Aus der Augenklinik und Poliklinik

der Ludwig Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Kampik

Stellenwert von Elektrookulogramm und Arden-Farbtest zur Früherkennung der Chloroquin-Toxizität

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Kambiz Samari-Kermani

aus

Teheran - Iran

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Prof. Dr. med Thomas Berninger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Elsenhans

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:
Dr. Aljoscha Steffen Neubauer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2003

Inhaltsverzeichnis

1. Problemstellung 3

2. Grundlagen.....4

2.1 Chloroquin und Hydroxychloroquin 4

2.1.1 Definition der Retinopathie.....5

2.1.2 Korneale Ablagerungen (Cornea verticillata) 6

2.2 Elektrophysiologische Untersuchungsverfahren.....7

2.3. Das Elektrookulogramm (EOG).....9

2.3.1 Grundlagen.....9

2.3.2 Anwendung bei Netzhauterkrankungen.....13

3. Methodik.....15

3.1 Klinische Anwendung des EOG.....15

3.2 Farbsinnuntersuchung.....17

(nach Berninger et al., 1999) 17

3.2.1 Der Arden-Computergraphik-Farbtest.....18

3.2.2 Untersuchungsablauf.....19

3.2.3 Der zentrale Farb-Kontrastwert.....19

3.3 Versuchspersonen.....20

3.4 Statistische Auswertung 21

4. Ergebnisse.....23

4.1 Eignung des EOG zur Früherkennung.....23

4.2 Eignung des Arden-Farbtests zur Früherkennung 25

4.3 Alterseffekt 27

4.4 Receiver Operating Charakteristik (ROC) Analyse.....28

4.5 Fallbeispiel einer sich entwickelnden Makulopathie 31

5. Diskussion 34

5.1 Stellenwert des EOG 34

5.2 Stellenwert des Farbtests 34

5.3 Screening-Empfehlungen 35

5.4 Ausblick 38

6. Zusammenfassung 40

7. Abbildungsverzeichnis 41

8. Tabellenverzeichnis 42

9. Literaturverzeichnis 43

Danksagung 53

Tabellarischer Lebenslauf 54

1. Problemstellung

Chloroquin und Hydroxychloroquin finden seit langem in der Medizin als Antimalaria-Medikamente Anwendung. Mit Erweiterung ihres Einsatzspektrums für die Langzeitbehandlung rheumatischer Erkrankung hat auch die Früherkennung ihrer augentoxischen Wirkung deutlich an Bedeutung gewonnen.

Zwar ist heute viel über die toxische Chloroquin-Retinopathie und Einlagerungen in die Hornhaut als sogenannte Cornea verticillata bekannt, dennoch konnte noch keine optimale Screeningstrategie etabliert werden. Ziel dieser Studie war es deshalb, zwei mögliche Tests, nämlich das Elektrookulogramm (EOG) und einen empfindlichen Computer-Farbtest auf ihre Eignung zur Früherkennung einer Retinopathie zu untersuchen.

Das Elektrookulogramm wurde bereits Anfang der 1960er Jahre für diesen Zweck eingeführt. Nach anfänglicher breiter Akzeptanz erwies sich die Bestimmung eines Grenzwertes zunehmend als problematisch. Das EOG zeigte nämlich stärkere inter- und intraindividuelle Schwankungen als erwartet. Später wurde bekannt, dass eine EOG-Reduktion nicht nur durch das Medikament, sondern auch durch die rheumatische Erkrankung selbst bedingt sein kann. In dieser Arbeit werden deshalb verschiedene absolute und relative Grenzwerte untersucht.

Es sind Störungen des Farbensehens in Verbindung mit der retinalen Toxizität der Antimalariamittel bekannt (Cambioggi, 1957). Es ist auch bekannt, dass die ersten Fehler in der Blau-Gelb- (i.e. Tritan-) Achse und bei weiterem Fortschreiten der Toxizität in der Rot-Grün- (Protan-) Achse auftreten (Jaeger, 1977; Grutzner, 1969). Der in dieser Studie eingesetzte computerisierte Farbtest nach Arden erlaubt neben vielen anderen Möglichkeiten eine schnelle und einfache, quantitative Bestimmung des Farbensinns auf der Protan- und Tritan-Achse. Ein wichtiger Vorteil dieser quantitativen, computerisierten Methode ist, dass auch bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Farbsinndefekten ein Verlauf beobachtet werden kann. Zudem spielen Trübungen der optischen Medien nur eine untergeordnete Rolle.

