

Anwendung in der Ophthalmologie

Viskoelastika sind Substanzen, die sowohl Eigenschaften einer Flüssigkeit (Viskosität) als auch eines Festkörpers (Elastizität) aufweisen. Sie finden seit mehr als 20 Jahren Anwendung in der Chirurgie des Auges. So erfolgen heute mehr als 95 % aller Kataraktoperationen unter Verwendung dieser Viskoelastika. Hier dienen sie der Stabilisierung der Vorderkammer und dem Schutz des Hornhautepithels während des operativen Eingriffs. Seit wenigen Jahren haben Viskoelastika wie Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat oder Methylcellulose-Derivate (wie beispielsweise HPMC) auch Eingang in die Therapie des trockenen Auges gefunden. Eine weitere Anwendung ergibt sich für den Kontaktlinsenträger als Nachbenetzungslösung. Ein Beitrag von A. Berke und S. Scholtz.

1. Natürliches Vorkommen der Viskoelastika

1.1 Hyaluronsäure

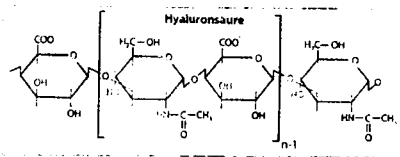


Abb. 1: Chemische Struktur der Hyaluronsäure.

Hyaluronsäure liegt in nahezu allen weichen Bindegeweben des Körpers vor. Man findet sie im Knorpel, der Synovialflüssigkeit der Gelenke („Gelenkschmiere“), den Herzklappen oder auch in der Haut. Im Auge befindet sich Hyaluronsäure in besonders großer Menge im Glaskörper, nach dem sie schließlich benannt worden ist (valos = glasartig). Sie ist hier zwischen die Kollagenfasern eingelagert und bildet zusammen mit diesen das Glaskörpergerüst, in das Wasser eingelagert ist. Weiterhin lässt sich Hyaluronsäure im Trabekelwerk des Kammerwinkels, wo sie von den Endothelzellen des Trabekelwerks ausgeschieden wird, nachweisen. Hier reguliert sie je nach Menge und Quellungsstatus den Abflusswiderstand des Kammerwassers. Die den Augeninnendruck senkende Wirkung von Adrenalin scheint zu einem gewissen Teil auf der Stimulation von Hyaluronidasen, Enzymen also, die Hyaluronsäure abzubauen vermögen, beruhen. Das Horn-

hautendothel ist von einem kontinuierlichen Film bestehend aus Hyaluronsäure bedeckt, über dessen Wirkung nur Vermutungen angestellt werden können. Auf jeder Endothelzelle befinden sich rund 2000 Bindungsstellen für Hyaluronsäure. In geringer Konzentration liegt Hyaluronsäure auch im Kammerwasser vor. Bereits geringe Mengen Hyaluronsäure machen aus einer Flüssigkeit, die Turbulenzen auszubilden vermag, eine turbulenzfreie Flüssigkeit. Somit bilden sich bei Augenbewegungen keine Turbulenzen im Kammerwasser aus, die zu Gewebeschäden führen könnten.

Hyaluronsäure verfügt nicht allein über benetzende und viskoelastische Eigenschaften. Sie vermag durch Bindung an spezielle Rezeptoren (z.B. CD44-Rezeptor) auch aktiv auf Wundheilungsvorgänge in verschiedenen Geweben Einfluss zu nehmen. Die Wanderung und Differenzierung von Zellen werden durch die Hyaluronsäure gefördert. Durch Bindung an Rezeptoren auf Zelloberflächen (CD44, RHAMM, ICAM-1) vermag sie sich an den verschiedensten Zellen zu binden. Dadurch ist sie in der Lage akute und chronische Entzündungsreaktionen zu modellieren. Durch Anlagerung an die DNA kann die Hyaluronsäure auch die Bildung von Proteasen (z.B. MMP2) induzieren.

1.2 Chondroitinsulfat

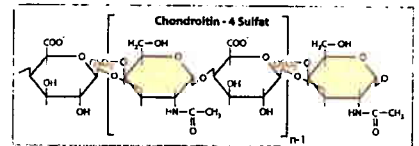


Abb. 2: Chemische Struktur des Chondroitinsulfates.

