

S. Langefeld¹ · U. P. Press² · M. Frentz³ · S. Kompa³ · N. Schrage³

¹ Aachener Centrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie (ACTO)

² Augenklinik des Bräuderkrankenhauses, Trier

³ Augenklinik der Rheinisch Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

Verätzungen des Auges

Diphoterinhaltige Augenspüllösung in der Erste-Hilfe-Therapie

In der Erste-Hilfe-Therapie von Verätzungen gibt es Einigkeit über die Tatsache, dass eine schnelle und effiziente Spülung für die Prognose des verunfallten Patienten ausschlaggebend ist [1, 6, 11]. Die Schnelligkeit lässt sich nur durch die entsprechende Logistik vor Ort und eine effiziente Aufklärung gewährleisten. In Bezug auf die Effizienz einer Spüllösung wurde derzeit nur auf ihre Verträglichkeit am Auge und ihre Fähigkeit, die Ätzsubstanz zu verdünnen geachtet. Das Grundprinzip jeder Augenspülung besteht in der Reinigung, Entfernung und Verdünnung des Ätzagens. Zusätzliche Wirkungsweisen verstärken den Effekt der Augenspülung wie die chemische Neutralisation des Ätzagens. Im Falle der Puffersubstanzen wurde die Effizienzbetrachtung einer Augenspüllösung auf den pH-Wert und dessen Beeinflussung ausgeweitet.

Im Rahmen dieser Betrachtungen wurde eine neuere Augenspüllösung namens Previn® mit den gängigen Spülmedien verglichen. Previn® beinhaltet ein wirksames Molekül, das Diphoterin genannt wird. Es ist ein amphoterer Molekül, sodass es Säuren, Basen aber auch Reduktionsmittel, Oxidationsmittel, Radikale und anderes binden kann. Seine pH-Werte liegen bei 5,25 und 9,3. In Lösung gehalten wird das Molekül durch Glycin und Kochsalzlösung. Es handelt sich um eine im Vergleich zur Hornhaut (345 mosm/kg)

gesehen hyperosmolare Lösung mit 884 mosm/kg. Herkömmliche Augenspülmedien sind im Vergleich zur Hornhaut hypoosmolar mit 270 mosm/kg bei isotoner NaCl-Lösung bzw. 314 mosm/kg für Phosphatpufferlösungen.

In dieser Studie geht es zum einen um die Testung der Verträglichkeit dieser neuen Augenspüllösung und um einen Vergleich der Effizienz mit her-

kömmlichen Augenspülmedien. Im Vergleich zu den etablierten Lösungen wurden die Verträglichkeiten von Previn® im Gesunden und die Pufferkapazitäten sowie pH-Entwicklungen in vitro und in vivo getestet.

Dieser Beitrag wurde auf der DOG-Tagung 2001 in Berlin vorgetragen.

