

#### 4 Diskussion

Es traten signifikante Änderungen der Amplituden a und b und der Gipfelzeit b über die Zeit auf. Es zeigten sich aber im Mittel über die Zeit keine signifikanten Unterschiede zwischen Amiodaron und Kontrollen. Es konnten auch keine signifikanten Wechselwirkungseffekte zwischen Medikamenten- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Das Gesamtergebnis betrachtet, deuten die signifikanten Veränderungen über die Zeit am ehesten auf einen systematischen Fehler oder einen Meßfehler hin und sind nicht durch die Amiodaronwirkung zu erklären.

Auf der Grundlage der statistischen Auswertung lassen sich auch keine richtungsweisenden Tendenzen bezüglich einer eventuellen Frühwirkung des Amiodarons innerhalb der ersten 4 bzw. 8 Wochen der Versuchsreihe feststellen. Ebenso manifestiert sich auch keine Spätwirkung nach 22 Wochen.

Die fehlenden ERG-Veränderungen nach Amiodaron-Fütterung entsprechen der lichtmikroskopisch nicht nachweisbaren Lipidose der Retina der Mäuse.

Frühere Untersuchungen, elektrophysiologisch an Retinae von Mäusen die Wirkungen von Amiodaron nachzuweisen, sind uns aus der Literatur nicht bekannt.

Zu den ebenfalls kationisch-amphiphilen Substanzen, die zu einer Lipidose in unterschiedlichen Schichten der Retina sowie in anderen Organen führen, gehören Chloroquin und Chlorphentermin. ERG-Untersuchungen an Ratten, die mit Chloroquin bzw. mit Chlorphentermin über einen längeren Zeitraum behandelt wurden, zeigten deutliche Veränderungen der a- und b-Wellenparameter mit Abnahme der Amplituden und Verzögerung der Gipfelzeiten der a-Wellen und einer Abnahme der Amplituden der b-Wellen ohne Veränderung der entsprechenden Gipfelzeiten (Bredehorn et al. 1994, Duncker und Bredehorn 1994, Duncker et al. 1995).

Die Chloroquin-induzierten pathologischen ERGs könnten durch corneale Lipidspeicherung und damit einer Reduktion der Lichtintensität oder durch eine unabhängig von der Chloroquin-Gabe entstandene Photorezeptorzelldegeneration hervorgerufen werden (Hennekes 1989, Lüllmann-Rauch und Lüpkes 1987).

Es stellt sich nun die Frage, ob beim Menschen ERGs abgeleitet worden sind, um funktionelle Veränderungen der Retina nach chronischer Amiodaron-Gabe nachzuweisen. Arden et al. haben 1980 ERGs, EOGs und Muster-ERGs bei Patienten abgeleitet, die sich in Langzeit-Amiodarontherapie befanden und stellten bei 50% (bei

drei der getesteten sechs Personen) von ihnen pathologische ERG-Veränderungen fest. Allerdings hatte einer der Kandidaten eine diabetische Retinopathie und der zweite einen Katarakt im Frühstadium. Beide oben beschriebenen Veränderungen können Auswirkungen auf die Ergebnisse der Untersuchungen haben und diese verfälschen. Eine chronische Einnahme von Amiodaron findet vermehrt bei einer Patientengruppe statt, die möglicherweise aus Altersgründen multimorbide ist und neben Herzrhythmusstörungen noch andere Grunderkrankungen aufweist, die sich ebenfalls in ERG-Veränderungen manifestieren können. Aus diesem Grunde müssen Aussagen über pathologische ERGs hervorgerufen durch Amiodaron beim Menschen mit Vorbehalt betrachtet werden.

Die histologischen Präparate, die wir nach 8 und 22 wöchiger Fütterung mit Amiodaron von den Mäuseretinae anfertigten, zeigten in keiner Zellschicht Lipidose-ähnliche Einschlüsse.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Aussagen bezüglich der okulären Nebenwirkungen und der histologischen Veränderungen nach Langzeittherapie mit Amiodaron.

