

# AUGEN DER SPIEGEL

MAI 2021

Zeitschrift für Klinik und Praxis

KONGRESSBERICHT

Erste Online-Tagung  
der AAD

SCHWERPUNKT

Glaukom

FACHBEITRAG

Neue Entwicklungen  
bei viskoelastischen  
Substanzen

Forum für Augenärzte

in Deutschland, Österreich und der Schweiz



# Neue Entwicklungen bei viskoelastischen Substanzen

Der Einsatz von Vitalfarbstoffen in der Augenheilkunde als effektives und nützliches Hilfsmittel setzt voraus, dass der Farbstoff keine toxischen Auswirkungen auf die Zellstrukturen des Auges hat. Dabei spielt neben der Konzentration auch die Expositionszeit des Farbstoffes eine Rolle. In einer Laborstudie wurde mittels Raman-Spektroskopie die Rückstandsmenge des Farbstoffes Trypanblau ermittelt, die bei der routinemäßigen Anwendung zweier kommerzieller Produkte auf einem Objektträger verbleibt, von denen eines Mischung von Visokoelastikum und Farbstoff kombiniert. Prof. Achim Langenbacher<sup>1</sup> und Dr. Andreas F. Borkenstein<sup>2</sup> berichten über die Ergebnisse.

<sup>1</sup>Institut für Experimentelle Ophthalmologie, Augenklinik des UKS, Homburg/Saar; <sup>2</sup>Praxis für Augenheilkunde, Privatklinik der Kreuzschwestern, Graz/Österreich

**I**m Jahr 1934 wurde Hyaluronsäure von Karl Meyer und John Palmer (Columbia University, New York) im Glaskörper von Kühen identifiziert und beschrieben. Dies gilt in der Ophthalmologie als der Beginn der Entwicklung von viskoelastischen Substanzen (ophthalmic viscosurgical devices, OVD). Die erste klinische Anwendung von Natriumhyaluronat im Rahmen einer Kataraktoperation erfolgte durch Drs. Robert Stegmann und David Miller im Jahre 1979. Kurze Zeit später (1980) begann die Firma Pharmacia mit der weltweiten Vermarktung dieser Substanz für die Augen Chirurgie und erhielt die offizielle Zulassung durch die United States Food & Drug Administration (FDA). Etwa zur gleichen Zeit beschrieben P. und M. Fechner (Hannover) die Verwendung von Methylcellulose zur Erhaltung des Vorderkammer volumens bei Kataraktoperationen. Schon bald galt Methylcellulose als kostengünstige Alternative zu Hyaluronsäure.

## OVDs in der Ophthalmochirurgie

OVDs können die Sicherheit von chirurgischen Eingriffen erheblich verbessern und sind heute aus der Ophthalmochirurgie nicht mehr wegzudenken. Insbesondere schaffen OVDs Räume und tragen so zur nötigen Vorderkammertiefe bei. Sie schützen das Hornhautendothel und andere intraokulare Gewebe während der Operation. Es gibt eine große Anzahl von kommerziell erhältlichen OVDs (beispielhaft sind einige in Tab. 1 aufgeführt), die sich in Kohäsion, Viskosität, Elastizität, rheologischen Eigenschaften und Konzentrationen unterscheiden: Kohäsive OVD: Viskoelastische Substanzen, bestehend aus langen Molekülketten, das heißt hohem Molekulargewicht. Aufgrund ihrer raumschaffenden Eigenschaften werden sie verwendet, um den Druck im Auge zu erhalten sowie den Kapselsack vor der Einführung einer Intraokularlinse aufzuspannen. Kohäsive OVDs können leichter aus dem Auge entfernt werden, da sie sich wie eine zusammenhängende Masse verhalten und als Ganzes abgesaugt werden können.