Der computerisierte Farbsinn-Test nach Arden sowie das Elektrookulogramm werden in der vorliegenden Studie auf ihre Eignung geprüft, augentoxische Nebenwirkung der Antimalariamittel bzw. Antirheumatika bei Langzeiteinnahme frühzeitig zu erkennen. Untersucht wurde dazu retrospektiv eine große Serie von 93 Patienten, die zwischen 1983 und 2000 auf Grund der langjährigen Einnahme von Chloroquin oder Hydroxychloroquin an der Augenklinik und Poliklinik der Universität untersucht wurden.

2. Grundlagen

2.1 Chloroquin und Hydroxychloroquin

Die Wirkung von Chloroquin und Hydroxychloroquin zur Prophylaxe und Behandlung der Malaria ist etwa seit dem zweiten Weltkrieg bekannt. Seitdem diese Präparate auch bei der Behandlung verschiedener rheumatischer Erkrankungen wie chronischer Polyarthritis oder systemischem Lupus erythematodes eingesetzt werden, sind auch ihre Nebenwirkungen unter Langzeittherapie bei entsprechend hohen Gesamtdosen von zunehmendem Interesse.

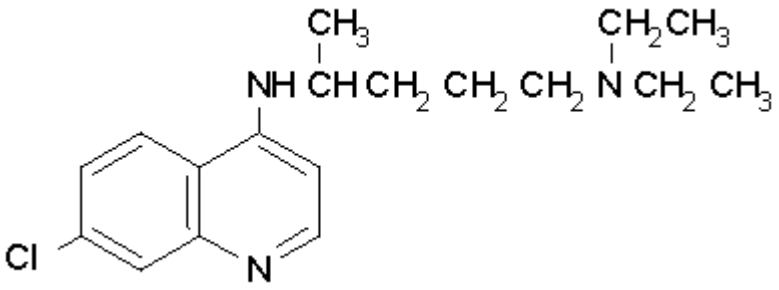

Abbildung 1: Chemische Struktur von Chloroquin

Die Augentoxizität der Antimalaria-Medikamente besteht in Ablagerungen in der Hornhaut sowie einer Retinopathie. Nach neueren Veröffentlichungen reichern sich diese Präparate nicht im Fettgewebe des Körpers sowie nicht im Gehirn und Knochen an (Mackenzie, 1983a und 1983b). Deshalb ist nur das ideale Körpergewicht für die Dosierung maßgebend, das aus der Körpergröße errechnet wird: Körpergröße[cm] –100 –10% (Mann) oder –15 bis 20% (Frau).

Cambioggi (1957) und Hobbs et al. (1959) beschrieben die Augentoxizität dieser Antimalariamittel erstmals. Im Jahr 1983 schätzte Bernstein in einem Review die Häufigkeit einer Retinopathie unter ophthalmologisch nicht kontrollierte Patienten für Chloroquin mit 10% und für Hydroxychloroquin mit 3-4%.

Gegen die Annahme früherer Studien, dass eine Bindung des Chloroquins an Melanin die retinale Toxizität hervorrufe (Potts, 1964;

Gonasun und Potts, 1974) ist heute anerkannt, dass Melanin keinen Einfluss auf die Augentoxizität besitzt (Leblanc et al., 1998). Tierexperimente zeigten gleiche Reproduzierbarkeit der Retinopathie bei Albinos wie normal pigmentierten Ratten, Kaninchen und Katzen (Francois und Maudgal, 1964; Gregory et al., 1970; Legros und Rosner, 1971; Kuhn et al., 1981; Ivanina et al., 1983). Membranöse zytoplasmatische Körperchen wurden vor allem in Nervenzellen beim Menschen (Ramsey und Fine 1972), Ratten (Hodgkinson und Kolb 1970) und Affen (Rosenthal et al., 1978) nachgewiesen. Nur bei weit fortgeschrittener Retinopathie zeigte das retinale Pigmentepithel (RPE) Veränderungen. Als zugrunde liegender Mechanismus wird angenommen, dass es zu einer Lipidkomplex-Akkumulation komplexenthaltenden Lysosome kommt, wobei Ganglienzellen, Mueller'sche Stützzellen und bipolare Zellen als erste betroffen sind.

