

N. F. Schrage
R. Rihawi
M. Frentz
M. Reim

Akuttherapie von Augenverätzungen

Acute Therapy for Chemical or Thermal Eye Irritations

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Augenspülung ist die unumstrittene Behandlungsmaßnahme bei jeder Art von chemischer oder thermischer Irritation des Auges. Durch diese Maßnahme sollen verschiedene Effekte wie das Entfernen und die Verdünnung oder auch Neutralisation der Ätzensubstanz erreicht werden. **Ziel der Studien:** Bislang stand vorwiegend die Neutralisation von Ätzensubstanzen im Mittelpunkt der Betrachtungen. Die hier vorgestellten Experimente lassen neue therapeutische Strategien zur Behandlung einer Augenverätzung als hilfreich vermuten. **Material und Methoden:** Durch Experimente zu Modifikationen der Osmolarität, Pufferkapazität und Neutralisationsreaktionen am Auge sind Optimierungen von Augenspülungen möglich. Diese werden anhand von Schlüsselexperimenten zu Pufferkapazität, In-vitro-Spülung von enukleierten Tieraugen und Permeabilitätsversuchen an Zellkulturen verdeutlicht. **Ergebnisse:** Die bislang als ausreichend betrachtete Empfehlung von Wasser in der Ersttherapie einer Augenverätzung kann in Experimenten als unzureichend dargestellt werden. Wir fanden keine Pufferkapazität für Wasser und 0,9%-NaCl-Spülung, schwache Kapazitäten für Ringer-Laktat und Phosphatpuffer im basischen, bessere im sauren und gute Neutralisationskapazität für Diphoterine im sauren und basischen Bereich. Am Tier kann bei der Hornhautspülung die Gleichwertigkeit der intraokularen Pufferung von Phosphat und Diphoterine gezeigt werden. Am enukleierten Tieraugen lässt sich unter der Spülung mit Diphoterine eine verbesserte Wirkung auf den intra-

Abstract

Background: Eye rinsing is the major therapeutic measure with a decisive impact on prognosis after chemical or thermal eye irritation. Several different major targets are addressed by this measure. **Aim of the Study:** Up to now emphasis in research was placed mostly on the neutralisation of chemical products. Newer experimental results on the basis of biological experiments interpreted against the background of basic chemical reactions may enhance clinical treatment by introducing new mechanisms of intervention. **Materials and Methods:** Experiments on the modification of osmolarity, buffering capacity and solubility products show new possibilities of therapy in eye rinsing after eye irritation. These mechanisms are demonstrated by means of key experiments. **Results:** The official recommendation of rinsing a burnt eye with water seems to be insufficient against the background of actual experimental data. Measurements of pH after eye burns indicate no buffering effects for water, or aqueous saline solution. There was weak buffering for phosphate buffer in alkali burns and a high capacity for neutralisation for diphoterine in alkali and acid burns. Ionic contents and osmolarities of the rinsing solutions have a decisive influence on the ionic composition and osmolarity of the burnt cornea after rinsing. Cellular damage is enhanced in unaffected healthy cell cultures by hyposmolar rinsing. **Conclusion:** We recommend buffered solutions with high buffer capacities for initial eye rinsing. The advantage or disadvantage of the elevated concentration of ions in the buffered

Institutsangaben

Universitätsaugenklinik Aachen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Norbert Franz Schrage, Leitender Oberarzt · Augenklinik am Universitätsklinikum Aachen · Pauwelsstraße 30 · 52057 Aachen · Tel.: 241/808 8191 · Fax: 241/808 2408 · E-mail: schrage@acto.de

Finanzielle Interessen

Die Autoren der Studie haben im Rahmen von Forschungs- und Entwicklungsaufträgen für die Firmen Fendall, Opsia, Prevor, Winzer, Cederroth, die Wirkung von Augenspüllösungen in vitro und in vivo an Tier und Mensch untersucht. Es bestand und besteht zu keiner Zeit eine Einflussnahme der Geldgeber auf die Gestaltung der Protokolle und der durchgeführten Untersuchungen. Die Autoren haben kein finanzielles Interesse an den Produkten oder der Darstellung der hier publizierten Daten.

Eingesangen 8.1.2004 · Angenommen 19.2.2004

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2004; 221: 253–261 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813053
ISSN 0023-2165

okularen pH auch nach verzögert einsetzender Spültherapie nachweisen. Die Ionen und Osmolaritäten der Spüllösungen konditionierten die verletzte Hornhaut des Auges. Wasserspülung führt an der unverletzten Zellkultur zu vermehrtem Zellschaden.

Schlussfolgerung: Wir empfehlen puffernde Lösungen mit hoher Pufferkapazität in der Ersttherapie der Verätzung. Hohe oder auch erniedrigte Osmolaritäten solcher Lösungen können eine Verbesserung der Entgiftung von Ätzsubstanzen auf der Augenoberfläche bewirken. Eine eindeutige Beurteilung dieses Faktors in der Therapie ist nach heutigem Kenntnisstand noch nicht abschließend möglich und ist Gegenstand unserer Forschung.

Schlüsselwörter

Augenverätzungen · Osmotrauma · pH · Phosphatpuffer · Diphoterine · Erste Hilfe · Augenspülung · Arbeitsmedizin

rinsing solutions determining osmolarity cannot be confirmed or refuted up to now. It seems to us to be certain that osmolarity is a decisive future factor in initial rinsing.

Key words

Eye burns · irritation · osmolarity · pH · phosphate buffer · diphoterine · first aid · rinsing · occupational medicine

Einleitung

Augenverätzungen sind nach wie vor ein häufiges Phänomen in der Arbeitswelt. In letzter Zeit herrschte nach der Publikation von Fällen mit Hornhautverkalkungen unter Phosphatpuffer [16] und der Einführung neuer Augenspülmedien auf dem deutschen Markt eine gewisse Verunsicherung, welche Therapie in den Betrieben am Arbeitsplatz eingesetzt werden soll. Aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrungen der Universitätsaugenklinik Aachen mit Verätzungen aller Schweregrade und aufgrund der Arbeiten von Reim [15] und Kuckelkorn [8] zu Prognosefaktoren der Verätzung [9] kristallisierte sich heraus, dass der Zeitpunkt der Erstspülung entscheidenden Einfluss auf die Unfallfolgen hat (Tab. 1).