Dispersive OVD: Viskoelastische Substanz, bestehend aus kurzen Molekülketten, das heißt geringem Molekulargewicht. Dispersive OVDs benetzen die Strukturen innerhalb des Auges und können aufgrund ihrer Eigenschaften auch außerhalb des Auges auf der Hornhaut verwendet werden, um ein Austrocknen während der Operation zu vermeiden. Außerdem erhöhen sie die Gleiteigenschaften in Injektorkartuschen und können daher gut zur Implantation von Intraokularlinsen eingesetzt werden.

Viskoadaptive OVD: Viskoelastische Substanzen mit langen, zerbrechlichen Molekülketten und hohen Natriumhyaluronat-Konzentrationen. Viskoadaptive Substanzen zeigen bei unterschiedlichen Scherraten unterschiedliche Eigenschaften und passen sich daher an die chirurgischen Anforderungen an. Sie sind bei niedrigen Scherraten sehr stabil und erhalten Raum (wie kohäsive OVDs). Bei hohen Scherraten wandeln sie sich aufgrund ihrer

OVD	Zusammensetzung	Klassifikation
Pe-Ha-Blue® PLUS (Albomed GmbH)	1,7% NaHA (biofermentiert); 0,020 mg/ml Trypanblau	Kohäsiv
Pe-Ha-Luron F® (Albomed GmbH)	1,0%, 1,4%, 1,6%, 1,6' 8%, 2,2%, 3,0% NaHA (biofermentiert)	Kohäsiv
ProVisc® (Alcon)	1,0% NaHA (biofermentiert)	Kohäsiv
Z-Hyalin® (Carl Zeiss Meditec AG)	1,0% NaHA (biofermentiert)	Kohäsiv
Healon Pro® (Johnson & Johnson Surgical Vision)	1,0% NaHA (biofermentiert)	Kohäsiv
Healon® (Johnson & Johnson Surgical Vision)	1,0% NaHA (natürlich)	Kohäsiv
Healon5® (Johnson & Johnson Surgical Vision)	2,3% NaHA (natürlich)	Viskoadaptiv
Pe-Ha-Visco® (Albomed GmbH)	2,0% HPMC	Dispersiv
Cellugel® 2.0% (Alcon)	2,0% HPMC	Dispersiv
Z-Cellcoat® 2.0% (Carl Zeiss Meditec AG)	2,0% HPMC	Dispersiv

HPMC = Hydroxypropylmethylcellulose, NaHA = Natriumhyaluronat

Tab. 1: Überblick zu einigen gängigen OVDs.

zerbrechlichen Molekülketten und haben gute benetzende und ummantelnde Eigenschaften (wie dispersive OVDs).

In der Kataraktchirurgie gilt die vordere Kapsulorhexis als einer der kritischen Schritte und ist von größter Bedeutung für den weiteren Operationserfolg. Bei besonders anspruchsvollen Ausgangssituationen – beispielsweise Pseudoexfoliationssyndrom mit Phakodonesis und/oder enger Pupille, mature/brunescente Katarakt, juvenile Katarakt, posttraumatische und postuveitische Fälle sowie Vorhandensein von Hornhauttrübungen und reduziertem Einblick – werden deshalb oftmals Vitalfarbstoffe eingesetzt, welche die Sichtbarkeit und Plastizität der Augenstrukturen in der Vorderkammer erhöhen sollen. Das Anwendungsspektrum des Vitalfarbstoffs Trypanblau (TB) hat sich aufgrund seiner hervorragenden Färbereigenschaften in den vergangenen Jahren wesentlich erweitert.

Der Einsatz in der Augenheilkunde als effektives und nützliches Hilfsmittel setzt jedoch voraus, dass der Farbstoff keine negativen, also toxischen Auswirkungen auf die Zellstrukturen des Auges hat. Wie Laborstudien an Zellkulturen zeigten, spielt neben der Konzentration aber auch die Expositionszeit des TB eine Rolle. Die in der Augenchirurgie verwendeten TB-Konzentrationen haben bei entsprechend kurzer Expositionszeit keine unerwünschten Auswirkungen auf die Zellstrukturen des Auges und gelten daher allgemein als sicher. In einem Case Report wurde jedoch von einer retinalen, toxischen Reaktion in Form transienter Gesichtsfeldausfälle nach Eintritt von TB in den Glaskörperraum berichtet. Daher wird stets darauf hingewiesen, TB möglichst rasch und vollständig aus dem Auge zu entfernen.

