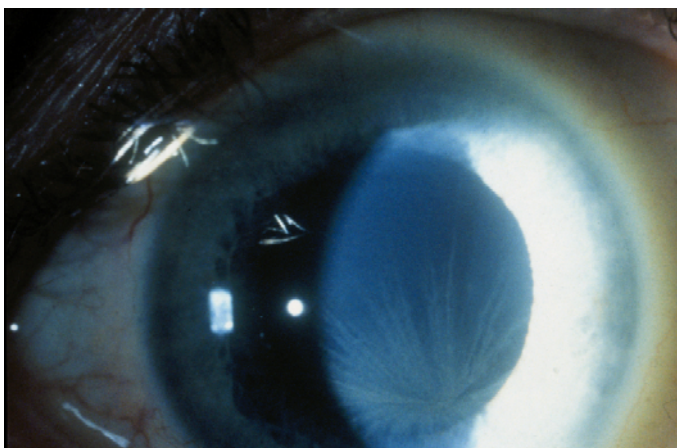


1 Einleitung

Die chronische Einnahme von kationisch-amphiphilen Medikamenten verursacht beim Menschen eine generalisierte lysosomale Lipidspeicherung, die auch als Lipidose bezeichnet wird. Hierbei bilden die Pharmaka mit polaren Lipiden Komplexe, so daß ihr hydrolytischer Abbau durch den menschlichen Organismus erschwert wird. Diese Tatsache führt zwangsläufig dazu, daß in zahlreichen Organen Einlagerungen nachzuweisen sind. Zu diesen gehört auch die Retina. Es konnte bereits nachgewiesen werden, daß sich unterschiedliche kationisch-amphiphile Substanzen in verschiedenen Netzhautarealen anreichern. Das Antimalariamittel Chloroquin bewirkt zum Beispiel eine Lipidose im Bereich der Ganglienzellen, der Müllerzellen und der Neuronen der inneren Körnerschicht (Ivanina et al. 1983) während das ebenfalls amphiphile Anorektikum Chlorphentermin eine Lipidose insbesondere im Pigmentepithel zu induzieren vermag (Lüllmann-Rauch 1976).

Eine retinale Lipidose soll auch das Pharmakon Amiodaron, welches ebenfalls kationisch-amphiphile Anteile enthält, aufweisen (Bockhardt et al. 1978a). Des weiteren werden auch lipidotische Ablagerungen an der Oberfläche der Cornea (siehe Abb. 1) sowie Photosensibilitätsstörungen mit Amiodaron in Verbindung gebracht. Die funktionellen Auswirkungen der Amiodaron-induzierten Lipidose sind bisher nur unzureichend untersucht.



*Abb. 1: Hornhautablagerungen bei einem Patienten unter Amiodaron-Langzeittherapie.
Quelle: Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

1.1 Amiodaron: Substanz, Wirkung und Nebenwirkung

Das diiodierte Benzofuranderivat Amiodaron (siehe Abb. 2) wird heute zu den Klasse-III-Antiarrhythmika gezählt, nachdem es vor 30 Jahren zur Behandlung der Angina pectoris in die klinische Medizin eingeführt wurde (Heufelder und Wiersinga 1999). Eingesetzt wird Amiodaron zur Therapie maligner ventrikulärer Arrhythmien und hämodynamisch bedeutender linksventrikulärer Funktionsminderungen.

Amiodaron verlängert die Dauer des Aktionspotentials, was auf eine Blockade der während der Repolarisationsphase aktivierten Kaliumkanäle hindeutet. Neben der auf diese Weise erhöhten Refraktärperiode werden als zusätzliche Wirkungen von Amiodaron auch Leitungsblockaden im Ventrikelmyokard und His-Purkinje-System diskutiert (Oberdisse et al. 2002).