Es scheint, dass Veränderungen im RPE nur in späteren Stadien oder als ein sekundärer Effekt auftreten (Leblanc et al., 1998). Soweit bekannt, bildet Chloroquin Komplexe mit Gangliosiden, die einen weiteren Abbau verhindern (Lüllmann-Rauch, 1991). Es kommt letztlich zu einer Anhäufung der Lipidkomplexe in der Neuroretina (Meier-Ruge und Cerletti, 1966; Tanenbaum und Tuffanelli, 1980). Schließlich kann dies irreversible Schäden der Zapfen und Stäbchen sogar nach Absetzen des Präparates hervorrufen (Duncker und Bredehorn, 1996; Duncker et al., 1995). Hier mag auch die Wechselwirkung zwischen Chloroquin und DNA eine Rolle spielen (Gonasun und Potts, 1974; Meier-Ruge und Cerletti, 1966; Tanenbaum und Tuffanelli, 1980).

2.1.1 Definition der Retinopathie

Die Definition der durch die Chloroquingruppe bedingten Retinopathie ist noch umstritten. Nozik et al., (1964) und Niemeyer und Fruh (1989) beschrieben subtile Retinaveränderungen wie Pigmentstippungen oder granuliertes Erscheinen der Makula als Anfangssymptome für eine Retinopathie, wobei die Patienten sonst klinisch unauffällig sind und ein normales Gesichtsfeld aufweisen. Vu et al. (1999), Nozik et al. (1964) sowie Carr et al. (1966) stellten fest, dass dem eine Reduzierung des Farbensehens vorausgeht. Solche Makulaveränderungen und vorübergehende Defekte im Gesichtsfeld sowie im Farbtest können Symptome einer "Präretinopathie" sein, sind aber schwierig von anderen Ursachen wie zum Beispiel altersbedingten Veränderungen abzugrenzen. Hingegen bestehen bei einer ausgeprägten Retinopathie bilaterale, reproduzierbare Defekte im Gesichtsfeld (Easterbrook, 1988). In noch fortgeschritteneren Fällen kommt es auch zu einer Beeinträchtigung

des Sehvermögens und der typischen "Bull's Eye" Makulopathie (Fielder et al., 1998).

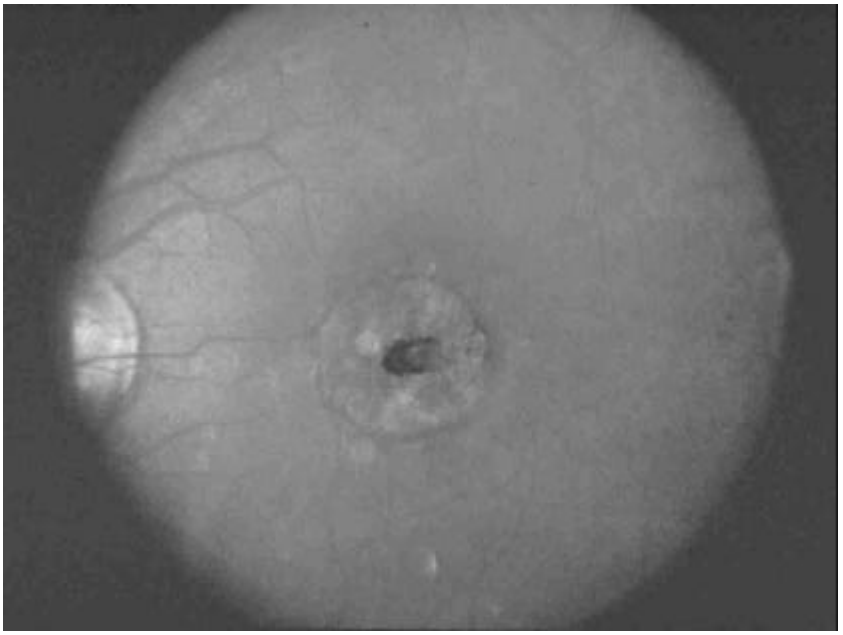

Abbildung 2: Typisches Beispiel einer ausgeprägten Bull's Eye Makulopathie

In dieser Studie wurden deshalb zwei Formen der Retinopathie unterschieden. Eine "milde" Form der Retinopathie wurde definiert als Pigmentstippung der Makula, die über das altersentsprechende Maß hinausgeht. Es durften dabei aber keine reproduzierbaren Defekte im Amsler-Netz und in der statischen Gesichtsfeld-Testung (Humphrey Automat) bestehen. Eine zweite Gruppe von Patienten mit "fortgeschrittener" Makulopathie wurde wie bei Easterbrook (1988) definiert. Diese zeigten fortgeschrittene Makulaveränderungen im Sinne der typischen "Bull's Eye" Makulopathie und reproduzierbare bilaterale Gesichtsfeld-Defekte.