Kaplan und Cappaert (1984) fanden bei Patientenuntersuchungen Einlagerungen im Corneaepithel, die abhängig waren von Dauer und Dosis des verabreichten Amiodarons. Diese Einlagerungen führten aber nicht zu einer Beeinträchtigung der Sehleistung und waren nach Absetzen des Medikamentes reversibel. Die gleichen Veränderungen am Auge fanden auch Babel und Stangos (1972) und Harris et al. (1983) sowie Feiler-Ofry et al. (1980) und Ciancaglini et al. (2001). Die Mikroablagerungen der Cornea wurden zunächst 1969 von Miller in drei Schweregrade eingeteilt. Diese Einteilung wurde von Orlando et al. 1984 wieder aufgegriffen und erweitert.

Ingram et al. haben 1982 bei 98% der 175 von ihnen untersuchten Testpersonen Mikroablagerungen in der Hornhaut gefunden, die sich durch unterschiedliche Sehstörungen, z.B. Photophobie und „Halos“ bemerkbar gemacht haben. Die Ablagerungen waren an beiden Augen symmetrisch verteilt und waren abhängig von Dauer und Dosis der Amiodaron-Therapie. Weiterhin konnte Ingram keinen Zusammenhang zwischen Amiodaron und Farbsehstörungen, trockenen Augen oder einer Veränderung des Augeninnendruckes finden.

Ikaheimo et al. (2002) stellten ebenfalls bei allen von ihnen untersuchten Patienten (22 an der Zahl) mit Langzeit-Amiodarontherapie Hornhautablagerungen fest.

In einigen Fällen berichteten Gittinger und Asdourian (1987) über eine Amiodaron-induzierte Optikus-Neuropathie verbunden mit einer Schwellung der Papille, wobei aber insgesamt die Retinotoxizität des Medikamentes als geringfügig eingestuft wurde. Die Hornhautveränderungen wurden als ähnlich dem Morbus Fabry beschrieben. Eine Optikus-Neuropathie als Folge einer Langzeit-Amiodarontherapie tauchte auch in aktuelleren Arbeiten auf (Uebermuth und Gerke 2002, Polak et al. 2001, Leifert et al. 2000, Speicher et al. 2000, Sreih et al. 1999). Ebenfalls eine Optikus-Neuropathie nach dem Muster einer Anterioren Ischämischen Optikus-Neuropathie (AION) stellte auch Sedwick (1992) fest. Gobbele et al. beschrieben 1999 bei einem Patienten ein beidseitiges akutes Papillenödem, ebenso auch Kristin und Ulbig 2001. Einen eventuellen aber eher unwahrscheinlichen Zusammenhang mit Amiodaron stellten auch Thystrup und Fledelius 1994 bei einer Patientin mit feuchter Makulopathie fest.

D'Amico et al. konnten 1981 komplexe intrazytoplasmatische lysosomenähnliche Lipidspeicherungen nicht nur in der Cornea, sondern auch im Epithel der Konjunktiven und der Linse finden. Diese Speicherungen waren der Chloroquin-Toxizität sowie der Fettspeicherkrankheit Morbus Fabry (Kenyon 1974) ähnlich.

Clemett und MacIntosh stellten 1982 bei mit Amiodaron behandelten Patienten Veränderungen der Hornhaut und des Pigmentepithels der Retina fest sowie Störungen des Farbsinnes und eine Makulopathie. Die aufgetretene Makulopathie konnte aber nicht deutlich der Wirkung von Amiodaron zugeschrieben werden, da der Patient auch mit mehreren Antimalariamitteln behandelt wurde, von denen einige ebenfalls solche Störungen hervorrufen können, z.B. Chloroquin. Ablagerungen in der vorderen Kapsel der Linse ohne Beeinträchtigung der Sehleistung beschrieben 1983 Flach et al.

Gosh und McCulloch haben 1984 auch histologische Untersuchungen an Augen von verstorbenen Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Amiodaron behandelt wurden, durchgeführt. Lichtmikroskopische Veränderungen fanden sie nur im Bereich der Hornhaut und der Konjunktiven, nicht aber im Bereich der Retina. Mit dem Elektronenmikroskop konnten die Veränderungen genau zugeordnet werden: sowohl im Hornhautepithel als auch im Hornhautendothel fanden sich intrazytoplasmatische, membrangebundene, lamelläre Körperchen. Die Fibroblasten der Hornhaut und der Iris zeigten ähnliche Einschlüsse. Im Pigmentepithel der Netzhaut traten viele

Einschlußkörperchen auf, während nur einzelne Ganglienzellen die oben beschriebenen Veränderungen aufwiesen.

