelangt das Kammerwasser schließlich über die Pupille

zum Kammerwinkel der Augenvorderkammer. Der Kammerwinkel wird im spitzen Winkel von der Kornea am Übergang zur Sklera und der Iriswurzel begrenzt (Kirsch, 2024). Im skleralen Anteil der Winkelbegrenzung liegt der zirkulär verlaufende und mit Endothel ausgekleidete Schlemm-Kanal. Davor befindet sich das Trabekelwerk, ein gefäßreiches, schwammartiges Maschenwerk. (Tamm, 2013)

Um im Kammerwinkel die Vorderkammer des Auges zu verlassen, nimmt das Kammerwasser zwei Wege (Tamm, 2013):

- den konventionellen (trabekulären) Abflussweg oder
- den unkonventionellen (uveoskleralen und Uveovortex-) Abflussweg.

Im konventionellen Abflussweg passiert das Kammerwasser das Trabekelwerk und gelangt über den Schlemm-Kanal in die skleralen Sammelgefäße und weiter in das episklerale Venensystem. Im unkonventionellen Abflussweg gelangt es über die interstitiellen Räume des Ziliarmuskels in den Suprachoroidalraum und von dort auf zwei Wegen entweder über die Sklera in das orbitale Gefäßsystem (uveoskleraler Abfluss) oder über die Choroidea in die Vortexvenen (Uveovortexabfluss). (Tamm, 2013; Johnson, 2006; Johnson et al., 2017)

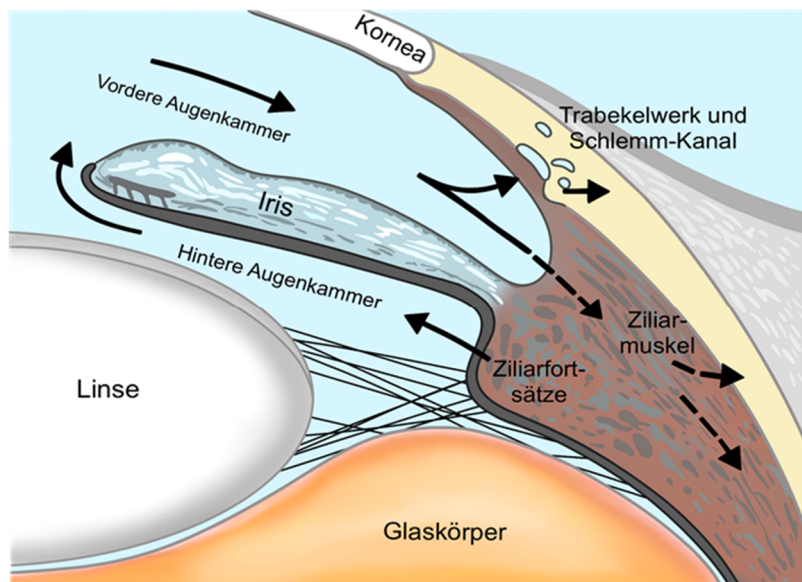


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Kammerwasserabflusses. Das Kammerwasser fließt nach Sekretion durch die Ziliarkörperfortsätze in die Hinterkammer und von dort zwischen Iris und Linsenvorderfläche in den Kammerwinkel der Vorderkammer, wo es entweder über den konventionellen (trabekulären) oder den unkonventionellen (uveoskleralen und Uveovortex-) Abflussweg das Auge verlässt.

83–96 % des Kammerwassers fließen über den konventionellen Abflussweg ab (Grüb und Mielke, 2004). Das Trabekelmaschenwerk besitzt insgesamt eine poröse, schwammartige Struktur und besteht aus dem zum Kammerwinkel gerichteten uvealen Maschenwerk, dem tiefer gelegenen korneoskleralen Maschenwerk und dem darunterliegenden juxtakanalikulären Gewebe, welches mit dem Innenwandendothel des Schlemm-Kanals verbunden ist. Im Schlemm-Kanal erfolgt der Flüssigkeitsstrom von außen nach innen. (Tamm, 2013)

Um den Übertritt des Kammerwassers in den Schlemm-Kanal zu gewährleisten, besitzt das Endothel an der Innenwand des Schlemm-Kanals eine sehr hohe hydraulische Leitfähigkeit (Johnson, 2006). Die Passage durch das Endothel erfolgt über bis zu 1 µm große inter- und intrazelluläre Poren (Tamm, 2009). Von dort gelangt es über 25 bis 35 radiäre intraskleral gelegene Sammelkanäle in das konjunktivale oder episklerale Venensystem (Tamm, 2009; Grüb und Mielke, 2004), in dem mit ca. 9 mmHg – im Vergleich zum durchschnittlichen Augeninnendruck eines Erwachsenen von 15 mmHg – ein wesentlich geringerer Druck vorliegt (Lüllmann-Rauch und Asan, 2024).

Etwa 25–50 % des Kammerwassers fließen über den unkonventionellen Abflussweg ab (Grüb und Mielke, 2004). Dieser entsteht, weil die interstitiellen Räume der vorderen Uvea mit den intertrabekulären Räumen verbunden sind. Auf diese Weise kann das Kammerwasser über die posterioren Anteile des uvealen Maschenwerks in die interstitiellen Räume des Ziliarmuskels fließen. Von dort gelangt es in den Suprachoroidalraum, von wo aus der weitere Abfluss über zwei Wege erfolgen kann: entweder über den uveoskleralen Weg, bei dem das Kammerwasser über die Sklera und das episklerale Gewebe in das orbitale Gefäßsystem abfließt, oder über den Uveovortexabfluss, bei dem das Kammerwasser über die Choroidea in die Vortexvenen drainiert wird. (Johnson et al., 2017)

1.1.3 Der Augeninnendruck

Der physiologische intraokulare Druck (IOD) liegt in einem Bereich von 11-21 mmHg. Dabei unterliegt er tageszeitlichen und individuellen Schwankungen zwischen 5 und 7 mmHg (Grüb und Mielke, 2004). Der durchschnittliche Normwert des IOD liegt bei einem Erwachsenen bei etwa 15 mmHg und ist damit wesentlich höher als der mittlere Gewebedruck fast aller anderen menschlichen Organe (Lang und Lang, 2024b). Dieser hohe Druck ist bedeutend für die optische Abbildung. Er bewirkt eine konstant glatte Wölbung der Hornhautoberfläche, einen gleichbleibenden Abstand zwischen Hornhaut, Linse und Netzhaut sowie eine gleichmäßige Ausrichtung der retinalen Photorezeptoren. Reguliert wird der Augeninnendruck durch das Zusammenspiel von Kammerwasserproduktion und Kammerwasserabfluss. (Lang und Lang, 2024b; Grüb und Mielke, 2004).

Das Kammerwasser strömt einem Druckgradienten folgend von der Hinterkammer in den Kammerwinkel der Vorderkammer. Der anschließende Abfluss über den unkonventionellen Weg ist vom Augeninnendruck unabhängig, während der Kammerwasserstrom über den konventionellen Abflussweg ebenfalls von einem Druckgradienten getrieben wird (Tamm, 2013; Kirsch, 2024). Dies liegt daran, dass dem Kammerwasser auf diesem Weg an zwei Stellen ein physiologischer Widerstand entgegengesetzt wird (Lang und Lang, 2024b):

- der Pupillarwiderstand (zwischen Iris und Linse) und
- der Trabekelwiderstand.

Die Iris liegt der Linsenvorderfläche auf (Pupillarwiderstand). Das Kammerwasser kann auf seinem Weg von der Hinterkammer durch die Pupille diesen Widerstand erst überwinden, wenn ein ausreichend hoher Druck aufgebaut ist, der die Iris von der Linse abhebt. Dadurch strömt das Kammerwasser stoßweise pulsierend in die Vorderkammer. (Lang und Lang, 2024b)

In der Vorderkammer wird im Trabekelwerk, genauer im juxtakanalikulären Gewebe, der größte Anteil des Abflusswiderstands gesehen (Grüb und Mielke, 2004; Johnson, 2006). Hierbei werden verschiedene Mechanismen als Ursache

diskutiert (Tamm, 2013). Die Hypothese, dass das juxtakanalikuläre Gewebe trichterförmige Abflusswege vorgibt, die das Kammerwasser zu den Poren des Endothels des Schlemm-Kanals leiten und dadurch den Kammerwasserstrom einschränken („funneling hypothesis“), wird aktuell als am wahrscheinlichsten angenommen (Johnson, 2006; Overby et al., 2009).

Der intraokulare Druck wird, wie bereits erwähnt, durch das Zirkulationssystem des Kammerwassers im vorderen Augenabschnitt reguliert (Tamm, 2013). Dabei ist unter physiologischen Bedingungen nur der trabekuläre Abflussweg relevant (Johnson, 2006; Gong et al., 1996).

Wie oben beschrieben setzt der trabekuläre Abflussweg dem Kammerwasserabfluss einen physiologischen Widerstand entgegen. Dadurch baut sich ein Augeninnendruck auf, der schließlich den Druckgradienten erzeugt, durch den das Kammerwasser gegen diesen Widerstand über das Trabekelwerk in den Schlemm-Kanal passieren kann. Bei einem IOD auf konstantem Niveau besteht ein Gleichgewicht zwischen Kammerwassersekretionsrate und Kammerwasserabfluss über den trabekulären Widerstand (Gong et al., 1996; Lütjen-Drecoll und Rohen, 1989; Johnson, 2006). Letzterer kann über zwei kontraktile Systeme beeinflusst werden, die als funktionelle Antagonisten fungieren. Zum einen über die Kontraktion des Ziliarmuskels, die zu einer Änderung der Geometrie der Abflusswege in der juxtakanalikulären Region und damit zu einer Senkung des Abflusswiderstands führt (Tamm, 2013). Iwamoto und Tamura konnten zudem teilweise glattemuskuläre Elemente in Trabekelwerkzellen nachweisen (Iwamoto und Tamura, 1988), die Eigenschaften von kontraktile Myofibroblasten aufweisen (Hinz et al., 2007). So verengt eine Tonuserhöhung dieser Zellen die intertrabekulären Räume und senkt damit die Kammerwasserabflussrate, während eine Relaxation dieselbe erhöht (Lepple-Wienhues et al., 1991). Nervenendigungen, die sich zwischen beiden kontraktile Systemen befinden, steuern vermutlich als Mechanosensoren den Tonus propriozeptiv (Tamm et al., 1994).

Zusätzlich spielen der Auf- und Abbau der Extrazellulärmatrix der Trabekelmaschenwerkzellen sowie deren Zellvolumen eine Rolle bei der Regulierung des Kammerwasserabflusses (Grüb und Mielke, 2004).

Der intraokulare Druck wird folglich vom Abflusswiderstand, der Kammerwasserproduktion und dem episkleralen Venendruck bestimmt.

Im Alter nimmt der Widerstand des trabekulären Abflusses zu. Da die Kammerwassersekretion im Alter jedoch abnimmt, kommt es in der Regel zu keiner Erhöhung des IOD (Tamm, 2013).

1.1.4 Der Glaskörper

1.1.4.1 Anatomische Grundlagen

Der Glaskörper füllt den Glaskörperraum aus, der zwei Drittel des Gesamtvolumens des Auges ausmacht. Im ausgewachsenen Auge besitzt er, bei Fehlen refraktiver Veränderungen, eine Länge von ca. 16,5 mm (Fledelius, 1982). Er grenzt vorne an die Rückfläche der Linse, seitlich vorne an den Ziliarkörper und seitlich sowie hinten an die Netzhaut (Kirsch, 2024). Dabei haftet er an bestimmten Bereichen der umgebenden Strukturen: vorne an der hinteren Linsenkapsel am Ligamentum hyaloideocapsulare (Wieger-Band), seitlich vorne an der Salzmann-Glaskörperbasis im Bereich der Ora serrata und hinten am peripapillär liegenden Martegiani-Ring (Spraul und Lang, 2024).

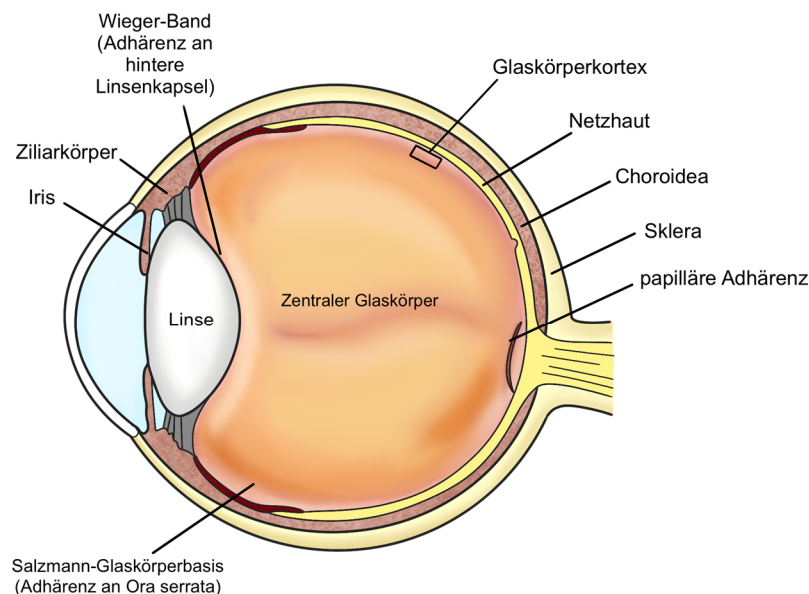


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Auges im Sagittalschnitt. Gekennzeichnet sind die Anheftungsstellen des Glaskörpers und seine angrenzenden Strukturen.

Der zentrale Glaskörper nimmt den Hauptteil des Glaskörpers ein. In ihm verlaufen in antero-posteriorer Richtung Kollagenfibrillen, die in geringer Konzentration vorliegen und sich anterior in der Glaskörperbasis und posterior in der Glaskörperrinde verankern [vgl. Kap. 1.1.4.2] (Sebag und Balazs, 1989). Im Bereich der Glaskörperbasis sind die Kollagenfibrillen besonders dicht aneinandergelagert. Die Glaskörperbasis ist mehrere Millimeter dick und stellt als Verdichtungsband mit senkrecht ausgerichteten Kollagenfibrillen einen Bereich besonders fester vitreoretinaler Adhärenz dar (Lund-Andersen und Sander, 2011; Spitzer und Januschowski, 2015).

Der äußere Teil des Glaskörpers wird als Glaskörperkortex bezeichnet, ein Bereich mit höherer Strukturdichte und einer Dicke von ca. 100–110 μm (Balazs et al., 1964). Dieser wird in einen anterioren und einen posterioren Kortex gegliedert, bestehend aus dicht gepackten Kollagenfibrillen, die im posterioren Kortex lamellär angeordnet parallel zur Netzhaut verlaufen (Sebag, 2015; Bishop, 2000). Die Ultrastruktur der Grenzfläche zwischen Glaskörper und Netzhaut wird durch den Glaskörperkortex, die Membrana limitans interna sowie eine dazwischenliegende extrazelluläre Matrix gebildet, die Elemente beider morphologischer Strukturen enthält (Sebag, 2015; Heegaard, 1997). Die Membrana limitans interna wird auch als „inner limiting membrane“ (ILM) bezeichnet und stellt die Basalmembran der Müller-Zellen der Netzhaut dar (Heegaard, 1994). Die ILM weist eine lokalisations- und altersabhängige Dicke von ca. 20–3.000 nm auf und besteht aus feinen Kollagenfibrillen des Typs IV, den extrazellulären Bindungsproteinen Laminin und Fibronectin sowie Kohlenhydratkomponenten. Damit trägt sie entscheidend zur biochemischen Verankerung des Glaskörpers mit der Netzhaut bei. (Sebag, 2004; Kohno et al., 1987; Rhodes, 1982)

1.1.4.2 Biochemische Struktur

Der Glaskörper enthält weder Gefäße noch Nerven und ist als farbloses, transparentes Hydrogel eine extrazelluläre Matrix (Bishop, 2000).

Mit einem Volumen von ca. 4 ml hat er eine Dichte von $1,0053 \text{ g/cm}^3$. Durch seine hohe Transparenz ist er für sichtbares Licht zwischen ca. 400 und ca. 780 nm Wellenlänge zu über 90 % durchlässig. Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von weniger als 300 nm absorbiert er und schützt damit die umliegenden Strukturen vor toxischen Strahlenschäden. (Boettner und Wolter, 1962)

Der Glaskörper besitzt einen Brechungsindex, der nahezu dem des Kammerwassers ($\approx 1,336$) entspricht, und einen pH-Wert von etwa 7,3 (Hockwin, 1985; Grehn, 2019).

Zu 98–99 % besteht er aus Wasser, von dem 15–20 % an Proteine und Glykosaminoglykane gebunden sind (Castoro und Bettelheim, 1986). Glykosaminoglykane liegen dabei in der Regel an Proteine gebunden als Proteoglykane vor (Sebag, 1998). Der Glaskörper weist eine altersabhängige Konzentration an löslichen Proteinen von 200–1400 $\mu\text{g/ml}$ auf (Swann, 1980), wobei es sich überwiegend um Albumin (40 %) und eisenbindende Proteine (30 %) handelt (Van Bockxmeer et al., 1983). Es wird angenommen, dass die eisenbindenden Proteine einen protektiven Effekt ausüben, beispielsweise bei kleinen Glaskörperblutungen und Infektionen (Van Bockxmeer et al., 1983; Wong et al., 2007). Außerdem sind etwa 20 % des nichtkollagenen Proteingehalts Glykoproteine, wobei ihre Funktion bisher nicht geklärt ist (Sebag, 1998).

Die häufigsten unlöslichen Proteine des Glaskörpers sind Kollagene, die vermutlich von den retinalen Müller-Zellen synthetisiert werden (Ponsioen et al., 2008). Bei einer Kollagenkonzentration von ca. 300 $\mu\text{g/ml}$ (Balazs, 1960) sind Kollagen-Typ II (ca. 75 %), Typ IX (ca. 15 %) und Typ V/XI (ca. 10 %) und in geringen Mengen auch Typ VI vertreten (Bishop et al., 1994; Bishop, 2000). Typ-IIA-Prokollagen, als Vorstufe des Kollagen-Typ II, bindet Wachstumsfaktoren wie das bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) und den transforming growth factor β (TGF- β), was in der Pathogenese der proliferativen Vitreoretinopathie eine Rolle spielen könnte (Spitzer und Januschowski, 2015). Einzelne Kollagenmoleküle bestehen aus drei Polypeptidketten, die sich umeinanderwinden und eine

Dreifachhelix bilden. Diese Kollagenmonomere lagern sich in der extrazellulären Matrix des Glaskörpers zu Kollagenfibrillen zusammen. Fibrillen mit strangartigem Aussehen, bestehend aus den Kollagentypen II, V/XI und IX (heterotypische Zusammensetzung), bilden darunter den Hauptanteil. (Bishop, 2000)

Im Glaskörper finden sich hauptsächlich drei Glykosaminoglykane als Strukturproteine: Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Heparansulfat (Scott, 1992). Den größten Anteil bildet die Hyaluronsäure. Deren Konzentration variiert je nach Lokalisation im Glaskörperraum zwischen 65 und 400 µg/ml (Grimshaw et al., 1994) und nimmt im Alter ab (Itakura et al., 2009). Hyaluronsäure ist ein lineares Polymer, bestehend aus repetitiven Disacchariden, mit hoher Wasserbindungsfähigkeit und viskoelastischen Eigenschaften. Sie wird im Auge kontinuierlich abgebaut und neu synthetisiert (Spitzer und Januschowski, 2015). Ein Netzwerk aus dreidimensionalen Strukturen, bestehend aus gebündelten, unverzweigten, heterotypischen Kollagenfibrillen, die mit knäueelförmig angeordneten Hyaluronsäuremolekülen, welche Wasser binden, verknüpft sind, verleiht dem Glaskörper seine gelartige Struktur und bestimmt seine Viskosität (Sebag und Balazs, 1989; Swann und Constable, 1972). Die Hyaluronsäuremoleküle stabilisieren dabei das kollagene Fasergerüst durch ihr hohes elektrostatisches Potenzial (Spraul und Lang, 2024). Die Verteilung von Kollagen und Hyaluronsäure ist dabei nicht homogen: Das Verhältnis von Hyaluronsäure zu Kollagen nimmt von anterior nach posterior, in Richtung der Netzhaut, stetig zu (Buchsbaum et al., 1984).

Unter den nichtkollagenen Strukturproteinen sind insbesondere Fibrillin-enhaltende Mikrofibrillen, Vitrin und Opticin von Bedeutung. Letzteres bindet an die heterotypischen Kollagenfibrillen des Glaskörpers (Reardon et al., 2000) und verhindert unter anderem deren Zusammenlagerung und Fusion (Danielson et al., 1997; Bishop, 2000).

Im Glaskörper konnten zudem drei Zelltypen nachgewiesen werden: Hyalozyten, Fibrozyten/Fibroblasten und Makrophagen. Diese tragen zur Aufrechterhaltung der optischen Transparenz bei, indem sie kleinere Trübungen, wie sie etwa bei Mikroblutungen auftreten können, beseitigen (Hockwin, 1985). Außerdem

induzieren sie die komplexen Entzündungs- und Wundheilungsprozesse (Sebag, 2015). Es wird zudem vermutet, dass die Fibroblasten und die in den Glaskörperkortex eingebetteten Hyalozyten am Abbau und an der Synthese von Glykosaminoglykanen, insbesondere von Hyaluronsäure, beteiligt sind (Sebag, 1998).

Zusätzlich finden sich im Glaskörper – im Vergleich zum Plasma – deutlich erhöhte Ascorbinsäurekonzentrationen (McGahan, 1985). Gründe für diese erhöhte Konzentration werden in der Fähigkeit von Ascorbinsäure vermutet, ultraviolettes Licht zu absorbieren (Ringvold, 1980) und freie Radikale abfangen zu können, wodurch Linse und Netzhaut vor oxidativen Schäden geschützt werden (Shui et al., 2009; Sebag, 1998). Elektrolyte wie Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid kommen im Glaskörper ebenfalls in höherer Konzentration als im Plasma vor (Sebag, 1989).

1.1.4.3 Funktion

Der Glaskörper nimmt den größten Teil des Augenvolumens ein und übernimmt durch seine bulbusstabilisierende Funktion eine entscheidende Rolle beim Wachstum des Auges und seiner Strukturen (Spraul und Lang, 2024). Es wurde nachgewiesen, dass das Wachstum des Auges und des retinalen Pigmentepithels vom Wachstum des Glaskörpers abhängt (Sebag, 1987).

Die optische Funktion ist eine der wichtigsten Aufgaben des Glaskörpers und besteht darin, die Transparenz aufrechtzuerhalten und damit eine streuungsfreie Lichtdurchlässigkeit zur Netzhaut zu ermöglichen. Die optisch optimierte Anordnung der Hyaluronsäuremoleküle im Kollagengerüst sorgt für eine minimale Lichtstreuung.

Der hohe Hyaluronsäuregehalt, der dem Glaskörper seine gelartige Konsistenz verleiht, lässt ihn wie einen viskoelastischen Körper wirken und somit als eine Art Stoßdämpfer für das Auge fungieren. Dies ist besonders in der Wachstumsphase von großer Bedeutung, in der das Auge Vibrationen, mechanischem Stress und Reibung ausgesetzt ist (Lund-Andersen und Sander, 2011).

Da weder die hintere Glaskörperrinde noch die Membrana limitans interna (ILM) als Diffusionsbarrieren für kleinere Moleküle fungieren (Lund-Andersen und Sander, 2011), kann der Glaskörper durch Diffusions- und Austauschprozesse Sauerstoff, Nährstoffe und Metabolite an das umgebende Gewebe abgeben und dient diesem als metabolisches Reservoir (Reddy, 1979; Lund-Andersen und Sander, 2011). Er trägt zur Homöostase des retinalen Milieus bei, indem er Abfallstoffe wie Laktat aufnimmt und Metaboliten wie Phosphat, Aminosäuren und Glukose bereitstellt (Hockwin, 1985).

Seine biophysikalische Funktion, intraokularen Sauerstoff zu metabolisieren und zu regulieren, ermöglicht eine optimale Sauerstoffversorgung der hochvaskularisierten Netzhaut und schützt gleichzeitig sauerstoffempfindliche Strukturen (Holekamp, 2010). Mithilfe der hohen Mengen an Ascorbinsäure verstoffwechselt der Glaskörper den Sauerstoff, reguliert den Sauerstoffpartialdruck und schützt so vor metabolisch und lichtinduzierten oxidativen Schäden, wie beispielsweise Kataraktbildung oder Glaskörperverflüssigung (Ueno et al., 1987; Shui et al., 2009).

Aufgrund seiner gelartigen Struktur fungiert der Glaskörper zwischen dem vorderen und hinteren Augensegment als Barriere für biochemische Substanzen und Zellen und hemmt – als Teil der Blut-Augen-Schranke – Proliferationen und Entzündungen (Sebag, 1987; Cunha-Vaz, 1997; Lund-Andersen und Sander, 2011).

1.1.4.4 Degenerative Veränderungen

Der Glaskörper unterliegt altersbedingten Veränderungen, wobei zwei morphologische Strukturveränderungen auftreten: Zum einen kommt es zur Verflüssigung (Synchisis) des Glaskörpers, zum anderen zu einer Zunahme optisch dichter Bereiche durch eine Aggregation der Kollagenfibrillen (Syneresis). Bereits im frühen Lebensalter beginnt die Verflüssigung ausgehend vom zentralen Glaskörper, wobei flüssigkeitsgefüllte Lakunen entstehen. Diese schreitet stetig voran. Hat der Glaskörper im Alter von 14 bis 18 Jahren seine Erwachsenengröße erreicht, sind bereits bis zu 20 % des Glaskörpervolumens

verflüssigt. Im Alter von 80 bis 90 Jahren ist mehr als die Hälfte des Glaskörpers verflüssigt. (Balazs und Denlinger, 1982)

Die pathophysiologischen Mechanismen, die diesen Prozessen zugrunde liegen, sind bislang nicht eindeutig geklärt (Los et al., 2003). Es wird angenommen, dass Veränderungen der nichtkollagenen Matrixkomponenten, die als Stabilisatoren des Kollagennetzwerks dienen, zu einer Phasentrennung führen und somit die Verflüssigung sowie die Aggregation der Kollagenfibrillen bewirken (Los et al., 2003). Parallel angeordnete Fibrillen aggregieren zu Bündeln, die schließlich biomikroskopisch sichtbare Fasern bilden und den Glaskörper von anterior nach posterior durchziehen. Der Raum zwischen den Kollagenaggregaten wird von verflüssigtem Glaskörper ausgefüllt (Lakunen). (Sebag und Balazs, 1989)

Los und Mitarbeiter fanden durch Lichtmikroskopie (LM) und Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) menschlicher Spenderaugen Hinweise auf Kollagenfragmentierung und einen Verlust von Proteoglykanen in den an die flüssigkeitsgefüllten Lakunen angrenzenden Bereichen, was als Mechanismus zur Destabilisierung der Glaskörpermatrix angesehen wird. Kollagenaggregate konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (Los et al., 2003).

Die Depolymerisation des Glaskörpernetzwerks führt zu einer Abnahme des Gelvolumens und -gewichts bei gleichzeitiger Zunahme des flüssigen Glaskörperanteils (Harocopos et al., 2004). Diese Prozesse bedingen eine exponentielle Abnahme der Viskoelastizität des Glaskörpers, wobei der größte Teil der Viskoelastizität bereits in den ersten Jahren der Glaskörperverflüssigung verloren geht (Schulz et al., 2019). Von klinischer Relevanz sind diese Prozesse, da sie zu einer hinteren Glaskörperabhebung führen. Bereits 65 % aller Patienten im Alter zwischen 65 und 85 Jahren weisen eine Glaskörperabhebung auf. Diese tritt typischerweise im posterioren Bereich auf, da dort die Verbindungen zur Unterlage am schwächsten ausgeprägt sind. (Spraul und Lang, 2024)

Eine isolierte hintere Glaskörperabhebung stellt die häufigste Veränderung des Glaskörpers dar und kann als physiologisches Alterungsphänomen betrachtet werden (Lund-Andersen und Sander, 2011). Sie findet an der vitreoretinalen Grenzfläche als Ablösung des hinteren Glaskörperkortex von der ILM der

Netzhaut statt (Sebag, 1991). Fincham und Mitarbeiter spezifizierten diesen Prozess als Trennung zweier Basallamina. An menschlichen Spenderaugen wiesen sie nach einer hinteren Glaskörperabhebung eine den posterioren Kortex umgebende echte Basalmembran, die sogenannte posteriore Hyaloidmembran, nach und vermuteten, dass diese bei angelegtem Glaskörper Teil der ILM ist (Fincham et al., 2018).

Eine vordere oder basale Glaskörperabhebung tritt meist nur nach stärkerer Krafteinwirkung, wie etwa bei einem Bulbustrauma, auf (Spraul und Lang, 2024).

Studien weisen zunehmend den Einfluss des Glaskörpers auf retinale und okuläre Erkrankungen nach. So können die Verflüssigung des Glaskörpers und die nachfolgende hintere Glaskörperabhebung zu pathologischen Veränderungen der Netzhaut führen, darunter vitreomakuläre Traktionssyndrome, Netzhautrisse, Netzhautabhebungen, epiretinale Membranen oder Makulaforamina (Holekamp, 2010). Harocopos und Mitarbeiter beschrieben zudem eine lineare Abhängigkeit zwischen der Glaskörperverflüssigung und der Entstehung einer Katarakt mit Kernsklerose (Harocopos et al., 2004). Dies ist vermutlich auf eine erhöhte Konzentration freier Radikale im verflüssigten Glaskörper bei gleichzeitig verminderten Ascorbatkonzentrationen vor der Linse zurückzuführen (Shui et al., 2009).

1.2 Die Vitrektomie

1.2.1 Indikationen

Im hinteren Augensegment können durch spontane oder traumatische Ereignisse, intraokulare Entzündungen, systemische Erkrankungen oder degenerative Prozesse pathologische Veränderungen auftreten, die ein operatives Entfernen des Glaskörpers erforderlich machen. Eigenständige Erkrankungen des Glaskörpers, wie die Asteroide Hyalose, bei der es durch Kalkseifeneinlagerungen zu Glaskörpertrübungen kommt, stellen jedoch eine eher seltene Indikation zur Vitrektomie dar (Spraul und Lang, 2024).

In der Mehrzahl der Fälle ergeben sich die Indikationen zur Vitrektomie aus sekundären Veränderungen im Rahmen von Erkrankungen der angrenzenden

Strukturen des Glaskörpers. Die häufigsten Gründe sind dabei Netzhauterkrankungen wie Netzhautablösungen sowie Veränderungen an der Makula, etwa das vitreomakuläre Traktionssyndrom, die epiretinale Gliose und Makulaforamina. Bei einer Netzhautablösung hebt sich die neurosensorische Netzhaut von der darunterliegenden Schicht, dem retinalen Pigmentepithel, ab (Lang und Lang, 2024a). Die rhegmatogene Ablatio ist dabei die häufigste Form. Ein Risikofaktor hierfür ist die degenerative Veränderung des Glaskörpers, die zur Verflüssigung (Synchisis) des Glaskörpergels und einer hinteren Glaskörperabhebung führt [vgl. Kap. 1.1.4.4]. Durch Augen- und Kopfbewegungen entsteht durch die nun auftretenden Flüssigkeitsströmungen ein Schereffekt an der Netzhaut mit dynamischen Traktionen (Angunawela et al., 2011). Wenn dadurch durchgreifende Netzhautdefekte entstehen und Glaskörperflüssigkeit oder Kammerwasser in den sich bildenden subretinalen Raum eindringt, kann dies eine Netzhautablösung verursachen. Meist ist die obere Hemisphäre betroffen und die Ausdehnung kann bis zur Totalablatio reichen (Schick et al., 2020). Die rhegmatogene Ablatio ist ein ophthalmologischer Notfall und kann bei Nichtbehandlung zur Erblindung führen. Kommt es nach erfolgreicher Ablatiochirurgie zu einer Wiederablösung der Netzhaut, ist die proliferative Vitreoretinopathie (PVR) die häufigste Ursache. Hierbei kommt es in Verbindung mit einer rhegmatogenen Netzhautablösung durch die Proliferation eingewanderter Gliazellen und Zellen des retinalen Pigmentepithels zur Ausbildung von sub- und epiretinalen Membranen mit Kontraktion der Netzhautoberfläche (Pastor et al., 2016). Die starre und verkürzte Netzhautfaltung erschwert eine Wiederanlage der Netzhaut erheblich (Spraul und Lang, 2024).