Daher möchten wir in diesem Artikel den Unfallmechanismus einer Verätzung durchleuchten, unsere Schlüsselexperimente und Studien in ihrer Systematik darstellen und versuchen, eine Empfehlung zur Ersttherapie abzugeben.

Unfallmechanismus einer Verätzung

Zonen der Verätzung

Eine Verätzung führt zu lokalen Zerstörungen mit Nekrosezonen und Gewebsanteilen, die das initiale Trauma überleben, sowie Zonen von minimal betroffenen Gewebsschädigungen. Die Größe und der Erhalt des subletal geschädigten Gewebes entscheiden über die Prognose des Auges. Es gibt geringfügige Grad-1 – 2-Verätzungen, die unabhängig von der eingesetzten Therapie immer heilen. Andere Schäden sind unter optimierter Therapie voll reversibel, bei ineffizienter Therapie allerdings bereits von schwerem Verlauf geprägt. Nach unserer Erfahrung entscheiden Art und Zeitpunkt einer therapeutischen Intervention über die Größe der später definitiv zerstörten Regionen. Leider gibt es immer wieder auch Verätzungen, deren Ausmaß so erheblich ist, dass auch optimierte Therapien allenfalls den Verlust des Auges verhindern, aber keine Heilung mehr ermöglichen. Das Ziel all unserer Forschung geht dahin, die intermediären Verätzungen immer besser zu behandeln und optimierte Konzepte zu entwickeln, welche die Behandlung schwerer Verätzungen ermöglichen.

Evolution der Verätzungsforschung

Die Evolution der therapeutischen Konzepte schreitet derzeit mit der Entwicklung von Ex-vivo-Systemen zur Beurteilung der Verätzung schnell voran. Insbesondere die systematischen Arbeiten zu verschiedenen chemisch reizenden Substanzen von Maurer [11] sind hier zu nennen. Die Erkenntnis um die Mechanismen der Verätzung schreitet derzeit aufgrund der Bemühungen der Industrie, Tierversuche wie den Draize-Test zu ersetzen, schnell voran. Die Empfehlungen zur Ersttherapie der Augenverätzung mit Wasser, steriler Salzlösung und Phosphatpuffer beruhen auf Erkenntnissen, die seit 1953 bekannt [2] sind. Diese Empfehlungen wurden bezüglich Applikationsform, Konservierung, Sterilität und Interventionstraining aktualisiert, neue Konzepte der Therapie aber nicht entwickelt.

Derzeit sind neue Therapien der Verätzungen nicht unumstritten [17] und wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht [4, 5, 7, 9, 18]. Erstmals liegen Ergebnisse einer vergleichenden interventionellen Studie zur Augenverätzung aus Martinique vor [3], gleichzeitig berichten die gleichen Autoren über eine herausragende klinische Heilung bei extrem schwerer Verätzung nach Therapie mit Diphoterine (= internationaler Name von Previn) [4].

Zum Verständnis des Dilemmas der Verätzungsforschung ist zu konstatieren, dass in der Vergangenheit seitens der Ophthalmologie die Verätzung vor allem als Modell einer schweren chronischen Entzündung etabliert wurde. An diesem Modell wurden die Prognose und Therapiefaktoren für Keratitis und Verätzungskrankheit studiert. Aufgrund der alten Untersuchungen herrschte die Meinung vor, dass eine initiale Therapie mit auf pH 7,4 eingestelltem Phosphatpuffer den intraokularen pH nach einer Verätzung optimal behandelt, so dass eine weitere systematische Forschung in diesem Feld danach nicht erfolgte. Die Erkenntnis, dass die Pufferkapazität des Phosphats bei Laugen gering ist, wurde in speziellen Situationen mit Essigsäurespülungen ausgeglichen. In der Grundlagenforschung wurde seitens der Arbeitsmedizin allerdings verkannt, dass bei der Forschung von Augenverätzungen meist die chronischen Entzündungsprozesse im Vordergrund standen. Allenfalls wenige Experimente wie die zu Flusssäure [12, 13] wurden separat entwickelt, da in diesem speziellen Fall der

Phosphatpuffer offensichtlich keine Wirkung erzielte. Unser Ziel ist es daher, neue Daten zur Verätzungsforschung vorzulegen und damit die therapeutischen Empfehlungen der letzten Jahrzehnte zu aktualisieren.

Mechanismen der Verätzung

Es kommt beim ersten Kontakt einer chemisch aggressiven Substanz mit dem Auge in einigen Fällen zur Aufnahme von Bewegungsenergie durch die Strukturen des Auges. Hier geht insbesondere von explodierenden Autobatterien mit scharfkantigen Teilen und Schwefelsäure eine große Gefahr aus. Flüssige Metallspritzer und Beton aus Betonpumpen haben ebenso eine erhebliche kinetische Energie, welche das Auge schwer schädigen kann (Abb. 1 u. 2). Anschließend kommt es zum thermischen Ausgleich mit Erwärmung bis hin zur Koagulation mit Nekrose der Augenstrukturen bei flüssigen Metallen.

In den meisten Fällen beginnt allerdings eine Reaktion, die im chemisch-physikalischen Sinne durch Osmolarität, pH sowie Oxidations- bzw. Reduktionseigenschaften der Ätzsubstanz im



Abb. 1 Schwere Betonverletzung durch explodierenden Quellbeton. Reste der Ätzsubstanz sind auf der Konjunktiva und im Fornix verblieben.



Abb. 2 Entfernung der chemisch noch aktiven Betonreste (pH = 9) durch Hockeymesser in Narkose. Unter Spülung mit steriler Ringer-Laktat-Lösung.

Zusammenspiel mit der spezifischen Reaktivität der Augenstrukturen und durch die entstehenden Produkte der Reaktion bestimmt wird.

Protektive Maßnahmen sind zum einen natürlich Schutzbrillen oder Schilde, die Mensch und Auge schützen. Wenn es zum Unfall kommt, wird durch eine Augenspülung die Kühlung des Auges vorgenommen. Ziel ist dann die chemische und physikalische Wiederherstellung des normalen Milieus, in dem die ortständigen Zellen und Strukturen heilen und Entzündungen vermieden werden.

