

Frei nach Paracelsus – Toxizität ist eine Frage der relativen Konzentration

Prof. Dr. H. Gerding, Augenzentrum Klinik Pallas, Olten, Schweiz

Die Applikation intravitraler Farbstoffe - die Chromovitrektomie - ist aus der modernen vitreoretinalen Chirurgie heute nicht mehr wegzudenken. Mit der technologischen Weiterentwicklung und dem besseren Verständnis der vitreoretinalen Pathophysiologien haben sich im Laufe der letzten Jahre die Ziele und das Indikationsfeld der Vitrektomie beträchtlich erweitert. Die Indikationen der modernen Pars-plana-Chirurgie schließen heute sehr häufig die Entfernung transparenter, epiretinaler, membranöser Strukturen und/oder der Membrana limitans interna ein. Die Entfernung dieser transparenten Strukturen stellt höchste Ansprüche an den operierenden Chirurgen. Um eine Visualisierung zu entfernter Strukturen möglich zu machen, wurde seit dem Jahr 2000 Indocyaningrün (ICG) als erster intraoperativer Farbstoff zur Markierung der ILM unter „off-Label“-Bedingungen verwendet. Dieser aus der photometrischen Leberfunktionsdiagnostik und der Fluoreszenzangiographie stammende Farbstoff wurde bis heute nicht für die intraoperative Anwendung in der Ophthalmochirurgie zugelassen. Der Einsatz von ICG wurde kontrovers diskutiert vor dem Hintergrund, dass sich deutliche Hinweise auf toxische retinale Nebenwirkungen¹⁻⁴, Atrophien des RPE⁵, Schädigungen der Photorezeptoren und des RPE^{6,7}, Visusverschlechterungen⁸⁻¹³, Verlust der epiretinalen Zellintegrität¹⁴ und Zelltoxizität¹⁵⁻²⁰ ergaben. Neun Jahre später (2009) führte GEUDER/Fluoron den ersten zugelassenen und in der verwendeten Konzentration nicht toxischen Farbstoff²¹⁻²⁵ zur selektiven ILM-Färbung²⁶⁻²⁸ ein: BrilliantPeel® (BrilliantBlau G – oder auch Coomassie Brillant Blau G). In den Folgejahren wurde dieser Triphenylmethanfarbstoff mit einem neutralen Schwermacher (Deuteriumoxid) versetzt, um ein intraoperatives optimales Absinkverhalten zu gewährleisten und später um einen optionalen selektiven, in Anwendungskonzentrationen nicht toxischen ERM-Farbstoff²⁹⁻³¹ - Bromphenolblau (BrillantPeel®DualDye) - ergänzt.

Die heute angebotenen Visualisierungsmöglichkeiten, angefangen vom neu aufgekommenen i-OCT über die 3D *Heads-Up*-Chirurgie bis hin zu der sehr breiten verfügbaren Farbstoffpalette, offerieren dem Chirurgen ein breites Spektrum an Hilfsmitteln zur Darstellung intraokularer Pathologien. Umso sorgfältiger sollte die Wahl des Hilfsmittels ausfallen, denn nach wie vor gilt nach Paracelsus: „*Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist*“³³. Dies gilt sowohl für die Dosis des eingebrachten Lichtes auf die Retina, als auch für die Inhaltsstoffe (Farbstoff selbst, Konservierungsmittel, Lösemittel, Schwermacher, etc.) etwaiger Farblösungen, die intravitreal zum Einsatz kommen. Die Inhaltsstoffe von Färbemitteln können z.B. Verschiebungen von pH-Wert oder Osmolarität bedingen und damit zu kritischen Störungen der retinalen Homöostase bis hin zu toxischen Effekten führen. Jüngste Publikationen³² haben die Einflüsse von Additiven und der Darreichungsform auf die Stabilität der Farbstoffe untersucht und kamen zum Schluss, dass - aufgrund der geringeren Kontaktfläche zu Luft - Fertigspritzen gegenüber Ampullen bei der Verwendung von intraokulären Farbstoffen zu bevorzugen sind, um oxidativen Abbauprozessen vorzubeugen. Die Zugabe von Konservierungsmitteln kann diese oxidativen Abbauprozesse am Farbstoff zwar verhindern, führt aber unter Umständen zu extremen pH-Wertverschiebungen.

Unsere eigenen, jüngst publizierten klinischen Beobachtungen³⁴ legen nahe, dass die Verwendung von Farbstoffen für die vitreoretinale Chirurgie auch bei zugelassenen Produkten mit unerwünschten, teils kritischen Nebeneffekten verbunden sein kann. Neben unerwünschten Einfärbungen von Intraokularlinsen (bis zu 4 Wochen postoperativ) mussten wir bei einer zunächst beeindruckenden intensiven Anfärbung der ILM beim Einsatz des Farbstoffes Acid Violet 17 überraschende postoperative Sehverschlechterungen und massive strukturelle Schädigungen des retinalen Pigmentepithels bei einigen Patienten mit Makulaforamen feststellen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich in der Chromovitrectomie die Innovationszyklen drastisch verkürzt haben und insbesondere schwere Farbstoffe und Kombinationen aus Farbstoffen, die epiretinale Membranen und die ILM anfärben, verfügbar geworden sind, die die Visualisierung der intravitrealen Strukturen erheblich verbessern. Aufgrund meiner Beobachtung von unerwünschten Nebeneffekten mit einem zugelassenen Produkt erscheint eine skeptische Grundhaltung gegenüber Produkten, für die keine klinischen Langzeitdaten verfügbar sind, angebracht. In unseren Kliniken verwenden wir als erste Wahl derzeit ein altbewährtes und trotzdem innovativ verbessertes Produkt: BrilliantPeel® DualDye. Dieser Kombifarbstoff zur gleichzeitigen Anfärbung von ILM und ERM enthält neben dem vielfach verwendeten und erprobten Farbstoff Brilliant Blau G als neue Ergänzung Bromphenolblau sowie das pH-neutrale Deuteriumoxid als Schwermacher und weist eine physiologische Osmolarität von 306 mOsm/kg H₂O auf. In über 60 Anwendungen haben wir damit bislang sehr zufrieden stellende klinische Ergebnisse erzielen können.

1. Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. *Am J Ophthalmol.* 2001;132 (3):431–433.
2. Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, et al. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):433–435.
3. Enaida H, Sakamoto T, Hisatomi T, Goto Y, Ishibashi T. Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in rat eyes. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol.* 2002;240(3):209–213.
4. Gandorfer A, Haritoglou C, Gandorfer A, Kampik A. Retinal damage from indocyanine green in experimental macular surgery. *InvestOphthalmolVisSci.* 2003;44(1) 316–323.
5. Hirata A, Inomata Y, Kawaji T, Tanihara H. Persistent subretinal indocyanine green induces retinal pigment epithelium atrophy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):353–355.
6. Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P Jr., et al. Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(1):89–94.
7. Maia M, Kellner L, de Juan E Jr, et al. Effects of indocyanine green injection on the retinal surface and into the subretinal space in rabbits. *Retina.* 2004;24(1):80–91.
8. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):836–841.
9. Gass CA, Haritoglou C, Schaumberger M, Kampik A. Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch.Clin. Exp.Ophthalmol.* 2003;241(9):716–720.
10. Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, Kita H. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):252–257.
11. Ando F, Sasano K, Ohba N, Hirose H, Yasui O. Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(4):609–614.
12. Posselt D, Rahman R, Smith M, Simcock PR. Visual outcomes following ICG assisted ILM peel for Macular Hole. *Eye.* 2005;19(3):279–283.
13. Tsuiki E, Fujikawa A, Miyamura N, Yamada K, Mishima K, Kitaoka T. Visual field defects after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):704–705.
14. Rezaei KA, Farrokh-Siar L, Ernest JT, van Seventer GA. Indocyanine green induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(5):931–933.
15. Ho JD, Tsai RJ, Chen SN, Chen HC. Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(2):258.
16. Maia M, Margalit E, Lakhanpal R, et al. Effects of intravitreal indocyanine green injection in rabbits. *Retina.* 2004;24(1):69–79.
17. Iriyama A, Uchida S, Yanagi Y, et al. Effects of indocyanine green on retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(3):943–947.
18. Murata M, Shimizu S, Horiuchi S, Sato S. The effect of indocyanine green on cultured retinal glial cells. *Retina.* 2005;25(1):75–80.
19. Ikagawa H, Yoneda M, Iwaki M, et al. Chemical toxicity of indocyanine green damages retinal pigment epithelium. *Invest OphthalmolVis Sci.* 2005;46(7):2531–2539.
20. Sato Y, Tomita H, Sugano E, Isago H, Yoshida M, Tamai M. Evaluation of indocyanine green toxicity to rat retinas. *Ophthalmologica.* 2006;220(3):153–158.
21. Lüke C, et al.: Retinal tolerance to dyes, *Br J Ophthalmol.* 2005; 89, 1188–1191
22. Haritoglou C, et al.: Färbetechniken in der Makulachirurgie, *Ophthalmologe*, 2006; 103, 927–934
23. Ueno A, et al.: Biocompatibility of Brilliant Blue G in a rat model of subretinal injection, *Retina*, 2007; 27, 499–504
24. Hisatomi T, et al.: Staining ability and biocompatibility of Brilliant Blue G - preclinical study of Brilliant Blue G as an adjunct for capsular staining, *Arch Ophthalmol*, 2006; 124, 514–519
25. Hiebl W, et al.: Substances for staining biological tissues: use of dyes in ophthalmology, *Klin Monatsbl Augenh.*, 2005; 222, 309–311
26. Enaida H, et al.: Brilliant Blue G selectively stains the internal limiting membrane - Brilliant Blue G assisted membrane peeling, *Retina*, 2006; 26, 631 – 636
27. Enaida H, et al.: Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intra-vitreous Brilliant Blue G, *Retina*, 2006; 26, 623–630
28. Meyer CH, et al.: Historical considerations in applying vital dyes in vitreoretinal surgery: from early experiments to advanced chromovitrectomy, *Expert Rev. Ophthalmol.*, 2007, 71–77
29. Haritoglou C, Yu A, Freyer W, et al. An evaluation of novel vital dyes for intraocular surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3315–3322.
30. Schuettauf F, Haritoglou C, May CA, et al. Administration of novel dyes for intraocular surgery: an in vivo toxicity animal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3573–3578.
31. Haritoglou C, Tadayoni R, May CA, et al. Short-term in vivo evaluation of novel vital dyes for intraocular surgery. *Retina.* 2006;26(6):673–678.
32. Häring T et al. Chemical stability of vital dyes and the influence of packing and buffer additives thereof. *ARVO 2016 - Abstract #5820*
33. Septem Defensiones 1538. *Werke Bd. 2, Darmstadt 1965, S. 510.*
34. Gerding H: Acid Violet 17: a New Dye for Chromovitrectomy? *Klin Mbl Augenheilkd* 2016; 233: 460–464.