1.2.2 Technik und Tamponadematerialien

Bei der Vitrektomie wird der natürliche Glaskörper operativ entfernt. In der Regel geschieht dies durch ein mikrochirurgisches Verfahren, bezeichnet als Pars-plana-Vitrektomie (PPV), welches Anfang der 1970er-Jahre durch Robert Machemer erstmals vorgestellt wurde (Machemer, 1972).

Mittlerweile erfolgt der Zugang zum Glaskörperraum über drei kleinste selbstdichtende Inzisionen mit Mikro-Trokaren, durch die eine Lichtquelle, ein Infusionsport und ein Vitrektor eingebracht werden können. Mit dem Vitrektor, einem Saugschneidegerät, wird der Glaskörper sukzessive entfernt. Um dabei ein Kollabieren des Auges zu verhindern, wird der intraokulare Druck durch eine Flüssigkeitsinfusion (meist BSS mit Zusätzen) aufrechterhalten. (Spraul und Lang, 2024)

So kommen bereits intraoperativ wie dann auch postoperativ Glaskörperersatzstoffe zum Einsatz.

Welche Substanzen nach der Entfernung des Glaskörpers verwendet werden, richtet sich nach der Indikation des Eingriffs [vgl. Kap. 1.2.1]. Als Tamponadematerialien für die Netzhaut werden in der Regel Luft, Gase und Silikonöle verwendet.

1.2.2.1 Gas

Der erste Bericht über eine intraokulare Gaseingabe beim Menschen geht auf Ohm zurück (Ohm, 1911). Allerdings ist der tamponierende Effekt, bedingt durch die schnelle Diffusion der Luft über die Netzhaut, begrenzt (Colthurst et al., 2000). Ab den 1960er-Jahren fanden länger wirksame Gase Verwendung, die erstmals von Machemer bei der Vitrektomie eingesetzt wurden (Machemer, 1977). Heute werden vorwiegend Schwefelhexafluorid (SF_6), Perfluorpropan (C_3F_8) und Perfluorethan (C_2F_6) verwendet. Diese Gase wirken durch Diffusion von Sauerstoff und Kohlendioxid aus den okulären Geweben in die Gasblase expansiv und besitzen aufgrund ihrer hohen Oberflächenspannung einen tamponierenden Effekt (Faude und Wiedemann, 1999). Je nach verwendetem Gas erfolgen eine spontane Resorption und ein Ersatz durch Kammerwasser innerhalb von zwei bis acht Wochen (Deobhakta und Rosen, 2020). Ein Problem bei der Verwendung von Gasen ist der mögliche starke Anstieg des intraokularen Drucks (IOD), der in der perioperativen Phase zu einem Zentralarterienverschluss führen kann (Kim und Bauman, 2004). Auch postoperativ besteht durch das Expansionsvermögen die Gefahr eines

Augeninnendruckanstiegs. Zudem ist die Verwendung von intraokularem Gas mit einer Kataraktentwicklung, Hornhautendothelzellschädigungen, Störungen der Blut-Augen-Schranke und Faltenbildung der Netzhaut assoziiert (Faude und Wiedemann, 1999; Szurman, 2017; Radeck et al., 2022). Ein weiterer Nachteil ist, dass die Gase aufgrund ihrer Auftriebskraft ihren maximalen Anpressdruck im superioren Bereich haben (Colthurst, 2000). Der Patient muss daher postoperativ oft tagelang eine unkomfortable Kopfhaltung einnehmen, um eine Tamponadewirkung zu erzielen.

1.2.2.2 Silikonöl

In den 1980er-Jahren etablierte sich die Silikonölchirurgie in Europa, wobei sich das Polydimethylsiloxan als bevorzugtes Silikonöl durchsetzte. Silikonöl wird aufgrund seiner hohen Grenzflächenspannung und Viskosität bevorzugt als Langzeittamponade bei komplizierten Netzhautsituationen wie fortgeschrittener PVR eingesetzt (Szurman und Bartz-Schmidt, 2000). Komplikationen wie sekundäre Linsentrübungen, Sekundärglaukome und Keratopathien machen häufig das Entfernen des Silikonöls in einem zweiten Eingriff erforderlich (Maberley und Antworth, 1989; Versura et al., 2001; Pastor et al., 1998). Für die Entstehung von Glaukomen wird vor allem die Grunderkrankung als ursächlich angesehen, während das Eindringen emulsifizierter Silikonpartikel in den Kammerwinkel eine additive Rolle spielt (Szurman und Bartz-Schmidt, 2000). Optimalerweise sollte das Silikonöl nach zwei bis drei Monaten, spätestens aber nach sechs Monaten, entfernt werden (Jiang und Li, 1997; Versura et al., 2001).

1.2.2.3 Perfluorkarbon

Weitere Tamponaden sind flüssige Perfluorkarbonate, auch als „schwere Flüssigkeiten“ bezeichnet, die jedoch nur als intraoperative Hilfsmittel Verwendung finden. Perfluorkarbonate sind gesättigte fluorinierte Kohlenverbindungen. Aufgrund ihrer potenziell toxischen Wirkung auf die okulären Gewebe, möglicher Schädigungen wie Augeninnendruckentgleisungen

sowie ihrer Neigung zur Dispergierung sollten sie nicht als Glaskörperersatz im Auge verbleiben. (Faude et al., 2000; Feltgen und Hoerauf, 2019)

Semifluorierte Alkane, als Weiterentwicklung der flüssigen Perfluorkarbonate, finden gemischt mit Silikonöl als „schwere Silikonöle“ auch postoperativ Anwendung, insbesondere bei komplexen Situationen in der unteren Fundusperipherie (Bartz-Schmidt et al., 2008). Die Dispersionsneigung stellt jedoch auch hier einen limitierenden Faktor dar (Feltgen und Hoerauf, 2019).

1.2.3 Grenzen der Tamponaden in der Ablatiochirurgie

Die Pars-plana-Vitrektomie mit Einbringen einer Endotamponade gilt aktuell als das wichtigste Behandlungskonzept bei Netzhautablösungen. Das Wissen um die komplexen Eigenschaften und Funktionen des Glaskörpers hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen und die Anforderungen an einen Glaskörperersatz sind gestiegen. Der Fokus der Forschung lag lange Zeit ausschließlich auf der Entwicklung von Substanzen mit verbesserter Tamponadefunktion. Doch bislang konnte kein Material gefunden werden, das dem natürlichen Glaskörper gerecht werden und die Grundprobleme der Ablatiochirurgie lösen kann (Szurman, 2017).

Aktuell verfügbare Tamponadematerialien wirken in der hydrophilen Umgebung des Glaskörperraums durch eine Kombination aus Oberflächen-/Grenzflächenspannung und Auftriebsvektor. Diese mechanischen Kräfte, die durch die hydrophoben Eigenschaften der Materialien erzielt werden, stellen zugleich ihre Limitierung dar. Eine gleichmäßige Tamponade aller Netzhautteile kann durch die hydraulische Tamponadefunktion in nur eine Richtung nicht erreicht werden. Dies führt häufig zu erneuten Netzhautablösungen in den nicht tamponierten Bereichen, oft begleitet von Narbengewebeproliferation. Darüber hinaus gelingt mit einer hydrophoben Tamponade in der hydrophilen Glaskörperumgebung kein vollständiger und gleichmäßiger Tamponadeeffekt. Der sich bildende Flüssigkeitsspiegel schürt proinflammatorische Prozesse und die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie (PVR) wird weder durch

leichtes noch durch schweres Silikonöl verhindert. (Szurman, 2017; Bartz-Schmidt et al., 2008)

1.3 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Cellulose ist der bedeutendste nachwachsende Rohstoff und damit das häufigste Biopolymer in der Natur (Fugmann et al., 2009). Als Bestandteil der Zellwand, beispielsweise in Baumwolle oder Holz, dient sie als Gerüstsubstanz. Bakterien bilden ebenfalls Cellulose. In Tieren oder im Menschen kommt sie jedoch nicht vor. Hydroxypropylmethylcellulose, auch Hypromellose genannt, tritt nicht natürlich auf, sondern ist ein Polysaccharid, das aus Methylcellulose synthetisch hergestellt wird. HPMC wird vielfältig in der Lebensmittelindustrie, in der Pharmazie und in Kosmetika eingesetzt, etwa als Verdickungs- und Feuchthaltemittel sowie als Emulsionsstabilisator und Filmbildner (Hanselmann und Seibel, 2010b).

1.3.1 Chemische Struktur und Eigenschaften

Das zugrunde liegende Molekül von HPMC stellt Cellulose dar. Die kleinste Einheit der Cellulose, das Disaccharid Cellobiose, besteht aus zwei β -1,4-glykosidisch verknüpften D-Glukose-Molekülen (Krammer et al., 2021). Diese β -Verknüpfung der Glukosemoleküle kann von menschlichen Enzymen nicht hydrolysiert und damit auch nicht metabolisiert werden (Fugmann et al., 2009). Durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den freien Hydroxygruppen einzelner Cellulosemoleküle ist Cellulose mechanisch stabil, wasserunlöslich und gegenüber enzymatischer Hydrolyse sehr widerstandsfähig. HPMC ist ein nichtionischer Cellulosemischether, der synthetisch durch die Umsetzung von Alkalicellulose mit den Veretherungsmitteln Methylchlorid und Propylenoxid hergestellt wird (Hanselmann und Seibel, 2010a). Durch Variation der Molverhältnisse sowie Änderung von Temperatur und Druck können verschiedene HPMC-Typen mit unterschiedlichen Substitutionsgraden und unterschiedlichem Molekulargewicht gezielt produziert werden. Während dieses Prozesses wird der Wasserstoff der Hydroxygruppen durch Methylgruppen und

Hydroxypropylgruppen ersetzt. Diese binden an das frei gewordene Sauerstoffatom und bilden Methoxy- und Hydroxypropoxygruppen. Pro Glukoseeinheit können maximal drei Hydroxygruppen ersetzt werden. Dies führt zu einer Auflockerung der molekularen Struktur, da weniger stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden, wodurch das Polymer wasserlöslich wird. Dementsprechend wird HPMC von dem durchschnittlichen Molekulargewicht sowie der Anzahl (Substitutionsgrad) und Verteilung der Substituenten, also der Methyl- und Hydroxypropylgruppen, charakterisiert. Dabei kann der hydrophobe oder hydrophile Charakter durch den Substitutionsgrad der Methyl- und Hydroxypropylgruppen gezielt eingestellt werden. HPMC-Typen mit einem niedrigen Methylgruppenanteil und einem hohen Hydroxypropylgruppenanteil weisen eine höhere Hydrophilie auf (Thielking und Schmidt, 2006).

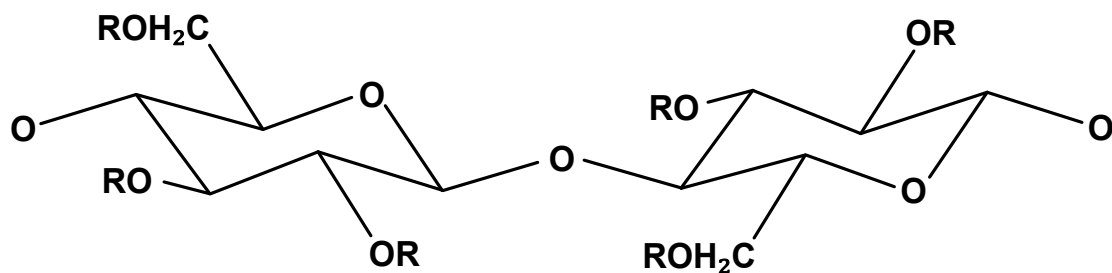


Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Hydroxypropylmethylcellulose (Quelle: Bodvik et al., 2011).
R= - H (Wasserstoff), - CH₃ (Methylgruppe) oder - CH₃CH(OH)CH₂ (Hydroxypropylgruppe)

HPMC wird als geruchs- und geschmacksneutrales Pulver oder Granulat angeboten. Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat eine tägliche Dosis von 25 mg HPMC pro Kilogramm Körpergewicht als unbedenklich eingestuft. Tierstudien zeigten keine karzinogenen oder embryotoxischen Effekte in Langzeituntersuchungen. (Brown, 2007)

HPMC zeigt eine umgekehrte Löslichkeit in Wasser, das heißt, sie löst sich nur in kaltem Wasser. Dabei bilden die Wassermoleküle Wasserstoffbrückenbindungen mit den Hydroxypropylgruppen und umgeben die hydrophoben Methylgruppen unter Bildung einer hochgeordneten Struktur. Beim

Erhitzen auf eine bestimmte Temperatur werden die Wasserstoffbrückenbindungen geschwächt und die Anordnung der Wassermoleküle im Bereich der Methylgruppen geht verloren, weshalb die Methylcellulosen aus wässriger Lösung ausfallen. (Tundisi et al., 2021)

Dieser Flockungs- bzw. Gelierungspunkt, also der Temperaturbereich, in dem bei steigender Temperatur Gelierung und anschließende Koagulation einsetzen, hängt von den Polymerisations- und Substitutionsgraden ab (Thielking und Schmidt, 2006; Hanselmann und Seibel, 2010a). Dieser Vorgang ist reversibel, das heißt, bei Abkühlung verflüssigen sich die Gele wieder (Thielking und Schmidt, 2006).

HPMC-Lösungen zeichnen sich durch eine hohe pH-Stabilität aus und können in einem pH-Bereich von etwa 3 bis 12 eingesetzt werden (Hanselmann und Seibel, 2010a). Der pH-Wert der in der Ophthalmologie verwendeten HPMC-Produkte liegt nahe dem des Kammerwassers ($\approx 7,4$), um Reizungen zu vermeiden, wobei präparationsbedingte Schwankungen möglich sind.

Über die optischen Eigenschaften ist wenig bekannt. Die handelsüblichen ophthalmologischen HPMC-Produkte weisen einen geringfügig höheren Brechungsindex als das Kammerwasser auf, was dem Brechungsindex des natürlichen Glaskörpers ($\approx 1,336$) sehr nahekommt.

1.3.2 Rheologische Eigenschaften

HPMC ist eine viskoelastische Substanz. Viskoelastika reagieren auf eine einwirkende Deformation teils elastisch – die einwirkende Energie wird gespeichert und zur Rückverformung genutzt – und teils viskos, was zu einer irreversiblen Verformung führt [vgl. Kap. 2.2.2]. Damit leisten sie, im Vergleich zu rein elastischen Substanzen, gegenüber einer Deformation geringeren Widerstand, während sie im Vergleich zu rein plastischen Substanzen eine relative Formkonstanz bewahren (Dick und Schwenn, 1998).

Die Viskosität – als Maß für den Strömungswiderstand – wird durch das Molekulargewicht, die Menge an eingesetzter HPMC (Konzentration), die Anzahl der Substituenten und der Temperatur beeinflusst. Eine Erhöhung des

Molekulargewichts oder der Konzentration führt zu einer Zunahme der Viskosität. Eine stärkere Substitution erhöht die molare Masse, reduziert jedoch den Verdickungseffekt. Steigende Temperaturen unterhalb des Flockungs- bzw. Gelierungspunktes [vgl. Kap. 1.3.1.] verringern zunächst die Viskosität. Das bedeutet, dass die temperaturabhängige Viskositätsveränderung von HPMC nicht linear verläuft. (Thielking und Schmidt, 2006)

Das Molekulargewicht der in der Ophthalmologie verwendeten HPMC-Produkte liegt zwischen 10.000 und 240.000 Dalton. Die Größe des Makromoleküls wird dabei über die erzeugte Viskosität einer 2%igen Lösung charakterisiert. Die Viskosität ist direkt proportional zum durchschnittlichen Molekulargewicht, sodass die angegebene Viskosität bei 2%iger Lösung eine Schätzung des Molekulargewichts ermöglicht (Tundisi et al., 2021). In der Vorderabschnittschirurgie werden meist HPMC-Typen verwendet, die bei einer 2%igen Konzentration eine Viskosität von ca. 4.000 mPa·s erzeugen. Das Molekulargewicht liegt dann um die 80.000 Dalton. Dies sind Lösungen mit eher niedrigem Molekulargewicht.

Die Ruheviskosität wird hauptsächlich vom Molekulargewicht und der Flexibilität der Moleküle beeinflusst. Bei hohen Schergeschwindigkeiten ist die Viskosität nahezu unabhängig vom Molekulargewicht und wird von der Konzentration bestimmt (Liesegang, 1990).

Mit steigender Konzentration und/oder steigendem Molekulargewicht verschränken sich die Polymerketten und es entsteht ein pseudoplastisches Fließverhalten (Tundisi et al., 2021), was bedeutet, dass HPMC-Lösungen, von sehr niedrigviskosen Lösungen abgesehen, ein scherverdünnendes Verhalten zeigen (Thielking und Schmidt, 2006; Liesegang, 1990). Dabei richten sich die Polymerketten mit steigender Scherrate in Fließrichtung aus, wodurch die Viskosität sinkt (Tundisi et al., 2021).

1.3.3 HPMC in der Ophthalmologie

Hydroxypropylmethylcellulose wird seit Langem in ophthalmischen Formulierungen verwendet und ihre Verträglichkeit ist gut belegt. Fechner und Fechner sowie Schimmelpfennig zeigten, dass HPMC gegenüber dem menschlichen Hornhautendothel nicht toxisch ist (Fechner und Fechner, 1983; Schimmelpfennig, 1988). Fernandez-Vigo und Mitarbeiter bestätigten die Verträglichkeit durch Untersuchungen an retinalen Pigmentepithelzellen im Tierversuch (Fernandez-Vigo et al., 1990a). Andere Studien zeigten ebenfalls keine akuten oder chronischen Entzündungsreaktionen, weder in der Vorderkammer noch im Glaskörper von Patienten oder im Tiermodell (Smith und Lindstrom, 1991; Ehrich et al., 1990). Robert und Mitarbeiter (1988) zeigten außerdem, dass nach intraokularer Injektion von HPMC im Tiermodell keine systemische Toxizität nachweisbar war. Es muss jedoch beachtet werden, dass pflanzliche Restpartikel des Ausgangsmaterials, abhängig von der Produktion, in den Produkten enthalten sein können. Diese können Entzündungsreizzustände hervorrufen (Kwitko und Belfort, 1991; Koster und Stilma, 1986). Die temperaturabhängige Löslichkeit von HPMC erschwert die Herstellung einer intraokularen Lösung ohne Restpartikel. Zudem können sich leicht kristalline Komplexe in den Lösungen bilden (Liesegang, 1990), und HPMC neigt zu Kontaminationen (Hanselmann und Seibel, 2010a). Moderne Filtrationsprozesse während der Herstellung, die alle Endotoxine und Exotoxine entfernen, können diese Probleme jedoch beheben (Liesegang, 1990; Dick und Schwenn, 1998).

Die aus Methylcellulose gewonnenen, optisch klaren HPMC-Produkte besitzen eine niedrige Grenzflächenspannung und zeichnen sich durch die damit verbundenen guten Benetzungseigenschaften aus. Im ophthalmochirurgischen Bereich wird HPMC vor allem in der Vorderabschnittschirurgie eingesetzt. Im Jahr 1977 beschrieb Fechner erstmals den Einsatz einer 1%igen Methylcelluloselösung bei Kataraktoperationen. Als viskoelastische Substanzen dienen sie dazu, die Tiefe der Vorderkammer zu erhalten, das umliegende Gewebe zu schützen und den intraokularen Eingriff zu erleichtern (Kammann et al., 1991). Derzeit wird üblicherweise HPMC in einer Konzentration von 2 % eingesetzt (Hessemer und Dick, 1996).

Von dem Versuch, HPMC als Glaskörperersatz zu verwenden, wurde Abstand genommen, nachdem eine Studie zwar eine gute Biokompatibilität zeigte, aber auch eine kurze Verweildauer im Auge nachgewiesen wurde (Fernandez-Vigo et al., 1990a). Damit schied HPMC als Langzeiterersatz aus und geriet aus dem Fokus der Forschung.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung einer nicht-tamponierenden, hydrophilen Substanz auf Basis von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), die nach einer Vitrektomie im Rahmen der Behandlung einer rhegmatogenen Netzhautablösung als Glaskörperersatz verwendet werden kann. Dazu wurde Balanced Salt Solution (BSS) mit unterschiedlichen Mengen HPMC versetzt, wobei fünf Konzentrationen (0,2 %, 1,2 %, 1,8 %, 2,0 %, 2,5 %) untersucht wurden. Ziel war es, ein leichtes Gel zu erhalten, das durch ein überwiegend elastisches Verhalten und eine ausreichend hohe Viskosität die intraokulare Flüssigkeitsdynamik so beeinflussen kann, dass die auf die Netzhaut einwirkenden Kräfte reduziert werden und durch Laserkoagulation intraoperativ versiegelte Netzhautforamina auch ohne postoperative Tamponade verschlossen bleiben. Da die Laserherde um ein Foramen innerhalb weniger Tage stabil vernarben, soll das Gel die Netzhaut lediglich bis zur Ausbildung einer stabilen retinochoroidalen Adhäsion mechanisch entlasten; ein längerfristiger intraokularer Verbleib ist daher nicht notwendig.

Dynamisch-mechanische Analysen wurden durchgeführt, um die HPMC-Konzentration zu bestimmen, die die gewünschten rheologischen Eigenschaften aufweist. Um zudem die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zu bewerten, wurden die fünf HPMC-Konzentrationen am isolierten Vorderkammer-perfusionsmodell des Schweineauges über einen Zeitraum von achtundvierzig Stunden hinsichtlich ihres Tensioverhaltens untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Reagenzien

- Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Fa. Gibco, Carlsbad, CA, USA
- Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (DPBS), Fa. PAA, Pasching, Österreich
- Gentamicin, Fa. Gibco, Carlsbad, CA, USA
- Penicillin/Streptomycin Liquid, Fa. Gibco, Carlsbad, CA, USA
- Hydroxypropylmethylcellulose in BSS (0,2 %; 1,2 %; 1,8 %; 2 %; 2,5 %), Universitätsapotheker, Universitätsklinikum Tübingen
- Absolutes Ethanol, Fa. Merck, Darmstadt
- Amphotericin B, Fa. Gibco, Carlsbad, CA, USA
- Braunol Povidon-Iod-Lösung, Fa. B. Braun, Melsungen
- Descosept AF, Fa. Dr. Schumacher GmbH, Malsfeld-Beiseförth

2.1.2 Verbrauchsmaterialien und Instrumente

- Anatomische Pinzette klein, Fa. Aesculap, Tuttlingen
- Einmal-Kanülen 18 G BD Microlance, Fa. Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
- Schiötz-Tonometer, Fa. Joseph Winter OHG, Jungingen/Hohenzollern
- Chirurgische Pinzette, klein, Fa. Aesculap, Tuttlingen
- Drei-Wege-Hähne Discofix C, Fa. B. Braun, Melsungen
- Vier-Wege-Hähne HV 4-3, Fa. VWR International GmbH, Darmstadt
- Gerade Schere, klein, Fa. Aesculap, Tuttlingen
- Inbusschlüssel
- Perfusor-Spritzen 50 ml, Fa. B. Braun, Melsungen
- Petrischalen, Fa. Greiner Bio-One, Kremsmünster, Österreich
- Serologische Pipette Corning Costar Stripette 5 ml, Fa. Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA

- Spritzen (5 ml, 10 ml, 20 ml), Fa. B. Braun, Melsungen
- Pipettenspitzen 1.000 µl, Fa. Eppendorf, Hamburg
- Westcott Schere, Fa. Aesculap, Tuttlingen
- Einmal-Skalpell Figur 11, Fa. B. Braun, Melsungen
- Schlauch PE160 mit 1,14 mm Innendurchmesser, Fa. Schubert Kunststoff GmbH, München
- Mikrochirurgisches Augenmesser (MVR-Angled, 45°, 20 G), Fa. Mani Inc., Utsunomiya, Japan
- Einmal-Kanüle (32° angled, 23 G) Fa. MicroSurgical Technology, Redmond, WA, USA

2.1.3 Geräte

- Micro Switch 142PCO1D Drucksensoren, Fa. Honeywell, Morristown, NJ, USA
- Datalogger AD 128™, Fa. Transcat Inc., Rochester, NY, USA
- Fixationsringe Edelstahl für Perfusionsschalen, feinmechanische Werkstatt Universitäts-Augenklinik Tübingen
- Fixationsschrauben Edelstahl für Fixationsring, feinmechanische Werkstatt Universitäts-Augenklinik Tübingen
- Perfusionsschalen, feinmechanische Werkstatt Universitäts-Augenklinik Tübingen
- Acrylkammer für Perfusionsschalen, feinmechanische Werkstatt Universitäts-Augenklinik Tübingen
- Biocenter 2001 CO₂ Inkubator Brutschrank, Fa. Salvis, Rotkreuz, Schweiz
- Perfusor Secura, Fa. B. Braun, Melsungen
- Pipette 1.000 µl, Fa. Eppendorf, Hamburg
- Stereomikroskop Stemi SV 11, Fa. Carl Zeiss, Jena
- Rheometer Physica MC200, Fa. Anton Paar GmbH, Graz, Österreich

2.1.4 Software

- Microsoft Office Excel 2019, Fa. Microsoft, Redmond, WA, USA
- Microsoft Office Word 2019, Fa. Microsoft, Redmond, WA, USA
- SPSS Statistics, Ver. 29.0, Fa. IBM Corp., Armonk, NY, USA
- Valitec DataReady Configuration/Analysis Software 7, Ver. 6.3b2, Fa. Transcat Inc., Rochester, NY, USA

2.1.5 Nährmedien und Lösungen

2.1.5.1 Perfusionsmedium

Das Perfusionsmedium, mit dem das Vorderkammermodell während der Druckmessungen kontinuierlich perfundiert wurde, bestand aus 500 ml DMEM, dem

- 5 ml Penicillin / Streptomycin,
- 5 ml Amphotericin B (2,5 µg/ml) und
- 500 µl Gentamicin (50 µg/ml)

zugefügt wurden. Das Anmischen des Mediums erfolgte unter einer Sterilwerkbank. Das gekennzeichnete Medium wurde bei 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt.

2.1.5.2 Kolloiddispersionen aus HPMC in BSS

HPMC 0,2 %	HPMC 0,02 g	ad 10 g BSS
HPMC 1,2 %	HPMC 0,24 g	ad 20 g BSS
HPMC 1,8 %	HPMC 0,36 g	ad 20 g BSS
HPMC 2,0 %	HPMC 0,40 g	ad 20 g BSS
HPMC 2,5 %	HPMC 0,50 g	ad 20 g BSS

Die Herstellung der HPMC-Kolloiddispersionen erfolgte durch die Apotheke der Universitätsklinik Tübingen. HPMC wurde in Balanced Salt Solution (BSS) dispergiert, wobei AMO™ENDOSOL™ (Johnson & Johnson Vision AMO Germany GmbH, Ettlingen) verwendet wurde. Das verwendete HPMC-Produkt

war Methylhydroxypropylcellulose E4M Premium vom Typ 2910 (nach der United States Pharmacopeia (USP)-Klassifikation), bezogen von Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel. Das bedeutet, die verwendete HPMC erzeugt in einer 2%igen wässrigen Lösung bei 20 °C eine Ruheviskosität von ca. 4.000 mPa·s und besitzt ein mittleres Molekulargewicht. Entsprechend dem Typ 2910 lag der Substitutionsgrad der verwendeten HPMC für die Methoxygruppen bei 28,0 % und für die Hydroxypropoxygruppen bei 9,4 %. Der Flockungspunkt lag bei über 50 °C. Die Kolloiddispersionen wurden autoklaviert und steril abgefüllt.

Der Einfachheit halber werden die Kolloiddispersionen in dieser Arbeit als HPMC-Lösungen bezeichnet.

2.1.6 Schweineaugen

Für die Versuche wurden Schweineaugen von Schlachtschweinen verwendet, die vom Schlachthof Gärtringen, Baden-Württemberg, bezogen wurden. Die Augen wurden unmittelbar nach der Schlachtung durch die Mitarbeiter des Schlachthofs enukleiert. Von ca. 150 bis 300 Schlachttieren pro Tag wurden 20 Augen für den Transport zum Labor bereitgestellt. Ein Rückschluss auf ein individuelles Tier war so nicht möglich. Die Verarbeitung der Schweineaugen fand im Labor innerhalb von zwei Stunden nach der Entnahme statt.

2.2 Methoden

2.2.1 Druckmessungen am Vorderkammerperusionsmodell

Die Augeninnendruckmessungen erfolgten an einem Vorderkammerperusionsmodell unter Verwendung von enukleierten Schweineaugen. Pro Versuch wurden an zwei Vorderkammermodellen Druckmessungen durchgeführt. Während der Messungen befanden sich die beiden Vorderkammermodelle in einem Inkubator bei 37 °C. Im Folgenden wird der Versuchsablauf näher beschrieben.

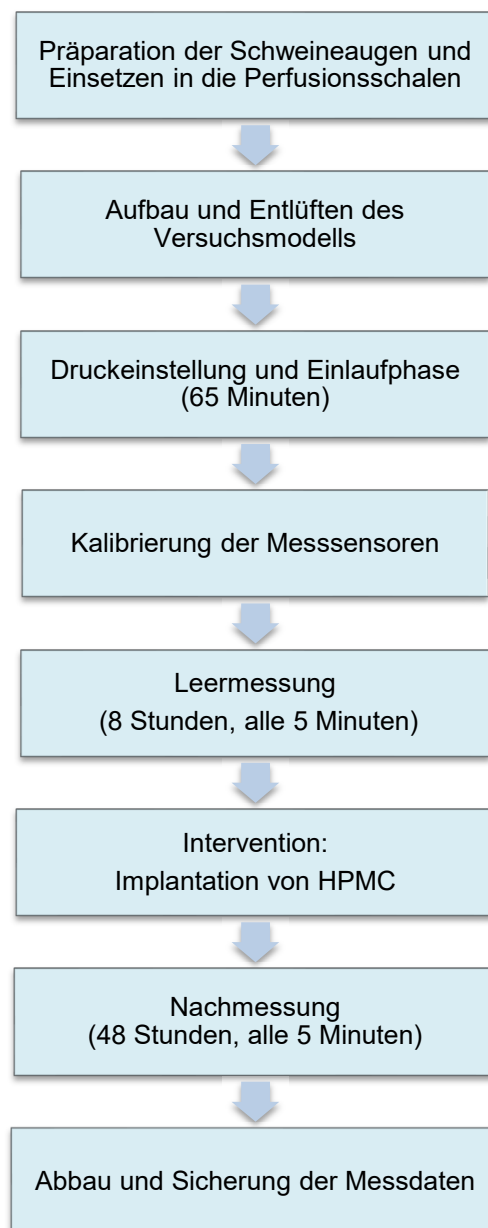


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs der Druckmessungen

2.2.1.1 Präparation der Schweineaugen

Im Labor wurden die Schweineaugen inspiziert und fünf ausgewählte Augen vorbereitet. Zwei dieser Augen wurden für die Druckmessungen verwendet. Alle Arbeitsschritte erfolgten unter sterilen Bedingungen mit sterilen Instrumenten. Die Augen wurden mit einer Pinzette aus dem Transportbeutel entnommen und in einer Lösung, bestehend aus 10 ml Jodlösung und 70 ml PBS, für fünf Minuten eingelegt. Anschließend wurden die Bulbi von Muskel- und Bindegewebsresten freipräpariert.

Für das Vorderkammermodell wurde der Bulbus mit einer Westcott-Schere eröffnet und entlang der Äquatorialebene halbiert. Glaskörper, Netzhaut und Choroidea wurden vorsichtig mit einer geschlossenen Pinzette herausgelöst. Die hintere Linsenkapsel wurde kreuzweise eingeschnitten und der Linsenkörper entfernt. Die Linsenkapsel wurde belassen, um Pigmentinfiltrationen in das Trabekelmaschenwerk zu reduzieren. Studien haben gezeigt, dass der Erfolg der Perfusionsversuche stark vom Grad der Pigmentfreisetzung während der Präparation abhängt, da diese die Degeneration der Zellen des Trabekelmaschenwerks begünstigt (Bachmann et al., 2006).