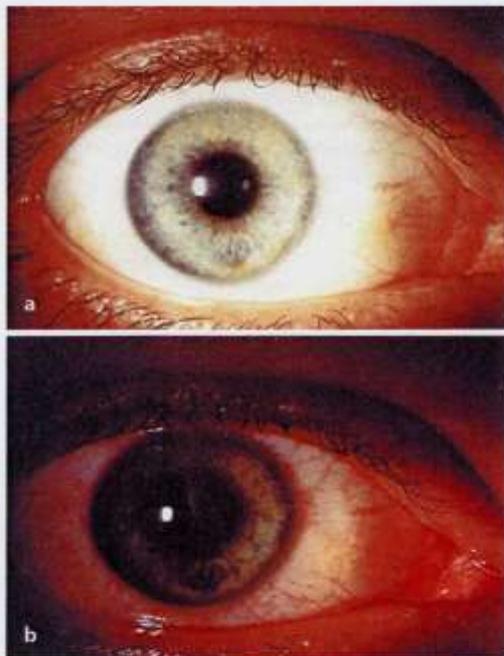


Abb. 1 ▶ Aspekt desselben Auges vor und nach Spülung mit Phosphatpuffer

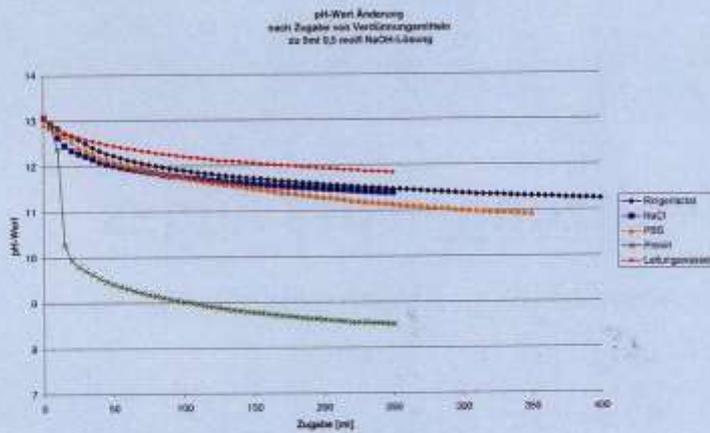


Abb. 2 ▲ Titrationskurven unterschiedlicher Spülmedien in 5 ml einer 0,5 N NaOH-Lösung im Vergleich. Die Zugabe der Spülmedien erfolgt in 5 ml Schritten

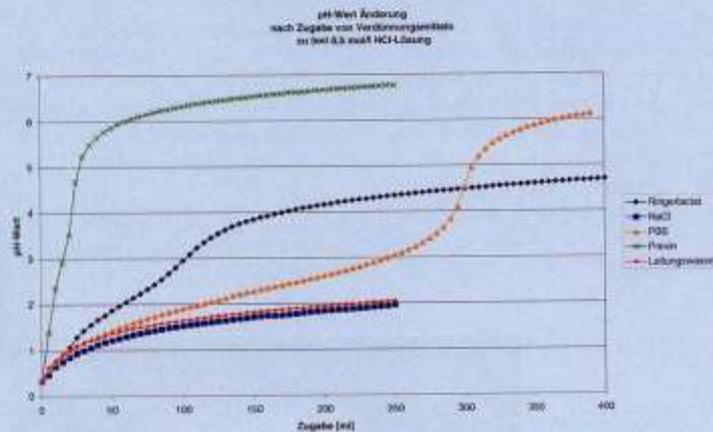


Abb. 3 ▲ Titrationskurven unterschiedlicher Spülmedien in 5 ml einer 0,5 N HCl Lösung im Vergleich. Die Zugabe der Spülmedien erfolgt in 5 ml Schritten

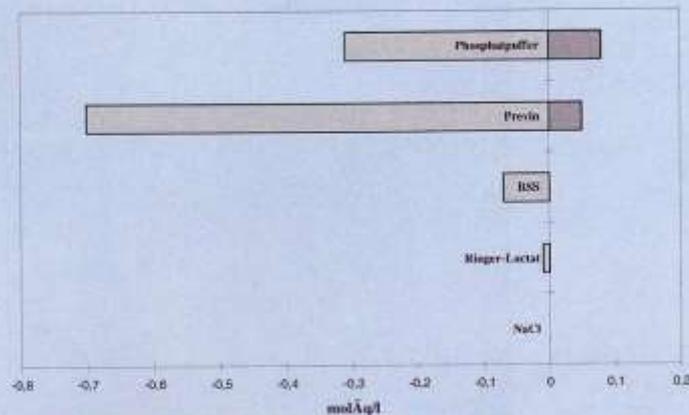


Abb. 4 ▲ Pufferkapazitäten unterschiedlicher Spülmedien

Material und Methoden

Unschädlichkeitsnachweis Phosphatpuffer versus Previn®

Zehn gesunde Probanden wurden je mit 500 ml Phosphatpuffer oder 500 ml Previn® gespült. Es wurden klinische Daten wie Visus, Spaltlampenmikroskopie, konfokale Mikroskopie vor, direkt nach und 3 Tage nach Spülung erhoben.