Spültherapie als Kühlung

Um exotherme chemische Reaktionen in ihrer biologischen Wirkung zu hemmen, ist Kühlen ein sinnvoller Therapieansatz. Die Wirksamkeit der Spülung als Kühlung konnten wir an 11 gesunden Probanden zeigen. Wir haben mit 500 ml 4 °C kalter Augenspüllösung (Ringer-Laktat) die Augen für eine Minute gespült. Parallel wurden mit einer Jeol-Infrarotkamera Bilder der Augenpartie der Gesichter der Probanden angefertigt. Die Temperatur des Apex corneae wurde mittels Auswertung der Temperaturbilder zu den entsprechenden Zeitpunkten bestimmt und in Abb. 3 grafisch aufgetragen. Die Bilder entstanden unmittelbar vor, direkt nach Abtrocknen nach der Spülung (Abb. 4) und im Weiteren bis 8 Minuten nach Augenspülung.

Spültherapie zur Normalisierung des pH

Puffern ohne Präzipitation von unlöslichen Salzen

Einerseits erscheint es sinnvoll, die Löslichkeit der bei einer Verätzung entstehenden Produkte zu erhöhen, damit Gleichgewichtszustände auf der Seite der Ausgangsstoffe verbleiben und chemische Reaktionen im Gewebe nicht quantitativ ablaufen. Weiterhin sollte eine Ausfällung von Reaktionsprodukten im Gewebe verhindert werden. Dies ist gerade bei der Proteinfällung ein mit schnellem Funktionsverlust einhergehender zerstörerischer Prozess. Durch Puffer wird dieser Prozess je nach spezifischer Reaktion und Löslichkeit der entstehenden Salze in Richtung der Salze des Puffers gedrängt. Dies bedeutet am Beispiel des Phosphatpuffers im Zusammenhang mit Kalziumionen, wel-

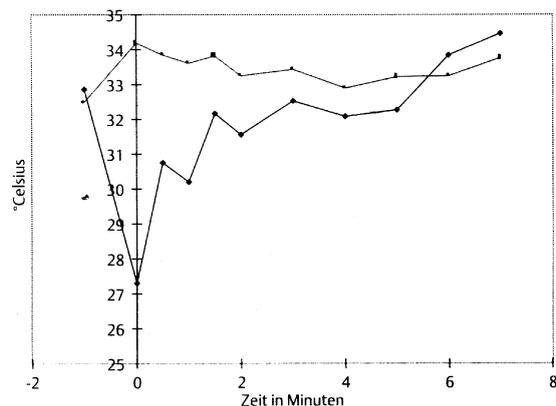


Abb. 3 Infrarotthermografisch gemessene zentrale Hornhautoberflächentemperatur nach 1-minütiger Spülung von 11 Probanden mit 4 °C kalter steriler Ringer-Laktatlösung. Die gespülten Augen (untere Linie) zeigen eine deutliche Temperaturniedrigung.

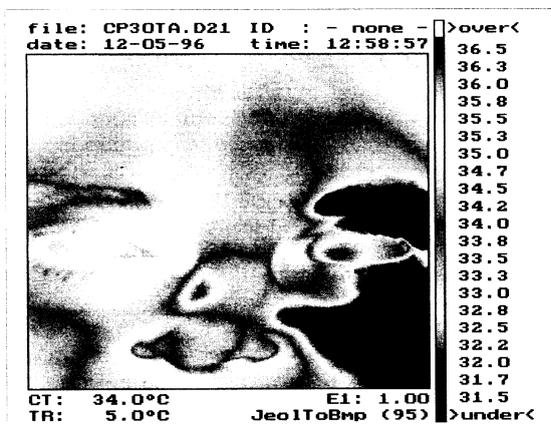


Abb. 4 Infrarotthermografie eines linken Auges direkt nach Spülung mit 4 °C kalter Ringer-Laktatlösung. Die dunklen Flächen zeigen die Abkühlung an Auge und Haut.

che zum einen physiologisch im Gewebe vorhanden sind oder bei Kalkverätzungen exogen zugeführt worden sind, dass das weitgehend unlösliche Kalziumphosphat entsteht. So reagiert bei einer Kalkverätzung nach Spülung mit Phosphatpuffer der Kalk vollständig ab. Dabei werden die gefährlichen Hydroxylionen unter Präzipitation unlöslicher Kalksalze eliminiert [16]. Um den Prozess der unerwünschten chemischen Reaktion im Gewebe also unter Berücksichtigung des Löslichkeitsproduktes und des Massenwirkungsgesetzes aufzuhalten, gibt es im Wesentlichen zwei Möglichkeiten: die chemisch aggressive Substanz zu binden und damit den Anteil der für die Reaktion zur Verfügung stehenden reaktiven Elektrolyte zu minimieren und andererseits die Reaktionsprodukte in Lösung zu halten. Weiterhin ergibt sich chemisch die Möglichkeit, die spezifische Reaktivität eines Moleküls der biologischen Grundsubstanz zu „überbieten“, also ein reaktionsfreudigeres Substrat anzubieten. Dies ist ein typischer Bestandteil der physiologischen Schutzmechanismen des Körpers durch das in der Hornhaut enthaltene Ascorbat und Glutathion. Weiterhin können die Ausgangsstoffe in ihrer Konzentration gemindert werden. Dies kann unter anderem durch Verdünnung, aber auch durch eine gezielte Chelatbindung erfolgen. Die Bindungsenergie einer Ligandenbindung kann vielfach höher sein als die Lösungsenergie,

so dass Ätzsubstanzen z.B. zweiwertige positiv geladene Ionen von Substanzen wie EDTA praktisch vollständig aufgenommen werden. Ein ähnlicher Mechanismus wird für Hydroxylionen seitens des Herstellers von Previn in der Previnlösung enthaltenen Entgiftungssubstanz „Diphoterine“ postuliert.

Eine solche Chelatbildung macht sich in der Folge des Eliminierens von H⁺- oder OH⁻-Ionen aus der Lösung bei Messungen des pH-Wertes vergleichbar einer Neutralisationsreaktion in einer Abnahme der H⁺- oder OH⁻-Ionen bemerkbar. Es ergibt sich eine pH-Wertverschiebung in Richtung des Neutralpunktes.