Chondroitinsulfat ist Bestandteil der extrazellulären Matrix. Während die Hyaluronsäure überwiegend in weichem Bindegewebe vorkommt, ist das Chondroitinsulfat wesentlicher Bestandteil von hartem Bindegewebe wie beispielsweise dem Knorpel (condros = der Knorpel). Die Zugfestigkeit von Knorpel, Sehnen und Bändern sowie der Aortawände wird im wesentlichen durch Chondroitinsulfat gewährleistet. Das Hornhautstroma besteht zu einem nicht unerheblichen Teil aus Chondroitinsulfat.

1.3 Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

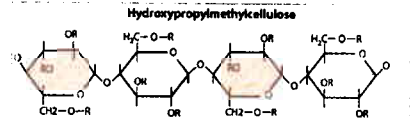


Abb. 3: Chemische Struktur der Hydroxypropylmethylcellulose.

Hydroxypropylmethylcellulose wird aus Methylcellulose gewonnen. Diese kommt nur in Pflanzen, nicht aber in Tieren vor. Cellulose ist eine faserige, feste, wasserunlösliche Substanz aus den Zellwänden von Pflanzen, insbesondere von Halmen, Stängeln und Stämmen. Sie macht einen großen Teil der Masse des Holzes aus. Da Cellulose im menschlichen Organismus nicht vorkommt, handelt es sich um eine unphysiologische Substanz. Sie kann daher im Organismus entzündliche Reaktionen auslösen.

2 Viskoelastika in der Chirurgie des Auges
Neben Methylcellulose-Derivaten wird in der Ophthalmochirurgie meist Hyaluronsäure vor allem wegen seiner außer-

gewöhnlichen Eigenschaften als Viskoelastikum verwendet. Viskoelastika werden hier zu „raumtaktischen“ Maßnahmen eingesetzt, da Hyaluronsäure neben seinen benetzenden Eigenschaften auch einen „räumerfüllenden“ Effekt aufweist. Da Chondroitinsulfat zwar zum einen gute benetzende, zum anderen allerdings mindere raumtaktische Eigenschaften aufweist, wird es lediglich mit Hyaluronsäure gemischt industriell angeboten.

Sie dienen in der Ophthalmochirurgie in erster Linie dem Schutz der Gewebe und Zellen vor mechanischen Verletzungen (besonders des Hornhautendothels), der Aufrechterhaltung der vorderen Augenkammer, der Lösung von Adhäsionen und einer schonenden Gewebsmanipulation.

Bei ophthalmochirurgischen Maßnahmen muss das Endothel besonders geschützt werden, da diese Zellen nur über ein sehr eingeschränktes Regenerationsvermögen verfügen. Durch einen operativen Eingriff am Auge können folgende Faktoren einen schädigenden Einfluss auf das Endothel ausüben:

- Instrumente
 - Linsenfragmente
 - Kontakt mit der Intraokularlinse
 - Flüssigkeitsturbulenzen und Luftblasen während des Phakoemulsifikations-Vorgangs
 - Ultraschall
- Viskoelastische Substanzen üben hier eine Schutzfunktion aus.

2.1 Kataraktchirurgie und Intraokularlinsenimplantation

Die Kataraktchirurgie stellt das wesentliche Einsatzgebiet der Viskoelastika im ophthalmochirurgischen Bereich dar. Diese dienen bei operativen Eingriffen am vorderen Augenabschnitt als Ersatz des abgeflossenen Kammerwassers. In Gegenwart von Viskoelastika ist während des gesamten Verlaufs der Operation eine bessere Gewebemanipulation möglich. Hieraus ergibt sich eine kürzere Operationsdauer und folglich eine gewebeschonendere Operation. Nach der

kreisförmigen Eröffnung des Kapselsacks („Kapsulorhexis“) werden Viskoelastika auch zum Trennen von Rinde und Linsenkern („Hydrodissektion“, „Hydrodelineation“) verwendet. Um einen Gewebeschutz während der Linsenextraktion durch Ultraschall („Phakoemulsifikation“) zu gewährleisten, werden Viskoelastika zur Aufrechterhaltung der vorderen Augenkammer eingesetzt. Dies wird auch als „Stellen der Vorderkammer“ bezeichnet.