Wirkungsnachweis durch pH-Messung

Messung der Pufferkapazität in vitro

Es wurden die Pufferkapazitäten anhand der Titrationskurven von Phosphatpuffer, Previn®, BSS, Ringer-Lactat und isotoner Kochsalzlösung erstellt. In einem In-vitro-Versuch wurden zu 5 ml einer 0,5 N NaOH oder HCl-Lösung 5 ml der jeweiligen Augenspülung gegeben und der pH-Wert gemessen (pHM 240, Fa. Radiometer, Kopenhagen; Auswertungsprogramm: Uni-Mess light, AKComputer, Wesel).

NaCl 0,9% versus Phosphatpuffer versus Previn®

In einem Tierexperiment wurden jeweils 8 Kaninchen (Chinchilla Bastard) in finaler Narkose mit 1 N NaOH für 30 s verätzt. Direkt im Anschluss erfolgt eine 500 ml Spülung mit NaCl 0,9% oder Phosphatpuffer oder Previn®. pH-Messungen mit Lackmuspapier (Fa. Merck) wurden direkt nach der Spülung auf der Hornhautoberfläche und nach Vorderkammerpunktion vom Kammerwasser (0,3 ml) erhoben.

Ergebnisse

Unschädlichkeitsnachweis Phosphatpuffer versus Previn®

Nach der Augenspülung am gesunden Probanden zeigte sich sowohl in der Phosphatpuffer- als auch in der Previngruppe ein leichter Visusabfall (von $1,53 \pm 0,24$ auf $1,37 \pm 0,257$ = kein signifikanter Unterschied ANOVA-Testung), der sich am 3. Tag nach der Spülung komplett erholt hatte. Bindehauthyperämie und Hornhautstippung zeigte sich in 7 von 10 Fällen nach Phosphatpufferspülung und in 1 von 10 Fällen nach Previn®-Spülung (Fisher's exact test +). In der konfokalen Mikroskopie

Zusammenfassung · Abstract

Ophthalmologie 2003 · 100:727–731
DOI 10.1007/s00347-002-0743-5
© Springer-Verlag 2003

S. Langefeld · U. P. Press · M. Frenzt · S. Kompa · N. Schrage

Verätzungen des Auges. Diphoterinhaltige Augenspüllösung in der Erste-Hilfe-Therapie

Zusammenfassung

Zielsetzung. Die Augenspülung ist nach Augenverätzungen eine anerkannte Erste-Hilfe-Maßnahme. Hierbei soll das ätzende Agens entfernt, verdünnt und am besten auch neutralisiert werden. Im Vergleich zu den herkömmlichen schon lange klinisch angewendeten Augenspülmedien (Wasser, NaCl 0,9%, Ringer-Lactat und Phosphatpuffer) soll hier die relativ neue Substanz Previn® in Bezug auf Verträglichkeit und Wirksamkeit getestet werden.

Material und Methoden. Die erste Studie (I) befasst sich mit dem Unschädlichkeitsnachweis von Previn® an 10 gesunden Probanden nach Spülung mit 500 ml im Vergleich zur Augenspülung mit Phosphatpuffer, die mithilfe von konfo-

kaler- und Spaltlampenmikroskopie ausgewertet wurde. In einem zweiten Ansatz (II) wurde a) die Pufferkapazität unterschiedlicher Augenspüllösungen in vitro und b) ihre unterschiedliche Wirkung auf Hornhautoberflächen- und Vorderkammer-pH bei Kaninchen nach 30 s Verätzung mit 1 N NaOH getestet.

Ergebnisse. (I) Es konnten keine negativen Auswirkungen von Previn® auf das gesunde menschliche Auge gefunden werden. Es besteht in der Verträglichkeit kein Unterschied zwischen Previn® und Phosphatpuffer. (IIa) Pufferkapazitätsmessungen in vitro ergaben eine etwas bessere Pufferkapazität für Previn® im Vergleich zu Phosphatpuffer oder Ringer-Lactat sowohl im

sauren als auch im basischen Bereich. (IIb) Die In-vivo-Messungen ergaben einen vergleichbaren Puffereffekt von Previn® und Phosphatpuffer.

Schlussfolgerung. Die o.g. Studien haben gezeigt, dass Previn® im Vergleich zu den herkömmlichen Spülmedien verträglich ist und in der Pufferkapazität eine vergleichbare Wirkung hat wie Phosphatpuffer. Phosphatpuffer und Previn® sollten nur in der Erste-Hilfe Therapie und nicht zur prolongierten Augenspülung verwendet werden.