Becherglasexperimente zu verschiedenen klinisch verwendeten Augenspüllösungen

Dies haben wir in Becherglasexperimenten (Abb. 7 und 8) mit den verschiedenen handelsüblichen Spülmedien untersucht. Es kamen als Vorlage je 5 ml 0,5-molare Natronlauge oder Salzsäure bei 20 °C Raumtemperatur zum Einsatz. Diese wurden in einem Becherglasexperiment unter kontinuierlicher pH-Messung (Radiometer pH-Meter 240) titriert. Es kamen folgende Substanzen zur Spülung zum Einsatz: Ringer-Laktat (Fresenius), NaCl 0,9% isotope Kochsalzlösung (Infusionslösung Braun), PBS = Phosphatpuffer (Isogutt), Previnlösung der Firma Prevor, Leitungswasser der Hausversorgung des Universitätsklinikums Aachen. Die Versuche wurden vierfach wiederholt und zuletzt zur sicheren Dokumentation seitens des TÜV Rheinland in einem Gutachten verifiziert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in den Abb. 7 und 8 dokumentiert. Es finden sich für NaCl-Wasser annähernd reine Verdünnungskurven, für Ringer-Laktat und Phosphatpuffer praktisch deckungsgleiche Kurven in der Laugentitration, für Phosphatpuffer gute Puffereigenschaften in der Säuretitration, für Previn hohe Pufferkapazitäten in Säure- und Laugentitration.

Verätzung und intraokularer pH-Wert

Die elektrolytische Dissoziation der Ätzsubstanz und deren Reaktionsprodukte mit den Geweben des Auges führen zur messbaren pH-Wert-Veränderung am Auge. Die Ätzwirkung einer chemischen Substanz wird in der Augenheilkunde bislang vorwiegend vom pH-Wert abgeleitet und nicht von den denaturierenden Prozessen, die auch durch Peroxide oder Radikale induziert werden. Dies hat natürlich die einfache Messbarkeit des pH-Wertes zur Grundlage.

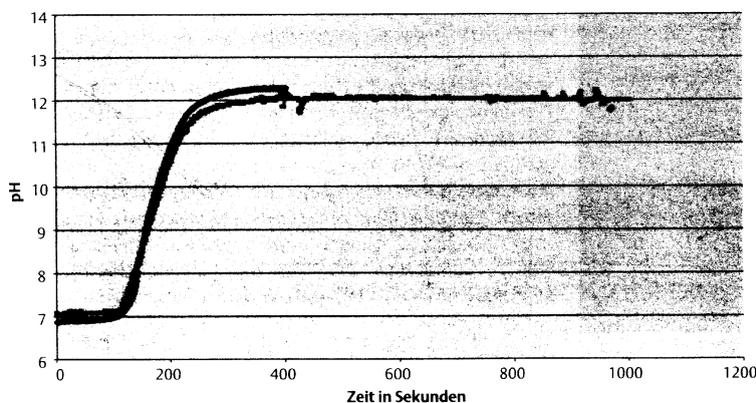


Abb. 5 Intraokulare pH-Wert-Änderung am enukleierten Schweineauge in der Vorderkammer nach Applikation eines mit 50 µl 2-molarer Natronlauge getränkten Filterpapiers auf die Hornhaut. Es zeigt sich deutlich der Effekt, dass nach einer Zeit von ca. 110 Sekunden der pH steil ansteigt. Diese Zeit interpretieren wir als Zeit, die die Hydroxylionen in das Auge benötigen. Innerhalb dieser Zeit wird die Hornhaut sukzessive von außen nach innen zerstört, mit Anstieg des Kammerwasser-pH-Wertes nimmt die Zerstörung des Augeninneren seinen Verlauf.

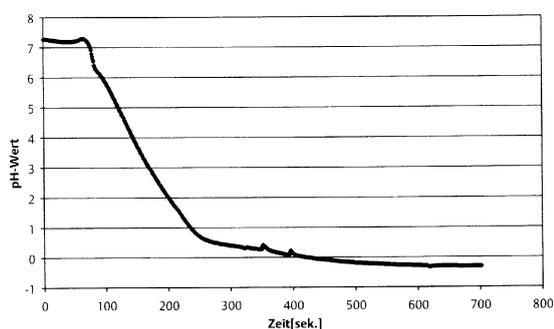


Abb. 6 pH-Wert-Änderung im vorderen Auge nach Batteriesäureverätzung 50 μ l 37% H_2SO_4 für 20 Sekunden. Die Penetration in das Auge ist bereits nach 80 Sekunden durch einen pH-Abfall nachweisbar.

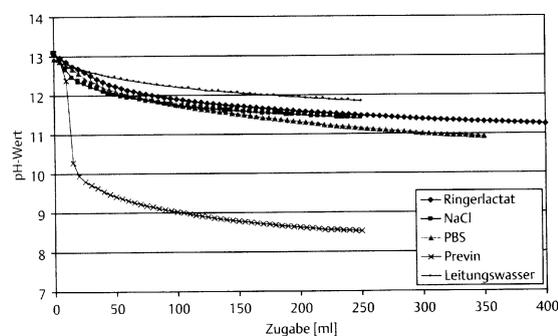


Abb. 7 Natronlaugentitration mit Augenspüllösungen (Thiel 1956, Säuren werden besser gepuffert als Basen); Phosphatpuffer pH 7,4 ist nicht sauer genug eingestellt, um eine Neutralisation zu erreichen. Previn neutralisiert die Base schneller als alle anderen Substanzen.

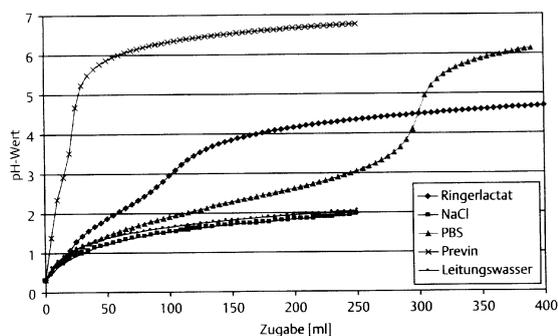


Abb. 8 Salzsäuretitration mit Augenspüllösungen. Hier wirkt Phosphatpuffer puffernd (Dreiecke). Previn wirkt in 8fach geringerer Menge also erheblich früher pH-neutralisierend.