2.1.2 Korneale Ablagerungen (Cornea verticillata)

Bereits im Jahr 1947 beschrieb Mann epitheliale Hornhautveränderungen bei Arbeitern in einer Atebrinfabrik (erstes synthetisches Antimalariamittel). Die Ablagerungen der Medikamente der Chloroquingruppe in der Hornhaut treten im kornealen Epithel und im oberflächlichen Stroma auf und können nach Absetzen des Medikamentes verschwinden (Brinkley et al., 1979; Mavrikakis et al., 1996). Experimente mit Albinoaffen zeigten einen dosisabhängigen Defekt mit peripherer Lokalisation (Francois

und Maudgal 1965). Slowik et al. (1997) bestätigte diese dosisabhängigen Hornhautveränderungen im Epithel und vorderem Stroma durch konfokale Mikroskopie am Menschen. Solche Ablagerungen entwickeln sich langfristig bei 95% der mit Chloroquin und bei etwa 10% der mit Hydroxychloroquin behandelten Patienten (Easterbrook, 1990). Obwohl eine Korrelation mit einer Überdosierung insbesondere bei Hydroxychloroquin diskutiert wurde (Easterbrook, 1990) fehlen in den meisten Berichten sogar die Hornhautbefunde völlig (z.B. Brinkley et al., 1979; Mavrikakis et al., 1996; Tobin et al., 1982; Mills et al., 1981). Die Ergebnisse dieser Arbeit und der neueren Literatur (Easterbrook, 1999; Easterbrook, 1990; Easterbrook, 1998) hingegen unterstützten die Bedeutung einer sorgfältigen Untersuchung der Kornea auf das Vorliegen von Einlagerungen als Hinweis auf eine Retinopathie.

2.2 Elektrophysiologische Untersuchungsverfahren

Vielfältige elektrophysiologische Untersuchungsmethoden erlauben es, die Sehbahn von der Netzhaut bis zum visuellen Kortex darzustellen und objektiv zu beurteilen. Sie können relativ schnell und nicht invasiv durchgeführt werden. Die historisch entstandenen oft vom Wortsinn her unausreichend genauen Kürzeln (ERG, EOG, mERG, PERG, VEP; mVEP) sind in einem Überblick in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt.