Schlüsselwörter

Verätzung · Previn · Phosphatpuffer · Spültherapie · Erste Hilfe

Previn in first aid emergency treatment of eye burns

Abstract

Purpose. Eye irrigation is a widely accepted therapeutic must in first aid treatment. The burning agent is removed, diluted, and if possible neutralized. Usually water, NaCl 0.9%, Ringer's lactate or phosphate buffer are the most accepted rinsing solutions. We present a relatively new substance called Previn® (Diphoterine in countries other than Germany). It is a hypertonic, polyvalent, and amphoteric substance. Its binding energy for acids, bases, reducers, and oxidation is stronger than the binding energy of biological compounds for these burning agents. Concerning its compatibility with the eye and its efficacy, we compare Previn® to the rinsing solutions in general use.

Material and methods. The first experiment (I) shows the effects of ocular rinsing with 500 ml

Previn® in ten healthy human subjects compared with phosphate buffer rinsing. Evaluation is done by slit lamp examination and confocal microscopy. An experimental study (II) compares in vitro buffering capacity (a) of Previn® to other rinsing solutions and shows (b) in vivo efficacy of rinsing with Previn® versus other rinsing solutions by pH measurements on the corneal surface and anterior chamber of rabbits after a 30-s burn with 1 N sodium hydroxide.

Results. (I) No harmful effect of irrigation with Previn® could be found. Its compatibility with the eye is comparable to phosphate buffer rinsing. (II a) Buffering capacity was found to be stronger for Previn® in acids and bases compared to phosphate buffer or Ringer's lactate. (II b) The in vivo study on rabbits proved Previn®

effect on aqueous pH comparable to phosphate buffer in buffering 1 N NaOH, whereas NaCl showed no buffering effect at all.

Conclusion. The above studies have shown that Previn® (Diphoterine) is comparable to other rinsing solutions concerning its compatibility with the human eye. Its buffering capacity is comparable to phosphate buffer. Previn® and phosphate buffer should only be used in first aid treatment and not for continued rinsing therapy.

Keywords

Eye burn · Previn (Diphoterine) · Phosphate buffer · Irrigation therapy · First aid

sind in beiden Gruppen in 7 von 10 Fällen vermehrt Superficialzellen und Flügelszellen zu erkennen. Der Oberflächenreiz lässt sich durch das „Trauma“ der Spülung an sich und das Benzalkoniumchlorid als Konservierungsstoff erklären (Abb. 1).

Wirkungsnachweis durch pH-Messung

Messung der Pufferkapazität in vitro

■ **Abbildung 2** zeigt die Titrationskurven unterschiedlicher Augenspüllösungen nach Zugabe zu 0,5 N NaOH. Deutlich ist hier die fehlende Pufferkapazität von Was-

ser, isotoner Kochsalzlösung und Ringer-Lactat. Hier zeigt sich lediglich der Effekt der Verdünnung. Phosphatpuffer zeigt deutliche Pufferwirkung. Die „Pufferwirkung“ von Previn® ist ca. 10fach stärker (Pufferwirkung durch amphotere Bindung).

Tabelle 1

pH-Messungen an Hornhautoberfläche und Vorderkammer nach Verätzung mit 1 N NaOH und Spülung mit 0,5 l NaCl 0,9%, Phosphatpuffer oder Previn® bzw. ohne Spülung als Referenzwert^a

	pH der Hornhautoberfläche	pH des Kammerwassers
Direkt nach Verätzung	13±0	10±0
Nach 500 ml NaCl 0,9%	9±0	10±0
Nach 500 ml Phosphatpuffer	7,5±0	9,25±0,44
Nach 500 ml Previn®	7,5±0	9,34±0,59

^a p < 0,05 pH-Senkung nach Phosphatpuffer und Previn® zu NaCl 0,9%, n=8 Kaninchen pro Gruppe

■ **Abbildung 3** zeigt denselben Vorgang nach Zugabe von jeweils 5 ml einer Augenspüllösung zu 0,5 N HCl. Es findet sich hier die Pufferkapazität des Lactats im Ringer-Lactat. Die Pufferwirkung von Phosphatpuffer kommt erst bei einem pH von 3,5–4 deutlich zum Tragen. Hier greift Previn® bereits bei einem pH von 1.