Dispersive Hyaluronate bilden zudem einen Film an der Cornea-Rückfläche, der vor einer schädigenden Wirkung der Turbulenzen durch die Spülflüssigkeit schützt. Ebenfalls eine Schutzfunktion bewirken Viskoelastika gegenüber den schädigenden Auswirkungen des Ultraschalls. Das Viskoelastikum wirkt hier wie ein Polster. Die Intraokularlinsen-Implantation in der Kataraktchirurgie wird im Vergleich zur Anwendung von Luft oder BSS (balanced salt solution) durch die Verwendung von Viskoelastika erleichtert. Auch hier spielen Faktoren wie die Schaffung von Raum und Schutz des Hornhautendothels die wesentlichen Rollen. Im Rahmen der IOL-Implantation werden Hyaluronate auch häufig zum Stellen des Kapselsacks genutzt. Viskoelastika - hier besonders Hyaluronate - können zur schonenden mechanischen Erweiterung der Pupille (Dilatation) verwendet werden, was sowohl bei der Kapsulorhexis als auch der IOL-Implantation von Nutzen ist, da der Operateur dadurch eine bessere Sicht auf das Operationsfeld hat.

Der durch das Abfließen des Kammerwassers fehlende Gegendruck zum Glaskörperdruck wird durch Viskoelastika aufrecht erhalten, das Vorfällen des Glaskörpers und die damit verbundene notwendige Vitrektomie wird vermieden. Relevant ist dies beispielsweise bei Kapseldefekten; der Glaskörper wird so in seiner natürlichen Lage gehalten. Das Öffnen der Vorderkammer und das Ausfließen des Kammerwassers hätte einen Abfall des Augeninnen-

drucks und gleichzeitig einen Anstieg des okulären Perfusionsdrucks zur Folge. Durch Aufrechterhaltung der Vorderkammer des Auges mittels Viskoelastika lässt sich der Anstieg des okulären Perfusionsdruckes begrenzen. Eine vermehrte Füllung der Blutgefäße im Auge und eine Verdickung der Aderhaut wird somit vermieden. Hierdurch wird ein Anstieg des Glaskörperdruck umgangen, der zu einer Vorverlagerung des Glaskörpers führen würde.

Der Operateur besitzt während der gesamten Operation eine gute Sicht auf die intraokulären Strukturen - im Gegensatz bei der Verwendung von z.B. Luft zum Stellen der Vorderkammer.

2.2 Perforierende Keratoplastik

Auch hier dient der Einsatz eines Viskoelastikums einem geringeren Endothelzell-Verlust. Es kann bei verschiedenen Schritten der Keratoplastik zum Einsatz kommen. Vor der Präparation der Spenderhornhaut wird der Trepan benetzt. Um eine Schädigung des darunterliegenden Gewebes zu reduzieren und eine möglichst reguläre Transplantat-Schnittkante zu realisieren kann das Viskoelastikum in die Vorderkammer vor der Trepanation injiziert werden. Die Anwendung eines Viskoelastikums in der Vorderkammer erleichtert die Trepanation mit durchgreifender Hornhautverletzung eines Auges. Die Bildung eines Viskoelastikum-Depots ist besonders hilfreich nach der Entfernung der Empfängerhornhaut, das Depot wirkt als Kissen, auf dem die Spender-Hornhaut abgelegt wird. Auch wird so das Anlegen der Nähte erleichtert.

2.3 Glaukomchirurgie

Wenn antiglaukomatöse Medikamente (Augentropfen, systemische Medikation) keinen wesentlichen Erfolg in der Behandlung eines Glaukoms zeigen, stellen chirurgische Eingriffe oftmals die letzte Möglichkeit dar, um den Augeninnendruck wirksam zu reduzieren.

