

## 5 Zusammenfassung

Das diiodierte Benzofuranderivat Amiodaron 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 supraventrikulärer sowie maligner ventrikulärer Arrhythmien und hämodynamisch bedeutender linksventrikulärer Funktionsminderungen.

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-Neuropathien (Feiner et al. 1987, Garrett et al. 1988, Nazarian und Jay 1988) sind auch auf die Lipidose-induzierende Wirkung von Amiodaron zurückzuführen.

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

Für die Versuche wurden 21 pigmentierte Mäuse vom Zuchtstamm Black CL 57 insgesamt 22 Wochen lang mit Amiodaron, das in einem Verhältnis von 400 mg Amiodaron zu 500 g Normalfutter, diesem beigemischt war, gefüttert. Aus dem Futterverbrauch und dem alle drei Tage registrierten Gewicht konnte die durch die Tiere über die Nahrung aufgenommene Arzneimittelkonzentration berechnet werden. Die durchschnittlich aufgenommene Arzneimittel-Tagesdosis betrug 176,15 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Zu Beginn der Versuchsreihe, sowie nach 4, 8 und 22 Wochen wurden die Elektroretinogramme abgeleitet. Nach den Messungen erfolgten jeweils die Entnahmen der Präparate für die Histologie. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 Mäusen gleichen Alters und Geschlecht.

Das Meßsystem bestand aus einem Ganzfeldstimulationsgerät, einem ERG-Verstärker, einer Vorrichtung zur sicheren Applikation der Elektroden auf der Hornhaut und einer Zustelleinrichtung zur Positionierung der Versuchstiere im Ganzfeldstimulator. Vervollständigt wurde das System durch einen Computer mit Kontrollbildschirm und der passenden Software.

Die Lichtstärke von 3000 mcd ist für die ERG-Auswertung im Sinne der Vergleichbarkeit gewählt worden, denn sie entspricht dem Standardblitz am menschlichen Auge.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde das Statistikprogramm SPSS 10.0 für Windows angewandt.

Es lassen sich im Mittel über die Zeit keine signifikanten Änderungen der Amplituden a und b sowie der Gipfelzeiten a und b in den gemessenen Elektroretinogrammen weder nach 4, noch nach 8 oder 22 Wochen zwischen Amiodaron und Kontrollen nachweisen. Auf der Grundlage der statistischen Auswertung zeigen sich auch keine richtungsweisenden Tendenzen bezüglich einer eventuellen Frühwirkung des Amiodarons innerhalb der ersten 4 bzw. 8 Wochen der Versuchsreihe. Ebenso manifestiert sich auch keine Spätwirkung nach 22 Wochen.

In den histologischen Präparaten sind, außer einer leichten Vakuolisierung in den Ganglienzellen sowie in den Müllerschen Stützzellen und im Pigmentepithel, die keine Folge der Amiodaron-Therapie sind, lichtmikroskopisch keine lipidotischen Einlagerungen sichtbar.

ERG-Untersuchungen an Ratten, die mit Chloroquin und Chlorphentermin, beides Substanzen mit Amiodaron-ähnlicher Wirkung, behandelt wurden, zeigen deutliche Veränderungen der Amplituden und Gipfelzeiten (Bredehorn et al. 1994, Duncker und Bredehorn 1994, Duncker et al. 1995), während bei den Untersuchungen an Mäusen Amiodaron keine pathologischen ERG-Veränderungen induziert.

ERG-Veränderungen beim Menschen nach chronischer Amiodaron-Einnahme sind mit Vorbehalt zu betrachten. Die Patientengruppe, die Amiodaron z.B. wegen Herzrhythmusstörungen über einen längeren Zeitraum einnimmt, ist multimorbide und hat mehrere Grunderkrankungen, die möglicherweise pathologische ERGs zur Folge haben können.

Im Mittelpunkt der histologischen Beurteilung steht in dieser Versuchsreihe die Netzhaut der Mäuse. Bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Präparate lassen sich in keinem Netzhautabschnitt pathologische Einlagerungen nachweisen.

Im Bereich der Retina sind sowohl bei Ratten als auch beim Menschen lysosomale Einschlüsse vor allem im Pigmentepithel und in den Ganglienzellen, selten auch in den Müllerschen Stützzellen nachgewiesen worden (Mäntyjärvi et al. 1998, Gosh und

McCulloch 1984, Bockhardt et al. 1978b, Lüllmann-Rauch, 1976). Das Muster der Lipidospeicherung war in beiden Fällen ähnlich.

Weitere histologische Veränderungen nach Langzeittherapie mit Amiodaron sind vermehrt im Bereich der Hornhaut (Kaplan und Cappaert 1984), aber auch in den Konjunktiven und der Linse (D'Amico et al. 1981) aufgetreten. Optikus-Neuropathien (Gittinger und Asdourian 1987), ein akutes Papillenödem (Kristin und Ulbig 2001) und eine feuchte Makulopathie (Thystrup und Fledelius 1994) sind ebenfalls als Folgen chronischer Amiodaron-Einnahmen beschrieben worden.

Die geringen elektretinographischen und histologischen Veränderungen könnten durch eine Speziesabhängigkeit der Lipidose-induzierenden Wirkung von Amiodaron erklärt werden.

Abschließend läßt sich sagen, daß die geringen pathologischen ERG-Veränderungen mit der in der Lichtmikroskopie nicht nachweisbaren Lipidose in der Aussage korrelieren.