In **Abb. 4** werden diese Kapazitäten in Moläquivalenten angegeben, wobei der negative Bereich dem sauren Milieu und der positive dem basischen entspricht. Man sieht deutlich, dass im basischen Bereich nur Phosphatpuffer und Previn® den pH senken können. Im sauren Bereich sind beide Pufferkapazitäten besser. Hier zeigt sich auch eine geringe Pufferkapazität bei BSS und Ringer-Lactat. NaCl 0,9% hat keinerlei Pufferwirkung.

NaCl 0,9% versus Phosphatpuffer versus Previn®

■ **Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse dieses Versuchs. Auf der Hornhautoberfläche wird der pH-Wert allein durch die Verdünnung bei NaCl 0,9% von 13 auf 9 gesenkt. Nur durch die Wirkung von Phosphatpuffer oder Previn® kann dieser pH auf ein physiologisches Niveau gesenkt werden. In der Vorderkammer wird der pH von 10 nach Verätzung durch NaCl 0,9% nicht beeinflusst. Lediglich Phosphatpuffer und Previn® können den Kammerwasser-pH signifikant senken. Die Beeinflussung des pH durch Phosphatpuffer und Previn® auf der Hornhautoberfläche und in der Vorderkammer ist nicht signifikant unterschiedlich.

Diskussion

Die Reinigung und Verdünnung der Ätzsubstanz sind nach Augenverätzung das vordringliche Ziel [1, 6, 8, 9, 11]. Dies kann mit jeder nichtätzenden Flüssigkeit, die zur Verfügung steht, erreicht werden [3]. Hat man jedoch die Möglichkeit, ein Spülmedium auszuwählen z. B. bei der Verteilung im Betrieb oder in der Notfallstation, so sollte nach dem heutigen Kenntnisstand eine Lösung mit gleichzeitiger puffernder Wirkung ausgewählt werden. Nur so kann, wie die pH-Messungen in der Vorderkammer gezeigt haben, die fortschreitende Zerstörung durch die Ätzsubstanz im Augeninneren aufgehalten werden.

Die oben ausgeführten Ergebnisse zeigen, dass hinsichtlich der pH-Beeinflussung nur Phosphatpuffer und Previn® eine Bedeutung spielen. Beide sind auch im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Verträglichkeiten von NaCl 0,9%, BSS- oder Ringer-Lactat-Lösung gut verträglich [3, 4]. Hinsichtlich ihrer klinisch nachweisbaren puffernden Wirkung besteht zwischen Phosphatpuffer und Previn® kaum ein Unterschied, wobei der Mechanismus der pH-Beeinflussung bei Previn® durch eine amphotere Bindung zustande kommt. Beide wirken in unterschiedlichem Ausmaß im sauren und basischen Milieu. Die Ergebnisse, die wir mit Phosphatpuffer in vivo erhielten, sind mit den in der Literatur bekannten vergleichbar [2, 5, 7].

Phosphatpuffer und Previn® sollten nur in der Erste-Hilfe-Therapie und nicht zur prolongierten Augenspülung verwendet werden

Beide Augenspüllösungen sollten nur in der Erste-Hilfe-Therapie und nicht zur prolongierten Augenspülung eingesetzt werden. Es handelt sich also um Substanzen, die in Betrieben selbst vor Ort oder im arbeitsmedizinischen Dienst bzw. durch die Rettungsdienste verwendet werden. Wendet man diese Substanzen über einen längeren Zeitraum regelmäßig an, so zeigen sich bei Phosphatpuffer bereits nach 4 Tagen (3-mal Spülen täglich mit 160 ml Phosphatpuffer) massive Verkalkungen der Hornhaut [10]. Bei prolongierter Spülung mit Previn® kann dies in erheblichen geringerem Ausmaß auch auftreten (interne Ergebnisse) kombiniert mit starker Ödem- und Reizentwicklung. Die puffernde Wirkung einer Erste-Hilfe-Spülung ist bei der prolongierten Spülung nicht mehr das vordringliche Ziel. Bei der prolongierten Spülung geht es vielmehr um die weitere Verdünnung im Gewebe und um das Auswaschen der Entzündungsmediatoren und -zellen, die durch die sekundäre Entzündungsreaktion freigesetzt werden [11]. Hier können Substanzen wie Ringer-Lactat oder isotonische Kochsalzlösung verwendet werden (s. auch Aachener Therapieschema bei Augenverätzungen).