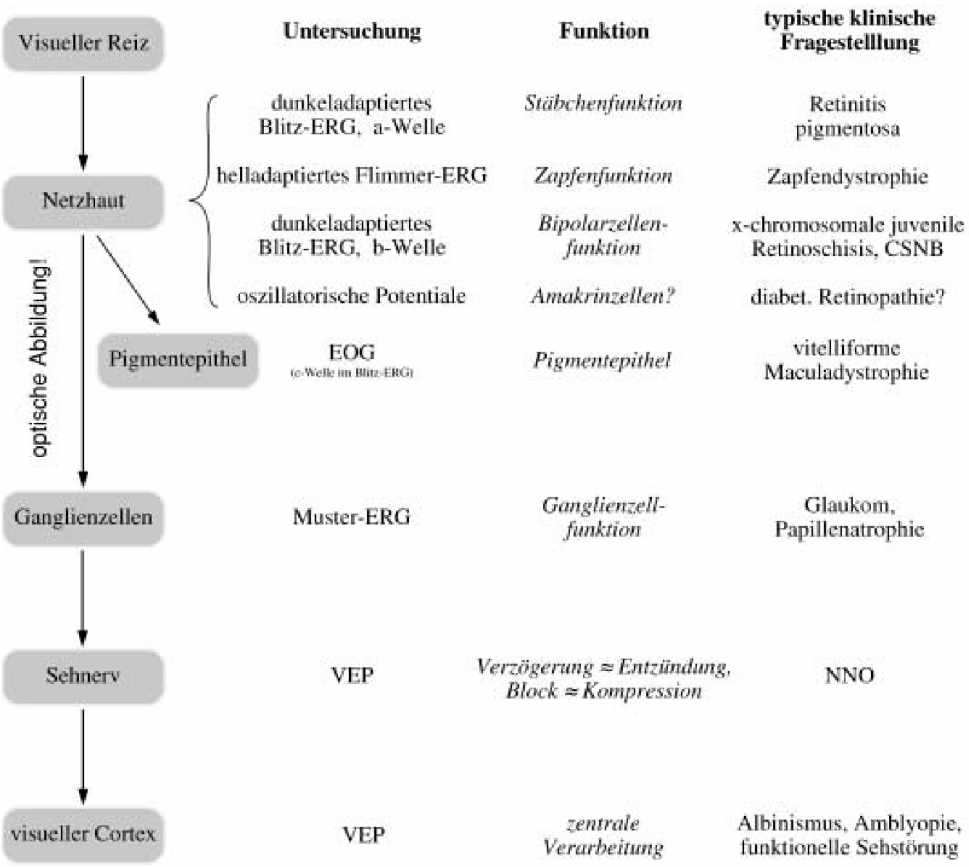

Abbildung 3: Überblick elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren (aus Bach, 2000)

Mit Hilfe von Elektroretinographie (ERG) können Aussagen über den Funktionszustand des Stäbchen- und Zapfensystems, daran beteiligter Neurone (Bipolar-, Amakrinzellen) sowie der inneren und äußeren Netzhautschichten gemacht werden. Elektrookulographie (EOG) kann die funktionelle Integrität des Pigmentepithel- und Photorezeptorenkomplex beurteilen. Die Summenantworten der Ganglienzellschicht werden mit Hilfe von Musterelektroretinographie (pERG) wiedergegeben. Die Aufzeichnung der visuell evozierten Potenziale (VEP) kann den Funktionszustand der retinokorticalen Transmission der Sehbahn und des visuellen Kortex darstellen. Mit Hilfe der multifokalen Elektroretinographie (mERG) kann eine topographische Darstellung der retinalen Antwortdichte aus äußeren oder inneren Netzhautschichten erhalten werden. Bei der Vestibularisprüfung erfasst die Elektronystagmograghie (ENG) die Frequenz und Amplitude des Nystagmus. Die folgende Tabelle 1 gibt nochmals einen Überblick.

Übersicht über die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden in der Ophthalmologie

Untersuchung	Generator	Optische Abbildung	Typische Erkrankung (Beispiel)	Hauptsächlich veränderter Parameter
Blitz-ERG	Stäbchen, Bipolarzellen	Unwichtig	Retinitis pigmentosa CSNB	a- und b-Welle ⇓ b-Welle ⇓
Flimmer-ERG	Zapfen, Bipolarzellen	Unwichtig	Zapfendystrophie Stäbchenmonochromasie	Amplitude ⇓ Amplitude ⇓
Oszillatorische Potenziale	Amakrinzellen?, Horizontalzellen?	Unwichtig	Proliferative diabetische Retinopathie (?)	Amplituden ⇓
Multifokales ERG (mERG)	Zapfen, Bipolarzellen	Wichtig	Makuladystrophien	Amplituden ⇓
EOG	Pigmentepithel	Fast unwichtig	Morbus Best	Basiswert und Amplitude der Hellschwingung ⇓
PERG	Ganglienzellen	Sehr wichtig	Glaukom	Amplitude ⇓, evtl. spezifisch für die Karogröße
VEP	Sehbahn bis zum primären visuellen Kortex	Wichtig	Neuritis nervi optici Tumorkompression Amblyopie Simulation/Aggravation Sehschärfe	Latenz ⇑ bei jeder Karogröße Amplitude ⇓ Amplitude ⇓, Latenz ⇑ bei kleinen Karos Mitarbeit? Amplitude abhängig von Karogröße

Tabelle 1: Überblick elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden (aus Bach, 2000)

2.3. Das Elektrookulogramm (EOG)

2.3.1 Grundlagen

Die Photorezeptoren werden von dem die Außensegmente weitgehend einhüllenden Pigmentepithel ernährt, das seinerseits von Ionenpumpen über die Bruch-Membran hinweg versorgt wird. Es entsteht dadurch über dem relativ hohen elektrischen Widerstand der Bruch-Membran ein elektrisches Potenzial, das etwa 6 mV von der Kornea (positiv) zum hinteren Pol beträgt. Dieses sogenannte Bestandpotenzial ändert seine Höhe mit Stoffwechselanforderungen der Photorezeptoren und erreicht seinen ersten Gipfel etwa 7min nach einer Änderung der Beleuchtungsbedingungen.