Um den pH-Wert intraokular zu messen, haben wir in systematischen Versuchen Augen von Schweinen am Schlachthof frisch enukleiert und anschließend bei 4 °C gelagert. Die Augen wurden mit einer am Sehnerven eingestochenen Infusionskanüle auf 20 cm Wassersäule mit einer NaCl-0,9%-Lösung tonisiert. Anschließend wurde mittels einer Parzenteselanze die Vorderkam-

mer am Limbus tangential eröffnet und durch diese Öffnung eine Mikro-pH-Elektrode (Durchmesser 1,3 mm) platziert. Diese Elektrode wurde nach 3-Punkt-Kalibrierung in definierten Puffern am pH-Meter 240 der Firma Radiometer und dem Programm Uni-Mess Ver. 10.0 im Versuch online ausgelesen. Nach 20 Sekunden Verätzung mit 50 μ l einer 2-molaren Natronlauge wurde zu verschiedenen Zeitpunkten (20, 40, 60 und 80 Sekunden) mit einer Spülung der Hornhäute mit den verschiedenen Spülsubstanzen Wasser, 0,9%-Kochsalzlösung, Ringer-Laktat, Phosphatpuffer und Previn für Zeiträume zwischen 500 und 1000 Sekunden begonnen. Diese Experimente sind in Abb. 5 und 6 sowie 9–13 dargestellt.

Mechanismen einer pH-Änderung

Durch anorganische und organische Puffer kann der pH-Wert im Gewebe unter Bildung von Salzen der Puffersubstanzen bzw. durch Entfernen von OH^- - und Na^+ -Ionen normalisiert werden. Dies konnten wir am Tier mittels Phosphatpuffer und Diphoterine bereits zeigen [16]. Dabei muss die Entfernung der Ionen nicht unbedingt mit Puffern realisiert werden, man kann auch Amphotere einsetzen. Dies sind Stoffe, die sowohl basische als auch saure Reaktionen neutralisieren können.

Weiterhin können H^+ -Ionen und OH^- -Ionen direkt chelatiert werden und durch hohe Komplexbildungskonstanten der chelatierenden Substanz einer weiteren Reaktion entzogen werden. Im Titrationsversuch und am klinischen Beispiel der Abb. 7, 8 und 13 lässt sich diese vom Hersteller des Previn's dargestellte Funktionalität zumindest an der bemerkenswert schnellen und im Vergleich zu den anderen Spüllösungen effizienten pH-Normalisierung nachvollziehen.

Osmolarität

Die Summe aller löslichen ionalen und onkotisch wirksamen Bestandteile der Reaktionspartner im Gewebe bestimmen die Osmolarität. Veränderungen der Osmolarität führen an den semipermeablen Zellmembranen zu Wasserbewegungen, welche die Zellen schrumpfen oder aufblähen. Beide Prozesse führen zu schweren Schäden der Zellmembranen und des Zellinneren. Zunächst kann bei Hypoosmolarität die Zellmembran platzen, bei hohen Salzkonzentrationen können Proteine durch sukzessiven Wasserentzug aussalzen und damit ihre Funktion verlieren.

Nach Verätzungen sind die Gewebe der Hornhaut in ihrer Osmolarität verändert. Wir haben Werte von bis zu 1280 mOsmol/kg gemessen. Die Osmolarität der normalen Hornhaut liegt bei ca. 380 bis 420 mOsmol/kg. Eine Verätzung führt also zur Verdreifachung der Anzahl der wirksamen Ionen. Eine schnelle Veränderung der Osmolarität gegen null, wie z. B. durch eine Augenspülung mit Leitungswasser, führt zu Zytolysen und damit zu einer Vertiefung des Schadens. Wir konnten in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit nachweisen, dass die Osmolarität der Spüllösung bei einer 15-minütigen Spülung die Osmolarität der Hornhaut direkt beeinflusst [7].

In Versuchen an Zellkulturen muriner L929-Fibroblastenkulturen in der 14- bis 19-Passage unter Standard-Gewebskulturmedium lassen sich diese Effekte darstellen und das Platzen von Zellen unter Osmotrauma kann simuliert werden (Abb. 14a u. b).

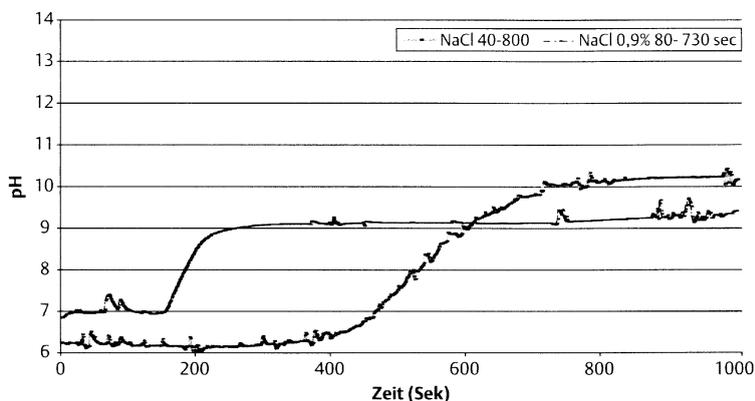


Abb. 9 NaCl-0,9%-Spültherapie einer Natronlaugeverätzung mit 50 µl einer 2 mol NaOH mit 20 Sekunden Einwirkzeit. Beginn der Spültherapie bei 40 Sekunden linke bzw. 80 Sekunden rechte Kurve. Intraokulare pH-Messung bei Therapie mit NaCl 0,9%. Der pH-Anstieg wird bei andauernder Spülung bei pH 10 abgebremsst.

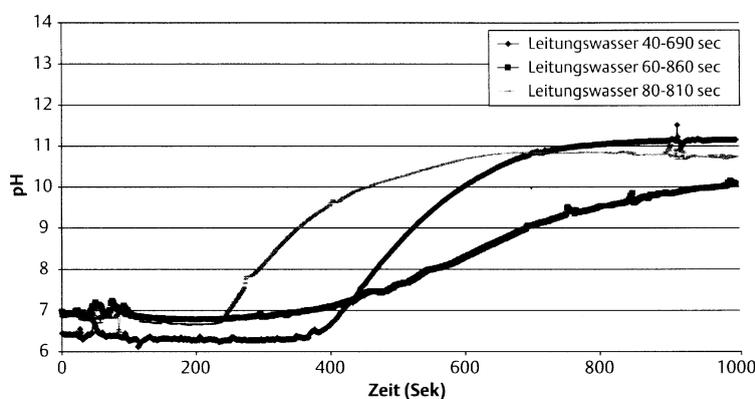


Abb. 10 Leitungswasser-Spültherapie einer Natronlaugeverätzung mit 50 µl einer 2 mol NaOH für 20 Sekunden Einwirkzeit am enukleierten Schweineauge. Der Beginn der Spültherapie liegt bei 40 (helle), 60 (graue) oder 80 (schwarze Kurve) Sekunden nach Verätzungsbeginn. Die intraokulare pH-Messung erfolgte unter Therapie mit Leitungswasser. Der pH-Anstieg wird bei andauernder Spülung bei Interventionszeiten von 20, 40 und 60 Sekunden eher schlecht bei einem pH von 11 abgebremsst.