Die weitere Präparation erfolgte unter einem Stereomikroskop. Die Iris wurde radiär mit der Westcott-Schere eingeschnitten und das freigesetzte Pigment sofort mit DMEM abgespült. Anschließend wurde die Iris vorsichtig mit einer stumpfen Pinzette, unter Erhalt des Trabekelmaschenwerks, entfernt. Nach gründlichem Spülen mit DMEM zur Entfernung von Pigment- und Zellresten wurde das präparierte Vordersegment bis zur weiteren Verarbeitung in DMEM aufbewahrt.

2.2.1.2 Aufbau und Entlüften des Versuchsmodells

Nach der Präparation wurden die beiden Vordersegmente jeweils mit einer Pinzette in eine Acryl-Perfusionsschale eingesetzt und mit der Westcott-Schere der Größe der Erhebung der Perfusionsschale angepasst. Anschließend wurde über das zentriert positionierte Vordersegment ein Edelstahlring gelegt und mit

vier Schrauben auf der Perfusionsschale fixiert, um ein geschlossenes Augenvorderkammermodell zu erzeugen.

Die Verbindung zur Vorderkammer wurde durch vier in die Perfusionsschale eingebaute Kanülen ermöglicht [modifizierte Perfusionsschalen nach Johnson und Tschumper, vgl. Kap. 2.2.1.7]. Eine Kanüle wurde zum volumenkontrollierten Zuführen des Perfusionsmediums verwendet (Zulaufkanüle), eine zweite war mit einem Messsensor zur Messung des intraokularen Drucks verbunden (Ablaufkanüle). Als Verbindung dienten flexible PE-Schläuche mit 1,14 mm Innendurchmesser. Die dritte und vierte Kanüle wurden mit kurzen PE-Schläuchen von 3 cm Länge verbunden, an deren Enden jeweils ein Drei-Wege-Hahn angebracht war. Diese dienten später zur Implantation der HPMC-Lösungen [vgl. Kap. 2.2.1.7]. Alle Verbindungen zwischen den Schläuchen und den Drei-Wege-Hähnen wurden durch stumpf gekürzte 18 G-Kanülen hergestellt.

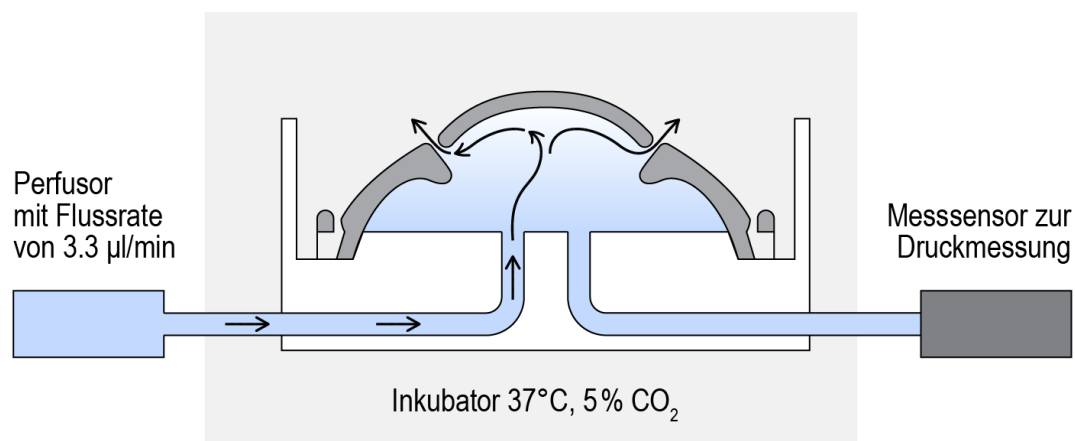


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Vorderkammerperfuisionsmodells. Der physiologische Kammerwasserabfluss ist weiterhin erhalten (siehe Pfeile). Die Zulaufkanüle ist an den Perforator angeschlossen. Der abführende Schenkel über die Ablaufkanüle zum Drucksensor bildet eine stehende Säule aus P-Medium (Messschenkel). Die zwei weiteren Kanülen zum Einbringen der HPMC-Lösungen sind hier nicht dargestellt.

Für beide Vorderkammern wurde jeweils eine Perfusorspritze mit Perfusionsmedium aufgezogen und über einen PE-Schlauch mit der Zulaufkanüle verbunden. Die Ablaufkanülen wurden jeweils mit einem Messsensor verbunden (Messschenkel). Der Schlauchführung wurde hier ein Drei-Wege-Hahn zwischengeschaltet, über den das Entlüften des Systems ermöglicht wurde.

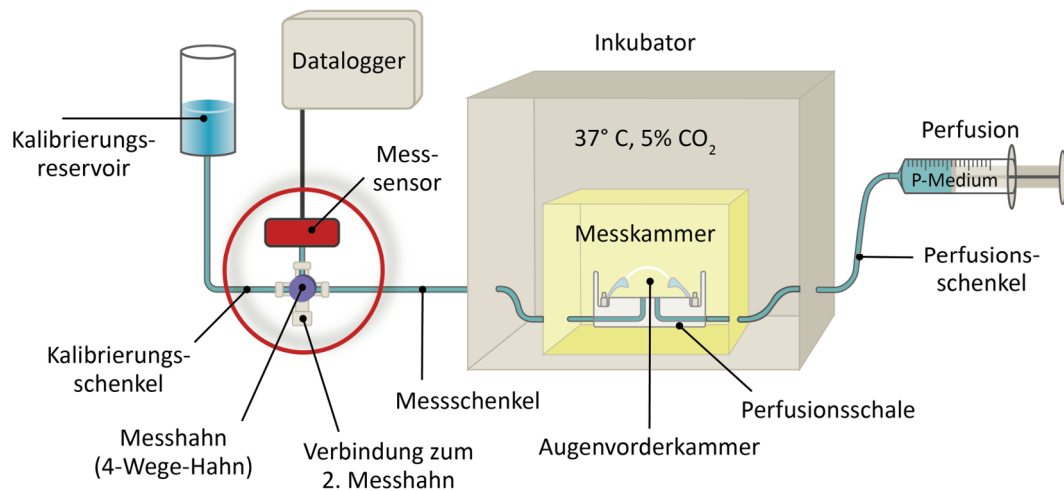


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus der Druckmessungen. Dargestellt sind die Schlauchführung vom Perfusor zur Zulaufkanüle der Perfusionsschale (Perfusionsschenkel) sowie die Schlauchführung zwischen Ablaufkanüle der Perfusionsschale und dem Messsensor zur Druckmessung (Messschenkel). Der Versuchsaufbau bestand aus zwei Vorderkammermodellen, von denen jedes über eine eigene Perfusorspritze perfundiert wurde und jeweils mit einem eigenen Messsensor verbunden war. Über die unterhalb der Messsensoren angebrachten Vier-Wege-Hähne konnten die beiden Vorderkammermodelle mit dem Kalibrierungsreservoir, mit den Messsensoren und miteinander verbunden werden [vgl. Kap. 2.2.1.3] (Quelle: modifiziert nach Ebenhoch, Universitäts-Augenklinik Tübingen).

Anschließend erfolgten das Befüllen und Entlüften des Systems. Mit der Perfusorspritze wurden die Schläuche und die jeweilige Vorderkammer über den Perfusionsschenkel mit Perfusionsmedium befüllt. Die Schlauchverbindungen zwischen den Vier-Wege-Hähnen und den Messsensoren waren dabei noch diskonnektiert. Die Messhähne standen auf *Messung auf* [vgl. Kap. 2.2.1.3]. Die Schläuche an den dritten und vierten Kanülen der Perfusionsschalen wurden durch kurzes Öffnen der sich am Ende befindlichen Drei-Wege-Hähne und einem damit verbundenen Ablassen des P-Mediums aus der Vorderkammer ebenfalls mit P-Medium befüllt. Darüber konnten auch Luftbläschen aus der Vorderkammer abgelassen werden. Nachdem auch die Messschenkel unter Verwendung der zwischengeschalteten Drei-Wege-Hähne entlüftet waren, konnten die Schlauchverbindungen der Messhähne zu den beiden Messsensoren konnektiert werden und die Hähne wurden auf *Messung zu* [vgl. Kap. 2.2.1.3] gestellt, um das restliche System zu entlüften. Sich danach oftmals noch bildende Bläschen konnten über die in die Messschenkel geschalteten Drei-Wege-Hähne und das Kalibrierungsreservoir abgelassen werden. Die beiden Perfusionsspritzen

wurden in den Perfusor eingespannt. Die Perfusionsschalen wurden zum Schutz gemeinsam in eine Acrylkammer (Messkammer) gestellt. Diese war mit einem seitlichen Schlitz versehen, um eine optimale und knickfreie Schlauchführung zu ermöglichen.

2.2.1.3 Stellung der Messhähne

Kalibrierung: Die Vier-Wege-Hähne (Messhähne) wurden zum Kalibrierungsreservoir hin geöffnet, sodass eine Verbindung zwischen Kalibrierungsschenkel und den Messsensoren bestand. Die Messsensoren waren miteinander verbunden. Die Vorderkammern waren von den Messsensoren und dem Kalibrierungsreservoir getrennt.

Messung auf: Für die Druckmessung wurden die Hähne zum Kalibrierungsreservoir geschlossen und die Kammern mit den Messsensoren verbunden.

Messung zu: Für die Druckeinstellung und Entlüftung wurden die Kammern von den Messsensoren getrennt und zum Kalibrierungsreservoir hin geöffnet.

2.2.1.4 Druckeinstellung und Einlaufphase

Vor Perfusionsbeginn wurden die beiden Vorderkammermodelle außerhalb des Inkubators für zwanzig Minuten auf einen Druck von 10 mmHg eingestellt. Hierzu wurden die Messhähne auf *Messung zu* [vgl. Kap. 2.2.1.3] gestellt. An einem neben den Drucksensoren montierten Zentimetermaß wurde das Kalibrierungsreservoir so befestigt, dass sich der Flüssigkeitsspiegel auf einer Höhe von 10 cm befand.

Anschließend wurde die Perfusion zum Einlaufen gestartet. Dazu wurden die zwei Vorderkammermodelle mit der Acrylkammer in den Inkubator gestellt. Dabei war zu beachten, dass die Perfusionsschläuche nicht geknickt oder eingeklemmt wurden. Die Messhähne wurden auf *Messung auf* [vgl. Kap. 2.2.1.3] gestellt. Die Zufuhr des Mediums erfolgte über eine konstante Perfusion unter Verwendung

eines Perfusors (B. Braun Secura), der auf eine Rate von 0,2 ml/h (3,3 µl/min pro Auge) eingestellt und gestartet wurde. Johnson (1996) wies eine Abhängigkeit des Zellüberlebens im Trabekelmaschenwerk von einer Steuerung der Mediumzufuhr mittels einer kontinuierlichen Perfusionsrate nach, die zwischen 1 µl/min und 5 µl/min liegen sollte. Loewen et al. (2016) erzielten in einem Vorderkammerperfusionsmodell des Schweineauges mit einer kontinuierlichen Flussrate von 3 µl/min annähernd den physiologischen IOD des Schweins von $15,2 \pm 1,8$ mmHg.

Der Messschenkel bildete nun eine stehende Säule aus P-Medium.

Über fünfundvierzig Minuten wurden die Kammern perfundiert, ohne dass Messungen des Augeninnendrucks erfolgten. Durch dieses Prozedere konnte sich in den Vorderkammern ein konstanter Augeninnendruck einstellen.

Der Abtransport des perfundierten Mediums erfolgte bei dem Vorderkammermodell über das erhaltene Kammerwasserabflusssystem [vgl. Kap. 1.1.2.].

2.2.1.5 Kalibrierung der Messsensoren

Nach der Einlaufphase wurde vor jedem Versuchslauf eine Kalibrierung der Messsensoren durchgeführt. Die ermittelte Abweichung wurde bei dem anschließenden Messzyklus berücksichtigt und zur Umrechnung der in Volt gemessenen Daten verwendet [vgl. Kap. 2.2.1.10].

Die Kalibrierung erfolgte auf Höhen von 10 cmH₂O, 20 cmH₂O, 30 cmH₂O und 40 cmH₂O. Dazu wurden die Messhähne auf *Kalibrierung* [vgl. Kap. 2.2.1.3] gestellt und das Kalibrierungsreservoir mit 10 ml Perfusionsmedium befüllt. Entlang eines neben den Drucksensoren montierten Zentimetermaßes wurde nun der Flüssigkeitsspiegel des Kalibrierungsreservoirs jeweils zwanzig Sekunden lang auf den genannten Höhen fixiert. Der manuell gestartete Datalogger erfasste sekundlich den Druck in Volt pro Höhe. Abschließend erfolgte die Sicherung der Messdaten.

2.2.1.6 Leermessung

Nach Beendigung der Einlaufphase wurde nochmals geprüft, ob das System luftfrei und dicht ist. Waren Luftblasen vorhanden, wurden diese erneut über den im Messschenkel geschalteten Drei-Wege-Hahn ausgespült [vgl. Kap. 2.2.1.2.].

Daraufhin wurde die achtsündige Leermessung gestartet. Die Messhähne blieben auf *Messung auf* [vgl. Kap. 2.2.1.3]. Die Perfusion mit einer Flussrate von 3,3 µl/min pro Auge wurde beibehalten. Der Datalogger wurde angeschlossen, und acht Stunden lang wurde alle fünf Minuten der intraokulare Druck gemessen. Anschließend wurden die Daten gesichert, umgerechnet, ausgewertet [vgl. Kap. 2.2.1.10] und dienten als Vergleichswerte für die nach der Intervention gemessenen Werte.

2.2.1.7 Intervention (Implantation der HPMC-Lösungen)

Primäre Methode mittels Parazentese

In den Vorversuchen erfolgte das Einbringen der HPMC-Lösungen in die Vorderkammern über eine Inzision am Limbus der Hornhaut. Dafür mussten die beiden Vorderkammern nach Abschluss der Leermessung dem Inkubator entnommen werden. Zunächst wurde als Vergleichswert der intraokulare Druck gemessen, um vor und nach der Injektion dieselben Druckverhältnisse zu bewahren. Hierfür wurde der intraokulare Druck mit einem Schiötz-Tonometer dreimal gemessen. Der Mittelwert der drei Messungen galt anschließend als Vergleichswert. Nun wurde mit einem 20-G-mikrochirurgischen Augenmesser eine Inzision am Limbus der Hornhaut vorgenommen. Darüber wurde mit einer um 32° angewinkelten 23-G-Kanüle die HPMC-Lösung, die zuvor blasenfrei in eine 5-ml-Spritze aufgezogen worden war, langsam injiziert. Die Inzision musste ausreichend groß sein, damit während der Injektion das Perfusionsmedium abfließen und ein vollständiger Flüssigkeitsaustausch stattfinden konnte. Anschließend wurde die Einstichstelle durch Stromahydratation abgedichtet. Dazu wurde mit einer angewinkelten Kanüle PBS unter Druck in das Hornhautstroma unmittelbar neben dem Schnitt injiziert. Das dadurch entstehende Ödem dichtete die Inzisionsstelle zunächst ab. Nun wurde mit dem

Schiötz-Tonometer der intraokulare Druck kontrolliert. Entsprechend dieser nicht dem Wert vor der Injektion, wurde die Inzisionsstelle erneut eröffnet, um etwas von der HPMC-Lösung nachzugeben oder abzulassen.

Es zeigte sich in mehrfachen Versuchen, dass bereits nach einer Zeit von etwa zwei Stunden die Vorderkammern über die Inzisionsstelle undicht wurden.

Endgültige Methode mittels modifizierter Perfusionsschalen

Aufgrund der oben genannten Problematik wurden innerhalb dieser Studie die Perfusionsschalen nach Johnson und Tschumper [vgl. Kap. 2.2.1.2.] durch Einbau von zwei weiteren Kanülen modifiziert. Dadurch konnte das Einbringen der HPMC-Lösungen in die Vorderkammern gewährleistet werden, ohne die Dichtigkeit durch Manipulation am Gewebe zu gefährden. Der Inhalt der Vorderkammer konnte durch das Einbringen der Lösungen über eine der Kanülen und den Ablauf über die andere Kanüle ausgetauscht werden. Die angebrachten Drei-Wege-Hähne am Schlauchende ermöglichten einen kontrollierten Austausch unter Vermeidung eines Kollabierens der Vorderkammer.

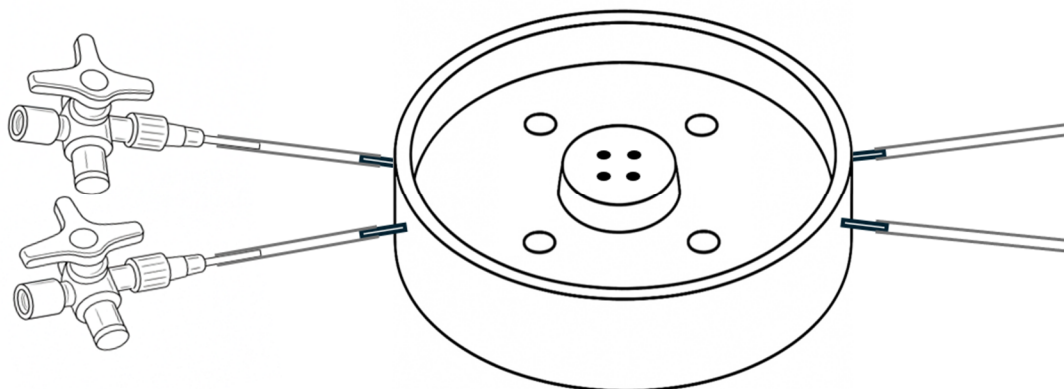


Abbildung 7: Grafik der modifizierten Perfusionsschale ohne eingesetzte Vorderkammer. Es wurden zwei 18-G-Kanülen ergänzt, an denen kurze Stücke Perfusionsschlauch angebracht waren. Diese waren über weitere Kanülen mit Drei-Wege-Hähnen verbunden. Über eine Kanüle erfolgte das Einbringen der HPMC-Lösungen, über die zweite Kanüle konnte zeitgleich der Vorderkammerinhalt abgelassen werden.

Die Kammern verblieben während der gesamten Interventionszeit im Inkubator. Zu Beginn wurde der IOD mit einem Schiötz-Tonometer als Vergleichswert

gemessen. Eine Spritze wurde unter sterilen Bedingungen mit der HPMC-Lösung aufgezogen. Über eine der Kanülen wurde die Lösung über den Drei-Wege-Hahn langsam injiziert. Währenddessen wurde der Drei-Wege-Hahn an der zweiten Kanüle geöffnet. Auf diese Weise konnte das in der Vorderkammer befindliche P-Medium abfließen und die Kammer homogen befüllt werden. Anschließend wurden die Drei-Wege-Hähne geschlossen und der IOD erneut mit dem Schiötz-Tonometer gemessen. Waren dieselben Druckverhältnisse wie vor der Injektion noch nicht erreicht, wurde der Drei-Wege-Hahn nochmals geöffnet und Lösung nachgegeben. Dies erfolgte so lange, bis die gleichen Druckverhältnisse erreicht waren und die Spritze vom Drei-Wege-Hahn entfernt werden konnte.

2.2.1.8 Nachmessung

Nach der Intervention konnte mit der Nachmessung begonnen werden. Vor dem Schließen des Inkubators wurde erneut sichergestellt, dass die Schlauchführung ohne Knicke verläuft und das System keine Luftblasen enthält.

Für achtundvierzig Stunden wurden die Vorderkammern erneut mit einer Laufgeschwindigkeit von 3,3 $\mu\text{l}/\text{min}$ pro Auge über den Perfusor mit P-Medium perfundiert. Der Datalogger wurde wieder auf eine Messung im Fünf-Minuten-Takt programmiert und angeschlossen.

2.2.1.9 Abbau und Sicherung der Messdaten

Nachdem die Nachmessung beendet war, wurde der Perfusor ausgeschaltet, die Messhähne auf *Messung zu* [vgl. Kap. 2.2.1.3] gestellt und die Acrylkammer mit den Vorderkammermodellen dem Inkubator entnommen. Die Fixationsringe wurden entfernt und die Vorderkammern mit einer Pinzette aus den Perfusionsschalen gelöst. Anschließend wurden die Schläuche und Konnektoren mit Wasser durchgespült, um alle Reste des Perfusionsmediums zu entfernen. Die Perfusionsschalen, insbesondere die Kanülen, wurden ebenfalls gründlich durchgespült, um ein Verkleben durch Reste der HPMC-Lösungen zu vermeiden. Danach wurde alles noch einmal mit Ethanol gespült und anschließend mit Luft

von den Ethanolresten befreit. Die Acrylkammer und der restliche Versuchsaufbau wurden ebenfalls mit Ethanol gereinigt.

Die vom Datalogger aufgezeichneten Messdaten wurden gesichert und zur weiteren Auswertung in Excel-Tabellen übertragen [vgl. Kap. 2.2.1.10].

2.2.1.10 Datenauswertung und Statistik

Datenübertragung und Datenumrechnung

Die mit dem Datalogger in Volt gemessenen Daten aus der Kalibrierung [vgl. Kap. 2.2.1.5] wurden nach Darstellung durch die Software Valitec DataReady (Software 7, Version 6.3b2, Fa. Transcat, NY, USA) kopiert und in eine Excel-Tabelle übertragen. Anschließend konnten die Messdaten den entsprechenden Höhen der Kalibrierung von 10 cmH₂O, 20 cmH₂O, 30 cmH₂O und 40 cmH₂O zugeordnet werden. Die in cmH₂O angegebenen Druckhöhen wurden mit dem Wissen, dass 1 cmH₂O = 0,7355 mmHg entspricht, umgerechnet. Für jede Höhe wurden die Messdaten anschließend zu Mittelwerten zusammengefasst. Unter Verwendung der von cmH₂O in mmHg umgerechneten Druckhöhen und der in Volt angegebenen Mittelwerte der Messdaten ließen sich die Steigung (Slope) und der y-Achsenabschnitt (Intercept) einer linearen Regressionsgeraden berechnen.

Die in Volt gemessenen Daten der Leermessung und der Nachmessung wurden in jeweils neue Excel-Tabellen kopiert und nach der Regressionsgleichung

$$y = b \cdot x + a$$

in mmHg umgerechnet, wobei b die Steigung (Slope) ausdrückt und Regressionskoeffizient genannt wird und a den y-Achsenabschnitt (Intercept) bezeichnet. Somit wurde eine Regression mit abhängiger Variable Druck in mmHg (y) und unabhängiger Variable Druck in Volt (x) durchgeführt [vgl. Abb. 8]. Dies ermöglichte das Umrechnen eines jeden Volt-Wertes in mmHg.

Vor jedem Versuchsablauf erfolgte für jeden Messsensor eine erneute Kalibrierung und Bestimmung von Slope und Intercept zur Auswertung des jeweiligen Messzyklus.

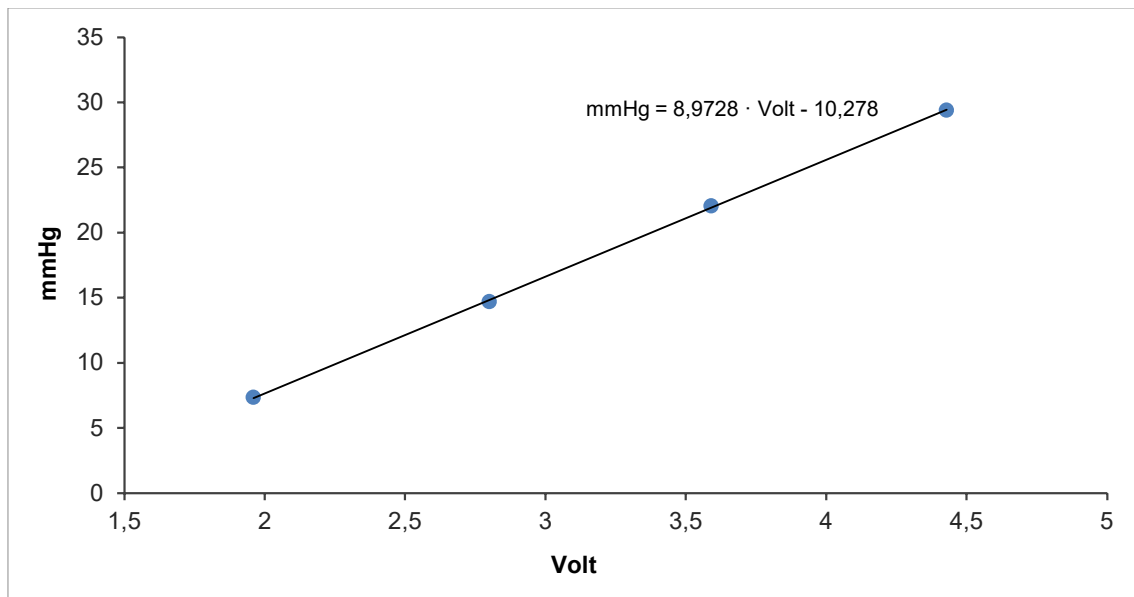


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung einer Kalibrierung aus dieser Studie. Die sich daraus ableitende Regressionsgleichung ist ebenfalls dargestellt. Diese wurde verwendet, um die in Volt gemessenen Daten in mmHg umzurechnen.

Statistische Datenauswertung

Für jede Konzentrationsgruppe wurden die Messwerte der achtundvierzigstündigen Nachmessung mit den Messwerten der achtstündigen Leermessung auf signifikante Druckunterschiede verglichen. Unter Anwendung der Software SPSS Statistics (Version 29.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) erfolgte die statistische Auswertung.

Aus den in mmHg umgerechneten Daten wurden zunächst für jede der fünf Einzelmessungen pro Konzentration die Stundenmittelwerte berechnet. Anschließend wurden die Stundenmittelwerte aller fünf Messungen zu einem Gesamtmittelwert pro Stunde zusammengefasst. Um die Stundenmittelwerte der Nachmessung mit denen der Leermessung vergleichen zu können, wurden diese zu achtstündigen Zeitintervallen zusammengefasst [vgl. Kap. 3.1]. Für die statistische Auswertung wurde der Gesamtmittelwert mit Standardabweichung jedes achtstündigen Intervalls berechnet. So konnten die sechs Intervalle der Nachmessung mit dem achtstündigen Zeitfenster der Leermessung auf signifikante Druckunterschiede geprüft werden. Für jedes Zeitintervall der Nachmessung wurde die Differenz zum Intervall der Leermessung berechnet.

Anschließend wurde diese Differenz auf Normalverteilung geprüft, um den geeigneten Signifikanztest zu bestimmen. Hierfür wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet, wobei das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festgelegt wurde. Ein p -Wert $< 0,05$ zeigte an, dass keine Normalverteilung vorlag.

In Fällen, in denen eine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurde der t-Test für verbundene Stichproben zur Signifikanzprüfung verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,05$. Ergebnisse mit einem p -Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet.

In den Fällen, in denen die Normalverteilung nicht gegeben war, kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

Abschließend wurden die Konzentrationsgruppen miteinander verglichen. Dies erfolgte für jedes Zeitintervall. Für die statistische Auswertung wurden die Gesamtmittelwerte der einzelnen Zeitintervalle herangezogen. Um festzustellen, welcher statistische Test geeignet war, wurde auch hier zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Bei Nachweis einer Normalverteilung wurde die Signifikanztestung mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Da die Varianzanalyse keine Aussage darüber trifft, zwischen welchen Konzentrationsgruppen innerhalb eines Intervalls ein signifikanter Unterschied besteht, wurde zusätzlich der Post-hoc-Test nach Tukey durchgeführt, um paarweise Vergleiche zwischen den Konzentrationsgruppen vorzunehmen.

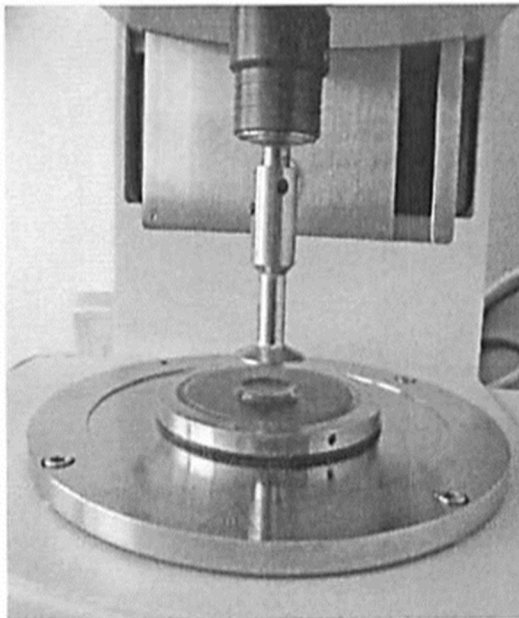
Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test zur Signifikanztestung verwendet.

Für alle in diesem Absatz genannten Tests wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

2.2.2 Dynamisch-mechanische Analyse

Mithilfe von Oszillationstests wurde der Einfluss der HPMC-Konzentration auf die rheologischen Eigenschaften der Lösungen untersucht. Dazu wurden aus den rheologischen Messgrößen der Speichermodul (G'), der Verlustmodul (G''), der Verlustfaktor ($\tan \delta$) und die komplexe Viskosität (η^*) berechnet und ausgewertet. Verwendet wurde ein Rotationsrheometer Physica MC 200 (Anton Paar GmbH, Graz, Österreich), ein Zwei-Platten-System mit Peltier-Element, das homogene Scherbedingungen ermöglicht. Dabei ist nur die obere Platte beweglich. Bei den durchgeführten Frequenzsweeps wurde auf die zwischen den Platten eingebrachte Probe eine Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5 \%$ angewendet. Die Probe wurde zuvor bei Raumtemperatur gelagert und mit einer 18-G-Kanüle auf die stationäre Platte aufgebracht. Das Peltier-Element war auf 37 °C temperiert und nach dem Aufbringen der Probe wurde eine Temperierzeit von zehn Minuten eingehalten.

A



B

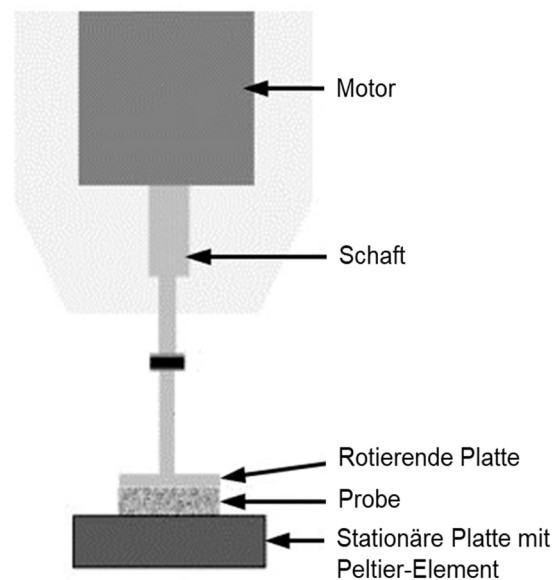


Abbildung 9: (A) Fotografie des verwendeten Rheometers (Quelle: Schille, ZMK Tübingen) und (B) schematische Darstellung eines Platte-Platte-Rheometers.

Das Rheometer ermittelte die von der Probe ausgeübte Schubspannung (τ) und den Phasenwinkel (δ). Der Phasenwinkel beschreibt die Phasenverschiebung zwischen Schubspannung und Deformation im Prüfverlauf und ist ein Maß für die Viskoelastizität einer Substanz. Viskoelastische Substanzen besitzen einen Phasenwinkel zwischen 0° und 90° .