Abbildung 4: Elektrodensitz beim EOG

Zur Messung des Elektrookulogramms werden dicht neben die Augen an den Lidwinkeln Hautelektroden geklebt (Abb. 4). Beim Hin- und Herschauen zwischen zwei Fixationspunkten (Abb. 5) entsteht aus dem Bestandpotenzial an den Elektroden eine wechselnde Potenzialdifferenz, das EOG. Zur Messung seiner Modulation durch Rezeptoraktivität wird eine der beiden folgenden Lichtabfolgen durchlaufen:

1. Präadaptation an die Raumhelligkeit für 15 min, gefolgt von 15 min Dunkelphase mit sofortiger vollständiger Dunkelheit (Dunkeltal, Darktrough), dann 15 min Hellphase, oder

2. Präadaptation an die Raumhelligkeit; 15 min Dunkelphase mit langsamem Absinken der Helligkeit dann 30 min Hellphase.

Wichtig ist bei beiden Protokollen der plötzliche Hellsprung bei dunkeladaptierter Netzhaut. Während der Dunkel- und Hellphase werden in regelmäßigen Abständen Sakkaden über einen festen, durch Leuchtdioden vorgegebenen Blickwinkel ausgeführt und die Amplitude des EOGs gemessen. Diese Amplitude steigt normalerweise 6-8 min nach dem Hellwerden auf ein Maximum (Hellgipfel, Lightpeak) an, um dann wieder abzufallen. Die Amplitude des Hellgipfels im Verhältnis zum vorhergehenden Dunkeltal (Arden-Quotient) wird wegen der hohen interindividuellen Variabilität der absoluten Werte des Bestandpotenzials als Prozentwert relativ zum Dunkeltal angegeben. Unter der Voraussetzung einer normalen Rezeptorfunktion ist der Arden-Quotient ein Maß für die Funktion des Pigmentepithels. Falls de Photorezeptoren geschädigt sind (z. B.

durch Retinitis pigmentosa), ist auch der Hellgipfel im EOG reduziert, ohne dass eine isolierte Beurteilung der Pigmentepithelfunktion möglich ist.

Abbildung 5: Halbkugel mit Fixier-Leuchtdioden für das EOG

Der Hellanstieg im EOG ist reduziert oder fehlend bei zahlreichen Erkrankungen des Photorezeptor-Pigmentepithel-Komlexes. Wegen der engen Wechselwirkungen zwischen diesen Zellen sind reine Pigmentepithelerkrankungen ohne Rezeptorfunktionsstörung selten. Eine wesentliche Bedeutung hat das EOG in der Diagnostik des Morbus Best, insbesondere bei der Entdeckung morphologisch unauffälliger Genträger: das EOG zeigt bei nahezu allen Genträgern einen reduzierten Hellanstieg.