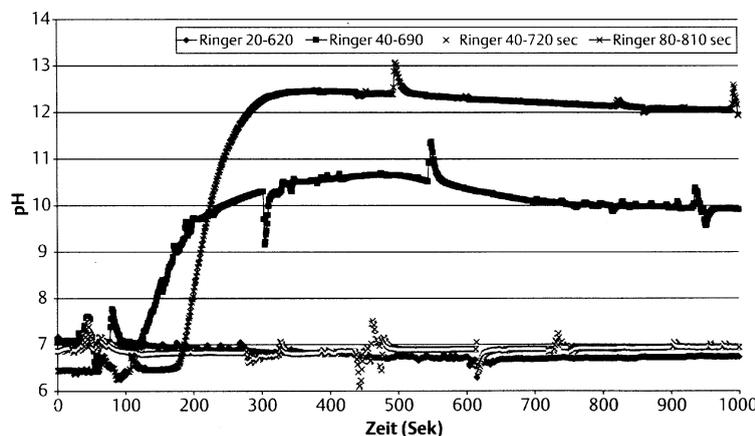


Abb. 11 Ringer-Laktat-Spültherapie einer Natronlaugeverätzung mit 50 µl einer 2 mol NaOH für 20 Sekunden Einwirkzeit. Die intraokulare pH-Messung erfolgt kontinuierlich, der Beginn der Spültherapie liegt bei 20, 40, 60, 80 Sekunden nach Verätzung. Unter einer Therapie mit Ringer-Laktat wird der pH-Anstieg bei Interventionszeiten von 20 Sekunden gut abgebremsst. Spätere Interventionszeiten führen ab 40 Sekunden entweder zu einer Neutralisation oder bereits wie bei einer verzögerten Spülung mit 80 Sekunden zu einem starken intraokularen pH-Anstieg.

Eine allmähliche Absenkung der Osmolarität in ein normales Niveau muss daher ein therapeutisches Ziel von Erstbehandlungslösungen sein. Tatsache ist, dass der Transport von Wasser aus der Zelle ein aktiver Prozess der Zellen ist, im Gegensatz dazu der Wassereinstrom aufgrund von Hypotonizität der Zellumgebung ein passiver Prozess (Abb. 15). Es ist daher verständlich,

dass eine schnelle Senkung der Osmolarität wie zum Beispiel mit Leitungswasser oder destilliertem Wasser zu erheblichen osmotischen Belastungen und Zelltod in bis zum Zeitpunkt der Spülung subletal geschädigtem, aber noch überlebendem Gewebe führt.

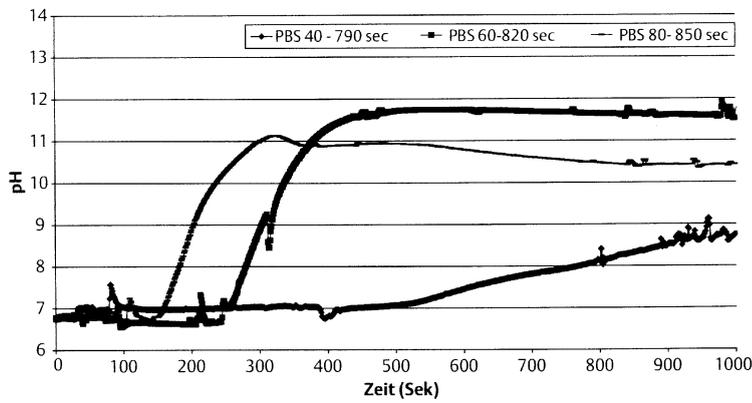


Abb. 12 Phosphatpuffer-Spültherapie einer Natronlaugenverätzung mit 50 µl einer 2 mol NaOH für 20 Sekunden Einwirkzeit. Die intraokulare pH-Messung erfolgt unter einer Therapie mit Phosphatpuffer mit verzögertem Spülbeginn bei 40, 60 und 80 Sekunden. Der pH-Anstieg wird bei andauernder Spülung bei Interventionszeiten von 40 Sekunden sehr gut abgebremsst. Spätere Interventionszeiten führen zu einem starken intraokularen pH-Anstieg.

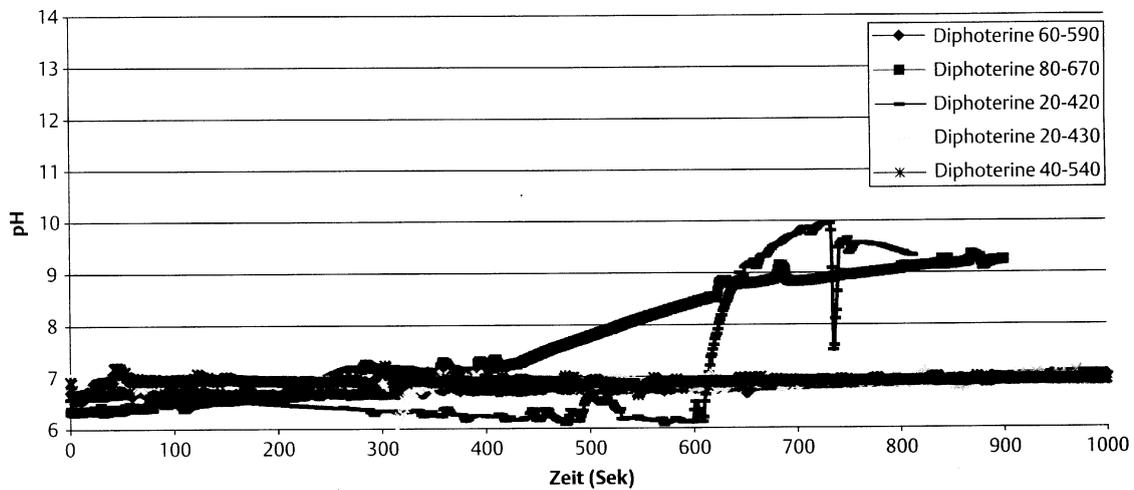


Abb. 13 Previn-Spültherapie einer Natronlaugenverätzung mit 50 µl einer 2 mol NaOH für 20 Sekunden Einwirkzeit. Die intraokulare pH-Messung erfolgt bei einer Therapie mit Previn. Der pH-Anstieg wird bei früher wie auch später Interventionszeit sehr gut abgebremsst.