Aus der Schubspannung und der angelegten Deformation (γ) wurde der komplexe Schubmodul G^* berechnet, wobei gilt:

$$G^* = \tau / \gamma$$

Aus dem komplexen Modulus (G^*) und dem Phasenwinkel (δ) konnten anschließend der Speichermodul (G') und der Verlustmodul (G'') berechnet werden, wobei gilt:

$$G' = G^* \times \cos \delta$$

$$G'' = G^* \times \sin \delta$$

Der Speichermodul (G') beschreibt die Fähigkeit der Substanz, Energie elastisch zu speichern, und ist ein Maß für die Anzahl an Interaktionen in einem spezifischen System (Dick und Schwenn, 1998). Der Speichermodul beschreibt somit den Anteil der in der Probe gespeicherten Energie, die nach Wegfall der einwirkenden Kraft die Rückverformung der Substanz ermöglicht, und wird daher auch Elastizitätsmodul genannt.

Der Verlustmodul (G'') beschreibt den viskosen Anteil und damit das irreversible Deformationsverhalten der Probe, das durch dissipierte Energie hervorgerufen wird, und wird daher auch Viskositätsmodul genannt.

Um das Verhältnis zwischen dem viskosen und dem elastischen Anteil der HPMC-Lösungen darzustellen, wurde der Verlustfaktor $\tan \delta$ berechnet:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

Als Quotient aus Verlustmodul (G'') und Speichermodul (G') zeigt ein Verlustfaktor < 1 ein Überwiegen des elastischen Verhaltens, während ein Verlustfaktor > 1 auf ein Überwiegen des viskosen Verhaltens hinweist. Ein

Verlustfaktor = 1 beschreibt den Übergangspunkt, an dem elastisches und viskoses Verhalten in gleichem Maße vorliegen.

Die komplexe Viskosität (η^*) wurde aus dem Elastizitätsmodul, dem Viskositätsmodul und der Kreisfrequenz (ω) berechnet:

$$\eta^* = \frac{\sqrt{G'^2 + G''^2}}{\omega}$$

Die komplexe Viskosität (η^*) beschreibt die Viskosität als Funktion der ausgeübten Belastung und stellt den Fließwiderstand der Substanz dar.

Datenübertragung und Auswertung

Für jede Konzentration wurden drei Messungen durchgeführt. Die Daten wurden im Messsystem MK 22 erfasst, nach OpenOffice übertragen und in Excel-Tabellen zur weiteren Auswertung gespeichert. Für die Auswertung wurden die Mittelwerte der drei Messungen herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Druckmessungen am isolierten Vorderkammerperfusionsmodell

Um die Auswirkungen der fünf HPMC-Konzentrationen auf den Augeninnendruck zu untersuchen, wurden über einen Zeitraum von achtundvierzig Stunden Druckmessungen am isolierten Vorderkammerperfusionsmodell durchgeführt. Die Druckmessungen wurden in eine Leermessung und eine Nachmessung gegliedert. Während der Leermessung erfolgten über acht Stunden im Fünf-Minuten-Takt Druckmessungen, wobei die Vorderkammer mit Perfusionsmedium befüllt war. Nach diesen acht Stunden wurde der Vorderkammerinhalt durch HPMC ersetzt (Intervention), woraufhin die achtundvierzigstündige Nachmessung begann, bei der ebenfalls alle fünf Minuten Druckmessungen durchgeführt wurden. Ziel war es, die Druckwerte vor (Leermessung) und nach der Intervention (Nachmessung) auf relevante Druckunterschiede zu vergleichen.

Im Folgenden werden die fünf Konzentrationsgruppen zunächst einzeln mit ihren Messergebnissen vorgestellt. Um Leer- und Nachmessungen vergleichen zu können, wurden die berechneten Stundenmittelwerte in achtstündige Zeitintervalle zusammengefasst. Die achtstündigen Leermessungen werden entsprechend als ein Zeitintervall (im Folgenden auch „Leer“ genannt) betrachtet. Die Nachmessungen wurden in sechs Intervalle aufgeteilt: Intervall 1 umfasst die Stunden 1–8, Intervall 2 die Stunden 9–16, Intervall 3 die Stunden 17–24, Intervall 4 die Stunden 25–32, Intervall 5 die Stunden 33–40 und Intervall 6 die Stunden 41–48. Anschließend wurde der Gesamtmittelwert für jedes Zeitintervall berechnet und die Differenz zum Durchschnitt der Leermessung bestimmt. Daraus erfolgte die statistische Auswertung, um Nachmessung und Leermessung auf signifikante Druckunterschiede zu überprüfen.

Abschließend werden die fünf Konzentrationsgruppen miteinander verglichen. Hierbei wurde für jedes Zeitintervall untersucht, ob zwischen den Konzentrationen statistisch signifikante Unterschiede im Druck vorliegen.

3.1.1 Messungen mit HPMC 0,2 %

Die Leermessungen zeigten im Durchschnitt konstante Druckwerte im Normbereich zwischen 12,53 mmHg ($SD = 3,48$) und 14,87 mmHg ($SD = 5,54$). Zu Beginn der Nachmessungen lag der IOD (intraokularer Druck) erhöht bei 22,40 mmHg ($SD = 10,43$) und erreichte zur fünfzehnten Stunde mit einem Gesamtmittelwert von 29,96 mmHg ($SD = 6,11$) den Höchstwert. Danach fiel der durchschnittliche Druck stetig ab und erreichte bei Stunde siebenunddreißig den oberen Normbereich ($M = 20,82$ mmHg, $SD = 9,11$).

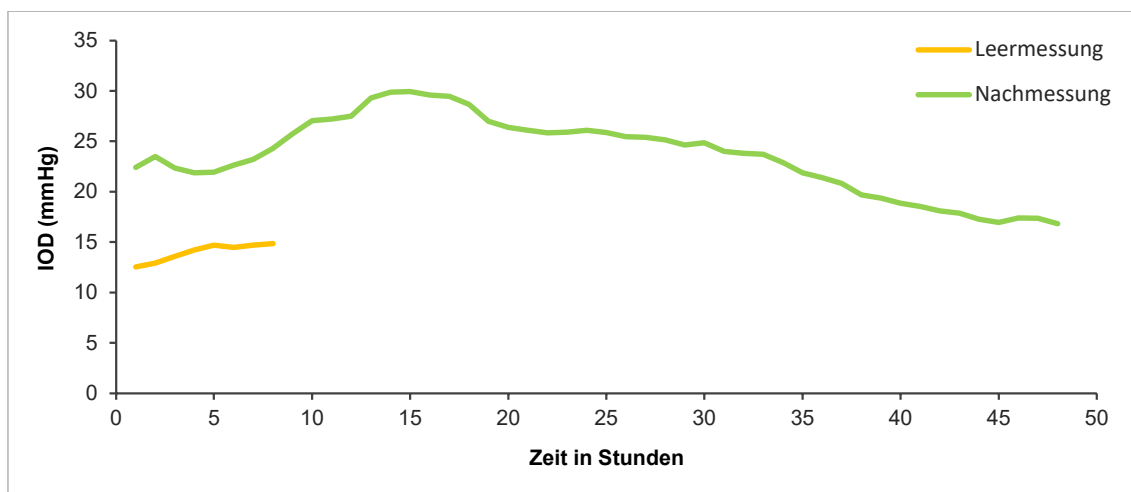


Abbildung 10: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 0,2 % in Stundenmittelwerten. Erkennbar ist beim Durchschnitt der Nachmessungen eine anfängliche Druckerhöhung mit einem Höchstwert von 29,96 mmHg ($SD = 6,11$) bei Stunde fünfzehn. Ab Stunde siebenunddreißig pendelte sich der Druck in einem physiologischen Bereich zwischen 16 und 20 mmHg ein.

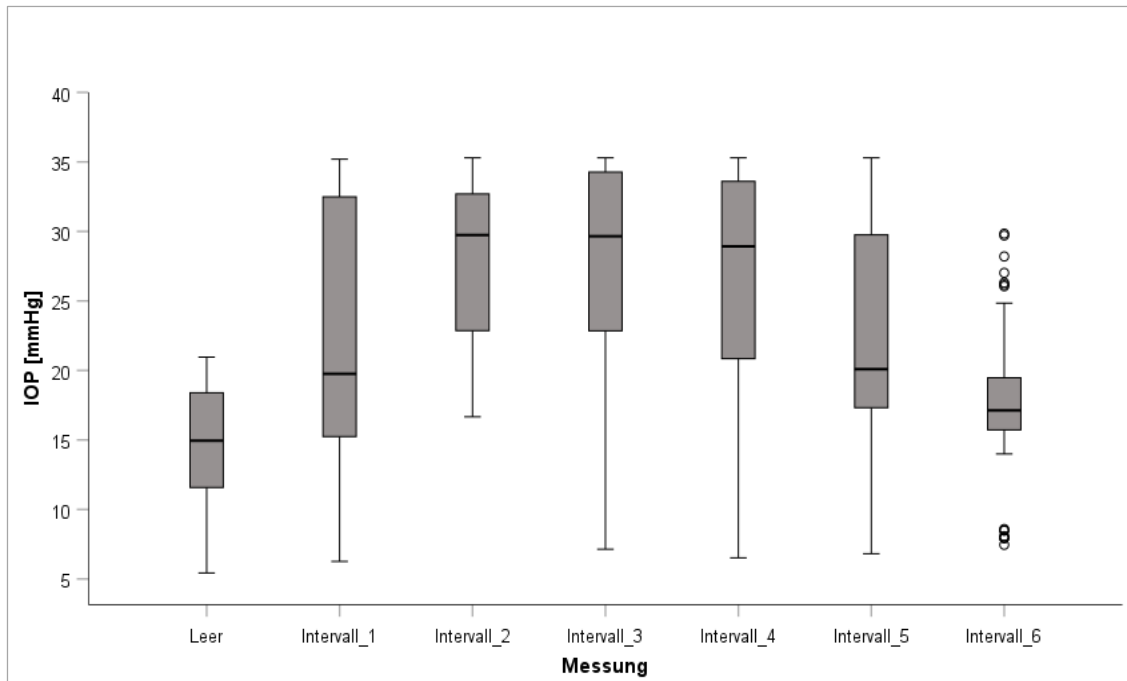


Abbildung 11: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 0,2 %. Deutlich wird der bereits im Intervall 1 erhöhte IOD, der im Intervall 2 nochmals ansteigt und ab Intervall 3 allmählich abfällt. Im Intervall 5 erreicht der Druck mit einem Median von 20,09 mmHg den oberen Normbereich.

Der Gesamtmittelwert der Leermessungen lag bei 13,99 mmHg ($SD = 4,80$). Ab Intervall 1 der Nachmessungen kam es zu einem Druckanstieg, der im Intervall 2 mit einem durchschnittlichen Druck von 28,27 mmHg ($SD = 5,85$) seinen Höchstwert erreichte und bis zum Intervall 4 nahezu konstant blieb. Drei Augen erreichten in diesem Zeitraum Druckwerte zwischen 30 und 35 mmHg. Im Intervall 5 lag der Druck im oberen Normbereich.

Der Shapiro-Wilk-Test ergab in allen Fällen – außer bei Intervall 1 ($p = 0,21$) – das Vorliegen einer Normalverteilung. Entsprechend wurde bei Intervall 1 der Wilcoxon-Test zur Signifikanzprüfung angewandt, während in den übrigen Intervallen der t-Test zum Einsatz kam. Die Ergebnisse der Signifikanztests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 0,2 % und Ergebnisse der Signifikanztests (t-Test oder Wilcoxon-Test).

n = Anzahl der Augen, SD = Standardabweichung, w = Wilcoxon-Test, * = Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

	n	Mittelwert $\pm$ SD (mmHg)	p
Leer	5	13,99 $\pm$ 4,80	0,043* (w)
Intervall 1	5	22,77 $\pm$ 9,54	
Leer	5	13,99 $\pm$ 4,80	<0,001*
Intervall 2	5	28,27 $\pm$ 5,85	
Leer	5	13,99 $\pm$ 4,80	0,015*
Intervall 3	5	26,93 $\pm$ 9,24	
Leer	5	13,99 $\pm$ 4,80	0,049*
Intervall 4	5	24,89 $\pm$ 10,37	
Leer	5	13,99 $\pm$ 4,80	0,052
Intervall 5	5	21,07 $\pm$ 8,61	
Leer	5	13,99 $\pm$ 4,80	0,095
Intervall 6	5	17,54 $\pm$ 6,30	

Zwischen dem Durchschnitt der Leermessungen und dem Intervall 1 der Nachmessungen stieg der Druck um 8,78 mmHg an, was signifikant war ($p = 0,043$). Im Intervall 2 stieg der Druckunterschied auf 14,28 mmHg, war entsprechend ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) und lag im Intervall 3 noch bei 12,94 mmHg ($p = 0,015$). Ab der fünfundzwanzigsten Stunde betrug die Differenz 10,90 mmHg; ab der dreiunddreißigsten Stunde war der Unterschied nicht mehr signifikant.

3.1.2 Messungen mit HPMC 1,2 %

Der Durchschnitt der Leermessungen aller fünf Augen lag vollständig im physiologischen Bereich. Zu Beginn der Nachmessungen waren die Stundenmittelwerte bereits erhöht. Zur zweiten Stunde wurde mit einem Druck von 31,42 mmHg ($SD = 8,14$) das durchschnittliche Maximum der Messungen erreicht. Im weiteren Verlauf pendelte sich der Druck rasch im physiologischen Bereich ein und blieb stabil zwischen 12,10 mmHg ($SD = 2,69$) und 15,13 mmHg ($SD = 3,00$).

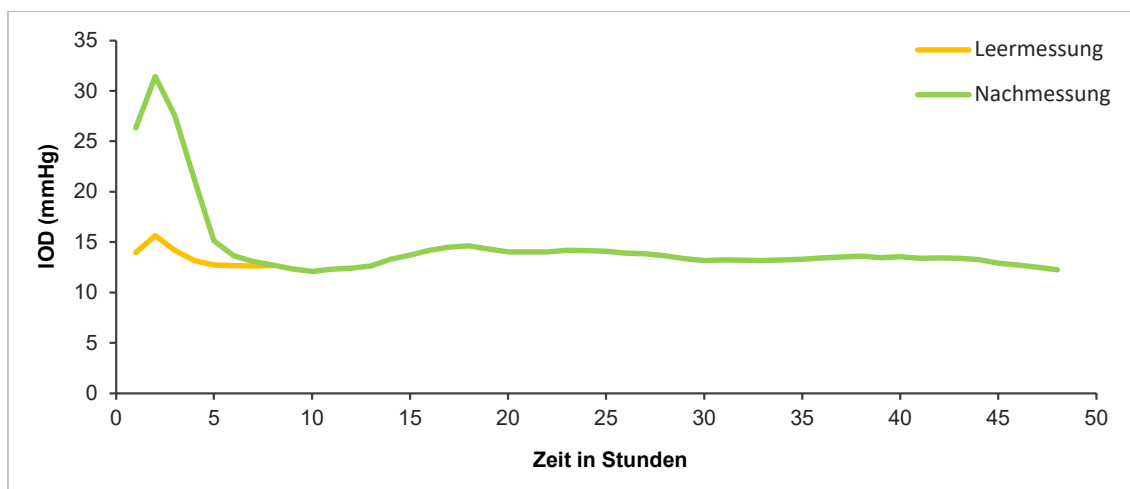


Abbildung 12: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 1,2 % in Stundenmittelwerten. Bereits bei Stunde zwei wurde in den Nachmessungen ein Druckmaximum von 31,42 mmHg ($SD = 8,14$) erreicht, mit einem raschen Druckabfall auf 15,13 mmHg ($SD = 3,00$) bei Stunde fünf. Ab Stunde acht befand sich der Druck mit 12,70 mmHg ($SD = 2,02$) auf dem Niveau der Leermessungen. Der durchschnittliche Druck der Leermessungen lag stabil zwischen 12,63 mmHg ($SD = 2,81$) und 15,66 mmHg ($SD = 8,98$).

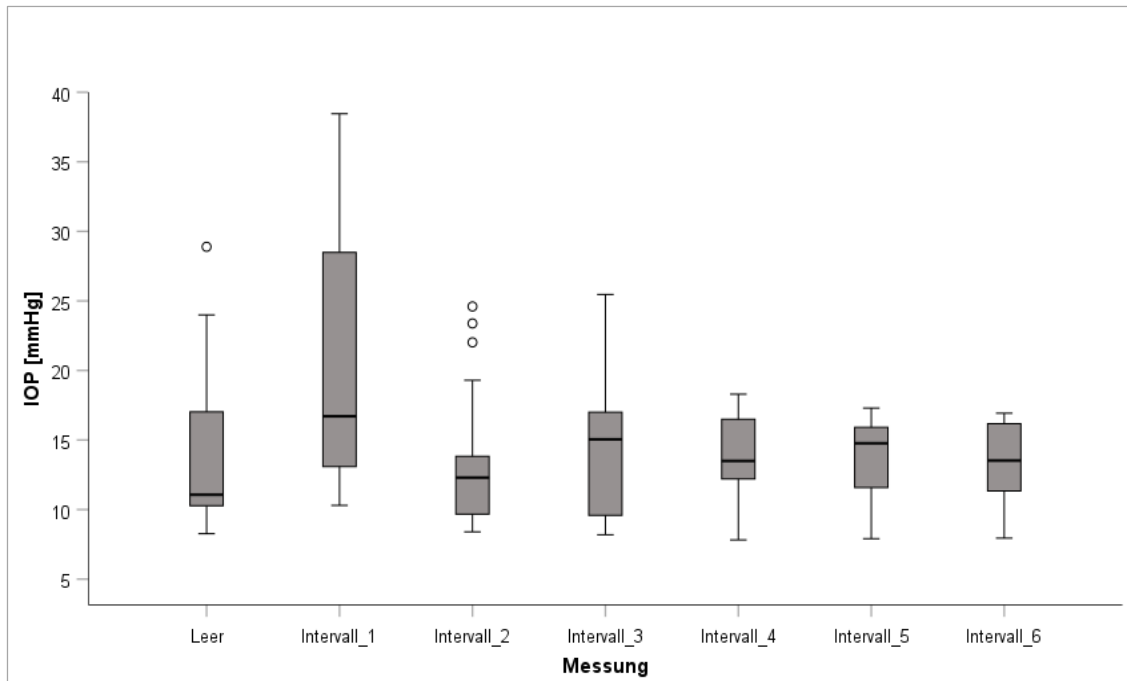


Abbildung 13: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 1,2 %. Deutlich erkennbar ist der Druckanstieg von der Leermessung zu Intervall 1. Der Median lag hier bei 16,70 mmHg, wobei 25 % der Werte im subkritischen Bereich lagen. Ab Intervall 2 lagen Leer- und Nachmessungen nahezu auf einem Niveau.

Die Leermessungen ergaben einen Gesamtmittelwert von 13,46 mmHg ($SD = 4,86$). Im Intervall 1 der Nachmessungen erreichte der Druck seinen Höchstwert. Die Messungen dreier Augen zeigten dabei zeitweise Stundenwerte zwischen 30 bis 38 mmHg. Im Durchschnitt lag der IOD im Intervall 1 mit 20,13 mmHg ($SD = 8,82$) jedoch im oberen Normbereich. Ab Intervall 2 blieben die Nachmessungen im Durchschnitt stabil im physiologischen Bereich.

Der Shapiro-Wilk-Test ergab in allen Fällen – außer im Intervall 5 ($p = 0,49$) – eine Normalverteilung. Entsprechend wurde bei Intervall 5 der Wilcoxon-Test zur Signifikanzprüfung angewandt, während in den übrigen Intervallen der t-Test zum Einsatz kam. Die Ergebnisse der Signifikanztests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 1,2 % und Ergebnisse der Signifikanztests (t-Test oder Wilcoxon-Test).

n = Anzahl der Augen, SD = Standardabweichung, w = Wilcoxon-Test, * = Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

	n	Mittelwert $\pm$ SD (mmHg)	p
Leer	5	13,46 $\pm$ 4,86	0,011*
Intervall 1	5	20,13 $\pm$ 8,82	
Leer	5	13,46 $\pm$ 4,86	0,775
Intervall 2	5	12,87 $\pm$ 4,08	
Leer	5	13,46 $\pm$ 4,86	0,785
Intervall 3	5	14,23 $\pm$ 4,75	
Leer	5	13,46 $\pm$ 4,86	0,980
Intervall 4	5	13,55 $\pm$ 3,41	
Leer	5	13,46 $\pm$ 4,86	0,686 (w)
Intervall 5	5	13,40 $\pm$ 3,30	
Leer	5	13,46 $\pm$ 4,86	0,892
Intervall 6	5	12,98 $\pm$ 3,10	

Der Druckunterschied zwischen Leermessungen und Intervall 1 der Nachmessungen betrug 6,67 mmHg und war mit einem p-Wert von 0,011 signifikant. In den Intervallen 2 bis 6 lagen die Messungen im physiologischen Bereich und es konnten keine statistisch signifikanten Druckunterschiede mehr festgestellt werden.

3.1.3 Messungen mit HPMC 1,8 %

Die durchschnittlichen Druckwerte der Leermessungen lagen im physiologischen Bereich. Die Nachmessungen zeigten zu Beginn im Durchschnitt eine deutliche Druckerhöhung mit einem Maximalwert von 32,74 mmHg ($SD = 3,07$) zur zweiten Stunde. Ab Stunde sieben pendelte sich der durchschnittliche Druck auf 19,26 mmHg ($SD = 5,68$) ein, was dem normwertigen Bereich entsprach. Der Druckverlauf der Nachmessungen blieb ab diesem Zeitpunkt sehr stabil und erreichte in der dreiundvierzigsten Stunde einen Minimalwert von 9,48 mmHg ($SD = 0,75$).

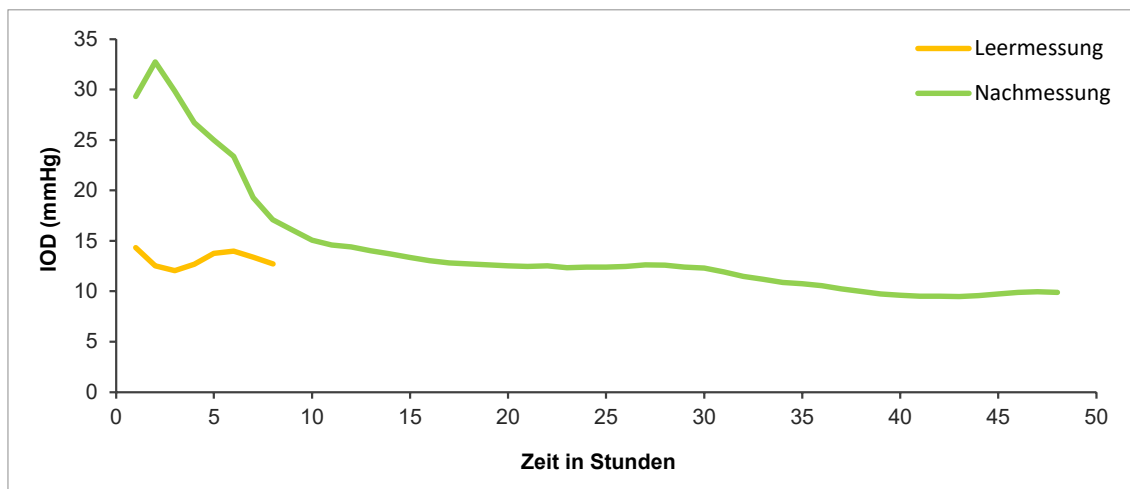


Abbildung 14: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 1,8 % in Stundenmittelwerten. Die Leermessungen verliefen im physiologischen Bereich mit einem Druckmaximum von 14,34 mmHg ($SD = 3,31$) zur ersten Stunde. Bei den Nachmessungen zeigte sich eine anfängliche Druckerhöhung mit einer Spitze von 32,74 mmHg ($SD = 3,07$) in der zweiten Stunde, gefolgt von einem stabilen Druckverlauf ab Stunde zehn entsprechend dem Niveau der Leermessungen.

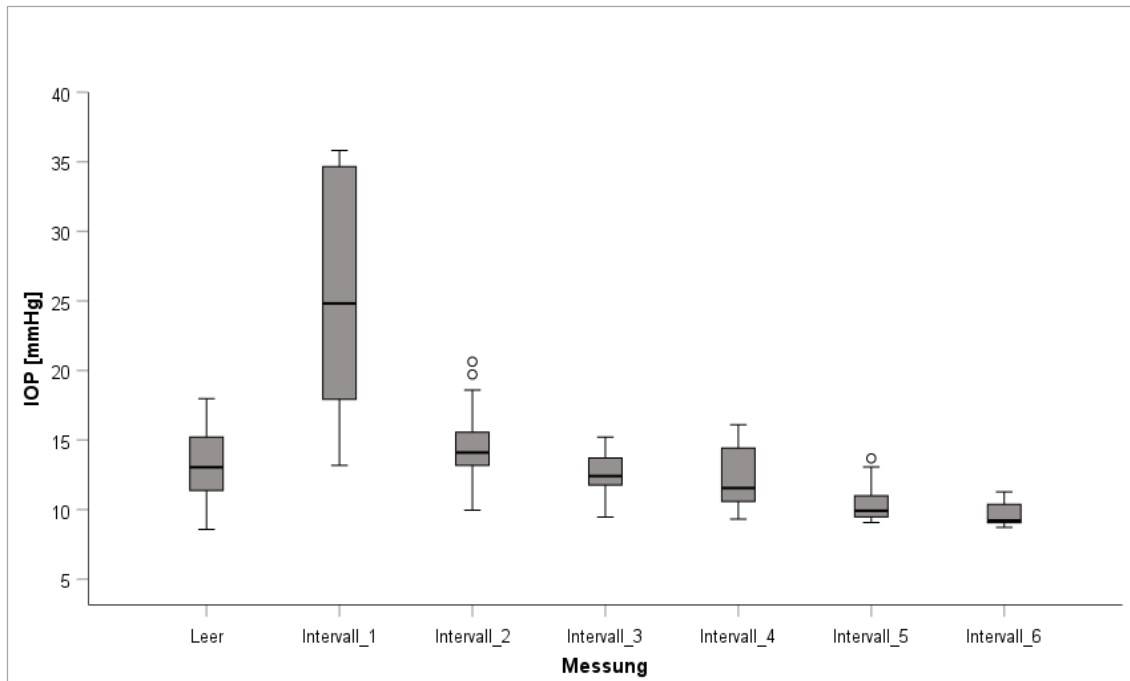


Abbildung 15: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 1,8 %. Gut ersichtlich ist der Druckanstieg von Leer zu Intervall 1 mit einem deutlichen Rückgang zu Intervall 2 sowie der anschließende sehr stabile Verlauf der Nachmessungen.

Der Gesamtmittelwert der Leermessungen lag bei 13,18 mmHg ($SD = 2,71$). Im Intervall 1 wurden bei zwei Augen Stundenwerte von bis zu 36 mmHg gemessen, wobei der durchschnittliche IOD hier mit 25,41 mmHg ($SD = 8,11$) im subkritischen Bereich lag. Ab Intervall 2 bewegte sich der durchschnittliche Augeninnendruck im mittleren Normbereich und blieb im Verlauf auf oder leicht unter dem Niveau der Leermessungen.

Der Shapiro-Wilk-Test ergab in allen Fällen das Vorliegen einer Normalverteilung. Entsprechend konnte der t-Test zur Signifikanzprüfung angewandt werden. Die Ergebnisse der Signifikanztests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 1,8 % und Ergebnisse der Signifikanztests (t-Test).

n = Anzahl der Augen, SD = Standardabweichung, * = Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

	n	Mittelwert $\pm$ SD (mmHg)	p
Leer	5	13,18 $\pm$ 2,71	0,025*
Intervall 1	5	25,41 $\pm$ 8,11	
Leer	5	13,18 $\pm$ 2,71	0,476
Intervall 2	5	14,27 $\pm$ 2,44	
Leer	5	13,18 $\pm$ 2,71	0,650
Intervall 3	5	12,54 $\pm$ 1,77	
Leer	5	13,18 $\pm$ 2,71	0,603
Intervall 4	5	12,26 $\pm$ 2,26	
Leer	5	13,18 $\pm$ 2,71	0,118
Intervall 5	5	10,36 $\pm$ 1,20	
Leer	5	13,18 $\pm$ 2,71	0,073
Intervall 6	5	9,69 $\pm$ 0,81	

Zwischen dem Durchschnitt der Leermessungen und Intervall 1 der Nachmessungen kam es zu einem signifikanten Druckanstieg um 12,23 mmHg ($p = 0,025$). Ab Intervall 2 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Druck der Leer- und Nachmessungen mehr.

3.1.4 Messungen mit HPMC 2,0 %

Die Gesamtstundenmittelwerte der Leermessungen aller fünf Augen lagen im unteren Normbereich mit einem Maximalwert von 10,65 mmHg ($SD = 1,05$) zur ersten Stunde und einem Minimalwert von 9,29 mmHg ($SD = 1,29$) bei Stunde drei. Insgesamt verliefen die Leermessungen im Durchschnitt sehr stabil. Zu Beginn der Nachmessungen kam es zu einem deutlichen Druckanstieg mit einem Druckmaximum von durchschnittlich 34,80 mmHg ($SD = 0,32$) zur zweiten Stunde. Ab der fünften Stunde lag der Druck mit 16,16 mmHg ($SD = 2,74$) bereits im Normbereich und blieb im weiteren Verlauf stabil mit Werten zwischen 14,09 mmHg ($SD = 1,32$) und 8,76 mmHg ($SD = 1,38$).

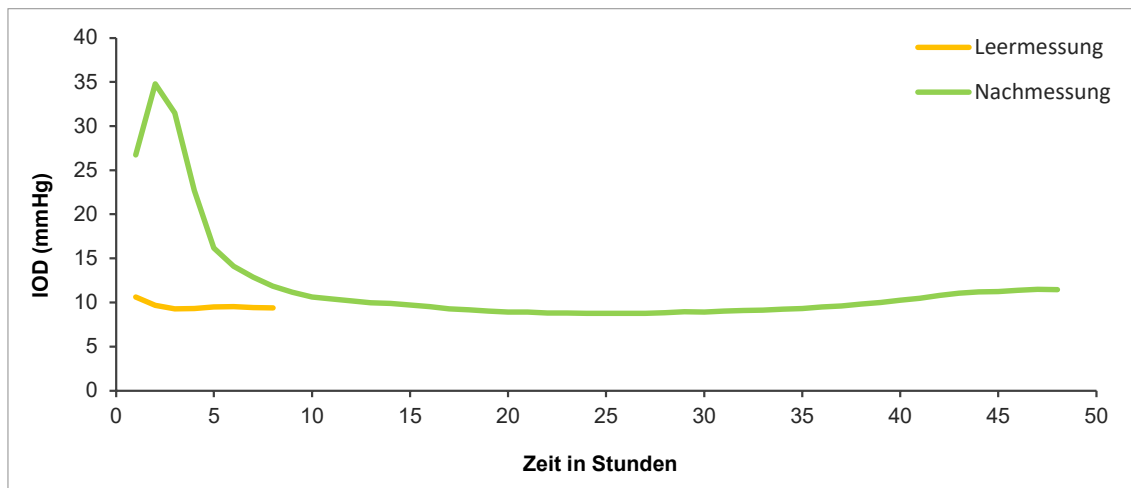


Abbildung 16: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 2,0 % in Stundenmittelwerten. Die Leermessungen lagen stabil im unteren Normbereich. Bei den Nachmessungen zeigte sich eine anfängliche Druckerhöhung mit einer Spitze ($M = 34,80$ mmHg, $SD = 0,32$) zur zweiten Stunde und einem raschen Druckabfall auf den Normbereich. Im Weiteren verliefen die Nachmessungen im Durchschnitt sehr stabil, dabei im niederen Bereich mit einem Minimalwert von 8,76 mmHg ($SD = 1,38$) bei Stunde siebenundzwanzig.