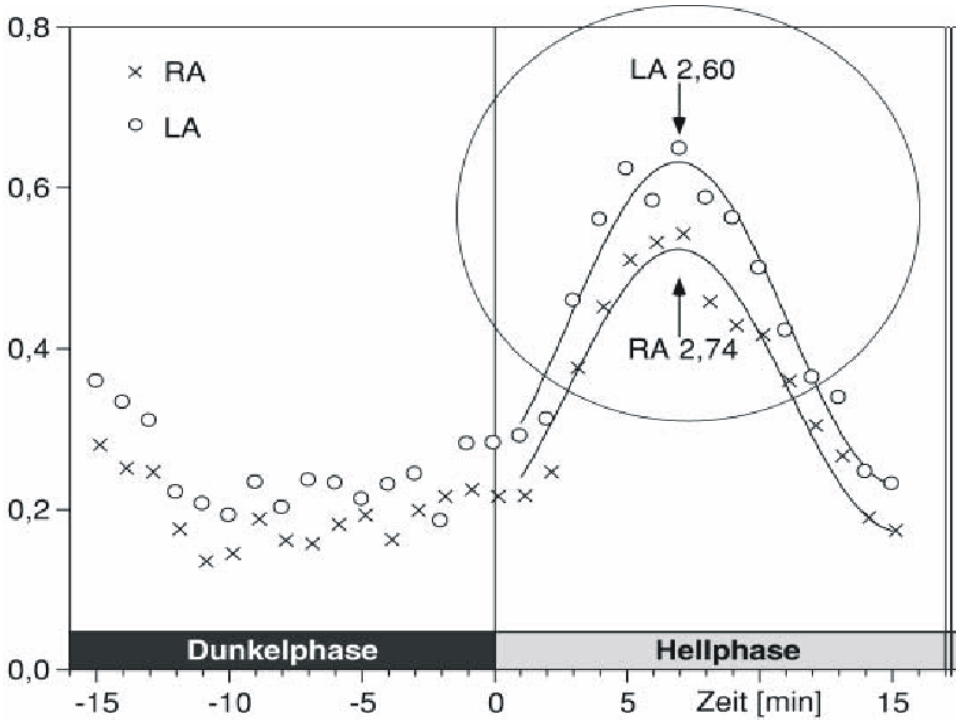

Abbildung 6: Normales EOG (aus Bach, 2000)

Die Einflussfaktoren auf EOG sind vielfältig (nach Bach, 2000):

- Mangelnde Hell- und Dunkeladaptation
- Vergessene Pupillenerweiterung (Mydriasis)
  (falls Normpopulation in Mydriasis gemessen)
- Ungenügender Elektrodenkontakt zur Haut
- Mangelnde Mitarbeit beim Ausführen der Sakkaden
- Patient verfolgt die Blickziele mit Kopfbewegungen
- Bestehendes Augenzittern beim Patienten (Nystagmus)
- Unzureichende Fixationsfähigkeit
- Eine Hypoxie oder Azidose des Gewebes führt zu einem verlangsamten und verminderten Anstieg der „slow oscillations“

2.3.2 Anwendung bei Netzhauterkrankungen

Morbus Best (vitelliforme Makuladegeneration)

Nach Collins und Augustin (1997) ist der Morbus Best eine autosomal-dominant vererbte Makuladystrophie mit variabler Penetranz und Expressivität, die typischerweise im zweiten Lebensjahrzehnt symptomatisch wird. Die Patienten sind häufig hyperop. Bei vielen ist das Gesichtsfeld normal, bei manchen zeigt sich ein Zentralskotom. Sehschärfen von 1,0 bis 0,05 sind möglich. Fundusveränderungen können bi-/unilateral, einzeln/multipel, makulär oder exzentrisch auftreten.

Bei dieser zweithäufigsten Makuladystrophie werden 5 Stadien unterschieden: prävitelliformes, vitelliformes, Pseudohypopyonstadium, vitelliruptives und Narbenstadium. Histopathologisch zeigt sich die abnorme Ansammlung von Lipofuszin im retinalen Pigmentepithel des gesamten Netzhautbereiches. Die Pigmentepithelzellen atrophieren. Bei den sogenannten pseudovitelliformen Makulaveränderungen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die im späteren Lebensalter beginnen, nicht familiär gehäuft auftreten und im EOG einen Normalbefund zeigen.

Der fehlende Lichtanstieg verändert sich bis in die Spätstadien nicht und ist bei allen betroffenen Familiengliedern abnorm. Auch bei nur einseitigen Veränderungen ist das EOG beidseits pathologisch. Zur Sensitivität: Das pathologische EOG kann unter Umständen der einzige Hinweis auf einen Genträger mit normalem Fundusbild sein. Zur Spezifität: Ein pathologisches EOG findet man manchmal auch bei Morbus Stargardt mit Fundus flavimaculatus, dominant vererbten Drusen und Musterdystrophien.