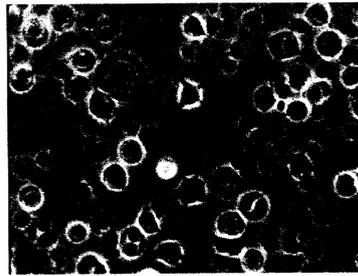
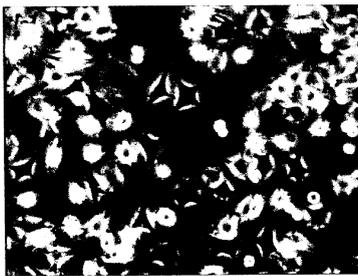


Abb. 14 a zeigt Zellen in Zellkultur vor Spülung mit Leitungswasser. b zeigt Zellen in Lyse unter hyposomolaren Bedingungen.

Diskussion

Die Frage, welches Erstspülmedium einen eventuellen Unfallschaden minimiert, bleibt derzeit eher eine Glaubensfrage als eine gesicherte Erkenntnis. Es existiert derzeit nur eine klinisch prospektive doppelblinde vergleichende Studie zu dem Thema. Hier berichten J. D. Herr et al. [5] über Balanced Salt Solution (BSS) im Vergleich zu Bikarbonatlösung, Kochsalzlösung und

Ringerlösung in der Ersttherapie, wobei nicht der klinische Heilerfolg, sondern die Angenehmheit der Spülung erfragt wurde. Dabei schnitt die Balanced Salt Solution am besten ab. Weder zu Wasser noch zu Kochsalzlösung, Phosphatpuffer oder Diphoterine existieren derzeit prospektive Studien an Verätzungspatienten. Diphoterine wurde an gesunden Probanden versus Phosphatpuffer auf Verträglichkeit positiv getestet [7]. Weiterhin ist aus unserer Arbeitsgruppe die Untersuchung der Un-

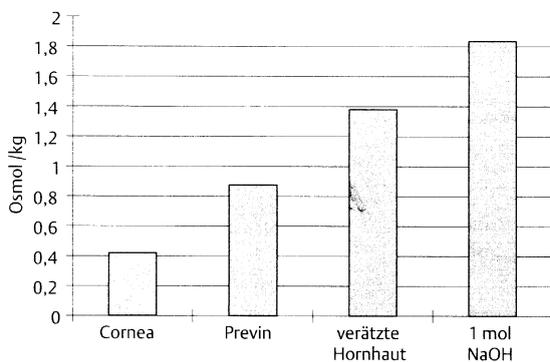


Abb. 15 Gradienten der Osmolarität zwischen gesunder Hornhaut links und der Ätzlösung einer 1-molaren Natronlauge rechts [7].

schädlichkeit im Tierversuch publiziert worden [19]. Im klinischen Einsatz ist Diphoterine bislang in Fallkontrollstudien positiv besprochen worden [4].

Bislang existieren keine vergleichenden Tierversuche, die eine Wirksamkeit der einen oder anderen verwendeten Spülsubstanz in der Form belegen konnten, dass eine Substanz eine Heilung erzielte und eine andere Substanz keine Heilung erbrachte. Die von uns in den Abb. 9–13 vorgelegten Experimente zielen in letzter Konsequenz auf einen solchen vergleichenden Tierversuch ab. Dieser kann aber erst stattfinden, wenn eine reproduzierbare Grenze gefunden ist, die eine Gradierung der verschiedenen Substanzen erlaubt. Damit kann dann ein Experiment mit hoher Trennschärfe konstruiert und eine klare tierexperimentelle Aussage getroffen werden. Es drängt sich allerdings die Frage auf, ob nach ethischen Gesichtspunkten und sehr klarer Datenlage in den hier präsentierten Experimenten am enukleierten Schlachthofauge sich eine Versuchsreihe mit allen verwendeten Augenspüllösungen am lebenden Tier nicht verbietet und nur die als am besten erachteten Substanzen untersucht werden sollten. Diese Planung ist auch noch zu komplettieren in Bezug auf die Art der Ätzsubstanz. Daher stehen wir zurzeit mitten in der experimentellen Arbeit zu Säuren und radikalischen Verätzungen und deren Behandelbarkeit mittels der etablierten Spülflüssigkeiten.

Nach den Kriterien der Evidence Based Medicine sind daher Fallkontrollstudien ein Kriterium der Entscheidungsfindung. Hier wurden Berichte über Sorption von Ionen bereits 1990 publiziert [6]. Weiterhin läuft derzeit eine prospektive, nicht randomisierte Studie zu Diphoterine [3]. Weder Wasser noch Kochsalzlösungen sind derzeit experimentell in der Therapie der Verätzung erforscht, geschweige denn nach den Kriterien einer evidenzbasierten Medizin belegt. Es existieren derzeit keine klinischen Studien zur Überlegenheit von Phosphatpuffer oder Diphoterine gegenüber Wasser. Die von Laux seinerzeit berichteten verbesserten Vorderkammer-pH-Werte unter Spülung mit Phosphatpuffer sind neben unseren weiter oben vorgestellten und außerordentlich eindeutigen Ergebnissen die einzigen verlässlichen Daten. Die heute seitens der Berufsgenossenschaften empfohlene Wasserspülung nach Augenverätzung ist bezüglich der Realisierbarkeit in unvorbereiteten Notfallsituationen sicher nach wie