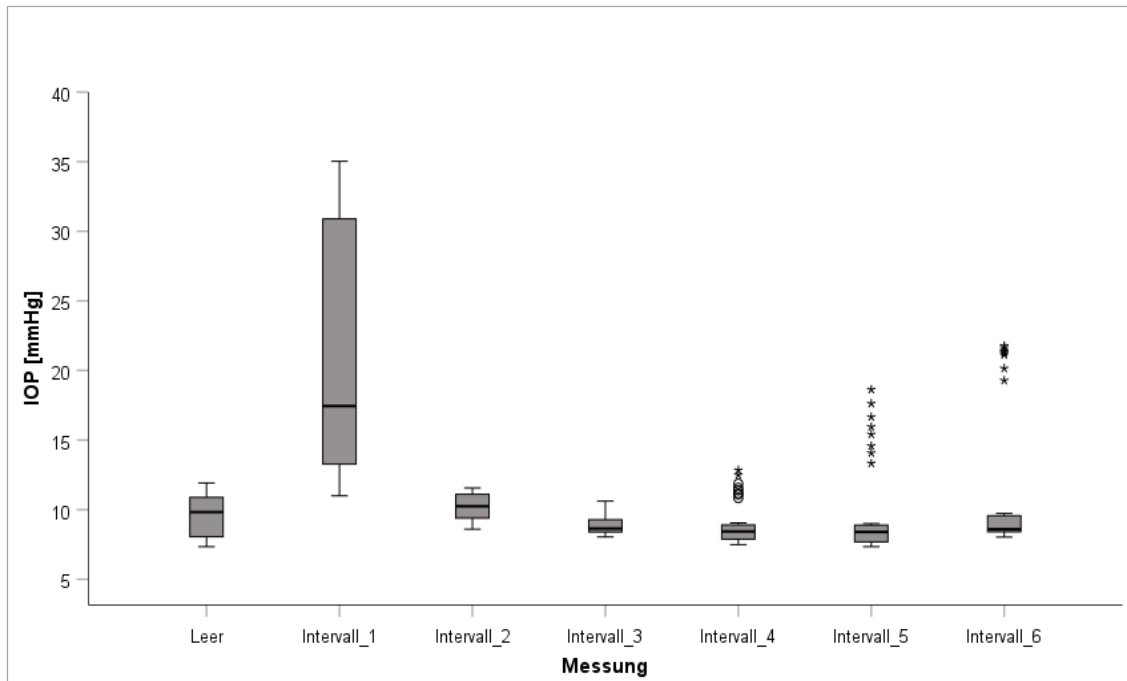


Abbildung 17: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 2,0 %. Der anfängliche Druckanstieg und das rasche Absinken auf ein stabiles Niveau im Normbereich sind deutlich zu erkennen.

Der Gesamtmittelwert der Leermessungen lag bei 9,59 mmHg ($SD = 1,38$). Im Intervall 1 wurden bei allen fünf Augen lediglich zu Beginn Stundenwerte bis 35 mmHg erreicht. Mit einem Intervalldurchschnitt von 21,34 mmHg ($SD = 9,01$) lag der IOD im grenzwertig oberen Normbereich. Ab Intervall 2 näherte sich der Druck dem Durchschnittswert der Leermessungen an und blieb stabil auf einem konstant niedrigen Niveau.

Der Shapiro-Wilk-Test ergab – außer bei Intervall 3 ($p = 0,29$) und Intervall 6 ($p = 0,21$) – das Vorliegen einer Normalverteilung. Entsprechend wurde bei Intervall 3 und 6 der Wilcoxon-Test durchgeführt, während in den übrigen Intervallen der t-Test zum Einsatz kam. Die Ergebnisse der Signifikanztests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 2,0 % und Ergebnisse der Signifikanztests (t-Test oder Wilcoxon-Test).

n = Anzahl der Augen, SD = Standardabweichung, w = Wilcoxon-Test, * = Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

	n	Mittelwert $\pm$ SD (mmHg)	p
Leer	5	9,59 $\pm$ 1,38	<0,001*
Intervall 1	5	21,34 $\pm$ 9,01	
Leer	5	9,59 $\pm$ 1,38	0,552
Intervall 2	5	10,18 $\pm$ 0,95	
Leer	5	9,59 $\pm$ 1,38	0,686 (w)
Intervall 3	5	8,96 $\pm$ 0,82	
Leer	5	9,59 $\pm$ 1,38	0,542
Intervall 4	5	8,88 $\pm$ 1,50	
Leer	5	9,59 $\pm$ 1,38	0,993
Intervall 5	5	9,61 $\pm$ 3,25	
Leer	5	9,59 $\pm$ 1,38	0,893 (w)
Intervall 6	5	11,14 $\pm$ 5,02	

Zwischen dem Durchschnitt der Leermessungen und Intervall 1 der Nachmessungen kam es zu einem Druckanstieg um 11,75 mmHg, der statistisch signifikant war ($p < 0,001$). Ab Intervall 2 bestand lediglich noch ein minimaler und entsprechend nicht signifikanter Druckunterschied von 0,59 mmHg. Eine signifikante Druckdifferenz bestand auch in den anschließenden Intervallen nicht.

3.1.5 Messungen mit HPMC 2,5 %

Die Leermessungen verliefen im Durchschnitt auf einem konstanten Niveau im physiologischen Bereich. Innerhalb der ersten Stunde lag der Gesamtmittelwert bei 13,11 mmHg ($SD = 1,09$), in der achten Stunde bei 15,02 mmHg ($SD = 2,82$). Der Stundendurchschnitt der Nachmessungen zeigte bereits in der zweiten Stunde einen deutlichen Druckanstieg auf 31,64 mmHg ($SD = 7,61$). Hier lag auch das durchschnittliche Druckmaximum der Nachmessungen. Zur dritten Stunde hielt sich der IOD mit 31,58 mmHg ($SD = 7,34$) konstant hoch. Der obere Normbereich wurde innerhalb der achten Stunde erreicht ($M = 20,57$ mmHg, $SD = 3,08$). Das Niveau der Leermessungen wurde zur zwanzigsten Stunde erreicht. Im Weiteren blieb der Druck konstant im physiologischen Bereich zwischen Gesamtmittelwerten von 20,15 mmHg ($SD = 2,57$) und 11,58 mmHg ($SD = 0,95$).

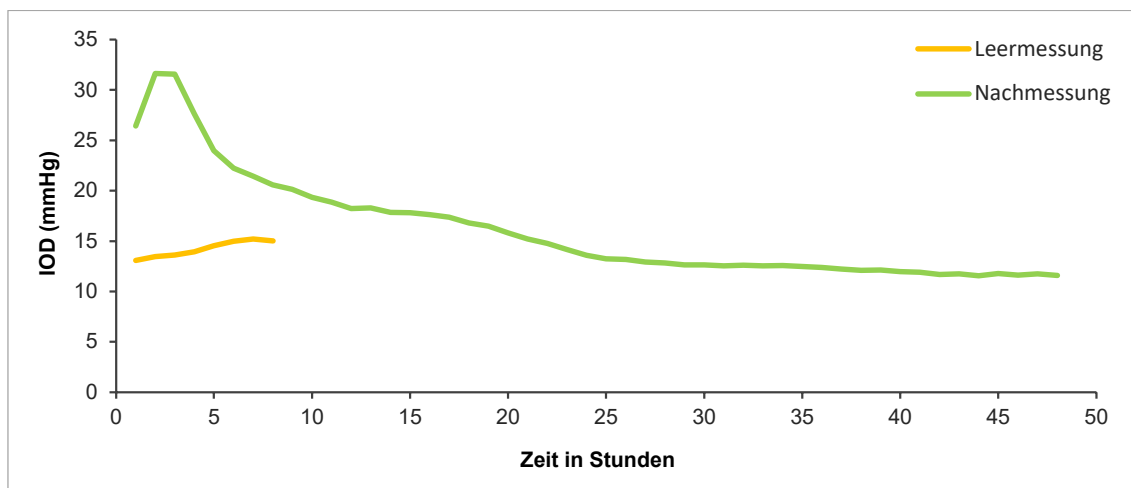


Abbildung 18: Druckverlauf der Leer- und Nachmessungen der fünf Augen mit einer HPMC-Konzentration von 2,5 % in Stundenmittelwerten. Die Leermessungen verliefen stabil im physiologischen Bereich. Zu Beginn der Nachmessungen zeigte sich eine Druckspitze mit einem Maximalwert von 31,64 mmHg ($SD = 7,61$). Der Normbereich wurde mit 20,57 mmHg ($SD = 3,08$) in der achten Stunde erreicht.

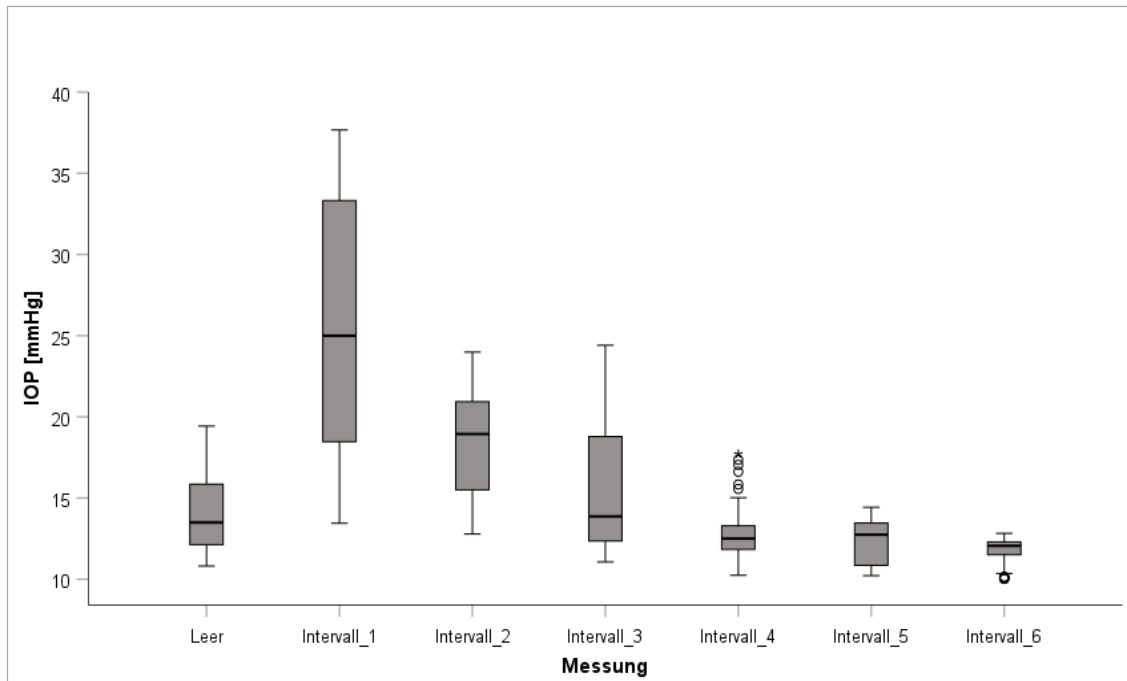


Abbildung 19: Achtstündige Zeitintervalle, dargestellt als Boxplot der Stundenmittelwerte der fünf Augen mit HPMC 2,5 %. Erkennbar ist der deutliche Druckanstieg von Leer zu Intervall 1. Im Intervall 2 ist bereits der Normbereich erreicht, mit einem oberen Quartil von 20,98 mmHg. Insgesamt fällt ein eher verzögerter Druckabfall auf.

Der Gesamtmittelwert der Leermessungen lag bei 14,24 mmHg ($SD = 2,75$). Im Intervall 1 war der durchschnittliche IOD am höchsten. Hier erreichten drei Augen anfängliche Stundenwerte von bis zu 35 mmHg, ein Auge erreichte einen Höchstwert von 38 mmHg. Der Intervalldurchschnitt lag mit 25,68 mmHg ($SD = 7,13$) im subkritischen Bereich. Im Intervall 2 befand sich der IOD im oberen Normbereich und verblieb im weiteren Messverlauf stabil im mittleren bis unteren Normbereich.

Der Shapiro-Wilk-Test ergab in allen Fällen das Vorliegen einer Normalverteilung. Entsprechend wurde der t-Test zur Signifikanzprüfung angewandt. Die Ergebnisse der Signifikanztests sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 5: Durchschnittliche Druckwerte der Zeitintervalle der Messungen mit HPMC 2,5 % und Ergebnisse der Signifikanztests (t-Test).

n = Anzahl der Augen, SD = Standardabweichung, * = Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

	n	Mittelwert $\pm$ SD (mmHg)	p
Leer	5	14,24 $\pm$ 2,75	0,007*
Intervall 1	5	25,68 $\pm$ 7,13	
Leer	5	14,24 $\pm$ 2,75	0,131
Intervall 2	5	18,51 $\pm$ 3,18	
Leer	5	14,24 $\pm$ 2,75	0,673
Intervall 3	5	15,52 $\pm$ 4,25	
Leer	5	14,24 $\pm$ 2,75	0,458
Intervall 4	5	12,82 $\pm$ 2,01	
Leer	5	14,24 $\pm$ 2,75	0,157
Intervall 5	5	12,30 $\pm$ 1,33	
Leer	5	14,24 $\pm$ 2,75	0,095
Intervall 6	5	11,71 $\pm$ 0,88	

Zwischen dem Durchschnitt von Leermessungen und Intervall 1 der Nachmessungen kam es zu einem statistisch signifikanten Druckanstieg um 11,44 mmHg ($p = 0,007$). Zwischen dem Durchschnitt von Leermessungen und Intervall 2 bestand eine Druckerhöhung um 4,27 mmHg, die bereits nicht mehr signifikant war. In den weiteren vier Intervallen bestand ebenfalls keine statistisch signifikante Druckdifferenz.

3.1.6 Vergleich der fünf Konzentrationsgruppen

Wie bereits beschrieben, trat bei allen Konzentrationsgruppen im ersten Intervall, also zwischen der ersten und der achten Stunde der Nachmessungen, ein signifikanter Druckanstieg auf. Die folgende Grafik stellt den Druckverlauf für alle Konzentrationen innerhalb dieses Intervalls dar. Hier wird erneut deutlich, dass die Druckspitze bereits bei Stunde zwei lag und bis zur achten Stunde in den Normbereich abfiel.

Eine Ausnahme stellte die Konzentrationsgruppe mit 0,2 % dar [vgl. Kap. 3.1.1].

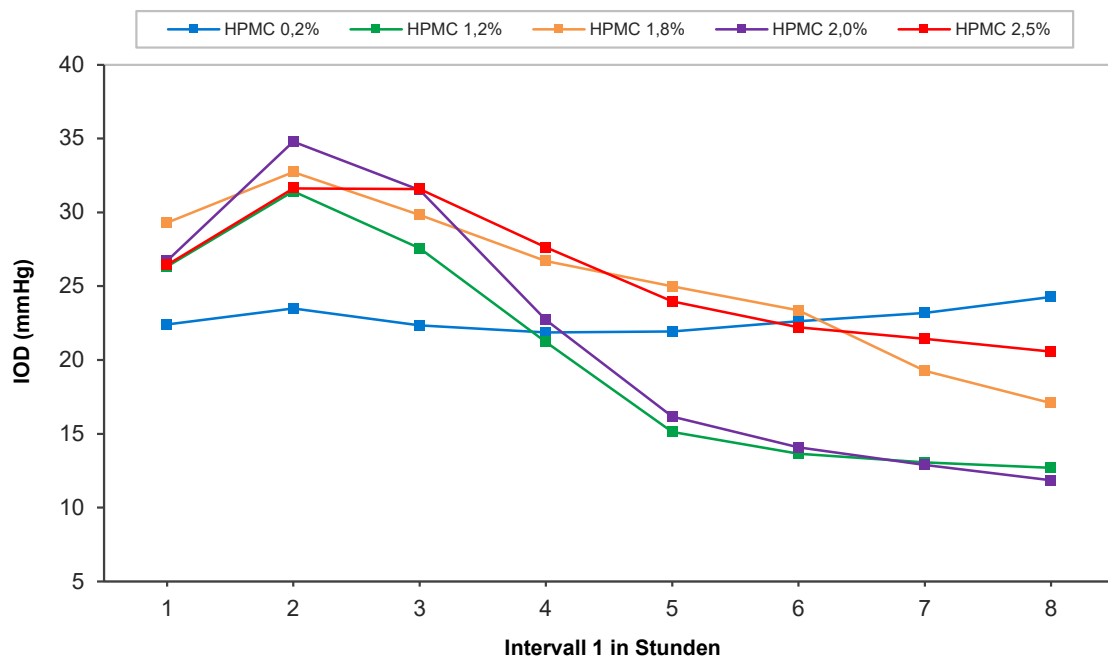


Abbildung 20: Intervall 1 der Nachmessungen aufgeschlüsselt in seine acht Zeitstunden. Dargestellt sind die Stundenmittelwerte aller fünf Konzentrationsgruppen. Der Druckpeak lag bereits bei Stunde zwei. Bei der Konzentration 2,5 % hielt sich der IOD auch zur dritten Stunde konstant hoch. Alle Konzentrationen, mit Ausnahme der Konzentration 0,2 %, zeigten bereits in diesem Intervall einen raschen Druckabfall.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine steigende HPMC-Konzentration mit einem erhöhten IOD einhergeht, wurden die Konzentrationsgruppen miteinander verglichen. Dies erfolgte für jedes Zeitintervall durch die statistische Auswertung der Gesamtmittelwerte.

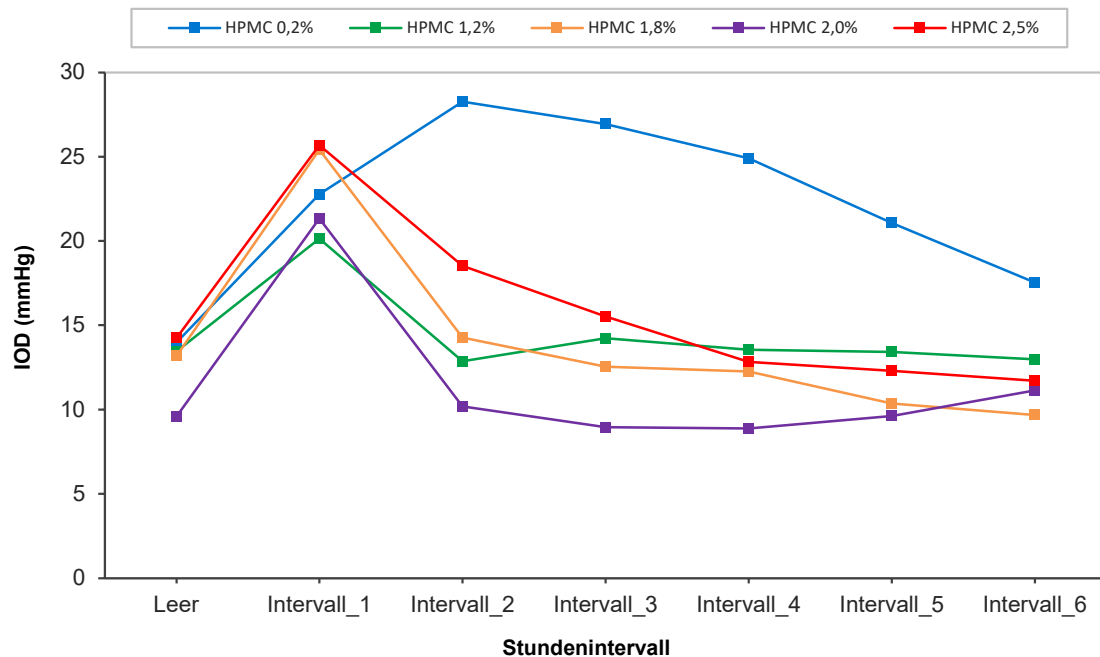


Abbildung 21: Druckverläufe aller Konzentrationsgruppen basierend auf den Gesamtmittelwerten der achtstündigen Zeitintervalle. Deutlich wird der bei allen Konzentrationen zu Beginn der Nachmessungen auftretende Druckanstieg, gefolgt von einem Druckabfall in den Normbereich ab Intervall 2. Die Konzentration 2,5 % zeigte einen leicht verzögerten Druckabfall. Zudem fällt der im Vergleich zu den anderen Konzentrationen anhaltend erhöhte Druckverlauf der Konzentration 0,2 % auf.

Der Shapiro-Wilk-Test, der auf jedes Zeitintervall angewendet wurde, bestätigte das Vorliegen einer Normalverteilung für die Leermessungen sowie für die Intervalle 1, 2 und 3. Daher konnte zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den Konzentrationsgruppen innerhalb dieser Zeitintervalle die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewandt werden. Die Varianzanalyse zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied für das Zeitintervall 2 ($F(4,20) = 18,080$; $p < 0,001$) und das Zeitintervall 3 ($F(4,20) = 8,017$; $p = 0,001$). Für die Leermessung und das Intervall 1 bestand kein signifikanter Gruppenunterschied.

Um festzustellen, zwischen welchen Konzentrationsgruppen der signifikante Unterschied lag, wurde anschließend der Post-hoc-Test nach Tukey durchgeführt. Dieser zeigte für das Intervall 2, dass die HPMC-Konzentration von 0,2 % mit einem signifikant höheren Druck einherging als alle anderen Konzentrationen. Zudem wies die Konzentration von 2,5 % im Intervall 2 einen signifikant höheren Druck auf als die Konzentration von 2 % [vgl. Tab. 6].

Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der signifikanten Ergebnisse des Post-hoc-Tests nach Tukey zum Konzentrationsvergleich für das Intervall 2. Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$

Konzentration	Mittelwertdifferenz (mmHg)	<i>p</i>
0,2 % zu 1,2 %	15,40	< 0,001
0,2 % zu 1,8 %	14,00	< 0,001
0,2 % zu 2,0 %	18,08	< 0,001
0,2 % zu 2,5 %	9,75	0,004
2,5 % zu 2,0 %	8,33	0,016

Für das Zeitintervall 3 ergab der Post-hoc-Test nach Tukey erneut, dass bei den Messungen mit einer HPMC-Konzentration von 0,2 % ein signifikant höherer Druck bestand als bei allen anderen Konzentrationen. Alle anderen paarweisen Vergleiche ergaben keinen signifikanten Druckunterschied.

Tabelle 7: Tabellarische Auflistung der signifikanten Ergebnisse des Post-hoc-Tests nach Tukey zum Konzentrationsvergleich für das Intervall 3. Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$

Konzentration	Mittelwertdifferenz (mmHg)	<i>p</i>
0,2 % zu 1,2 %	12,70	0,010
0,2 % zu 1,8 %	14,38	0,003
0,2 % zu 2,0 %	17,97	< 0,001
0,2 % zu 2,5 %	11,40	0,023

Für die Zeitintervalle 4, 5 und 6, bei denen keine Normalverteilung vorlag, wurde zur Signifikanzprüfung der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Dieser ergab für das Intervall 4 einen p-Wert von 0,059, für das Intervall 5 einen p-Wert von 0,092 und für das Intervall 6 einen p-Wert von 0,198. Somit unterschied sich der IOD zwischen den verschiedenen Konzentrationen in keinem der Zeitintervalle 4, 5 und 6 signifikant.

3.2 Dynamisch-mechanische Analyse

Durch Zugabe verschiedener Mengen von HPMC zu Balanced Salt Solution (BSS) wurden die fünf Konzentrationen 0,2 %, 1,2 %, 1,8 %, 2,0 % und 2,5 % erzeugt. Viskoelastische Substanzen wie Hydroxypropylmethylcellulose reagieren auf Deformationen sowohl elastisch, reversibel als auch viskos, irreversibel. Um dies zu untersuchen, wurden mittels Oszillationstests die dynamischen Module G' (Speichermodul/Elastizitätsmodul) und G'' (Verlustmodul/Viskositätsmodul), der Verlustfaktor $\tan \delta$ sowie die komplexe Viskosität η^* für jede HPMC-Konzentration bei 37 °C ermittelt [vgl. Kap. 2.2.2]. Für jede Konzentration wurden drei Messungen durchgeführt, deren Mittelwerte ausgewertet wurden.

Dominiert der Speichermodul (G'), verhält sich die Probe wie ein elastisches Gel. Überwiegt hingegen der Verlustmodul (G''), zeigt die Probe ein flüssig-viskoses Verhalten. Der Übergangspunkt wird erreicht, wenn sich Speicher- und Verlustmodul bei hohen Frequenzen schneiden. Der Verlustfaktor $\tan \delta$ beschreibt das Verhältnis des viskosen zum elastischen Anteil der HPMC-Lösungen genauer: Bei einem $\tan \delta < 1$ verhält sich die Lösung wie ein elastisches Gel, bei einem $\tan \delta > 1$ wie eine viskose Flüssigkeit. Wenn $\tan \delta = 1$ ist, befindet sich die Lösung im Übergangsbereich und zeigt gleichermaßen elastisches und viskoses Verhalten.

Im Folgenden werden Speicher- und Verlustmodul, der Verlustfaktor sowie die komplexe Viskosität für jede Konzentrationsgruppe grafisch dargestellt und interpretiert. Anschließend werden Speicher- und Verlustmodule sowie die komplexe Viskosität aller Konzentrationen vergleichend beschrieben.

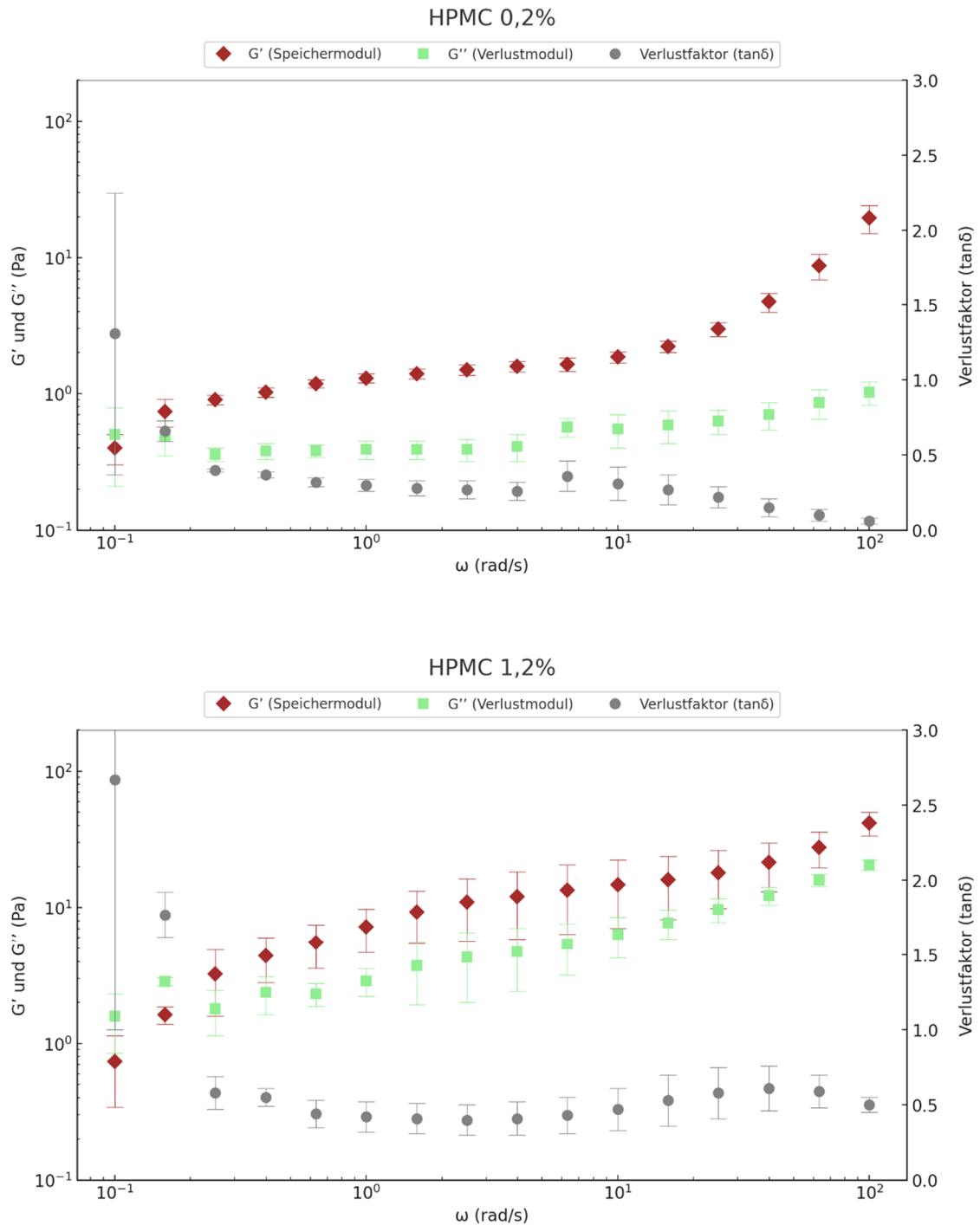


Abbildung 22: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 0,2 % und HPMC 1,2 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$. Bei steigender Frequenz nahmen die Module zu, wobei G' gegenüber G'' dominierte, während der Verlustfaktor abnahm. Beide Lösungen zeigten somit ein elastisches Gelverhalten. Zu beachten ist, dass die Standardabweichung durch die logarithmische Auftragung und die kleine Skalierung der sekundären y-Achse verzerrt erscheint. Bei HPMC 1,2 % lag die SD für $\tan \delta$ bei einer Frequenz von 0,1 rad/s bei 1,67 Pa. Darstellung als Mittelwerte $\pm SD$, $n = 3$

HPMC 0,2 % zeigte bei einer niedrigen Frequenz von 0,1 rad/s ein leichtes Überwiegen der viskosen Komponente. Speicher- und Verlustmodul hatten dabei geringe Werte von 0,40 Pa ($SD = 0,10$) bzw. 0,50 Pa ($SD = 0,29$). Mit steigender Frequenz stieg der Speichermodul an und lag bei einer Frequenz von 100 rad/s bei 19,67 Pa ($SD = 4,56$). Der Verlustmodul blieb nahezu konstant niedrig und erreichte bei einer Frequenz von 100 rad/s mit 1,02 Pa ($SD = 0,20$) nur einen minimalen Anstieg. Der Verlustfaktor fiel bereits bei niedrigen Frequenzen von 1,31 ($SD = 0,94$) auf 0,66 ($SD = 0,07$) und sank mit zunehmenden Frequenzen stetig auf 0,06 ($SD = 0,02$) bei 100 rad/s.

Bei der Konzentration von 1,2 % dominierte ebenfalls die elastische Komponente, wobei im Vergleich zu HPMC 0,2 % der viskose Anteil konzentrationsbedingt stärker ausgeprägt war. Lediglich bei den niedrigen Frequenzen von 0,1 bis 0,16 rad/s lag $G'' > G'$ vor, mit Werten von 1,58 Pa ($SD = 0,73$) für den Verlustmodul und 0,74 Pa ($SD = 0,40$) für den Speichermodul. Mit steigenden Frequenzen stiegen beide Module an. Der Verlustfaktor fiel anfangs deutlich ab und hielt sich dann relativ konstant auf einem niedrigen Niveau von durchschnittlich 0,49. G' und G'' erreichten bei einer Frequenz von 100 rad/s ihre Höchstwerte mit 41,73 Pa ($SD = 8,29$) und 20,60 Pa ($SD = 1,82$).