Es muss nun weiter getestet werden, inwiefern weitere Vorteile durch die Amphoterizität des Moleküls und die Hyperosmolarität der Lösung Previn® zum Tragen kommen. Dies ist Gegenstand neuester Untersuchungen [11] und wird an anderer Stelle berichtet werden.

Fazit für die Praxis

Ziel einer optimalen Erste-Hilfe-Versorgung einer Augenverätzung sollte nicht nur das Entfernen und Verdünnen des Ätzagens sein. Eine puffernde Wirkung sollte für eine ausreichende sekundäre Prävention Voraussetzung sein. Zwei durchaus gleichwertige Substanzen, Phosphatpuffer und Previn®, wurden hier vorgestellt. Inwieweit Previn® durch seine Osmolarität und chemische Konstitution noch weitere Vorteile bietet, soll Gegenstand neuer Forschungsschwerpunkte sein.

Korrespondierender Autor

Dr. S. Langefeld

Aachener Centrum für Technologietransfer
in der Ophthalmologie (ACTO), Karlsburgweg 9,
52070 Aachen
E-Mail: Schrage@acto.de

Danksagung

Diese Arbeiten wurden gefördert von: DFG, Prevor GmbH, Ursapharm, Dr. Winzer, Aqasia. Unser besonderer Dank gilt unserem Lehrer und Mentor Prof. em. M. Reim und Prof. Paterson für seine anregende Diskussion.

Literatur

1. Burns FR, Patterson CA (1989) Prompt irrigation of chemical eye injuries may avert severe damage. *Occup Health Saf* 58(4): 33–6
2. Gerard M, Jossat P, Louis V, Menerath JM, Blomet J, Merle H (2000) Is there a delay in bathing the external eye in the treatment of ammonia eye burns? Comparison of two ophthalmic solutions: physiological serum and Diphtherine. *J Fr Ophthalmol* 23(5):449–458
3. Herr RD, White GL Jr, Bernhisel K, Marmalis N, Swanson E (1991) Clinical comparison of ocular irrigation fluids following chemical injury. *Am J Emerg Med* 9(3):228–31
4. Kompa S, Schareck B, Tympner J, Wüstermeyer H, Schrage NF (2002) Comparison of emergency eye-wash Products in burned porcine eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(4):308–13
5. Laux U, Roth HW, Krey H, Steinhardt B (1975) Die Wasserstoffkonzentration des Kammerwassers nach Alkali-Verätzungen der Hornhaut und deren therapeutische Beeinflussbarkeit. Eine tierexperimentelle Studie. *Albrecht von Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol* 195: 33–40
6. Nelson JD, Kopietz LA (1987) Chemical injuries to the eye. Emergency, intermediate, and long-term care. *Postgrad Med* 81(4): 62–6, 69–71, 75
7. Paterson CA, Pfister RR, Levinson RA (1975) Aqueous humour pH changes after experimental alkali burns. *Am J Ophthalmol* 79(3):414
8. Reim M, Kottek AA, Schrage NF (1997) The Cornea Surface and Wound Healing. *Progress Retinal Eye Res* 16: 183–225
9. Reim M, Redbrake C, Schrage N (2001) Chemical and thermal injuries of the eyes. Surgical and medical treatment based on clinical and pathophysiological findings. *Arch Soc Exp Ophthalmol* 76(2):103–124
10. Schrage NE, Schloßmacher B, Aschenbrenner W, Langefeld S (2001) Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. *Burns* 27:459–464
11. Schrage NE, Langefeld S, Zschocke J, Kuckelkorn R, Redbrake C, Reim M (2000) Eye burns: an emergency and continuing problem. *Burns* 26: 689–699