

Phosphat und Augenoberfläche

Wolfgang Bernauer, Zürich

Dieser Text ist meinem Vater, Prof. Dr. Karl Bernauer, gewidmet. Als passionierter Chemiker hat er mit klugem Rat zur Aufklärung der Phosphat-Problematik beigetragen.

In den Jahren 2004 und 2005 beobachteten wir einzelne Patienten mit rascher, unerklärter, bis zur Erblindung führender Eintrübung der Hornhaut (Abb. 1 und 2). Ein besonders eindrücklicher Verlauf einer bilateralen Erkrankung, später als «Case # 1» publiziert¹, wurde an nationalen und internationalen Fallvorstellungen präsentiert, ohne dass dies zur diagnostischen Klärung führte (Abb. 3). Bei diesen Kontakten konnten wir aber in Erfahrung bringen, dass solche relativ raschen Eintrübungen auch nach Verätzungen und nach Transplantation von Amnionmembranen beobachtet worden waren.

In der Folge standen uns die Daten von 24 Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Bei 5 dieser Patienten konnte die Hornhaut histologisch, physikalisch und chemisch analysiert werden¹. Es zeigte sich, dass es sich bei den relativ rasch entstandenen Hornhauteintrübungen um eine durchgreifende Verkalkung des Gewebes unter Bildung von Hydroxylapatit, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ¹ handelte. Unklar blieb aber zunächst, auf welche Faktoren dieser Verkalkungsprozess zurückzuführen war.

Eine korneale Verkalkung als Folge von metabolischen Störungen (u.a. Hyperparathyreoidismus, und Niereninsuffizienz) konnte ebenso wie ein Folgezustand nach Laugenverätzung ausgeschlossen werden. Zahlreiche Publikationen mit Vermutungen über medikamentös induzierte Verkalkungen veranlassten uns, die in unserer Serie eingesetzten Präparate einer eingehenden Prüfung zu unterziehen²⁻⁴. Die in der Literatur «angeschuldigten» Substanzen waren bis zu diesem Zeitpunkt die Konservierungsmittel Phenylquecksilbernitrat^{5,6} und Thiomersal⁷ sowie die Pharmaka Vitamin-A-Säure⁸, Dexamethason- oder Prednisolon-Phosphat^{9,10-12} und Timolol¹¹.

Hornhautverkalkungen entstehen dann, wenn Calcium-Kationen (Ca^{++}) und

Phosphat-Anionen (PO_4^{---}) zusammengetreten und im Gewebe als unlösliche Hydroxylapatit-Kristalle ausfallen. Bereits unter physiologischen Bedingungen liegt das Ionen-Produkt von Calcium-Kationen und Phosphat-Anionen in Kammerwasser, Tränenflüssigkeit und Interstitium nahe am Löslichkeits-Produkt. Somit können bereits leichte Erhöhungen des einen oder anderen das System in Richtung Ausfällung von Hydroxylapatit bewegen. Verätzungen, Gewebszerstörung und Nekrosen führen zu einer Erhöhung an freien Calcium-Kationen. In unserer Serie war diese Voraussetzung durch eine epitheliale Keratopathie

oder eine lytische Amnionmembran gegeben. Als Phosphat-Quelle kamen die eingesetzten Medikamente in Frage. Sie wurden einer quantitativen Analyse unterzogen.

Die hohe Tropffrequenz und der den physiologischen Wert ($<1.45 \text{ mmol/l}$) um das Fünffache überschreitende Phosphatgehalt identifizierte das Tränenersatzmittel «Hylo-Comod» als hauptsächlichste Phosphat-Quelle und Ursache der Hornhautverkalkungen sowohl in unserer, als auch – retrospektiv – in Andersons Serie¹³.

Eine derartige Phosphat-Konzentration in einem Tränenersatzmittel war ein unerwarteter Befund. Phosphate werden vielen Tropfpräparaten in Form von Dinatriumhydrogenphosphat-dodecahydrat oder Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat als Pufferbestandteil beigegeben. Wegen ihrer hohen Pufferkapazität bei pH 7.4 werden solche Phosphatpuffer oft anderen Puffern wie Zitrat, Acetat oder Bicarbonat vorgezogen. Für die Menge des Phosphatzusatzes gibt es keinen gesetzlichen Grenzwert, und für die Präparatehersteller besteht keine quantitative Deklarationspflicht, da Phosphate pharmakologisch als Hilfsstoffe gelten.