vor richtig [1], geht jedoch in der Sache einer sekundären Prävention mit Vorbereitung optimierter Maßnahmen am neuesten Stand der Erkenntnis vorbei. Es erscheint, als seien diese Therapieempfehlungen allein auf der Verfügbarkeit von Wasser beruhend, aber nie am Tier überprüft worden. Unsere Ergebnisse jedenfalls zeigen eindeutig H⁺- und OH⁻-elimierende Wirkungen mit Normalisierung des pH intraokular derzeit für Previn (Diphoterine) (Abb. 7, 8, 13), Phosphatpuffer (Abb. 7, 8, 11) und Ringer-Laktat (Abb. 7, 8, 10) in abnehmender Reihenfolge einer Wirksamkeit auf die pH-Normalisierung in der Vorderkammer. Dies bedingt einen erhöhten Interventionspielraum und größere Pufferkapazität für Previn gegenüber den anderen hier untersuchten Substanzen. Unsere Messungen der pH-Werte, Osmolaritäten und Elektrolytgehalte lassen vermuten, dass die Behandlungsprinzipien im Bereich der Erstversorgung von Augenverätzungen deutlich optimiert werden können [14, 15, 10, 18, 19]. Bereits jetzt sind nach den Kriterien der Food & Drug Administration aufgrund der annähernden Unmöglichkeit doppelblinder Studien in der Notfallsituation der Verätzung am Patienten auch Tierversuche mit Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis als hinreichendes Kriterium zur Zulassung eines Produktes als Ersttherapeutikum bei einer Verätzung zugestanden. Zumindest bei Natronlauge ist die Wirksamkeit von Phosphatpuffer und Diphoterine eindeutig im Tierexperiment belegt.

Ausblick

Das Aachener Zentrum für Technologietransfer in der Ophthalmologie forscht in Kooperation mit der Universitätsaugenklinik Aachen derzeit intensiv an den Mechanismen und neuen Therapiekonzepten zur Augenverätzung. Eine prospektive Studie zur Augenspültherapie experimentell am Tier, aber auch im Umfeld von Unternehmen, welche mit hohen Unfallzahlen kämpfen, wäre wünschenswert. Eine solche Studie scheitert derzeit an Hemmnissen der geltenden BG-Empfehlungen zur Ersttherapie von Augenverätzungen. Diese Empfehlung kann nach unserer Überzeugung inzwischen einer wissenschaftlichen Prüfung nicht standhalten.

Empfehlung

Wir empfehlen in der Regel bei Verätzungen Ersttherapien mit einer neutralisierenden Flüssigkeit hoher Kapazität wie hier z. B. Diphoterin, Previn, aber auch Borat-Puffer (Cederroth-Lösung) bei Alkali. Bei erdalkalihaltigen Verätzungen sollte kein Phosphatpuffer zum Einsatz kommen. Jede Augenverätzung sollte vom Facharzt untersucht und behandelt werden.

Tab. 1 Bedeutung der Ersten Hilfe für den späteren therapeutischen Aufwand (n = 101 Patienten, 131 schwerstverätzte oder verbrannte Augen) [8, 9]

	Anzahl der Operationen	Verweildauer im Krankenhaus (Monate)
sofortige Spülung	6,5 ± 4,6 ¹	4,2 ± 2,8 ²
keine oder späte Spülung	10,4 ± 10,0 ¹	6,0 ± 4,5 ²

¹ signifikant (p < 0,01, unverbundener t-Test)

² signifikant (p < 0,01, unverbundener t-Test)

- ¹ BG Merkblatt für gefährliche Stoffe. Ausgabe 7/96: BGI 536.
- ² Creutzburg W. Konservative Therapie bei Verätzungen und Verbrennungen. *Wissenschaftliche Zeitschrift Univ Leipzig* 1953; 3: 133
- ³ Gerard M, Merle H, Ayeboua L et al. Prospective study of eye burns at the Fort de France University Hospital. *J Fr Ophthalmol* 1999; 22 (8): 834-847
- ⁴ Gerard M, Merle H, Chiambaretta F et al. An amphoteric rinse used in the emergency treatment of a serious ocular burn. *Burns* 2002; 28 (7): 670-673
- ⁵ Herr RD, White Jr GL, Bernhisel K et al. Clinical comparison of ocular irrigation fluids following chemical injury. *Am J Emerg Med* 1991; 9 (3): 228-231
- ⁶ Khatminkii IUF, Beloborodova ES, Pronin MP et al. Zusammenfassung eines russischen Artikles: [Sorption detoxification in the combined therapy of chemical eye burns]. *Oftalmol Zh* 1990; 6: 324-327
- ⁷ Kompa S, Schareck B, Tympner J et al. Comparison of emergency eye-wash products in burned porcine eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240 (4): 308-313
- ⁸ Kuckelkorn R, Kottek A, Schrage N et al. Poor prognosis of severe chemical and thermal eye burns: the need for adequate emergency care and primary prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67 (4): 281-284
- ⁹ Kuckelkorn R, Schrage N, Keller G et al. Emergency treatment of chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80 (1): 4-10
- ¹⁰ Laux U, Roth HW, Krey H et al. [Aqueous humor pH in experimental lye burns and influence of different treatment measures (author's transl)]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1975; 195 (1): 33-40
- ¹¹ Maurer JK, Parker RD, Jester JV. Extent of initial corneal injury as the mechanistic basis for ocular irritation: key findings and recommendations for the development of alternative assays. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 36 (1): 106-117
- ¹² McCulley JP. Ocular hydrofluoric acid burns: animal model, mechanism of injury and therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990; 88: 649-684
- ¹³ Mycyk MB, Onie RD. Efficacy of hexafluorine for emergent decontamination of hydrofluoric acid eye and skin splashes. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44 (1): 52-53
- ¹⁴ Reim M, Schrage NF, Becker J. Interactions between ocular surface fluid and cornea related to contact lenses. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11 (2): 105-115
- ¹⁵ Reim M. The results of ischaemia in chemical injuries. *Eye* 1992; 6 (Pt 4): 376-380
- ¹⁶ Schrage NF, Schlossmacher B, Aschenbrenner W et al. Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. *Burns* 2001; 27 (5): 459-464
- ¹⁷ Schrage N, Kuckelkorn R, Redbrake C. Erste-Hilfe-Maßnahmen bei Verätzungen und Verbrennungen der Augen. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 3: A-104
- ¹⁸ Schrage NF, Kompa S, Haller W et al. Use of an amphoteric lavage solution for emergency treatment of eye burns. First animal type experimental clinical considerations. *Burns* 2002; 28 (8): 782-786
- ¹⁹ von Fischern T, Lorenz U, Burchard WG et al. Changes in mineral composition of rabbit corneas after alkali burn. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236 (7): 553-558