### Kombination von OVD und Vitalfarbstoff

In jüngster Vergangenheit wurde eine Kombination aus einem Viskoelastikum mit dem Vitalfarbstoff TB vorgestellt (Handelsname: Pe-Ha-Blue PLUS, Albomed, Schwarzenbruck, Deutschland), das sowohl biofermentiertes Natriumhyaluronat (1,7 Prozent) als auch Trypanblau (0,020 mg/ml) enthält. Das CE-zugelassene Pro-

dukt ist vorgemischt in einer Einwegspritze (Inhalt 1,0 ml) erhältlich und erlaubt die Gabe von OVD und TB in einem Schritt.

Das Kombinationspräparat wurde in einer prospektiven Fallserie an 52 Augen mit Pseudoexfoliationssyndrom klinisch untersucht (Borkenstein A, Borkenstein E-M. Case Rep Ophthalmol 2019;10:101–109). Neben einer signifikant kürzeren Operationsdauer (aufgrund von weniger OP-Einzelschritten) mit kosten- und sicherheitsrelevanten Vorteilen des Kombipräparates gegenüber getrennter Verabreichung von OVD und TB erlangt der Chirurg durch die Verwendung des blauen OVD eine bessere Kontrolle darüber, ob die Absaugung rückstandslos erfolgte. Auch dies soll postoperative Komplikationen wie Hypertension durch im Auge verbleibende OVD-Rückstände mindern.

### Laborstudie mittels Raman-Spektroskopie

Das Ziel unserer Laborstudie war es, mittels Raman-Spektroskopie die Rückstandsmenge des Farbstoffes TB zu ermitteln, die bei der routinemäßigen Anwendung zweier kommerzieller Produkte (Handelsname: VisionBlue und Pe-Ha-Blue PLUS) auf einem Objektträger verbleibt. Die Raman-Spektroskopie basiert auf der inelastischen Streuung von Licht an Materie, der so genannten Raman-Streuung. Es wird die Wechselwirkung von Licht und Materie genutzt, um beispielsweise die Eigenschaften eines Materials zu untersuchen oder die mikroskopische Untersuchung von Materialien zu ermöglichen. Durch monochromatisches Licht angeregt, emittiert die Probe Streulicht, das sich in der Frequenz von der des anregenden Lichtes unterscheidet. Die Frequenzunterschiede (Raman-Verschiebung) enthalten Informationen über die Schwingungszustände der Moleküle und damit über die chemische Zusammensetzung und die Struktur der Probe.

In der Versuchsanordnung (Abb. 1) wurde jeweils ein Tropfen herkömmliches Trypanblau-Färbemittel und das Kombinationspräparat aus OVD kombiniert mit TB innerhalb einer Markierung auf einem Objektträger appliziert. Für jedes Produkt wurden zwei Proben angefertigt: eine Referenzprobe, die durch Trocknung der Substanzen eine deutlich kontaminierte Fläche schafft und eine Prüfprobe. Die