Die Trabekulektomie ist der am häufigsten durchgeführte fistulierende Ein-

griff in der chirurgischen Behandlung des Glaukoms. Wenn auch selten, wird dennoch gelegentlich eine flache oder aufgehobene Vorderkammer beobachtet. Sie spielt in der Folge eine wesentliche Rolle bei der Entstehung einer Katarakt. Einige Ophthalmochirurgen beschreiben diesbezüglich einen positiven Effekt durch den zeitweisen Verbleib von Viskoelastikum in der Vorderkammer. Geringere Endothelzellverluste wurden nach Trabekulektomie beim Einsatz von Hyaluronaten beobachtet. Nach Anwendung von 1%igem Hyaluronat wurden subkonjunktival und unter dem Skleradeckel dünnwandigere Sickerkissen mit mehr Mikrozysten beobachtet. Neben der Trabekulektomie kommen Viskoelastika noch bei weiteren glaukomchirurgischen Eingriffen wie z.B. der Goniotomie oder der Zyklodialyse zum Einsatz.

2.4 Traumachirurgie

Bei Operationen am Auge nach Traumata (wie z.B. perforierende Bulbusverletzungen) werden Viskoelastika auf Grund ihres gewebeseparierenden und die Vorderkammer stabilisierenden Effekts häufig in der Ophthalmochirurgie genutzt.

2.5 Hinterabschnittschirurgie

Durch die Entwicklung neuer Endotamponaden (z.B. Silikonöle, Gase, Perfluorkarbone) ist heutzutage der Einsatz von Viskoelastika in der Hinterabschnittschirurgie (z.B. bei Netzhautablösungen) reduziert. Historisch betrachtet stellte dieses Einsatzgebiet von Viskoelastika allerdings eine wesentliche Rolle dar

2.6 Benetzungsmittel

Viskoelastika weisen sehr gute Benetzungseigenschaften auf, die in der Augen Chirurgie zur Gewebeschonung genutzt werden. Im operativen Bereich wird dies zur „Ummantelung“ von chirurgischen Instrumenten und dem Implantat genutzt. Eine gute Benetzung der Hornhautepitheloberfläche bewirkt eine gute Feuchthaltung der Hornhaut und damit auch eine gute Sicht für den

Operateur. Das häufige Benetzen der Hornhautoberfläche während der Operation kann dadurch reduziert werden. Auch werden Viskoelastika zur Pflege des Hornhautepithel nach topischer Anwendung von 5-Fluorouracil angewendet. In der Therapie von Verätzungen und bakteriellen Hornhautulzera werden Hyaluronsäure-enthaltende Präparate hilfreich eingesetzt.

2.7 Lösen von Synechien

Die bereits beschriebenen raumtaktischen Eigenschaften von Viskoelastika werden auch zum Lösen von diversen Gewebeverklebungen genutzt. Die Anwendung von Viskoelastika bietet hier die Möglichkeit der sogenannten stumpfen Präparation - also einer Präparation von Geweben ohne Anwendung von chirurgischen Instrumenten (wie z.B. Spatel, Schere oder Messer). Der Vorteil dieser stumpfen Präparation ist eine deutlich gewebeschonendere Technik als andere chirurgische Maßnahmen.

2.8 Mögliche Nebenwirkungen von Viskoelastika

Neben den genannten Vorteilen der Viskoelastika in der Ophthalmochirurgie wurde bisher lediglich ein negativer Effekt bei der Anwendung von Viskoelastika beobachtet: eine Erhöhung des Augeninnendrucks. Verbleibt das Viskoelastikum - auch nur teilweise - postoperativ im Auge wird diese überaus unerwünschte Erhöhung des Augeninnendrucks beobachtet. Das Viskoelastikum verstopft das Trabekelwerk des Auges und behindert so den Abfluss des Kammerwassers. Glaukomatöse Schäden am Auge können daher in der Folge nicht ausgeschlossen werden. Faktoren, die zur Behinderung des Abflusses des Kammerwassers beitragen können, sind beispielsweise die Viskosität des verwendeten Produktes, das Molekularvolumen, die molekulare Kettenlänge, die Steifheit oder die elektrische Ladung des Moleküls.