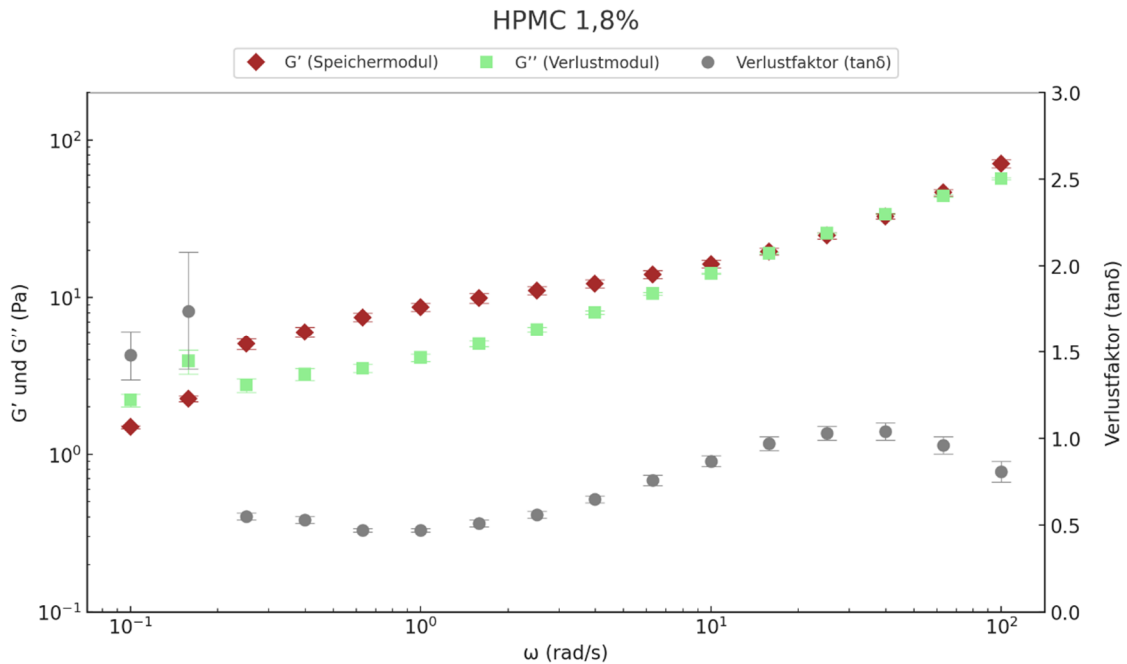


Abbildung 23: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 1,8 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5$ %. Bei niedrigen Frequenzen überwog die viskose Komponente; bei Frequenzen von 0,25 bis 10 rad/s reagierte die HPMC-Lösung elastisch und steifer, was sich in $G' > G''$ und einem Abfall des Verlustfaktors unter 1 zeigte. Darstellung als Mittelwerte $\pm SD$, $n = 3$

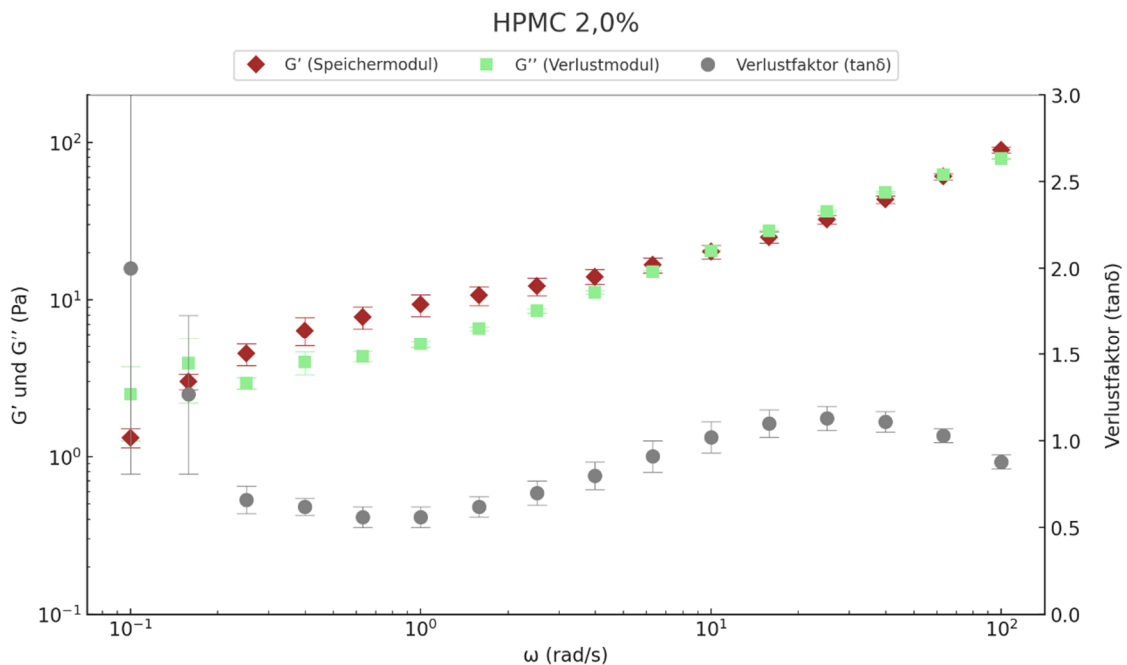


Abbildung 24: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 2,0 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5$ %. Die Module und der Verlustfaktor nahmen mit steigender Frequenz zu, wobei sich Speicher- und Verlustmodul einander annäherten. Im Frequenzbereich von 0,25 bis 6,31 rad/s blieb $\tan\delta$ unter 1; in diesem Bereich überwog auch der Speichermodul entsprechend einem elastischen Verhalten. Darstellung als Mittelwerte $\pm SD$, $n = 3$

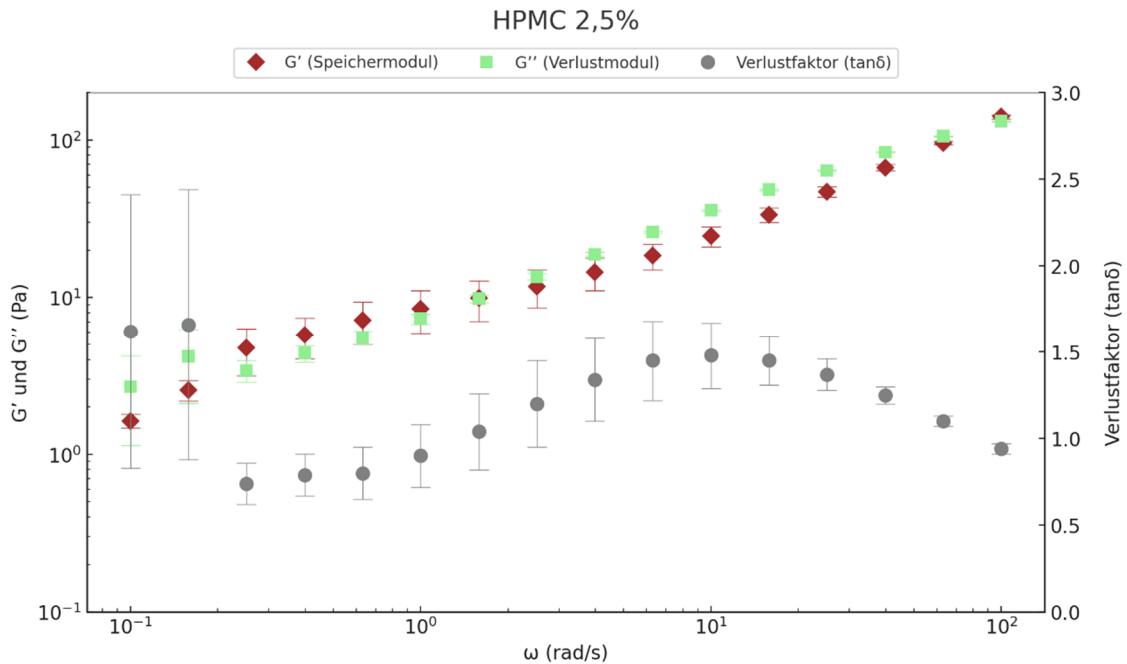


Abbildung 25: Grafische Darstellung der Module und des Verlustfaktors von HPMC 2,5 %, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$. Bereits bei einer Frequenz von 1,58 rad/s überlagerten sich Speicher- und Verlustmodul mit Werten von 9,93 Pa ($SD = 2,89$) bzw. 9,87 Pa ($SD = 0,55$). Der Verlustfaktor blieb lediglich im mittleren Frequenzbereich knapp unter 1, was auf eine deutliche Zunahme der viskosen Komponente hinweist. Darstellung als Mittelwerte $\pm SD$, $n = 3$

Ab einer Konzentration von 1,8 % zeigte sich eine konzentrationsbedingte Zunahme des viskosen Anteils und bei höheren Frequenzen begann das viskose Verhalten zu dominieren. Während bei HPMC 1,8 % bis zu einer Frequenz von 10 rad/s noch ein eindeutiges Überwiegen der elastischen Komponente zu beobachten war, näherten sich mit steigender Konzentration Speicher- und Verlustmodul zunehmend an. Bei HPMC 1,8 % lagen Speicher- und Verlustmodul bei einer Frequenz von 15,80 rad/s mit Werten von 19,67 Pa ($SD = 0,96$) bzw. 19,17 Pa ($SD = 0,21$) gleichauf. Ab dieser Frequenz zeigten sowohl der Speicher- als auch der Verlustmodul einen gleichmäßigen Anstieg. Bei einer Frequenz von 100 rad/s lagen der Speichermodul bei 71,00 Pa ($SD = 4,33$) und der Verlustmodul bei 57,07 Pa ($SD = 0,97$).

Bei HPMC 2,0 % waren der Speicher- und der Verlustmodul bereits bei einer Frequenz von 10 rad/s mit Werten von 20,20 Pa ($SD = 1,95$) und 20,43 Pa ($SD = 0,35$) nahezu identisch. Dieser Übergangsbereich führte zu einem Verlustfaktor von 1,02 ($SD = 0,09$). Bis zu diesem Punkt blieb $\tan \delta$ ab einer

Frequenz von 0,25 rad/s konstant unter 1, mit einem Durchschnittswert von 0,68, was die Dominanz des Speichermoduls verdeutlicht. Dies zeigt, dass sich HPMC 2,0 % trotz des hohen viskosen Anteils bis zu einer Frequenz von 6,31 rad/s überwiegend wie ein elastisches Gel verhielt und danach ein ausgewogenes Verhältnis zwischen elastischem und viskosem Verhalten aufwies.

Bei HPMC 2,5 % war die Dominanz des elastischen Verhaltens nur noch gering ausgeprägt. Konzentrationsbedingt zeigten sich die Werte beider Module deutlich angenähert. Bei einer Frequenz von 0,1 rad/s lagen der Verlustmodul bei 2,69 Pa ($SD = 1,55$) und der Speichermodul bei 1,63 Pa ($SD = 0,16$). Bei einer Frequenz von 1,58 rad/s überlagerten sich Speicher- und Verlustmodul mit Werten von 9,93 Pa ($SD = 2,89$) und 9,87 Pa ($SD = 0,55$). Ab diesem Punkt lag $G'' > G'$ vor, was auf ein viskos-dominantes Verhalten hinweist.

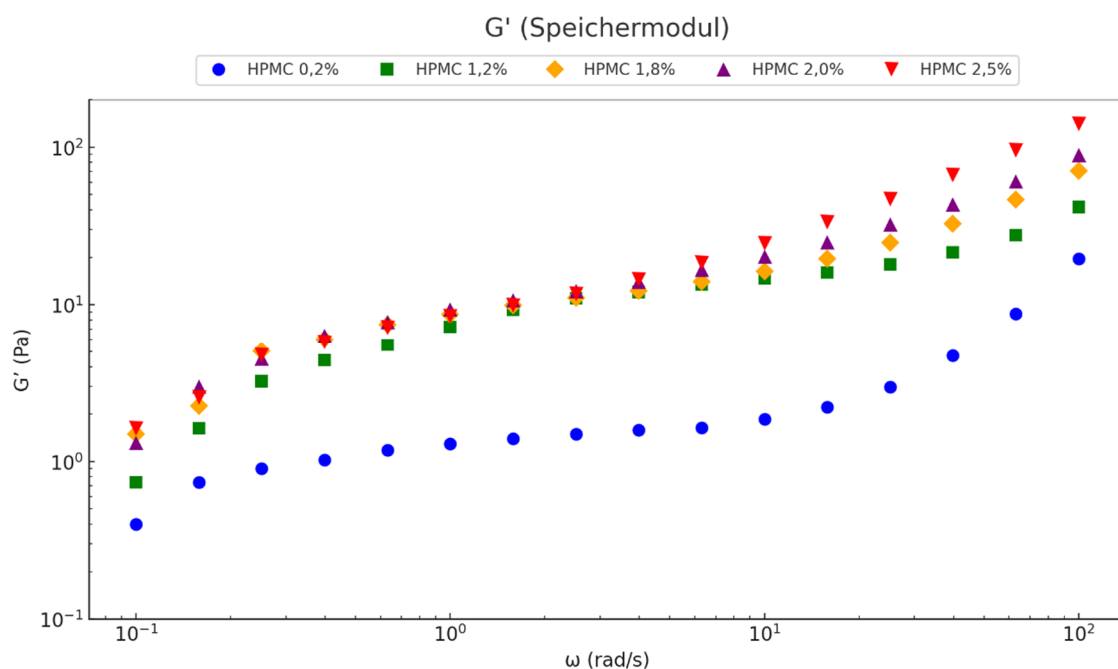


Abbildung 26: Grafische Darstellung der Speichermodule aller fünf Konzentrationen, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$. Für die Konzentrationen 1,8 %, 2,0 % und 2,5 % lag der Speichermodul bei Frequenzen von 0,1 bis 3,98 rad/s nahezu auf einem Niveau. HPMC 1,2 % erreichte bei einer Frequenz von 1,58 rad/s mit 9,31 Pa ($SD = 3,89$) ebenfalls dieses Niveau. Ab einer Frequenz von 6,31 rad/s stiegen die Speichermodule entsprechend der Konzentration unterschiedlich stark an. HPMC 0,2 % zeigte bis zu einer Frequenz von 10 rad/s relativ konstant niedrige Werte von durchschnittlich 1,23 Pa ($SD = 0,43$). Darstellung als Mittelwerte, $n = 3$

Der Speichermodul der HPMC-Lösungen mit Konzentrationen von 1,8 %, 2,0 % und 2,5 % lag bis zu einer Frequenz von 3,98 rad/s auf einem vergleichbaren Niveau, wobei mit steigender Frequenz ein kontinuierlicher Anstieg beobachtet wurde. Ab einer Frequenz von 6,31 rad/s nahm der Speichermodul konzentrationsabhängig deutlich zu, wobei die Konzentration von 2,5 % die höchsten Werte aufwies.

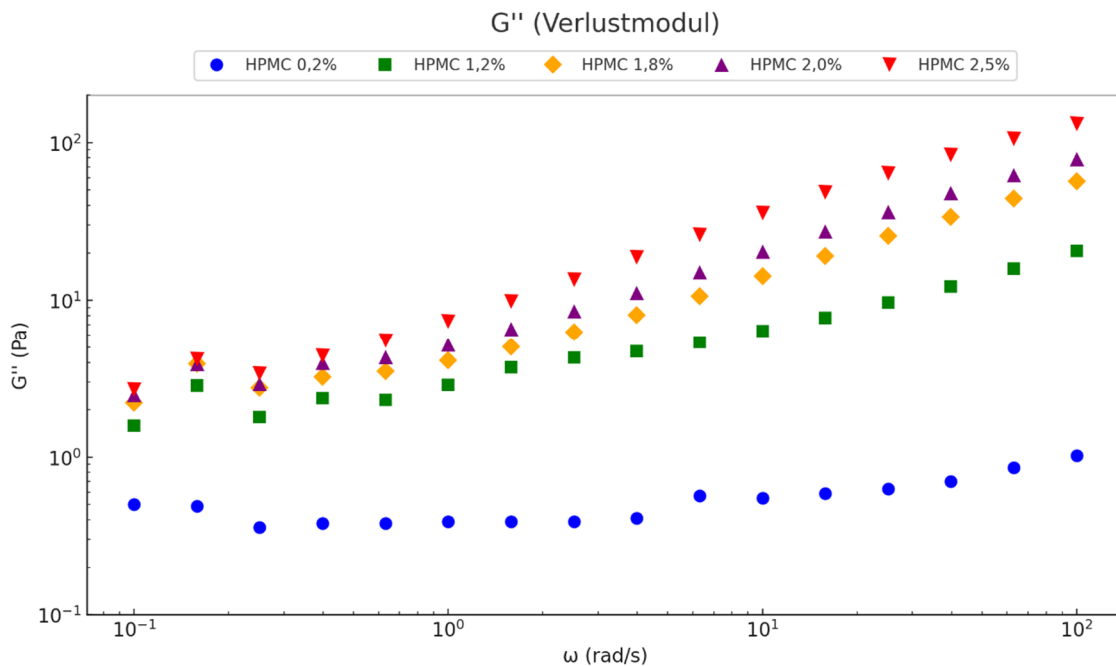


Abbildung 27: Grafische Darstellung der Verlustmodule aller fünf Konzentrationen, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$. Es zeigte sich für alle Konzentrationen bei niedrigen Frequenzen von 0,1 bis 1,16 rad/s ein Anstieg des Verlustmoduls, entsprechend einem dominant viskosen Verhalten. Ab einer Frequenz von 0,40 rad/s stiegen die Verlustmodule aller Konzentrationen, mit Ausnahme von 0,2 %, kontinuierlich entsprechend ihrer Konzentration an. Darstellung als Mittelwerte, $n = 3$

Bei niedrigen Frequenzen bis 0,16 rad/s stieg der Verlustmodul bei allen Konzentrationen an, was auf ein überwiegend viskoses Verhalten hinweist. Mit steigender Frequenz nahm der Verlustmodul bei allen Konzentrationen kurz ab. Bei niedrigen Frequenzen lagen die Verlustmodule der Konzentrationen von 1,8 %, 2,0 % und 2,5 % eng beieinander, was in Anbetracht der geringen Konzentrationsunterschiede nachvollziehbar ist. Ab einer Frequenz von 0,40 rad/s stieg der Verlustmodul entsprechend der Konzentration

unterschiedlich stark an. Demnach wies die Konzentration von 1,2 % eine weniger ausgeprägte viskose Komponente auf als die Konzentration von 2,5 %.

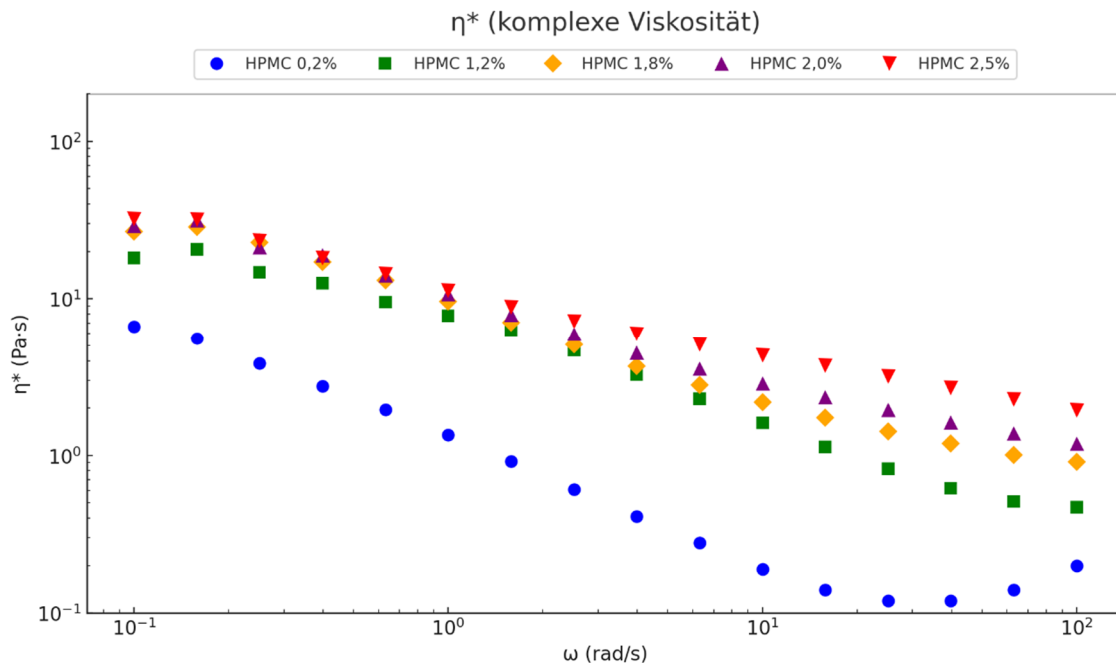


Abbildung 28: Grafische Darstellung der komplexen Viskosität aller fünf Konzentrationen, gemessen bei einer Kreisfrequenz von 0,1 bis 100 rad/s unter einer konstanten Deformationsamplitude von $\gamma = 5\%$. Entsprechend der geringen Konzentrationsunterschiede lag η^* für HPMC 1,8 %, 2,0 % und 2,5 % im niedrigen Frequenzbereich nahe beieinander. Den höchsten Viskositätswert zeigte HPMC 2,5 % mit 32,03 Pa·s. Alle Konzentrationen zeigten eine Abnahme von η^* mit steigender Frequenz. Darstellung als Mittelwerte, $n = 3$

Alle HPMC-Konzentrationen zeigten eine Frequenzabhängigkeit der komplexen Viskosität. Die komplexe Viskosität nahm mit steigender Frequenz ab, was mit einer verstärkt elastischen Reaktion einherging. HPMC 0,2 % zeigte aufgrund der geringen Konzentration die niedrigsten Viskositätswerte, die zwischen 6,62 und 0,20 Pa·s lagen. Bei HPMC 1,2 % begann die komplexe Viskosität bei 20,67 Pa·s und sank auf 0,47 Pa·s. Die höchsten Viskositätswerte wurden bei HPMC 2,5 % gemessen, mit einem Maximum von 32,03 Pa·s.

4. Diskussion

Die Bedeutung des Wirkprinzips hydrophober Tamponaden über Oberflächen-/Grenzflächenspannung und Auftriebsvektor sowie der Bedarf einer langen Tamponadedauer bei der Behandlung der rhegmatogenen Netzhautablösung werden zunehmend kritisch hinterfragt. Der Effekt der postoperativen Tamponade scheint weniger in der temporären Abdeckung des Netzhautforamens zu bestehen, als vielmehr in der Modulation der Flüssigkeitsdynamik (Kuhn und Aylward, 2014). Entscheidend ist demnach die Reduktion der intraokularen Flüssigkeitsdynamik, bis eine stabile retinochoroidale Adhäsion an den Laserherden um das Netzhautforamen ausgebildet ist.

Vor diesem Hintergrund befasst sich diese Arbeit mit der Untersuchung einer nicht-tamponierenden, viskoelastischen Substanz auf Basis von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), die nach einer Vitrektomie bei der Behandlung einer rhegmatogenen Netzhautablösung als Glaskörperersatz eingesetzt werden kann. Ziel war ein leichtes Gel, das durch ein überwiegend elastisches Verhalten und eine ausreichende Viskosität die intraokulare Flüssigkeitsdynamik so beeinflussen kann, dass die Netzhaut vor einwirkenden Scherkräften geschützt und eine Flüssigkeitsdislokation in den subretinalen Raum verringert wird. Zu diesem Zweck wurde Balanced Salt Solution (BSS) mit unterschiedlichen Mengen an HPMC versetzt, wodurch fünf Konzentrationen (0,2 %, 1,2 %, 1,8 %, 2,0 % und 2,5 %) erzeugt wurden, um diejenige Konzentration zu ermitteln, die sich hinsichtlich ihrer rheologischen Eigenschaften und ihres Einflusses auf den Augeninnendruck für den vorgesehenen Einsatz als am besten geeignet erweist.

Zur Bestimmung der rheologischen Parameter wurden Frequenzsweeps im Bereich von 0,1 bis 100 rad/s durchgeführt. Um die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zu beurteilen, wurden die fünf HPMC-Konzentrationen in einem modifizierten Vorderkammerperfusionsmodell des Schweineauges über einen Zeitraum von achtundvierzig Stunden in vitro getestet. Die Validität dieser Methode sowie ihre Übertragbarkeit auf den Menschen wurden bereits mehrfach

belegt (Johnson und Tschumper, 1987, 1989; Bachmann et al., 2006; McMenamin und Steptoe, 1991; Ruiz-Ederra et al., 2005; Loewen et al., 2016).

In den folgenden Kapiteln werden die gewonnenen Daten interpretiert, in den Kontext bestehender Literatur eingeordnet und ihre Bedeutung für die klinische Anwendung sowie für die weitere Forschung diskutiert.

4.1 Diskussion der Ergebnisse der Druckmessungen

In der vorliegenden Studie führte die Implantation der HPMC-Lösungen in die Vorderkammer bei allen Konzentrationen zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks im Zeitraum zwischen der ersten und der achten Stunde. Bei allen Konzentrationen, mit Ausnahme von HPMC 0,2 %, war das Druckmaximum bereits in der zweiten Stunde erreicht. Hier lagen IOD-Werte von $31,42 \pm 8,14$ mmHg (HPMC 1,2 %) bis $34,80 \pm 0,32$ mmHg (HPMC 2,0 %) vor, gefolgt von einem raschen Druckabfall. Ab der neunten Stunde konnte für den restlichen Messzeitraum keine statistisch signifikante Erhöhung des IOD mehr festgestellt werden, mit Ausnahme der Konzentration von 0,2 %. HPMC 0,2 % erreichte einen maximalen IOD von $29,96 \pm 6,11$ mmHg zur fünfzehnten Stunde. Diese Konzentration unterschied sich somit ab der neunten Stunde signifikant von allen anderen, zeigte jedoch ab der fünfundzwanzigsten Stunde ebenfalls keine signifikante Druckerhöhung mehr.

Innerhalb der ersten acht Stunden unterschieden sich die Konzentrationen nicht signifikant voneinander. Die durchschnittlichen Augeninnendruckwerte lagen für den gesamten Achtstundenzeitraum im oberen subkritischen Normbereich. Es zeigten sich somit in den ersten Stunden nach Implantation der HPMC-Lösungen signifikante Druckerhöhungen. Allerdings konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Lösung und ihrem Tensioverhalten nachgewiesen werden.

Auch im weiteren Messverlauf zeigten die untersuchten Konzentrationen ein vergleichbares Druckverhalten, wobei überwiegend keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Die Ausnahme stellte, wie bereits

erwähnt, die Konzentration von 0,2 % dar. HPMC 2,5 % zeichnete sich im Vergleich zu den anderen Konzentrationen durch eine langsamere Abnahme des IOD aus.

Fechner beschrieb Ende der 1970er-Jahre erstmals den intraokularen Einsatz von Methylcellulose (Fechner, 1977). HPMC-Lösungen werden seither häufig in der Vorderabschnittchirurgie eingesetzt, weshalb sich bisherige Untersuchungen vor allem auf die Wirkung von HPMC auf den Augeninnendruck während Kataraktoperationen konzentrieren. Dabei wurde insbesondere die Tendenz zur Erhöhung des Augeninnendrucks – eine Nebenwirkung, die alle Viskoelastika zeigen – untersucht und diskutiert. Da HPMC in der Vorderabschnittchirurgie üblicherweise in einer Konzentration von 2 % verwendet wird, basieren auch die Studien überwiegend auf Untersuchungen dieser Konzentration. Nur wenige Arbeiten führten jedoch – wie in der vorliegenden Studie – sehr frühe postoperative Druckmessungen durch.

So beschrieben Glasser und Mitarbeiter (1986) in Tierversuchen mit Methylcellulose 2 % einen frühpostoperativen Druckanstieg mit einem Maximum zur zweiten Stunde, der zwischen acht und vierundzwanzig Stunden zum präoperativen Wert zurückkehrte. Als erste klinische Studie mit unmittelbar postoperativen Messungen zeigten Rainer und Mitarbeiter (2007) bei HPMC 2 % einen signifikanten Augeninnendruckanstieg innerhalb der ersten acht Stunden, ebenfalls mit einem Maximum zur zweiten Stunde. 33 % der Patienten erreichten Druckspitzen ≥ 30 mmHg. In Verlaufskontrollen über bis zu eine Woche wurden keine signifikanten Druckveränderungen festgestellt.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten bestätigen diese Befunde und verdeutlichen, dass – unabhängig von der Konzentration – erste IOD-Messungen bereits in der ersten und zweiten postoperativen Stunde erfolgen sollten, um kurzfristige Druckspitzen zu erfassen. Die gemessenen Spitzenwerte von bis zu 35 mmHg können mit der Ausbildung eines Hornhautödems, Schmerzen sowie einem erhöhten Risiko für eine ischämische Optikusneuropathie oder einen Netzhautarterienverschluss einhergehen (Rainer et al., 2007). Werden diese

transienten Druckspitzen frühzeitig erkannt und behandelt, lassen sie sich im klinischen Alltag gut kontrollieren.

Andere klinische Studien, die ebenfalls innerhalb der ersten vierundzwanzig Stunden postoperativ durchgeführt wurden, kamen zu ähnlichen Ergebnissen, erfassten die Druckverläufe jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt. So untersuchten Lüchtenberg und Mitarbeiter (2000) den Augeninnendruck nach dem Einsatz von 2%iger HPMC sechs und vierundzwanzig Stunden postoperativ. Nach sechs Stunden waren die Augeninnendruckwerte erhöht; dabei lagen 4 % mit ≥ 35 mmHg im therapiebedürftigen Bereich. Nach vierundzwanzig Stunden entsprach der Druck wieder dem präoperativen Niveau.

Espíndola et al. (2012) führten nach der Anwendung einer 2%igen HPMC-Lösung erste Druckmessungen fünf Stunden postoperativ durch und stellten dabei die höchsten Werte fest, die innerhalb von achtundvierzig Stunden wieder auf den Ausgangswert absanken. Kein Augeninnendruck überstieg dabei 30 mmHg. Da in beiden Studien die initiale Messung erst zu einem Zeitpunkt erfolgte, zu dem in der vorliegenden Untersuchung der Druck bereits wieder abfiel, ist anzunehmen, dass der eigentliche Druckpeak in diesen Arbeiten zeitlich verpasst wurde.

In Studien, die keine signifikanten Erhöhungen des Augeninnendrucks nachweisen konnten, erfolgten die Druckmessungen häufig erst vierundzwanzig Stunden postoperativ, sodass das entscheidende Zeitfenster nicht erfasst wurde. So berichteten Liesegang et al. (1986) von einem nicht signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks am ersten postoperativen Tag nach der Anwendung von 2%iger HPMC, ebenso wie Özmen et al. (1992) und Storr-Paulsen (1993). Studien, die Druckkontrollen zu deutlich späteren Zeitpunkten durchführten, zeigten ebenfalls unauffällige Ergebnisse: So beschrieben Liesegang et al. (1986) auch nach neun Wochen normale Druckwerte, während Espíndola et al. (2012) nach sechs Monaten und Lane et al. (1991) nach einem Jahr keine erhöhten Augeninnendruckwerte feststellen konnten.

Die Ursachen für den postoperativen Anstieg des Augeninnendrucks nach der Anwendung viskoelastischer Substanzen sind bisher noch nicht vollständig verstanden. HPMC wird im Auge nicht metabolisiert und verlässt das Auge über

das Kammerwasser (Fernandez-Vigo, 1989). Derzeit wird als Hauptursache vermutet, dass Viskoelastika eine mechanische Obstruktion des Trabekelmaschenwerks verursachen und durch die Verringerung der Abflussgeschwindigkeit der Augeninnendruck ansteigt (Berson et al., 1983). Pape berichtete 1980, dass eine Erhöhung des Augeninnendrucks durch das Auswaschen des Viskoelastikums vermieden werden kann. Mac Rae und Mitarbeiter sahen durch den Verdünnungseffekt und den raschen Anstieg des IOD eine mechanische Abflussbehinderung bestätigt (Mac Rae et al., 1983). Der heutige Standard in der Vorderabschnittschirurgie beinhaltet dementsprechend die möglichst vollständige Entfernung des Viskoelastikums aus der Vorderkammer. Somit untersuchten bisher nur wenige das Tensioverhalten von HPMC bei Verbleib in der Vorderkammer, wie es in der vorliegenden Studie erfolgt ist. Chumbley und Kollegen (1990) beschrieben erhöhte postoperative Druckwerte bei Patienten zu zwölf und vierundzwanzig Stunden bei Verbleib einer 2%igen HPMC, während sich der Druck nach achtundvierzig Stunden normalisierte. Der Augeninnendruck blieb dabei unter 35 mmHg. Ein Verdünnungseffekt konnte ebenfalls beobachtet werden. Ebenso zeigten Glasser und Mitarbeiter (1986) am Katzenmodell, dass bei Verbleib einer 2%igen HPMC-Lösung nach vierundzwanzig Stunden das präoperative Druckniveau wieder erreicht wurde, jedoch mit zwischenzeitlichen Druckspitzen von über 50 mmHg. In der vorliegenden Studie wurde der Augeninnendruck über einen Zeitraum von achtundvierzig Stunden bei vollständigem Verbleib der HPMC-Lösungen beobachtet. Dabei überschritt keine der getesteten Konzentrationen einen Druck von 38 mmHg. Die gemessenen Augeninnendruckwerte lagen somit in einem Bereich, der in anderen Studien auch nach Entfernung der HPMC-Lösungen beobachtet wurde.