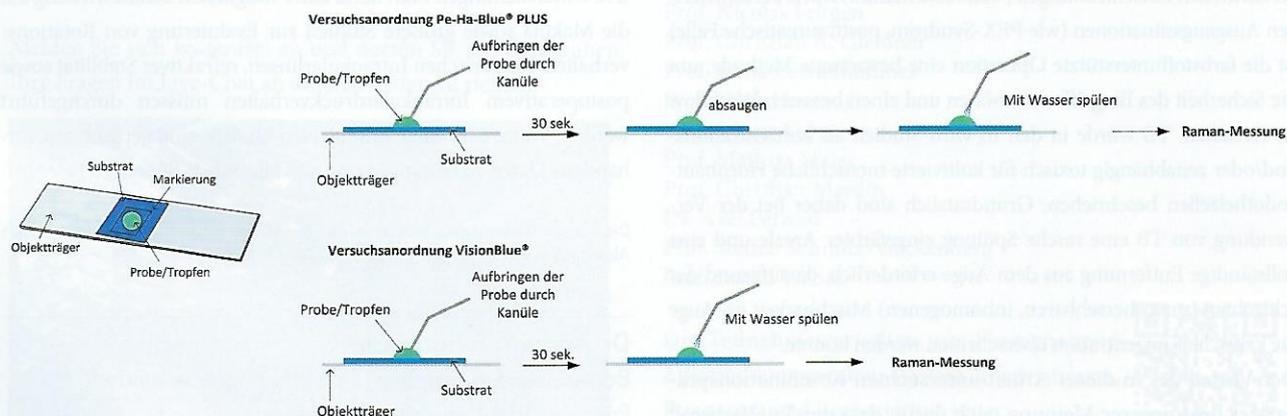


Abb. 1: Versuchsanordnung für die Untersuchung zur Rückstandsmenge des Farbstoffes Trypanblau.

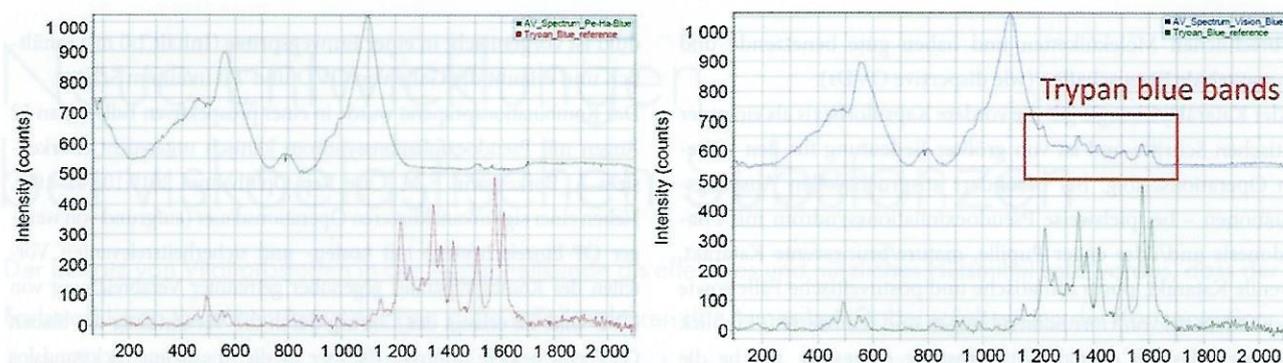


Abb. 2: Die vorbereiteten Proben beider Substanzen wurden nachfolgend mit dem Raman-Spektroskop abgebildet. Danach sind sowohl in der lichtmikroskopischen Aufnahme als auch in der Falschfarbendarstellung klare TB-Rückstände zu erkennen.

Prüfprobe der VisionBlue-Gruppe wurde, ähnlich dem Verfahren in der klinischen Praxis, maximal 30 Sekunden nach Aufbringen der Substanzen 30 Sekunden lang mit Wasser gespült. Dabei wurden 5 ml Wasser aus einer Injektionsnadel jeweils mit gleichmäßigem Druck und aus derselben Entfernung verwendet. Am Ende waren mit bloßem Auge keine Rückstände mehr sichtbar. In der Pe-Ha-Blue PLUS-Gruppe wurde die Substanz nach Ablauf der maximalen Verweildauer zunächst abgesaugt und im Anschluss in exakt gleicher Weise gespült. Die vorbereiteten Proben beider Substanzen wurden nachfolgend mit dem Raman-Spektroskop abgebildet.

### Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der Spektroskopie-Messung der Referenzproben beider Substanzen: Danach sind sowohl in der lichtmikroskopischen Aufnahme als auch in der Falschfarbendarstellung klare TB-Rückstände zu erkennen. Auf den gespülten Proben sind nach der Kartierung keine Rückstände von Pe-Ha-Blue PLUS erkennbar, bei der Kartierung von VisionBlue ist ein tropfenähnlicher Rückstand sichtbar. Die Prüfprobe von Pe-Ha-BluePLUS zeigt keine Ramanbänder im TB-typischen Raman-Shift.

Bei Eintrübungen der Hornhaut (reduziertem Einblick) oder sehr fortgeschrittenen Linsentrübungen (Cataracta matura) sowie bei schwierigen Ausgangssituationen (wie PEX-Syndrom, posttraumatische Fälle) ist die farbstoffunterstützte Operation eine bevorzugte Methode, um die Sicherheit des Eingriffs zu erhöhen und einen besseren Workflow zu erreichen. TB wurde in den In-vitro-Studien als konzentrations- und/oder zeitabhängig toxisch für kultivierte menschliche Hornhautendothelzellen beschrieben. Grundsätzlich sind daher bei der Verwendung von TB eine rasche Spülung eingefärbter Areale und eine vollständige Entfernung aus dem Auge erforderlich, da aufgrund der schlechten (unvorhersehbaren, inhomogenen) Mischbarkeit im Auge die kritische Konzentration überschritten werden könnte.

Der Vorteil des in dieser Arbeit untersuchten Kombinationspräparates liegt unserer Meinung nach darin, dass der Vitalfarbstoff TB aufgrund seiner Durchmischung im OVD und damit gleich-

mäßigeren Verteilung im Auge in einer sehr viel geringeren Konzentration und gebunden in der Matrix eines kohäsiven Viskoelastikums vorliegt. Bei der herkömmlichen, getrennten Methode des Injizierens von TB in die Vorderkammer muss eine höhere Dosis appliziert werden, um auch das suffiziente Anfärben intraokularer Strukturen sicherzustellen. Kohäsive Viskoelastika haben außerdem die Eigenschaft, das Auge bei Aspiration als Ganzes (Bolus) zu verlassen. Wie mit dem Raman-Vergleichsaufbau in der vorliegenden In-vitro-Arbeit gezeigt werden konnte, wird durch die Einbindung von TB in ein derartiges OVD gleichzeitig mit dem Viskoelastikum auch der Farbstoff vollständig entfernt. Diese Tatsache könnte die Wahrscheinlichkeit verringern, dass Reste des Farbstoffes in schwer zugänglichen Regionen des Auges (iridokornealer Winkel) zurückbleiben oder übersehen werden. Das neue Viskoelastikum könnte damit neben der Effektivität des chirurgischen Arbeitsablaufes auch die Sicherheit farbstoffunterstützter Augenoperationen weiter erhöhen. Das sichere und vollständige Entfernen einer potenziell toxischen und karzinogener Substanz aus dem Auge ist essentiell. Da in der Kombination die Konzentration von TB niedriger ist und der Farbstoff in der Matrix des OVD gebunden ist, ergibt sich ein gewisser zusätzlicher Sicherheitsaspekt. Weitere Untersuchungen betreffend einer möglichen Schutzwirkung auf die Makula sowie größere Studien zur Evaluierung von Rotationsverhalten von torischen Intraokularlinsen, refraktiver Stabilität sowie postoperativem Intraokulardruckverhalten müssen durchgeführt werden. Weitere In-vitro- und In-vivo-Studien sind geplant, um vorhandene Daten zu bestätigen und den klinischen Benefit zu belegen.

Die Raman-Spektroskopie wurde an der Technische Universität Graz durchgeführt, Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von A. Borkenstein.

Dr. Andreas F. Borkenstein

Borkenstein & Borkenstein, Praxis für Augenheilkunde

Privatklinik der Kreuzschwestern, Graz

E-Mail: ordination@borkenstein.at