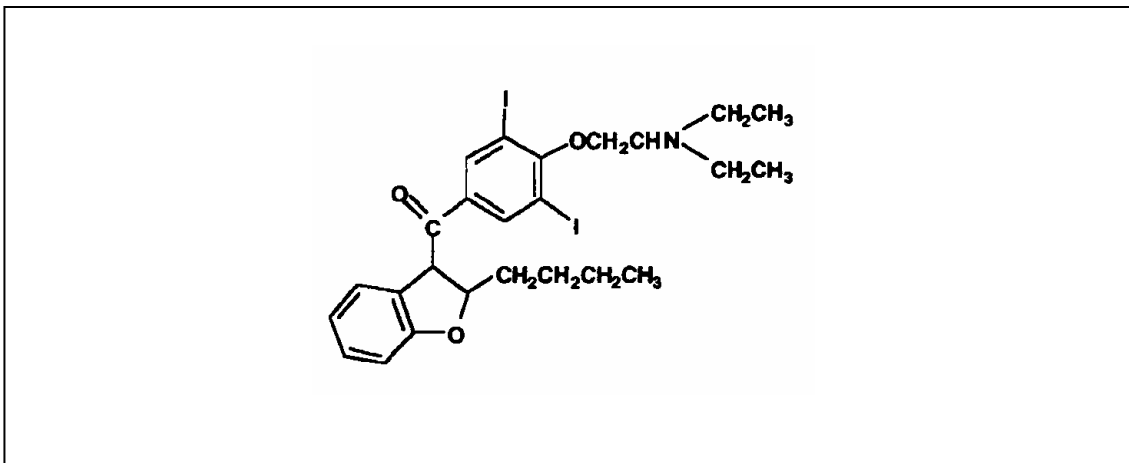


Abb. 2: Strukturformel von Amiodaron (vgl. Matsui et al. 1998).

Die Nebenwirkungen von Amiodaron sind sehr vielfältig. Dazu zählen am Herzen vor allem eine proarrhythmische Wirkung, die durch die bevorzugte Blockade der schnellen Komponente der Kalium-Kanäle, vor allem während einer Tachykardie, Einfluß auf die Refraktärzeit hat. Es beeinflusst aber diese bei einer niedrigen Herzfrequenz nur wenig und kann das Einsetzen von Torsade de pointes nicht verhindern (Nair und Grant 1997). Die Lungentoxizität manifestiert sich meist als Pneumonitis (Martin und Rosenow 1988, Kennedy et al. 1987). Neurologische Ausfälle treten in 20-40% der Fälle auf und können sich als Tremor, Ataxie, Neuropathie, Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen und Kopfschmerzen äußern (Hilleman et al. 1998). Nach einer längeren Amiodaron-Therapie läßt sich bei 15-20% der Patienten eine Erhöhung der Leberenzyme, der Transaminasen und der Alkalischen Phosphatase feststellen (Wilson und Podrid 1991). Wegen seines hohen Jodgehaltes und seiner strukturellen Ähnlichkeit zu den

Schilddrüsenhormonen T3 und T4 verursacht Amiodaron auch Störungen der Schilddrüsenfunktion (Heufelder und Wiersinga 1999).

Durch den kationisch-amphiphilen Charakter bewirkt Amiodaron eine lysosomale Speicherung von polaren Lipiden, die am Auge zu Einschlüssen in der Hornhaut und den Konjunktiven geführt hat (D'Amico und Kenyon 1981). Ingram (1983) konnte ebenfalls eine Keratopathie bei Patienten mit einer Langzeittherapie beobachten. Linsentrübungen (Flach et al. 1983), Papillopathie (Gittinger und Asdourian 1987) sowie Optikus-Neuropathie (Feiner et al. 1987, Garrett et al. 1988, Nazarian und Jay 1988) sind auch auf die Lipidose-induzierende Wirkung von Amiodaron zurückzuführen.

1.2 Das Elektretinogramm

Im Elektretinogramm (ERG) werden die von der Cornea gegen den Fundus meßbaren Potentialveränderungen des Auges bei Lichtreiz dargestellt (siehe Abb. 3). Somit kann das ERG als licht-evoziertes Summenaktionspotential des Wirbeltierauges verstanden werden (Niemeyer 1979). Nach der Reizung zeigt sich dabei zuerst eine schnelle Potentialerhöhung mit nachfolgender, etwas größerer Senkung. Diesem "frühen Rezeptorpotential" (FRP) folgt eine elektronegative Phase mit doppeltem Gipfel (a_1 , a_2), a-Welle genannt. Dem anschließenden Anstieg des Potentials zu seiner größten Amplitude, der b-Welle, überlagern sich höherfrequente Bestandteile und bilden die "oszillatorischen Potentiale" (OP), die als x_1 , x_2 und x_3 bezeichnet werden. Der b-Welle folgt ein erneuter, langgezogener Anstieg, die c-Welle.