In dieser Arbeit wurden die Konzentrationen miteinander verglichen, ohne das Molekulargewicht oder die Viskosität zu berücksichtigen. Fernandez-Vigo und Mitarbeiter untersuchten das Tensioverhalten mehrerer HPMC-Lösungen mit Konzentrationen von 2 % und 2,5 % sowie unterschiedlichem Molekulargewicht und damit variierender Viskosität nach Injektion in die Vorderkammer von Kaninchen. Nach drei Stunden wurde ein Druckanstieg zwischen 28 und

33 mmHg beobachtet, der unabhängig von Molekulargewicht und Konzentration auftrat. Zudem beschrieben sie eine viskositätsabhängige Elimination innerhalb von vierundzwanzig Stunden, das heißt, hochviskose Lösungen wurden langsamer aus der Vorderkammer eliminiert (Fernandez-Vigo et al., 1989). Bei der Konzentration von 2,5 % zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein langsamer verlaufender Druckabfall im Vergleich zu den übrigen Konzentrationen, wobei das Niveau der Leermessung erst zur zwanzigsten Stunde erreicht wurde. Dies könnte durch eine verlangsamte Elimination aufgrund der höheren Viskosität erklärt werden und entspricht dem von Fernandez-Vigo sowie Ehrlich et al. (1990) beschriebenen Eliminationszeitraum. Es muss jedoch betont werden, dass der verzögerte Druckabfall bei der 2,5%igen HPMC zwar auffällig war, im Vergleich zu niedrigeren Konzentrationen wie 1,2 % jedoch nicht signifikant ausfiel. Eine höhere Fallzahl könnte hier möglicherweise zu eindeutigeren Ergebnissen führen.

Es existieren nur wenige Vorstudien zu Konzentrationen, die von den klinisch meist verwendeten 2 % abweichen. Neben der bereits erwähnten Studie von Fernandez-Vigo et al. fand die Arbeitsgruppe um Aron-Rosa bei einer 1%igen HPMC keinen signifikanten Druckanstieg; jedoch wurden die Patienten erst vierundzwanzig Stunden postoperativ untersucht (Aron-Rosa et al., 1983). Eine 0,4%ige HPMC-Lösung verursachte bei Kaninchen einen Augeninnendruckanstieg auf bis zu 36 mmHg in der ersten und zweiten Stunde postoperativ, gefolgt von einem Abfall in den Normbereich bis zur neunten Stunde (Mac Rae et al., 1983). Die Viskosität der 0,4%igen HPMC-Lösung wurde gleich der einer 1%igen HPMC beschrieben. Fechner und Fechner (1983) beobachteten einen klinisch unbedeutenden Anstieg des Augeninnendrucks sowie keinen Unterschied im Tensioverhalten zwischen 2%iger und 1%iger HPMC. Allerdings wurden auch in dieser Studie die ersten Messungen erst vierundzwanzig Stunden postoperativ vorgenommen.

Die Heterogenität bisheriger Untersuchungen hinsichtlich der Operationsmethoden, der Messzeitpunkte sowie der verwendeten HPMC-Formulierungen und -Molekulargewichte erschwert eine Gegenüberstellung der

Ergebnisse. Im Unterschied zu den genannten Arbeiten bietet die vorliegende Untersuchung hingegen eine methodisch einheitliche Vergleichsbasis.

Als weitere pathomechanische Faktoren für erhöhte Augeninnendruckwerte durch Viskoelastika wie HPMC werden eine chirurgische Alteration des Trabekelmaschenwerks sowie eine postoperative Beeinträchtigung der Blut-Kammerwasser-Schranke postuliert (Lüchtenberg et al., 2000). Die Versuchsdurchführung der vorliegenden Arbeit bietet hier einen klaren Vorteil: Im In-vitro-Versuchsaufbau wurden die HPMC-Lösungen ohne chirurgische Manipulation über zusätzlich in die Perfusionsschale eingebaute Kanülen appliziert. Damit ist diese Studie die erste, die den Effekt verschiedener HPMC-Konzentrationen auf den Augeninnendruck unter Ausschluss dieser Einflussfaktoren untersucht und ab dem Zeitpunkt der Implantation in Echtzeit erfasst.

Die 0,2%ige HPMC-Lösung stellte die niedrigste in dieser Studie untersuchte Konzentration dar und bildete den Ausnahmefall. Es trat keine frühe postinterventionelle Druckspitze mit anschließendem raschem Abfall auf, wie sie bei allen anderen Konzentrationen beobachtet wurde. Das Fehlen einer ausgeprägten Druckspitze lässt sich durch die sehr geringe Viskosität dieser Lösung erklären. Auffällig ist, dass die Messungen insgesamt zwar konstanter, jedoch im höheren Druckbereich verliefen und sich bis zur dreiunddreißigsten Stunde statistisch signifikant vom präinterventionellen Wert unterschieden. Dabei lag der IOD zu keinem Zeitpunkt über 30 mmHg. Der Grund für diesen Druckverlauf ist unklar. Da die Viskosität der Lösung sehr gering war, können weder eine ausgeprägte Obstruktion des Trabekelmaschenwerks noch eine verlangsamte Eliminierung aus dem Auge ursächlich sein. Vergleichende Untersuchungen mit ähnlich niedrigen Konzentrationen sowie Kontrolluntersuchungen mit der Implantation von reinem BSS wären hier hilfreich.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Analyse

Im Folgenden werden die rheologischen Eigenschaften der fünf HPMC-Konzentrationen analysiert, um ihr viskoelastisches Verhalten über den für das Auge relevanten Frequenzbereich zu beschreiben. Die gewonnenen Daten werden im Vergleich zu den mechanischen Eigenschaften des menschlichen Glaskörpers interpretiert, um Rückschlüsse auf das Potenzial der HPMC-Lösungen als Glaskörperersatzstoff zu ziehen.

Der Glaskörper ist ein leichtes, viskoelastisches Hydrogel. Auf diesen Eigenschaften sollte ein Glaskörperersatzstoff idealerweise basieren (Tram und Swindle-Reilly, 2018; Schulz et al., 2019). Oszillationstests stellen ein gängiges Verfahren dar, um die viskoelastischen Eigenschaften sowohl des natürlichen Glaskörpers als auch möglicher Ersatzstoffe zu beschreiben. Anhand der dynamischen Module – wie dem Speichermodul (G'), dem Verlustmodul (G'') oder dem Verlustfaktor ($\tan \delta$) – lässt sich beurteilen, inwiefern ein potenzieller Ersatzstoff das Verhalten des natürlichen Glaskörpers nachahmen kann. In dieser Arbeit wurden Frequenzsweeps im Bereich von 0,1 bis 100 rad/s durchgeführt, um das viskoelastische Verhalten der fünf unterschiedlich konzentrierten HPMC-Lösungen zu untersuchen. Da HPMC temperaturabhängig reagiert (Desbrières et al., 2000), erfolgten die Frequenzsweeps bei 37 °C, entsprechend der Körpertemperatur.

Ziel war es, durch Zugabe geringer Mengen HPMC zu BSS ein leichtes Gel zu erzeugen. Um die Netzhaut zu schützen, muss die einwirkende mechanische Energie, die durch Reibung oder Augen- und Kopfbewegungen entsteht, gespeichert und anschließend langsam dissipiert werden (Suri und Banerjee, 2006). Daher sollte eine geeignete Substanz überwiegend elastisches Verhalten aufweisen, gleichzeitig jedoch über einen ausreichenden viskosen Anteil verfügen, um die gespeicherte Energie zu dissipieren. Idealerweise übersteigt im für Augen- und Kopfbewegungen relevanten Frequenzbereich der Speichermodul (G') der Verlustmodul (G''), begleitet von einem niedrigen

Verlustfaktor ($\tan \delta$). Zudem ist eine ausreichende Viskosität notwendig, um die Flüssigkeitsdynamik maßgeblich zu beeinflussen.

Da die Viskoelastizität des Glaskörpers mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt, sollten die Größenverhältnisse von Speicher- und Verlustmodul den dynamischen Modulen eines jungen und gesunden Glaskörpers entsprechen. Schulz et al. (2019) zeigten, dass die dynamischen Module der Glaskörper von Schweinen und Rindern denen älterer Menschen ähneln, weshalb im Folgenden nicht vergleichend auf Parameter des Glaskörpers dieser Tiere eingegangen wird.

Das Auge ist bei Aktivitäten wie schnellen Kopf- und Augenbewegungen, Blinzeln und Augenreiben sowie im Ruhezustand unterschiedlichen Frequenzen und Belastungen ausgesetzt. Die Winkelgeschwindigkeiten bei Augenbewegungen reichen von 30 bis 100 °/s (0,52 bis 1,75 rad/s) bei einfachen Folgebewegungen bis hin zu 700 °/s (12,22 rad/s) bei Sakkaden. Daher wird im Folgenden der Fokus auf diesen niedrigen bis mittleren Frequenzbereich gelegt, um das rheologische Verhalten der verschiedenen Konzentrationen zu beschreiben.

In den Frequenzsweeps dieser Studie zeigten alle Konzentrationen im Niedrigfrequenzbereich von 0,1 bis 0,16 rad/s eine Dominanz der viskosen Komponente mit $G' < G''$ und einem Verlustfaktor > 1 . Dies bedeutet, dass im Ruhezustand oder bei niedrigen Verformungsraten ein viskoses Verhalten überwog. Mit steigender Frequenz kam es bei allen Konzentrationen zu einem Anstieg der dynamischen Module, während die komplexe Viskosität abnahm, was typisch für viskoelastische Substanzen ist.

Bei den Konzentrationen von 0,2 % und 1,2 % zeigte sich ab einer Frequenz von 0,25 rad/s ein durchgehendes Überwiegen des elastischen Verhaltens, während sich ab einer Konzentration von 1,8 % Speicher- und Verlustmodul zunehmend annäherten. Bei HPMC 1,8 % trat der Übergangspunkt bei einer Frequenz von 15,8 rad/s auf, bei HPMC 2,0 % bei 10 rad/s und bei HPMC 2,5 % bereits bei 1,58 rad/s. Entsprechend nahm der Verlustfaktor zunächst ab, bevor er mit dem zunehmenden viskosen Verhalten wieder anstieg, wobei er bei der Konzentration von 2,5 % überwiegend über 1 lag. Die Konzentrationen von 2,0 % und 2,5 %

wiesen auch bei hohen Frequenzen eine höhere Viskosität auf, was auf eine ausgeprägtere viskoelastische Reaktion hinweist.

Bei Sakkaden können Winkelgeschwindigkeiten von etwa 12,22 rad/s auftreten. Die Messergebnisse zeigten, dass die Konzentrationen von 2,0 % und 2,5 % in diesem Frequenzbereich ein überwiegend viskoses Verhalten ($G' \leq G''$) aufwiesen und daher für den vorgesehenen Einsatz ungeeignet sind.

Bei HPMC 1,8 % zeigte sich bereits bei einer Frequenz von 6,31 rad/s ein deutliches Annähern des Verlustmoduls. Obwohl die elastische Komponente überwog, war der Verlustmodul mit 10,60 Pa ($SD = 0,20$) hoch, daher ist auch diese Konzentration als nicht ideal anzusehen.

HPMC 0,2 % zeigte einen leichten Anstieg des Speichermoduls bei nahezu unverändert niedrigem Verlustmodul, wobei der Verlustfaktor zunehmend abfiel. Entsprechend verhielt sich diese Konzentration wie ein leichtes Gel. Jedoch ist die Viskosität von maximal 6,62 Pa·s sehr gering und dürfte die Flüssigkeitsdynamik nicht ausreichend beeinflussen.

HPMC 1,2 % wies ebenfalls ein konstant dominierendes elastisches Verhalten auf. Beide dynamischen Module stiegen mit zunehmender Frequenz, und der Verlustfaktor war mit durchschnittlich 0,71 niedrig. Die Viskosität betrug im Niedrigfrequenzbereich 20,67 Pa·s. Folglich zeigte HPMC 1,2 % das Verhalten eines elastischen Gels.

Quantitative Studien zu den rheologischen Parametern des menschlichen Glaskörpers sind selten und die Anwendung verschiedener Messtechniken erschwert den direkten Vergleich. Die Untersuchungen von Schulz et al. (2019) und Tram und Swindle-Reilly (2018) sind die einzigen aktuellen Studien, die die rheologischen Parameter des menschlichen Glaskörpers anhand von Frequenzsweeps untersucht haben. Zur besseren Übersicht und um den Vergleich mit den genannten Studien zu erleichtern, sind die in dieser Arbeit erhobenen dynamischen Module der verschiedenen HPMC-Konzentrationen für den physiologisch relevanten Frequenzbereich im Folgenden tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 8: Aufstellung der Speichermodule G' und der Verlustmodule G'' aus dieser Studie für physiologisch relevante Frequenzen. Als Vergleichsbasis sind die Ergebnisse von Frequenzsweeps des menschlichen Glaskörpers aufgeführt. Für G' und G'' gilt die Einheit Pascal (Pa).

Frequenz (rad/s)	HPMC 0,2% <i>n</i> =3	HPMC 1,2% <i>n</i> =3	HPMC 1,8% <i>n</i> =3	HPMC 2,0% <i>n</i> =3	HPMC 2,5% <i>n</i> =3	
0,1	$G' = 0.40 \pm 0,10$ $G'' = 0.50 \pm 0,29$	$G' = 0.74 \pm 0,40$ $G'' = 1.58 \pm 0,73$	$G' = 1.49 \pm 0,03$ $G'' = 2.21 \pm 0,20$	$G' = 1.32 \pm 0,18$ $G'' = 2.50 \pm 1,24$	$G' = 1.63 \pm 0,16$ $G'' = 2.69 \pm 1,55$	Tram und Swindle-Reilly (2018) <i>n</i> =23 $G' = 6,5 \pm 0,3$ $G'' = 0.96 \pm 0,47$ Schulz et al. (2019) <i>n</i> =69 $G' = 1,4 - 14,5$ $G'' = 0,55 - 7,39$
1,58	$G' = 1.40 \pm 0,12$ $G'' = 0.39 \pm 0,06$	$G' = 9.31 \pm 3,89$ $G'' = 3.72 \pm 1,80$	$G' = 9.92 \pm 0,67$ $G'' = 5.05 \pm 0,20$	$G' = 10.70 \pm 1,47$ $G'' = 6.57 \pm 0,21$	$G' = 9.93 \pm 2,89$ $G'' = 9.87 \pm 0,55$	
6,31	$G' = 1.64 \pm 0,18$ $G'' = 0.57 \pm 0,09$	$G' = 13.45 \pm 7,10$ $G'' = 5.40 \pm 2,23$	$G' = 14.03 \pm 0,81$ $G'' = 10.60 \pm 0,20$	$G' = 16.67 \pm 1,82$ $G'' = 15.10 \pm 0,30$	$G' = 18.43 \pm 3,48$ $G'' = 26.07 \pm 0,47$	
10	$G' = 1.85 \pm 0,17$ $G'' = 0.55 \pm 0,15$	$G' = 14.76 \pm 7,73$ $G'' = 6.36 \pm 2,09$	$G' = 16.37 \pm 0,86$ $G'' = 14.23 \pm 0,15$	$G' = 20.20 \pm 1,95$ $G'' = 20.43 \pm 0,35$	$G' = 24.50 \pm 3,59$ $G'' = 35.80 \pm 0,46$	
15,8	$G' = 2.21 \pm 0,21$ $G'' = 0.59 \pm 0,16$	$G' = 16.03 \pm 7,83$ $G'' = 7.74 \pm 1,87$	$G' = 19.67 \pm 0,96$ $G'' = 19.17 \pm 0,21$	$G' = 25.10 \pm 2,04$ $G'' = 27.50 \pm 0,46$	$G' = 33.60 \pm 3,58$ $G'' = 48.40 \pm 0,50$	

Die dargestellten Werte von Schulz und Mitarbeitern (2019) beziehen sich auf dynamische Module von Glaskörpern junger Spender zwischen dreiunddreißig und fünfundsechzig Jahren, gemessen bei einer Frequenz von 0,1 rad/s. Bei Tram und Swindle-Reilly (2018) lag das Alter der Spender zwischen fünfzig und achtzig Jahren. Der Verlustfaktor lag in deren Studie bei einer Frequenz von 0,02 bis 1 Hz zwischen 0,1 und 0,7, was die relativ schwach ausgeprägte viskose Komponente und die elastischen Eigenschaften des natürlichen Glaskörpers widerspiegelt.

Die Analyse zeigt, dass HPMC 1,2 % ein Modulprofil aufweist, das den dynamischen Eigenschaften des menschlichen Glaskörpers nahekommt. Ihr dominierend elastisches Verhalten, der niedrige Verlustfaktor sowie die Ähnlichkeit zu den Modulen des natürlichen Glaskörpers machen diese Konzentration besonders geeignet, um die vorgesehenen mechanischen Anforderungen im Auge zu erfüllen.

Es muss beachtet werden, dass die vorliegenden Frequenzsweeps ohne vorausgehende Amplitudensweeps durchgeführt wurden. In zukünftigen Studien sollten den Frequenzsweeps Amplitudensweeps vorausgehen, um den linear viskoelastischen Bereich (LVR) der Gele zu ermitteln. Dadurch kann die Deformationsamplitude so gewählt werden, dass sie im Bereich der linear viskoelastischen Antwort liegt und eine Strukturveränderung der Proben durch zu hohe Deformationsamplituden vermieden wird.

4.3 HPMC als Glaskörperersatz in der Ablatiochirurgie – die Idee der Vitrektomie ohne postoperative Tamponade

Die Bedeutung des Wirkprinzips hydrophober Tamponaden über Oberflächen-/Grenzflächenspannung und Auftriebsvektor sowie der Bedarf einer langen Tamponadedauer bei der Behandlung der rhegmatogenen Netzhautablösung werden zunehmend kritisch hinterfragt. Befunde wie der Erfolg einer kurz wirksamen Lufttamponade, sogar bei inferioren Defekten oder einer Mehrloch-Situation (Singh et al., 2021), sowie das häufige Ausbleiben einer Reablatio nach vorzeitiger Entfernung einer Silikontamponade (z. B. bei Augeninnendruckproblemen) deuten darauf hin, dass eine lange Tamponadedauer nicht in allen Fällen erforderlich ist. Dabei scheint der Effekt der postoperativen Tamponade weniger in der temporären Abdeckung des Netzhautdefekts zu bestehen, als vielmehr in der Modulation der intraokularen Flüssigkeitsdynamik (Kuhn und Aylward, 2014). Durch die Reduktion von Flüssigkeitsströmungen wird das Eindringen von Flüssigkeit über Netzhautforamina in den subretinalen Raum vermindert. So sehen beispielsweise Friehmann et al. (2020) den Haupteffekt von Silikonöl, das insbesondere bei schweren Fällen eingesetzt wird und eine geringe Grenzflächenspannung und einen geringen Auftriebsvektor besitzt, in dessen viskositätsbedingter Volumenverschiebung.

Des Weiteren scheint eine Gastamponade anfänglich über die Eindämmung des Flüssigkeitsraums auf die intraokularen Strömungskräfte zu wirken und damit den retinalen Scherstress zu verringern. Bei Zurückweichen der Gastamponade

kehrt sich das Prinzip um und starke Scherkräfte des entstandenen Gas-Flüssigkeits-Interface, ausgelöst durch rasche Kopfbewegungen, gehen mit einer Zunahme des retinalen Scherstress einher, was für erneute Netzhautablösungen ursächlich sein kann. (Angunawela et al., 2011)

Ausschlaggebend für den Behandlungserfolg der rhegmatogenen Netzhautablösung ist somit weniger die verwendete Tamponade, sondern vielmehr die Qualität der Erstoperation mit dem Ziel, eine Barriere um die Netzhautforamina für den Eintritt von Flüssigkeiten aus dem Glaskörperraum zu schaffen. Bei der Operation gilt es die subretinale Flüssigkeit vollständig zu drainieren, die retinohoroidale Adhäsion durch mehrminütiges Andrücken mit Perfluorkarbon wiederherzustellen, alle Netzhautforamina mit Laserkoagulation zu versiegeln sowie die Glaskörperbasis und damit alle dynamischen Glaskörpertraktionen gründlich abzutragen. (Kuhn und Aylward, 2014; Szurman, 2017)

Nach einer anfänglichen Abnahme der Adhäsionsstärke erreicht eine wiederangelegte Netzhaut bereits vierundzwanzig Stunden nach einer Laserkoagulation eine Adhäsionsstärke, die den Normalwert einer gesunden Netzhaut übersteigt. Nach zwei Wochen erreicht sie das Dreifache der physiologischen Adhäsionsstärke (Yoon und Marmor, 1988).

Auf Basis dieser Erkenntnisse führte Martínez-Castillo an Patienten mit pseudophaker rhegmatogener Netzhautablösung erfolgreich eine Pars-plana-Vitrektomie ohne postoperative Tamponade durch. Obwohl er lediglich Balanced Salt Solution (BSS) im Glaskörperraum beließ, welches weder über eine Grenzflächenspannung noch einen Tamponadevektor verfügt, konnte innerhalb des Beobachtungszeitraums von über einem Jahr keine Reablatio festgestellt werden (Martínez-Castillo et al., 2007). Hier knüpft die vorliegende Arbeit an. Die von Martínez-Castillo vorgestellte Operationsmethode kann durch die Zugabe von geringen HPMC-Mengen zu BSS, mit dem Ziel die intraokulare Flüssigkeitsdynamik zu reduzieren, erweitert werden. Aufgrund der frühzeitigen stabilen Vernarbung der Laserherde um ein Foramen kommt einer längerfristigen intraokularen Verweildauer von HPMC nur geringe Bedeutung zu. Die

wesentliche Funktion besteht darin, die mechanische Belastung der Netzhaut zu reduzieren, bis eine stabile retinochoroidale Adhäsion an den Laserherden ausgebildet ist.

HPMC ist eine in der Ophthalmologie vielfach eingesetzte Substanz und die Verträglichkeit ist daher gut belegt [vgl. Kap. 1.3.3]. Allergische Reaktionen können nie ausgeschlossen werden, sind aber sehr selten (Glasser et al., 1991). Als transparente, hydrophile Substanz besitzt HPMC zudem gute optische Eigenschaften, weswegen in dem synthetisch hergestellten Cellulosederivat ein geeignetes Ausgangsmaterial für einen Ersatzstoff gesehen wurde.

Geringe HPMC-Mengen von 0,02, 0,24, 0,36, 0,40 und 0,50 g wurden in 10 bzw. 20 g BSS dispergiert [vgl. Kap. 2.1.5.2]. Die resultierenden Konzentrationen wurden mittels Frequenzsweeps auf ihre Unterschiede im viskoelastischen Verhalten sowie in vitro am Vorderkammerperfusionsmodell des Schweineauges auf ihr Tensioverhalten hin untersucht. Die Ergebnisse des Frequenzsweeps ergaben, dass die HPMC 1,2 % (0,24 g HPMC ad 20 g BSS) gut geeignet ist. Die Konzentration zeigte ein insgesamt gelartiges, überwiegend elastisches Verhalten mit dynamischen Modulen, die denen des menschlichen Glaskörpers ähnelten. Das Überwiegen der viskosen, dämpfenden Komponente im Niederfrequenzbereich bis 0,16 rad/s sowie der zunehmende Einfluss der elastischen Reaktion mit steigender Frequenz sind ideal, um die Netzhaut vor einwirkenden Scherkräften zu schützen und das Risiko einer Flüssigkeitsdislokation in den subretinalen Raum zu verringern. Der signifikante Augeninnendruckanstieg innerhalb der ersten acht Stunden nach Implantation in die Vorderkammer, der bei allen Konzentrationen beobachtet wurde, fiel bei der 1,2%igen HPMC mit einem durchschnittlichen Druckmaximum von 31,42 mmHg ($SD = 8,14$) zur zweiten Stunde in einen Bereich, der im klinischen Alltag gut zu kontrollieren ist. Ab der fünften Stunde blieb der IOD im physiologischen Bereich. Die vorliegende Studie weist auf, dass HPMC in einer Konzentration von 1,2 % den rheologischen Eigenschaften des Glaskörpers ähnelt und bei einem In-vivo-Einsatz von HPMC der Augeninnendruck in den ersten acht Stunden nach der Operation intensiv überwacht werden sollte. Dabei sind erste Messungen zur ersten, zweiten und dritten Stunde wichtig. So kann bei Bedarf rechtzeitig

therapeutisch eingegriffen und der Anstieg des Augeninnendrucks gut kontrolliert werden.

In zukünftigen Studien könnten Konzentrationen bis 1,8 % weiter untersucht werden, da eine erhöhte Viskosität den Einfluss auf die Flüssigkeitsdynamik verstärken würde, während in diesem Konzentrationsbereich ein überwiegend elastisches Verhalten weiterhin zu erwarten ist.

Berücksichtigt werden muss, dass mit dieser Studie nur eine Anwendungsempfehlung für den HPMC-Typ E4M Premium (Typ 2910), entsprechend einem Substitutionsgrad für die Methoxygruppen von 28,0 % und für die Hydroxypropoxygruppen von 9,4 %, ausgesprochen werden kann. Die Herstellungsprozesse und Messmethoden unterscheiden sich von Anbieter zu Anbieter, und es existiert ein großer Viskositätsbereich im verfügbaren Typenspektrum. Die Produkte weisen folglich unterschiedliche chemische Strukturen auf und können sich in ihrem endgültigen Anwendungsverhalten deutlich unterscheiden (Thielking und Schmidt, 2006).

Zudem sollte die vergleichsweise zügige Eliminierung der HPMC aus dem Auge und die Verdünnung durch intraokulare Flüssigkeiten berücksichtigt werden, da es dadurch zu einer Abnahme der Viskosität und einer Veränderung des rheologischen Verhaltens kommen kann.

HPMC wird nicht enzymatisch abgebaut, sondern diffundiert aus der Glaskörperhöhle in die hintere Augenkammer und gelangt von dort in das Kammerwasser. Die Elimination aus dem Auge erfolgt anschließend über den Kammerwasserabfluss; zusätzlich wird eine Diffusion über die Netzhaut diskutiert. Die Viskosität sinkt entsprechend der Eliminierungsgeschwindigkeit aus dem Auge. (Fernandez-Vigo et al., 1990a)

Durch Anheben des Molekulargewichts bei gleichbleibender Viskosität kann die Verweildauer von HPMC im Glaskörperraum erhöht werden (Fernandez-Vigo et al., 1990b). Somit besteht die Möglichkeit, durch die Wahl unterschiedlicher Molekulargewichte die Verweildauer der HPMC-Lösungen im Glaskörperraum dem jeweiligen Bedarf anzupassen, was Gegenstand weiterer Studien sein sollte.

Darüber hinaus sind Untersuchungen zum Refraktionsindex und zur optischen Transparenz bedeutsam, da eine ungestörte Lichttransmission und ein dem natürlichen Glaskörper entsprechender Refraktionsindex entscheidende Voraussetzungen für das Sehvermögen und die Sehschärfe darstellen.

Ersatzsubstanzen sollten für den intraoperativen Einsatz durch feine Kanülen injizierbar sein. Daher sollten weitere Studien um vergleichende Messungen nach einer Injektion der Gele durch Kanülen, beispielsweise 23 G oder feiner, ergänzt werden. So lassen sich durch den dabei induzierten mechanischen Stress potenziell ausgelöste molekulare Strukturveränderungen erfassen, die den Refraktionsindex und das rheologische Verhalten beeinflussen können.

Durch die gezielte Modifizierung von Substitutionsgrad, Molekulargewicht und Konzentration könnten sowohl eine angemessene Verweildauer als auch optimale optische und rheologische Eigenschaften erzielt werden.

Der natürliche Glaskörper besitzt komplexe biochemische Funktionen [vgl. Kap. 1.1.4.3]. Aufgrund seiner geringen Dichte und porösen Struktur ermöglicht er die Diffusion von Molekülen, Nährstoffen und Metaboliten im intraokularen Raum. Für künftige In-vivo-Studien wären daher neben Aspekten der Gesamtakzeptanz – wie der Bioverträglichkeit und der Erhaltung des Augeninnendrucks – sowie Untersuchungen zur Verweildauer auch Diffusionsstudien von besonderem Interesse. Ein weiterer Schritt könnte darin bestehen, HPMC mit Antioxidantien zu beladen, um dem oxidativen Stress entgegenzuwirken, der infolge des Verlusts des vom natürlichen Glaskörper erzeugten Sauerstoffgradienten entsteht.

5. Zusammenfassung

Die Bedeutung des Wirkprinzips hydrophober Tamponaden über Oberflächen-/Grenzflächenspannung und Auftriebsvektor sowie der Bedarf einer langen Tamponadedauer bei der Behandlung der rhegmatogenen Netzhautablösung werden zunehmend kritisch hinterfragt. Der Effekt der postoperativen Tamponade scheint weniger in der temporären Abdeckung des Netzhautdefekts zu bestehen, als vielmehr in der Modulation der intraokularen Flüssigkeitsdynamik. Entscheidend ist demnach die Reduktion der intraokularen Flüssigkeitsdynamik, bis eine stabile retinochoroidale Adhäsion an den Laserherden um das Netzhautforamen ausgebildet ist.

Vor diesem Hintergrund befasst sich die vorliegende Arbeit mit einer nicht-tamponierenden, hydrophilen Substanz auf Basis von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), die nach einer Vitrektomie bei rhegmatogener Netzhautablösung als Glaskörperersatz eingesetzt werden kann. Ziel war es, durch Zugabe geringer Mengen von HPMC zu BSS ein leichtes Gel zu erhalten, das durch ein überwiegend elastisches Verhalten und eine ausreichende Viskosität die intraokulare Flüssigkeitsdynamik so beeinflussen kann, dass die Netzhaut vor einwirkenden Scherkräften geschützt und eine Flüssigkeitsdislokation in den subretinalen Raum verringert wird. Da die Laserherde um ein Foramen innerhalb weniger Tage stabil vernarben, soll das Gel die Netzhaut lediglich bis zur Ausbildung einer stabilen retinochoroidalen Adhäsion mechanisch entlasten.

Fünf HPMC-Konzentrationen (0,2 %, 1,2 %, 1,8 %, 2,0 %, 2,5 %) wurden untersucht, um diejenige Konzentration zu ermitteln, die sich hinsichtlich ihrer rheologischen Eigenschaften und ihres Einflusses auf den Augeninnendruck für den vorgesehenen Einsatz als am besten geeignet erweist. Zur Bestimmung der rheologischen Parameter wurden Frequenzsweeps im Bereich von 0,1 bis 100 rad/s durchgeführt. Die Augeninnendruckmessungen erfolgten in vitro am isolierten Vorderkammerperfusionsmodell des Schweineauges.

Während dieser Arbeit wurden die Perfusionsschalen des Vorderkammermodells so modifiziert, dass ein Austausch der intraokularen Flüssigkeit ohne

chirurgische Manipulation der Gewebe möglich war. Damit ist diese Studie die erste, die den Effekt verschiedener HPMC-Konzentrationen auf den Augeninnendruck unter Ausschluss dieser Einflussfaktoren untersucht und ab dem Zeitpunkt der Implantation in Echtzeit erfasst.

Es zeigte sich, dass eine Überwachung des Augeninnendrucks in den ersten acht Stunden nach der Implantation von HPMC, insbesondere in der zweiten und dritten Stunde, entscheidend ist. Alle getesteten Konzentrationen führten in diesem Zeitraum zu einem vorübergehenden, statistisch signifikanten Anstieg des Augeninnendrucks. Zur zweiten Stunde, in der die Spitzenwerte auftraten, lagen die IOD-Werte zwischen $31,42 \pm 8,14$ mmHg (HPMC 1,2 %) und $34,80 \pm 0,32$ mmHg (HPMC 2,0 %), ohne dass sich die Konzentrationen signifikant voneinander unterschieden.