Um einen IOD-Anstieg nach einem operativen Eingriff am Auge mit Ein-

satz eines Viskoelastikums zu vermeiden, muss das Viskoelastikum am Ende der OP komplett aus dem Auge entfernt werden. Wird postoperativ ein Anstieg des Augeninnendrucks beobachtet ist die Anwendung eines Antiglaukomatsums unumgänglich bzw. kann eine Spülung der Vorderkammer notwendig werden.

2.9 Viskoelastika in der Augen Chirurgie - Arzneimittel oder Medizinprodukt?

Nach aktueller juristischer Auslegung stellen Viskoelastika, die in der Ophthalmochirurgie angewendet werden, Medizinprodukte dar. Diese Auslegung setzt voraus, dass ihre Hauptwirkung in erster Linie physikalisch erreicht wird (und nicht metabolisch oder immunologisch). Viskoelastika, die sich derzeit auf dem Markt befinden, mussten vom Hersteller bis zum 31.12.1994 rechtlich nach dem AMG (Arzneimittelgesetz) zugelassen werden. Innerhalb einer Übergangsfrist unterlag es dem Hersteller welches Gesetz zur „Zulassung“ des Produktes gewählt wurde. Seit Ablauf der Übergangsfrist unterliegen diese Produkte nur noch dem Medizinproduktegesetz.

Beide Zulassungsvarianten hatten Vor- und Nachteile. Eine Zulassung durch das AMG brachte Vorteile bezüglich der Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen, war auf der anderen Seite allerdings deutlich kostenintensiver und aufwendiger für den Hersteller. Darüber hinaus gilt derzeit die erteilte Zulassung nur in dem jeweiligen Land, in dem sie erteilt wurde - das bedeutet, ein Produkt, das nach dem AMG zugelassen werden sollte musste in jedem Land, in dem es vertrieben werden sollte eigens zugelassen werden. Eine „Zulassung“ nach dem MPG gilt im gesamten EWR und ist deshalb insgesamt preiswerter, da nur eine einzige Zulassung für den Vertrieb in allen 18 Mitgliedsstaaten notwendig ist. Auf der anderen Seite ist die Erstattungsfähigkeit von Medizinprodukten durch die Krankenkassen oftmals schwieriger. Da allerdings

im ophthalmochirurgischen Bereich zwischen Operateur und Krankenkassen meist eine „Fallpauschale“ abgerechnet wird (mit der alle benötigten Materialien abgegolten sind) ist dies oftmals nicht mehr relevant. Egal nach welchem Gesetz Viskoelastika zugelassen wurden oder werden - beide Zulassungsvarianten realisieren einen effektiven Patientenschutz.

3. Viskoelastika und Trockenes Auge

Ein Tränenersatzmittel zur Behandlung des Trockenen Auges sollte neben seiner Verträglichkeit über ein gutes Wasserbindungsvermögen sowie eine lange Verweildauer am Auge verfügen. Viskoelastika verfügen über alle diese Eigenschaften, so dass sie auch zur Behandlung des Trockenen Auges eingesetzt werden können.

3.1 Hyaluronsäure

Ihre hohe Mukoadhäsion zählt zu den herausragenden Eigenschaften der Hyaluronsäure, die sie auch als Tränenersatzmittel geeignet macht. Die Fähigkeit zur Mukoadhäsion bindet die Hyaluronsäure an die Muzinschicht des Tränenfilms, wodurch eine lange Verweildauer auf der Augenoberfläche gewährleistet ist. Die Viskosität der Hyaluronsäure ist hoch genug, dass sie bei geöffneten Augen auf der Augenoberfläche verweilen kann, ohne abzufließen. Die Viskoelastizität dieser Substanz bedingt eine Verformbarkeit der Hyaluronsäure beim Lidschlag, so dass das Molekül dem Lidschlag keinen nennenswerten Widerstand entgegensetzt. Diese dem natürlichen Tränenfilm sehr ähnlichen Eigenschaften machen die Hyaluronsäure zu einem hervorragenden Tränenersatzmittel.