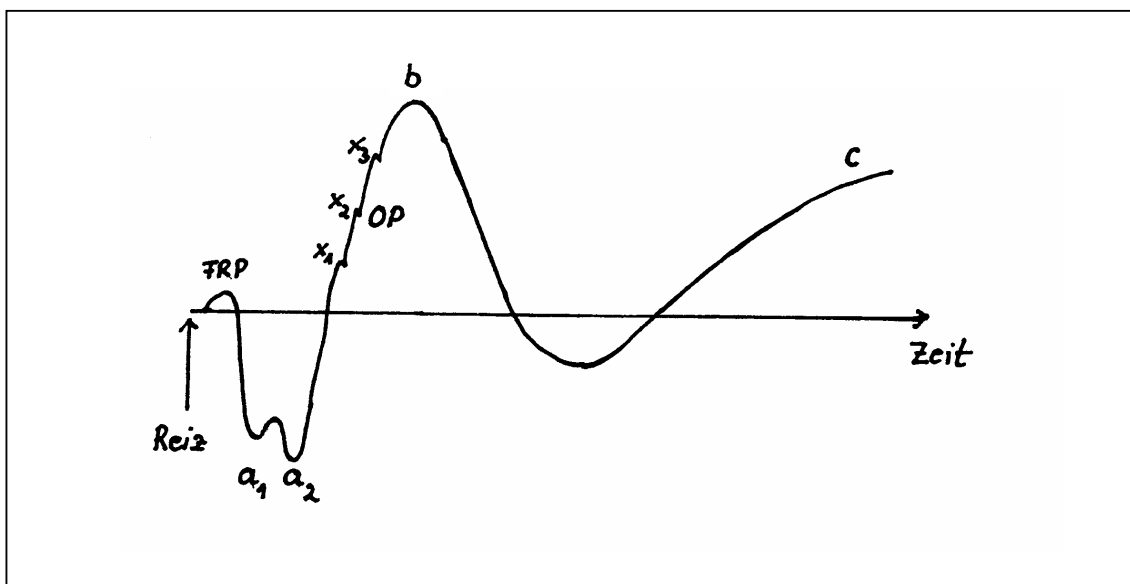


Abb. 3: Elektretinogramm (ERG) nach Rütther (1996).

Die verschiedenen Komponenten des ERG spiegeln die Funktionen unterschiedlicher Anteile der Netzhaut wider. Das "frühe Rezeptorpotential" entsteht durch Photopigmentveränderungen in den Rezeptoren, die a-Welle wird durch die Hyperpolarisierung der Photorezeptoren, also der Stäbchen und Zapfen, als Folge eines Transduktionsprozesses generiert (Rüther 1996, Brown und Wiesel 1961, Miller und Dowling 1970, Berson 1975). Die Depolarisation der Müllerzellen und der Bipolarzellen der inneren Körnerschicht kommt in der b-Welle zur Darstellung und die c-Welle ist die Summe der Hyperpolarisation der Müllerzellen und der Pigmentepithel-Apikalmembran (Rüther 1996, Brown und Wiesel 1961, Miller und Dowling 1970, Berson 1975, Niemyer 1976). Die "oszillatorischen Potentiale" haben ihren Ursprung in der inneren plexiformen Schicht (Rüther 1996). Der für die Durchführung klinischer ERGs etablierte weltweite Standard von Jacobi et al. (1993), der die Vergleichbarkeit klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Untersuchungen erleichtert, wurde von uns dem Versuchsaufbau zugrunde gelegt.

1.3 Fragestellung und Ziel der Untersuchungen

Unter Verwendung von elektrophysiologischen Methoden wie der Elektroretinographie im Vergleich mit histologischen Untersuchungen sollen die eventuell durch Amiodaron verursachten Schädigungen der Retina sichtbar gemacht und lokalisiert werden.

Im einzelnen sollen durch die Versuchsreihe folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wird durch Amiodaron eine Lipidose in der Retina von Mäusen induziert?
2. Treten in Folge der Lipidose ERG-Veränderungen auf? Wenn ja, welche?
3. Sind die Resultate ähnlich den bisherigen Erkenntnissen auf diesem Gebiet oder gibt es Abweichungen?
4. Inwieweit sind diese Ergebnisse mit Wirkungen auf die menschliche Retina vergleichbar?
5. Können die histologischen Präparate Schädigungen der Retina bestätigen?
6. Falls lichtmikroskopisch eine Lipidose nachweisbar ist, in welchen Schichten der Netzhaut ist sie hauptsächlich lokalisiert?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Für die Versuche wurden pigmentierte Mäuse vom Zuchtstamm Black CL 57 verwendet. Die anfängliche Versuchsgruppe bildeten 21 weibliche Tiere im Alter von 4