Insgesamt erwies sich die HPMC 1,2 % (0,24 g HPMC ad 20 g BSS) als besonders geeignet, da sie ein gelartiges, überwiegend elastisches Verhalten zeigte und den rheologischen Eigenschaften des menschlichen Glaskörpers ähnelt. Das Überwiegen der viskosen, dämpfenden Komponente im Niederfrequenzbereich bis 0,16 rad/s sowie der zunehmende Einfluss der elastischen Reaktion mit steigender Frequenz erscheinen ideal, um die Netzhaut vor einwirkenden Scherkräften zu schützen und das Risiko einer Flüssigkeitsdislokation in den subretinalen Raum zu verringern. Nach der Implantation in die Vorderkammer wurde innerhalb der ersten acht Stunden ein signifikanter Anstieg des Augeninnendrucks beobachtet; das durchschnittliche Druckmaximum von 31,42 mmHg ($SD = 8,14$) trat zur zweiten Stunde auf. Werden diese transienten Druckspitzen frühzeitig erkannt und behandelt, lassen sie sich im klinischen Alltag gut kontrollieren.

Weitere Studien könnten die Untersuchung höherer Konzentrationen bis 1,8 % umfassen, um den Einfluss der Viskosität auf die Flüssigkeitsdynamik weiter zu verstärken. Mit einem Überwiegen der elastischen Komponente auch bei höheren Frequenzen ist bis zu dieser Konzentration zu rechnen.

Es ist zu beachten, dass sich die Ergebnisse dieser Studie auf den HPMC-Typ E4M Premium (Typ 2910) beschränken und dass Unterschiede in

Herstellungsprozessen und Viskositätsprofilen anderer HPMC-Produkte zu abweichenden Eigenschaften führen können. Durch gezielte Modifikation von Substitutionsgrad, Molekulargewicht und Konzentration könnten sowohl eine angemessene Verweildauer als auch optimale optische und rheologische Eigenschaften erzielt werden.

Abschließend sind Untersuchungen des Refraktionsindex, der optischen Transparenz sowie der Injektionseignung durch feine Kanülen zu empfehlen, um die klinische Anwendbarkeit zu gewährleisten. Künftige In-vivo-Studien sollten neben Aspekten der Gesamtakzeptanz – wie der Bioverträglichkeit und der Erhaltung des Augeninnendrucks – auch Untersuchungen zur Verweildauer und Diffusionsstudien umfassen.

6. Literaturverzeichnis

- Angunawela, R. I.; Azarbadegan, A.; Aylward, G. W.; Eames, I.; *Intraocular fluid dynamics and retinal shear stress after vitrectomy and gas tamponade*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52(10):7046-7051.
- Aron-Rosa, D.; Cohn, H. C.; Aron, J. J.; Bouquety, C.; *Methylcellulose instead of Healon in extracapsular surgery with intraocular lens implantation*. Ophthalmology. 1983; 90(10):1235-1238.
- Bachmann, B.; Birke, M.; Kook, D.; Eichhorn, M.; Lütjen-Drecoll, E.; *Ultrastructural and biochemical evaluation of the porcine anterior chamber perfusion model*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(5):2011-2020.
- Balazs, E. A.; *Physiology of the vitreous body*. In: Schepens, C. L. (ed); Vitreous Body in Retina Surgery. Mosby, Elsevier, St. Louis. 1960; S. 29-48.
- Balazs, E. A.; Denlinger J. L.; *Aging changes in the vitreous*. In: Sekuler, R.; Kline, D.; Dismukes, K. (eds); Aging and Human Visual Function. Alan Liss Inc., New York. 1982; S. 45-57.
- Balazs, E. A.; Toth, L. Z. J.; Eckl, E. A.; Mitchell, A. P.; *Studies on the structure of the vitreous body. XII. Cytological and histochemical studies on the cortical tissue layer*. Exp Eye Res. 1964; 3:57-71.
- Bartz-Schmidt, K. U.; Szurman, P.; Wong, D.; Kirchhof, B.; *Neue Entwicklungen in der chirurgischen Therapie der rhegmatogenen Ablatio retinae*. Ophthalmologe. 2008; 105:27-36.
- Berson, F. G.; Patterson, M. M.; Epstein, D. L.; *Obstruction of aqueous outflow by sodium hyaluronate in enucleated human eyes*. Am J Ophthalmol. 1983; 95(5):668-672.
- Bishop, P. N.; *Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel*. Prog Retin Eye Res. 2000; 19(3):323-344.
- Bishop, P. N.; Crossman, M. V.; McLeod, D.; Ayad, S.; *Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous*. Biochem J. 1994; 299(Pt 2):497-505.
- Bodvik, R.; Thormann, E.; Karlson, L.; Claesson, P. M.; *Temperature responsive surface layers of modified celluloses*. Phys Chem Phys. 2011; 13(10):4260-4268.
- Boettner, E. A.; Wolter, J. R.; *Transmission of the ocular media*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1962; 1.6: 776-783.

- Brown, P. C.; *Pharmacology Review, Application Number: 22-210*. 2007; www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022210s000pharmr.pdf
- Buchsbaum, G.; Sternklar, M.; Litt, M.; Grunwald, J. E.; Riva, C. E.; *Dynamics of an oscillating viscoelastic sphere: a model of the vitreous humor of the eye*. Biorheology. 1984; 21(1-2):285-296.
- Castoro, J. A.; Bettelheim, F. A.; *Topographic distribution of water in rhesus monkey vitreus*. Ophthalmic Res. 1986; 18(2):87-89.
- Chumbley, L. C.; Morgan, A. M.; Musallam, I.; *Hydroxypropyl methylcellulose in extracapsular cataract surgery with intraocular lens implantation: intraocular pressure and inflammatory response*. Eye (Lond). 1990; 4(Pt 1):121-126.
- Colthurst, M. J.; Williams, R. L.; Hiscott, P. S.; Grierson, I.; *Biomaterials used in the posterior segment of the eye*. Biomaterials. 2000; 21(7):649-665.
- Cunha-Vaz, J. G.; *The blood-ocular barriers: past, present, and future*. Doc Ophthalmol. 1997; 93(1-2):149-157.
- Danielson, K. G.; Baribault, H.; Holmes, D. F.; Graham, H.; Kadler, K. E.; Iozzo, R. V.; *Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility*. J Cell Biol. 1997; 136(3):729-743.
- Deobhakta, A.; Rosen, R.; *Retinal Tamponades: Current Uses and Future Technologies*. Curr Ophthalmol Rep. 2020; 8(3):144-151.
- Desbrières, J.; Hirrien, M.; Ross-Murphy, S.B.; *Thermogelation of methylcellulose: rheological considerations*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2000; 41(7):2451-2461.
- Dick, B.; Schwenn, O.; *Viskoelastika - Eine Übersicht*. Springer Verl., Berlin, Heidelberg. 1998.
- Ehrich, W.; Höh, H.; Kreiner, C. F.; *Biologische Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in der Vorderkammer des Kaninchenauges*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1990; 196(6):470-474.
- Espíndola, R. F.; Castro, E. F.; Santhiago, M. R.; Kara-Junior, N.; *A clinical comparison between DisCoVisc and 2% hydroxypropylmethylcellulose in phacoemulsification: a fellow eye study*. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67(9):1059-1062.
- Faude, F.; Wiedemann, P.; *Intraokulare Gase in der Glaskörper- und Netzhautchirurgie. Teil I: Grundlagen*. Ophthalmologe. 1999; 96:349-358.

- Faude, F.; Wolf, S.; Wiedemann, P.; *Flüssige Perfluorkarbonate in der Glaskörper- und Netzhautchirurgie*. Ophthalmologe. 2000; 97:652-661.
- Fechner, P. U.; *Methylcellulose in lens implantation*. J Am Intraocul Soc. 1977; 3:180-181.
- Fechner, P. U.; Fechner, M. U.; *Methylcellulose and lens implantation*. Br J Ophthalmol. 1983; 67(4):259-263.
- Feltgen, N.; Hoerauf, H.; *Aktueller Stellenwert von schweren Flüssigkeiten als intraoperative Hilfsmittel bei vitreoretinalen Eingriffen*. Ophthalmologe. 2019; 116:919-924.
- Fernandez-Vigo, J.; Refojo, M. F.; Jumblatt, M.; *Elimination of hydroxypropyl methylcellulose from the anterior chamber of the rabbit*. J Cataract Refract Surg. 1989; 15(2):191-195.
- Fernandez-Vigo, J.; Refojo, M. F.; Verstraeten, T.; *Evaluation of a viscoelastic solution of hydroxypropyl methylcellulose as a potential vitreous substitute*. Retina. 1990a; 10(2):148-152.
- Fernandez-Vigo, J.; Sabugal, J. F.; Diaz Rey, A.; Concheiro, A.; Martinez, R.; *Molecular weight dependence of the pharmacokinetic of hydroxypropyl methylcellulose in the vitreous*. J Ocul Pharmacol. 1990b; 6(2):137-142.
- Fincham, G. S.; James, S.; Spickett, C.; Hollingshead, M.; Thrasivoulou, C.; Poulson, A. V.; McNinch, A.; Richards, A.; Snead, D.; Limb, G. A.; Snead, M. P.; *Posterior Vitreous Detachment and the Posterior Hyaloid Membrane*. Ophthalmology. 2018; 125(2):227-236.
- Fledelius, H. C.; *Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. IV. Ultrasound oculometry of vitreous and axial length*. Acta Ophthalmol (Copenh). 1982; 60(3):403-411.
- Friehmann, A.; Eng, U. Z.; Rubowitz, A.; *Fluid viscosity but not surface tension, determines the tamponade effect of intravitreal fluids in a novel in vitro eye model of retinal detachment*. J Mech Behav Biomed Mater. 2020; 101:103452.
- Fugmann, B.; Lützen, A.; Seibel, J.; *Cellulose* [online]. RD-03-00833 in Böckler F.; Dill, B.; Eisenbrand, G.; Faupel, F.; Fugmann, B.; ... & Sprenger, G. (eds); RÖMPP [Online]. Georg Thieme Verl., Stuttgart. Letzte Aktualisierung Dezember 2009; URL: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-03-00833> [Zugriff 08.10.2023]
- Glasser, D. B.; Matsuda, M.; Edelhauser, H. F.; *A comparison of the efficacy and toxicity of and intraocular pressure response to viscous solutions in the anterior chamber*. Arch Ophthalmol. 1986; 104(2):1819-1824.

- Glasser, D. B.; Osborn, D. C.; Nordeen, J. F.; Min, Y. I.; *Endothelial protection and viscoelastic retention during phacoemulsification and intraocular lens implantation*. Arch Ophthalmol. 1991; 109(10):1438-1440.
- Gong, H.; Tripathi, R. C.; Tripathi, B. J.; *Morphology of the aqueous outflow pathway*. Microsc Res Tech. 1996; 33(4):336-367.
- Grehn, F.; *Augenheilkunde*. Springer Verl., Berlin, Heidelberg. 2019.
- Grimshaw, J.; Kane, A.; Trocha-Grimshaw, J.; Douglas, A.; Chakravarthy, U.; Archer, D.; *Quantitative analysis of hyaluronan in vitreous humor using capillary electrophoresis*. Electrophoresis. 1994; 15(7):936-940.
- Grüb, M.; Mielke, J.; *Kammerwasserdynamik. Kammerwasserbildung und Kammerwasserabfluss*. Ophthalmologe. 2004; 101(4):357-365.
- Hanselmann, R.; Seibel, J.; *Methylcellulose* [online]. RD-13-01825 in Böckler, F.; Dill, B.; Eisenbrand, G.; Faupel, F.; Fugmann, B.; ... & Sprenger, G. (eds); RÖMPP [Online]. Georg Thieme Verl., Stuttgart. Letzte Aktualisierung August 2010a; URL: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-13-01825> [Zugriff 08.10.2023]
- Hanselmann, R.; Seibel, J.; *(Hydroxypropyl)methylcellulosen* [online]. RD-08-02513 in Böckler, F.; Dill, B.; Eisenbrand, G.; Faupel, F.; Fugmann, B.; ... & Sprenger, G. (eds); RÖMPP [Online]. Georg Thieme Verl., Stuttgart. Letzte Aktualisierung August 2010b; URL: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-08-02513> [Zugriff 07.10.2023]
- Harocopos, G. J.; Shui, Y. B.; McKinnon, M.; Holekamp, N. M.; Gordon, M. O.; Beebe, D. C.; *Importance of vitreous liquefaction in age-related cataract*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45(1):77-85.
- Hayreh, SS.; *Anterior ischemic optic neuropathy*. Arch Neurol. 1981; 38(11):675-678.
- Heegaard, S.; *Structure of the human vitreoretinal border region*. Ophthalmologica. 1994; 208(2):82-91.
- Heegaard, S.; *Morphology of the vitreoretinal border region*. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1997; 222:1-31.
- Hessemer, V.; Dick, B.; *Viskoelastische Substanzen in der Kataraktchirurgie. Grundlagen und aktuelle Übersicht*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1996; 209:55-61.
- Hinz, B.; Phan, S. H.; Thannickal, V. J.; Galli, A.; Bochaton-Piallat, M. L.; Gabbiani, G.; *The myofibroblast: one function, multiple origins*. Am J Pathol. 2007; 170(6):1807-1816.

- Hockwin, O.; *Biochemie des Auges*. Ferdinand Enke Verl., Stuttgart. 1985.
- Holekamp, N. M.; *The vitreous gel: more than meets the eye*. Am J Ophthalmol. 2010; 149(1):32-36.
- Itakura, H.; Kishi, S.; Kotajima, N.; Murakami, M.; *Decreased vitreal hyaluronan levels with aging*. Ophthalmologica. 2009; 223(1):32-35.
- Iwamoto, Y.; Tamura, M.; *Immunocytochemical study of intermediate filaments in cultured human trabecular cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988; 29(2): 244-250.
- Jiang, Y.; Li, X.; *The best timing of silicone oil removal*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 1997; 33(1):39-41.
- Johnson, D. H.; *Human trabecular meshwork cell survival is dependent on perfusion rate*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996; 37(6):1204-1208.
- Johnson, D. H.; Tschumper, R. C.; *Human trabecular meshwork organ culture. A new method*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987; 28(6):945-953.
- Johnson, D. H.; Tschumper, R. C.; *The effect of organ culture on human trabecular meshwork*. Exp Eye Res. 1989; 49(1):113-127.
- Johnson, M.; *What controls aqueous humour outflow resistance?* Exp Eye Res. 2006; 82:545-557.
- Johnson, M.; McLaren, J. W.; Overby, D. R.; *Unconventional aqueous humor outflow: A review*. Exp Eye Res. 2017; 158:94-111.
- Kammann, J.; Dornbach, G.; Vollenberg, C.; Hille, P.; *Kontrollierte klinische Studie zweier viskoelastischer Substanzen*. Fortschr Ophthalmol. 1991; 88:438-441.
- Kim, R. W.; Bauman, C.; *Anterior segment complications related to vitreous substitutes*. Ophthalmol Clin North Am. 2004; 17(4):569-576.
- Kirsch, J.; *Auge – Sehorgan*. In: Aust, G.; Engele, J.; Kirsch, J.; Mayerhofer, A.; Mense, S.; ... & Zilch, H.-G.; Anatomie (Duale Reihe). Georg Thieme Verl., Stuttgart. 2024; S. 1036-1061.
- Kohno, T.; Sorgente, N.; Ishibashi, T.; Goodnight, R.; Ryan, S. J.; *Immunofluorescent studies of fibronectin and laminin in the human eye*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1987; 28(3):506-514.
- Koster, R.; Stilmant J.S.; *Comparison of vitreous replacement with healon and with HPMC in rabbit eyes*. Doc Ophthalmol. 1986; 61:247-253.

- Krammer, G.; Lützen, A.; Seibel, J.; *Cellobiose* [online]. RD-03-00827 in Böckler, F.; Dill, B.; Eisenbrand, G.; Faupel, F.; Fugmann, B.; ... & Sprenger, G. (eds); RÖMPP [Online]. Thieme Verl., Stuttgart. Letzte Aktualisierung Juli 2021; URL: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-03-00827> [Zugriff 07.10.2023]
- Kuhn, F.; Aylward, B.; *Rhegmatogenous retinal detachment: a reappraisal of its pathophysiology and treatment*. Ophthalmic Res. 2014; 51(1):15-31.
- Kwitko, S.; Belfort, R., Jr.; *Light and electron microscopic analysis of intraocular 2% hydroxypropylmethylcellulose*. J Cataract Refract Surg. 1991; 17(4):478-484.
- Lane, S. S.; Naylor, D. W.; Kullerstrand, L. J.; Knauth, K.; Lindstrom, R. L.; *Prospective comparison of the effects of Occucoat, Viscoat, and Healon on intraocular pressure and endothelial cell loss*. J Cataract Refract Surg. 1991; 17(1):21-26.
- Lang, G. E.; Lang, G. K.; *Netzhaut (Retina)*. In: Lang, G. K.; Lang, S. J. (eds); Augenheilkunde. Georg Thieme Verl., Stuttgart. 2024a; S. 224-270.
- Lang, G. K.; Lang, S. J.; *Glaukom*. In: Lang, G. K.; Lang, S. J. (eds); Augenheilkunde. Georg Thieme Verl., Stuttgart. 2024b; S. 176-206.
- Lepple-Wienhues, A.; Stahl, F.; Wiederholt, M.; *Differential smooth muscle-like contractile properties of trabecular meshwork and ciliary muscle*. Exp Eye Res. 1991; 53:33-38.
- Liesegang, T. J.; *Viscoelastic substances in ophthalmology*. Surv Ophthalmol. 1990; 34(4):268-293.
- Liesegang, T. J.; Bourne, W. M.; Ilstrup, D. M.; *The use of hydroxypropyl methylcellulose in extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation*. Am J Ophthalmol. 1986; 102(6):723-726.
- Loewen, R. T.; Roy, P.; Park, D. B.; Jensen, A.; Scott, G.; Cohen-Karni, D.; Fautsch, M. P.; Schuman, J. S.; Loewen, N. A.; *A Porcine Anterior Segment Perfusion and Transduction Model With Direct Visualization of the Trabecular Meshwork*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57(3):1338-1344.
- Los, L. I.; van der Worp, R. J.; van Luyn, M. J.; Hooymans, J. M.; *Age-related liquefaction of the human vitreous body: LM and TEM evaluation of the role of proteoglycans and collagen*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44(7):2828-2833.
- Lund-Andersen, H.; Sander, B.; *The vitreous*. In: Levin, L. A.; Nilsson, S. F. E.; Ver Hoeve, J.; Wu, S. M. (eds); Adler's Physiology of the Eye, 11th edition. Mosby, Elsevier, St Louis. 2011.

- Lüchtenberg, M.; Lüchtenberg, C.; Lang, M.; Badachschi, N.; Emmerich, KH.; *Tensioverhalten nach Einsatz dreier verschiedener Viskoelastika nach Kataraktoperation*. Ophthalmologe. 2000; 97(5):331-335.
- Lüllmann-Rauch, R.; Asan, E.; *Taschenlehrbuch Histologie*. Georg Thieme Verl., Stuttgart. 2024.
- Lütjen-Drecoll, E.; Rohen, J. W.; *Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes*. In: Klein, E. A. (ed); *The Glaucomas*. Mosby, Elsevier, St Louis. 1989.
- Maberley, A. L.; Antworth, M. V.; *The use of silicone oil in vitreoretinal surgery*. Can J Ophthalmol. 1989; 24(6):265-268.
- Mac Rae, S. M.; Edelhauser, H. F.; Hyndiuk, R. A.; Burd, E. M.; Schultz, R. O.; *The effects of sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, and methylcellulose on the corneal endothelium and intraocular pressure*. Am J Ophthalmol. 1983; 95:332-341.
- Machemer, R.; *A new concept for vitreous surgery. 2. Surgical technique and complications*. Am J Ophthalmol. 1972; 74(6):1022-1033.
- Machemer, R.; *Intravitreal injection in sulfur hexafluoride gas (SF6)*. In: Freeman, H. M.; Hirose, T.; Schepens, C. L. (eds); *Vitreous surgery and advances in fundus diagnosis and treatment*. Appleton-Century-Crofts, New York. 1977.
- Martínez-Castillo, V.; Zapata, M. A.; Boixadera, A.; Fonollosa, A.; García-Arumí, J.; *Pars plana vitrectomy, laser retinopexy, and aqueous tamponade for pseudophakic rhegmatogenous retinal detachment*. Ophthalmology. 2007; 114(2):297-302.
- McGahan, M. C.; *Ascorbic acid levels in aqueous and vitreous humors of the rabbit: effects of inflammation and ceruloplasmin*. Exp Eye Res. 1985; 41(3):291-298.
- McMenamin, P. G.; Steptoe, R. J.; *Normal anatomy of the aqueous humour outflow system in the domestic pig eye*. J Anat. 1991; 178:65-77.
- Ohm, J.; *Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1911; 79:442-450.
- Overby, D. R.; Stamer, W. D.; Johnson, M.; *The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium*. Exp Eye Res. 2009; 88(4):656-670.

- Özmen, A.; Guthoff, R.; Winter, R.; Draeger, J.; *Vergleichende Untersuchungen zum Einsatz von visko-elastischen Substanzen in der Kataraktchirurgie – Eine randomisierte Studie*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1992; 200(3):171-174.
- Pape, L. G.; *Intracapsular and extracapsular technique of lens implantation with Healon R*. J Am Intraocul Implant Soc. 1980; 6(4):342-343.
- Pastor, J. C.; Rojas, J.; Pastor-Idoate, S.; Di Lauro, S.; Gonzalez-Buendia, L.; Delgado-Tirado, S.; *Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences*. Prog Retin Eye Res. 2016; 51:125-155.
- Pastor, J. C.; Zarco, J. M.; Del Nozal, M. J.; Pampliega, A.; Marinero, P.; *Clinical consequences of the use of highly purified silicone oil. Comparative study of highly and less purified silicone oil*. Eur J Ophthalmol. 1998; 8(3):179-183.
- Ponsioen, T. L.; van Luyn, M. J.; van der Worp, R. J.; Pas, H. H.; Hooymans, J. M.; Los, L. I.; *Human retinal muller cells synthesize collagens of the vitreous and vitreoretinal interface in vitro*. Mol Vis. 2008; 14:652-660.
- Radeck, V.; Helbig, H.; Prahs, P.; *Subretinale Lufteingabe zur Behandlung postoperativer Netzhautfalten nach Ablatio*. Ophthalmologe. 2022; 119(4):381-387.
- Rainer, G.; Schmid, K. E.; Findl, O.; Sacu, S.; Kiss, B.; Heinzl, H.; Menapace, R.; *Natural course of intraocular pressure after cataract surgery with sodium hyaluronate 1% versus hydroxypropylmethylcellulose 2%*. Ophthalmology. 2007; 114(6):1089-1093.
- Reardon, A. J.; Le Goff, M.; Briggs, M. D.; McLeod, D.; Sheehan, J. K.; Thornton, D. J.; Bishop, P. N.; *Identification in vitreous and molecular cloning of opticin, a novel member of the family of leucine-rich repeat proteins of the extracellular matrix*. J Biol Chem. 2000; 275(3):2123-2129.
- Reddy V. N.; *Dynamics of transport systems in the eye*. Friedenwald Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1979; 18(10):1000-1018.
- Rhodes, R. H.; *An ultrastructural study of the complex carbohydrates of the mouse posterior vitreoretinal juncture*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1982; 22(4):460-77.
- Ringvold, A; *Aqueous humour and ultraviolet radiation*. Acta Ophthalmol (Copenh). 1980; 58(1):69-82.

- Robert, Y.; Gloor, B.; Wachsmuth, E. D.; Herbst, M.; *Die Überprüfung der Verträglichkeit von intraokular injizierter Hydroxy-propyl-methyl-cellulose (HPMC) im Tierversuch*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1988; 192(4):337-339.
- Ruiz-Ederra, J.; García, M.; Hernández, M.; Urcola, H.; Hernández-Barbáchano, E.; Araiz, J.; Vecino, E.; *The pig eye as a novel model of glaucoma*. Exp Eye Res. 2005; 81(5):561-569.
- Schick, T.; Heimann, H.; Schaub, F.; *Netzhautablösung – Teil 1*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2020; 237:1479-1491.
- Schimmelpfennig, B.; *In vitro Untersuchungen über die Verträglichkeit von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) gegenüber menschlichem Hornhautendothel*. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1988; 192(6):668-671.
- Schulz, A.; Wahl, S.; Rickmann, A.; Ludwig, J.; Stanzel, B. V.; von Briesen, H.; Szurman, P.; *Age-Related Loss of Human Vitreal Viscoelasticity*. Transl Vis Sci Technol. 2019; 8(3):56.
- Scott, J. E.; *The chemical morphology of the vitreous*. Eye. 1992; 6(Pt 6): 553-555.
- Sebag, J.; *Structure, function, and age-related changes of the human vitreous*. Bull Soc Belge Ophthalmol. 1987; 223(Pt 1):37-57.
- Sebag, J.; *The vitreous: Structure, function and pathobiology*. Springer Verl., New York, Berlin, Heidelberg. 1989.
- Sebag, J.; *Age-related differences in the human vitreoretinal interface*. Arch Ophthalmol. 1991; 109(7):966-971.
- Sebag, J.; *Macromolecular structure of the corpus vitreus*. Prog Polym Sci. 1998; 23:415-446.
- Sebag, J.; *Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004; 242(8):690-698.
- Sebag, J.; *Die vitreoretinale Grenzfläche und ihre Rolle in der Pathogenese vitreomakulärer Erkrankungen*. Der Ophthalmologe. 2015; 112:10-19.
- Sebag, J.; Balazs, E. A.; *Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989; 30(8):1867-1871.
- Shui, Y. B.; Holekamp, N. M.; Kramer, B. C.; Crowley, J. R.; Wilkins, M. A.; Chu, F.; Malone, P. E.; Mangers, S. J.; Hou, J. H.; Siegfried, C. J.; Beebe, D. C.; *The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts*. Arch Ophthalmol. 2009; 127(4):475-482.

- Singh, A.; Boustani, G.; Michez, M.; Bali, E.; *Routine Use of Air Tamponade in Pars Plana Vitrectomy for Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair*. Ophthalmologica. 2021; 244(6):543-550.
- Smith, S. G.; Lindstrom, R. L.; *2% hydroxypropyl methylcellulose as a viscous surgical adjunct. A multicenter prospective randomized trial*. J Cataract Refract Surg. 1991; 17(6):839-842.
- Spitzer, M. S.; Januschowski, K.; *Gesunder Glaskörper und seine Alterung*. Ophthalmologe. 2015; 112(7):552, 554-558.
- Spraul, C. W.; Lang, G. K.; *Glaskörper (Corpus vitreum)*. In: Lang, G. K.; Lang, S. J. (eds); Augenheilkunde. Georg Thieme Verl., Stuttgart. 2024; S. 208-221.
- Storr-Paulsen A.; *Analysis of the short-term effect of two viscoelastic agents on the intraocular pressure after extracapsular cataract extraction. Sodium hyaluronate 1% vs hydroxypropyl methylcellulose 2%*. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993; 71(2):173-176.
- Suri, S.; Banerjee, R.; *In vitro evaluation of in situ gels as short term vitreous substitutes*. J Biomed Mater Res A. 2006; 1;79(3):650-64.
- Swann, D. A.; *Chemistry and biology of the vitreous body*. Int Rev Exp Pathol. 1980; 22:1-64.
- Swann, D. A.; Constable, I. J.; *Vitreous structure. I. Distribution of hyaluronate and protein*. Invest Ophthalmol. 1972; 11(3):159-163.
- Szurman, P.; *Glaskörperersatz in der Ablatiochirurgie – warum wir eine ganz neue Tamponadestrategie brauchen!* Klin Monbl Augenheilkd. 2017; 234(9):1094-1102.
- Szurman, P.; Bartz-Schmidt, K. U.; *Silikonöl in der Netzhautchirurgie*. Ophthalmologe. 2000; 97:514-525.
- Tamm, E. R.; *The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects*. Exp Eye Res. 2009; 88(4):648-655.
- Tamm, E. R.; *Funktionelle Morphologie der Abflusswege des Kammerwassers und ihre Veränderungen beim Offenwinkelglaukom*. Ophthalmologe. 2013; 110:1026-1035.
- Tamm, E. R.; Flügel, C.; Stefani, F. H.; Lütjen-Drecoll, E.; *Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptors in the human scleral spur*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35(3):1157-1166.

- Thielking, H.; Schmidt, M.; *Cellulose Ethers* [online]. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (ed). Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA. 2006; URL: https://doi.org/10.1002/14356007.a05_461.pub2 [Zugriff 03.10.2023]
- Tram, N. K.; Swindle-Reilly, K. E.; *Rheological Properties and Age-Related Changes of the Human Vitreous Humor*. Front Bioeng Biotechnol. 2018; 6:199.
- Tundisi, L. L.; Mostaço, G. B.; Carricondo, P. C.; Petri, D. F. S.; *Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations*. Eur J Pharm Sci. 2021; 159:105736.
- Ueno, N.; Sebag, J.; Hirokawa, H.; Chakrabarti, B.; *Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer*. Exp Eye Res. 1987; 44(6):863-870.
- Van Bockxmeer, F. M.; Martin, C. E.; Constable, I. J.; *Iron-binding proteins in vitreous humour*. Biochim Biophys Acta. 1983; 5;758(1):17-23.
- Versura, P.; Cellini, M.; Torreggiani, A.; Bernabini, B.; Rossi, A.; Moretti, M.; Caramazza, R.; *The biocompatibility of silicone, fluorosilicone and perfluorocarbon liquids as vitreous tamponades. an ultrastructural and immunohistochemical study*. Ophthalmologica. 2001; 215(4):276-283.
- Wong, R. W.; Richa, D. C.; Hahn, P.; Green, W. R.; Dunaief, J. L.; *Iron toxicity as a potential factor in AMD*. Retina. 2007; 27(8):997-1003.
- Yoon, Y. H.; Marmor, M. F.; *Rapid enhancement of retinal adhesion by laser photocoagulation*. Ophthalmology. 1988; 95(10):1385-1388.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde am Forschungsinstitut für Augenheilkunde der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Kai Januschowski durchgeführt.

Alle Schritte der Druckmessversuche – von der Präparation der Schweineaugen über den Versuchsaufbau bis hin zur Durchführung der Messungen – wurden nach entsprechender Einweisung durch Prof. Dr. med. Kai Januschowski eigenständig von mir durchgeführt. Auch die Dateneinpfege erfolgte durch mich.

Die Frequenzsweeps wurden von Frau Christine Schille (Universitätsklinikum Tübingen, ZMK) durchgeführt. Die Auswertung der dabei erhobenen Daten erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung, die schriftliche Darstellung der Ergebnisse sowie die Erstellung der Diagramme und Tabellen wurden von mir selbstständig vorgenommen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Textstellen habe ich als solche gekennzeichnet.

8. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt für die Möglichkeit zur Promotion und die freundliche Aufnahme an der Universitäts-Augenklinik Tübingen.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Kai Januschowski für die Vergabe des Themas, die wertvolle Betreuung und die Inspiration während der Entstehung dieser Arbeit.

Dem Forschungsteam des Breuningerbaus danke ich für die offene und unterstützende Arbeitsatmosphäre sowie den Angestellten der Apotheke der Universitätsklinik Tübingen für die Herstellung der HPMC-Lösungen.

Den Mitarbeitern der Feinmechanischen Werkstatt der Universitätsklinik Tübingen danke ich für ihren schnellen Einsatz bei der Modifikation der Perfusionsschalen.

Frau Kanz danke ich für die unermüdliche Hilfe bei der Literaturbeschaffung.

Frau Schille danke ich für die Durchführung der Frequenzsweeps.

Zudem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Schlachthofs Gärtringen für die Entnahme der Schweineaugen sowie bei Frau Dr. med. vet. Natalia Quindt für deren Bereitstellung und Freigabe.

Von Herzen gilt mein Dank meinen Eltern, Christoph und Roswitha Zimmermann, für ihre grenzenlose Unterstützung und Liebe. Ohne sie wäre die Fertigstellung dieser Schrift nicht möglich gewesen.

Meiner Schwester Dr. phil. Julia Zimmermann danke ich für ihre Beratung und ihren motivierenden Zuspruch während der Vorbereitung auf meine Disputation.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Ehemann Benjamin Burkard, dessen Geduld, Verständnis und Unterstützung mir während dieser Zeit den Rücken freigehalten und gestärkt haben.