Bicer et al. haben 2002 die Wirkung von Amiodaron auf die Hornhaut von gesunden Hunden untersucht und nach 11 wöchiger Amiodaron-Gabe bei einem von 6 Hunden beidseitige Hornhautablagerungen festgestellt. Die Augen der restlichen Hunde waren unauffällig. Lichtmikroskopische Untersuchungen der Hornhaut des Hundes mit Hornhautablagerungen zeigten Einschlüsse in den basalen Hornhautepithelzellen. Als Ursache für die niedrige Prävalenz von Hornhautablagerungen bei den Hunden im Vergleich mit dem Menschen vermuten die Autoren speziesabhängige Unterschiede vor allem in der Menge der Tränenflüssigkeit.

Bockhardt et al. untersuchten 1978a die ultrastrukturellen Veränderungen hervorgerufen durch Amiodaron an Rattenaugen. Sie stellten Einschlüsse im Zytoplasma der Hornhautepithelzellen fest. In der Retina waren vor allem die Pigmentepithelzellen durch membranbegrenzte, kristalloide Einschlüsse gekennzeichnet ebenso wie einzelne Ganglien- und Müller-Zellen. Die übrigen Schichten der Netzhaut wiesen keine eindeutigen Veränderungen auf, vor allem die Photorezeptorschicht schien unverändert.

Im Mittelpunkt der histologischen Beurteilung steht in dieser Versuchsreihe die Netzhaut der Mäuse. Im Bereich der Retinae sowohl von Menschen als auch von Ratten sind bislang bei histologischen Untersuchungen lysosomale Einschlüsse vor allem im Pigmentepithel und in den Ganglienzellen, selten auch in den Müller-Zellen, nachgewiesen worden (Mäntyjärvi et al. 1998, Gosh und McCulloch 1984, Bockhardt et al. 1978b, Lüllmann-Rauch 1976). Die lysosomalen Einschlußkörperchen konnten bei den Rattenretinae mit dem Lichtmikroskop festgestellt werden, während beim Menschen die retinale Lipidose nur mittels Elektronenmikroskop darzustellen war. Das Muster der Lipidosespeicherung war in beiden Fällen ähnlich.

Im Kontrast zu den oben beschriebenen ultrastrukturellen Veränderungen, hervorgerufen durch Amiodaron, im Bereich der verschiedenen Augenabschnitte bei Menschen und bei Ratten, zeigen die Untersuchungen der Augen von Mäusen keine lichtmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen. Diese Tatsache läßt sich eventuell auf eine Spezies- und Dosiabhängigkeit zurückführen. Vielleicht verfügen die Mäuse über einen Mechanismus zum Abbau der Lipidgranula, die noch nicht bekannt ist. Diese Hypothese ist allerdings noch zu beweisen.

Im ERG entspricht die a-Welle der Aktivität der Photorezeptoren und die b-Welle der Müller-Zellen, der horizontalen Bipolarzellen und der amakrinen Zellen (Rüther 1996, Asi und Perlman 1992, Gouras 1970). Lichtmikroskopisch zeigen sich in keiner dieser Zellen zytoplasmatische Einschlüsse. Diese Tatsache würde die Befunde der ERGs erklären.

Die Funktion der eventuell von der Lipidose betroffenen Ganglienzellen ließe sich besser durch ein Muster-ERG bestimmen, der Grad der Beeinträchtigung des Pigmentepithels könnte eher durch ein EOG nachgewiesen werden (Bach 1996, Rüther 1996). Bei der Beurteilung der histologischen Präparate bestünde noch die Möglichkeit einer elektronenmikroskopischen Aufarbeitung. Ob sich hierdurch eine Lipidose belegen ließe, muß als eher zweifelhaft eingestuft werden.

Die ausbleibenden elektroretinographischen und histologischen Veränderungen könnten auf eine Speziesabhängigkeit der Lipidose-induzierenden Wirkung von Amiodaron hindeuten.

Insgesamt ist zu sagen, daß erst der geplante Einsatz von diffizileren Untersuchungsmethoden eine abschließende Beurteilung der Retinotoxizität von Amiodaron erlaubt. In der frühen Funktionsdiagnostik zur Beurteilung von okulären Nebenwirkungen von Amiodaron erscheint das ERG wenig geeignet.