Die Kenntnis der Phosphatkonzentrationen in ophthalmologischen Präparaten ist eine Hilfe bei der Vermeidung von gravierenden Hornhautkomplikationen. Deshalb wurden die Phosphatkonzentrationen von Tränenersatzmitteln, Steroid- und Glaukom-Präparaten systematisch untersucht²⁻⁴. Dabei zeigte sich, dass der Gehalt an freiem Phosphat im wesent-



Abb. 1 – 3 Oberflächliche und durchgreifende Verkalkungen der Hornhaut nach Behandlung von Epitheldefekten mit phosphatreichen Hyaluronat-Augentropfen

lichen von der Wahl des Puffersystems abhängt und kaum von der pharmakologisch wirksamen Substanz – wie von einigen Autoren angenommen^{9,11,12}. Timolol¹¹, aber auch das typischerweise niedrig konzentrierte Dexamethason- und Prednisolon-Phosphat dürfen per se nicht länger als verkalkungsfördernd angesehen werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse erklären die von uns und anderen beschriebenen Hornhautverkalkungen und bringen Licht in eine bisher nicht verstandene Problematik. Sie werden nun bei der Produktion von Ophthalmika berücksichtigt: verschiedene ophthalmologische Präparate wurden neu konfektioniert (prominentestes Beispiel: «Phosphatfreies Hylo-Comod»). Unsere Empfehlung, bei kompromittierter Augenoberfläche und epithelialer Keratopathie phosphatarmer oder -freie Tropfpräparate zu verwenden, hat die Komplikation einer durchgreifenden Hornhautverkalkungen zur Rarität und zu einer vermeidbaren Komplikation werden lassen. Die von uns publizierten tabellarischen Übersichten helfen bei der Gestaltung einer phosphatarmen Therapie. Die früher publizierten Fallbeschreibungen zur medikamentös induzierten Verkalkung⁵⁻¹² wurden relativiert.

Literatur

- 1 Bernauer W, Thiel MA, Kurrer M, Heiligenhaus A, Rentsch KM, Schmitt A, Heinz C, Yanar A. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 285–288.
- 2 Bernauer W, Thiel MA, Langenauer UM, Rentsch KM. Phosphate concentration in artificial tears. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1010–1014.
- 3 Bernauer W, Thiel MA, Rentsch KM. Phosphate concentration in antiglaucoma medications. *Klin Mbl Augenheilk* 2007; 224: 249–251.
- 4 Bernauer W, Thiel MA, Rentsch KM. Phosphate concentration in ophthalmic corticoid preparations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 (in press).
- 5 Kennedy RE, Roca PD, Landers PH. Atypical band keratopathy in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol*. 1971;72:917–922.
- 6 Kennedy RE, Roca PD, Platt DS. Further observations on atypical band keratopathy in glaucoma patients. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1974;72: 107–122.
- 7 Lemp MA, Ralph RA. Rapid development of band keratopathy in dry eyes. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:657–659.
- 8 Avisar R, Deutsch D, Savir H. Corneal calcification in dry eye disorders associated with retinoic acid therapy. *Am J Ophthalmol*. 1988;106: 753–755.
- 9 Schlötzer-Schrehardt U, Zagorski Z, Holbach LM, et al. Corneal stromal calcification after topical steroid-phosphate therapy. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1414–1418.
- 10 Weisenthal RW, Krachmer JH, Folberg R, et al. Postkeratoplasty crystalline deposits mimicking bacterial infectious crystalline keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:70–74.
- 11 Huige WMM, Beekhuis WH, Rijnveld WJ, et al. Unusual deposits in the superficial corneal stroma following combined use of topical corticosteroid and beta-blocking medication. *Doc Ophthalmol*. 1991;78:169–175.
- 12 Taravella MJ, Stulting RD, Mader TH, et al. Calcific band keratopathy associated with the use of topical steroid-phosphate preparations. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:608–613. Erratum in *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1608–613.
- 13 Anderson SB, de Souza RF, Hofmann-Rummelt C, Seitz B. Corneal calcification after amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 587–591.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Wolfgang Bernauer
OMMA Praxismgemeinschaft für
Augenheilkunde
und Universität Zürich
Theaterstrasse 2, CH-8001 Zürich
Tel ++41 44 256 80 10
Fax ++41 44 256 80 19
wolfgang.bernauer@hin.ch