Neben den benetzenden Eigenschaften fördert die Hyaluronsäure auch die Regeneration und Wundheilung des Hornhautepithels. Besonders bei schwereren Fällen eines Trockenen Auges lässt sich bereits nach wenigen Anwendungen der Hyaluronsäure eine deutliche Abnahme der Epithel-läsionen nachweisen. Diese Effekte sind



Abb. 4: Trockenes Auge nach Anfärbung mit Lissamingrün.

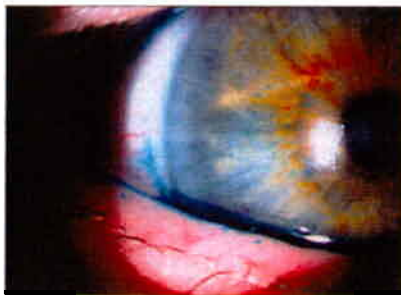


Abb. 5: Das gleiche Auge wie in Abb. 4 nach fünftägiger Anwendung von Hyaluronsäure.

nicht allein auf die Benetzungseigenschaften der Hyaluronsäure zurückzuführen. Vielmehr scheint eine Wechselwirkung der Hyaluronsäure mit CD44-Rezeptoren auf der Augenoberfläche hierfür verantwortlich zu sein. Hierdurch wird die Verankerung von Epithelzellen an der Basalmembran sowie die Wanderung von Epithelzellen, einer der entscheidenden Mechanismen der Wundheilung der Hornhaut, stimuliert.

3.2 Hydroxypropylmethylcellulose

Cellulose-Derivate, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose oder Carboxymethylcellulose, werden auf Grund ihrer guten Benetzungseigenschaften ebenfalls häufig in Benetzungs- und Nachbenetzungslösungen eingesetzt. Sowohl in der Therapie des Trockenen Auges als auch in der Kontaktlinsenhygiene findet diese Substanzgruppe Anwendung. Cellulose-Derivate werden wegen ihrer langen Verweildauer am Auge gerne bei mittleren und schwereren Störungen der Tränensekretion angewendet. Besonders bei Verwendung höherer Konzentrationen wird ein störendes

Schleier- oder Schlierensehen und Verkrustungen der Augenlider beobachtet. Neben dem Einsatz als Tränenersatzmittel wird hochkonzentrierte Methylcellulose bei Kontaktglasuntersuchungen verwendet.

3.3 PVA (Polyvinylalkohol)

Bei dieser Substanzgruppe handelt es sich um hydrophile Polymere mit mäßiger Viskosität. Vertreter zeichnen sich durch gute Gleitfunktion, gute Haftfähigkeit und gute filmbildende Eigenschaften ohne Schlierensehen am Auge aus. Es wird eine längere Kontaktzeit und die Bildung eines stärkeren präcornealen Tränenfilms im Vergleich zu Methylcellulose beobachtet.

3.4 Sonstige Substanzen

Neben diesen häufig angebotenen Substanzen findet man darüber hinaus Produkte zur Therapie des Trockenen Auges mit diversen weiteren Inhaltsstoffen:

- PVP (Polyvinylpyrrolidon)
- Polyacrylsäure
- Dextran
- Dexpanthenol

Viskoelastika werden auf Grund ihrer besonderen physikalischen Eigenschaften in verschiedenen Gebieten der Ophthalmologie erfolgreich eingesetzt. Durch ihre gute Adhäsion an der Oberfläche des Hornhautepithels wird eine Verbesserung der Stabilität des Tränenfilms, eine Linderung der Symptomatik des Trockenen Auges und somit ein Beitrag zur Gesunderhaltung des Hornhautepithels erreicht. Durch die Anwendung dieser benetzenden Wirkstoffe in Kontaktlinsenpflegemittel und Nachbenetzungslösungen kann der Tragekomfort der Kontaktlinsen deutlich verbessert und somit ein potenzielles Aussteigen aus der Kontaktlinse vermieden werden.

Autoren:

Dr. Andreas Berke
Georgshof 4, 50968 Köln /
Sibylle Scholtz
Veilchenstr. 2, 76275 Ettlingen