Chloroquin und Hydroxychloroquin

Das Elektrookulogramm zeigte zunächst sehr vielversprechende Resultate (Kolb, 1965; Henkind et al., 1964) bei der Erkennung von Chloroquin-Retinopathien. Das Elektrookulogramm untersucht ja das Zusammenspiel zwischen retinalem Pigmentepithel und den Stäbchen des menschlichen Auges (Arden und Kolb, 1966). Da man ursprünglich eine Bindung von Chloroquin an das Melanin des RPE annahm, wurde das EOG hier als diagnostisches Mittel häufig eingesetzt (Kolb, 1965; Arden und Kolb, 1966). Die Daten zur Früherkennung mittels EOG zeigten jedoch bald eine hohe interindividuelle Variation. Dies machte eine Grunduntersuchung

notwendig und bald wurde klar, dass ein absoluter Arden-Quotient von 180% nicht als eine zuverlässige diagnostische Grenze dienen kann (Percival, 1967; Graniewski-Wijnands et al., 1979). Van Lith et al. (1976) und Van Lith (1977) schlug auf Grund der etwa 10% betragenden intraindividuellen Varianz eine Grenze von 20% Reduktion des Arden-Quotienten vor. Pinckers und Broekhuyse (1983), Gouras und Gunkel (1963), Reijmer et al. (1980) sowie Bishara und Matamoros (1989) beschrieben, dass die Ursache einer AQ-Reduktion häufig auch in der Erkrankung selbst und nicht in der Einnahme von Chloroquin zu suchen ist. Das macht die Verwendung des EOG zur Früherkennung retinaler Toxizität vom theoretischen Ansatz her problematisch.

3. Methodik

3.1 Klinische Anwendung des EOG

Normen

Das nach ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision; Marmor und Zrenner, 1993) genormte EOG ermöglicht reproduzierbare Ergebnisse sowie einen zuverlässigen Vergleich.

Stimulationsquelle

Eine Ganzfeld-Kugel (siehe Abbildung 5) sorgt für die gleichmäßige Ausleuchtung der Retina. Die Lichtintensität kann stufenlos eingestellt werden. Eine Kinnstütze vor der Kugel soll die stabile Kopfposition des Patienten garantieren. In der Kugel befinden sich zwei rote Leuchtdioden, die jeweils 30 Grad seitlich des Fixationszentrums auf dem Äquator der Kugel als Fixationshilfe dienen. Bereits sehgeschädigte Patienten unterstützt ein zusätzlicher akustischer Reiz (hoher Ton).

Verstärker

Das Bestandpotenzial wird mittels Wechselstromverstärker verstärkt. Er wird zur Vermeidung eines Shifts oder von Instabilitäten empfohlen, obwohl Gleichstromverstärker die rechteckigen Spannungen wiedergeben. Die Filtergrenzfrequenzen sollten 0,1 Hz oder weniger und die obere Grenze 20 Hz betragen.

Die Elektroden

Bei der sogenannten indirekten Methode wird erst die Haut mit einer alkoholischen Lösung gereinigt. Nach Auftragen eines herkömmlichen Gels werden die Hautelektroden aus Silber möglichst nah an den beiden Kanthi, lateral und medial von rechtem und linkem Auge, sowie eine Erdungselektrode z. B. an der Stirn angebracht (siehe Abbildung 4). Der elektrische Widerstand (Impedanz) muss damit so gering wie möglich sein, jedenfalls im Frequenzbereich

zwischen 30 und 200Hz unter 5k? . Der Widerstand wird automatisch gemessen und bei Abweichung gemeldet.

Pupille und Stimulusleuchtdichte

Die Untersuchung wird in Mydriasis nach Applikation von 5%igem Tropicamid durchgeführt. Dies verlängert zwar die Gesamtuntersuchungszeit, hat aber die Vorteile der besseren Kontrolle und Reproduzierbarkeit der Beleuchtung der Retina. Eine Stimulusleuchtdichte von 50 – 100 cd/m² wird empfohlen

Gerät

Das Gerät Jaeger- Toennies Multiliner 3.1 System (Hoechberg, Germany) besteht aus einer Ganzfeld-Kugel, einem Personal Computer unter MS-Windows und den kutanen Silber-Elektroden.

Messung

Der Patient wird aufgefordert mit genauen alternierenden Blickbewegungen der jeweils leuchtenden Diode zu folgen. Die resultierenden gleichmäßigen Sakkaden bewirken einen Stromfluss in der Orbita, der proportional zur Höhe des Bestandpotenzials ist. Die Messungen sind parallel darstellbar, so dass mögliche Störfaktoren sofort erkannt werden.

Sakkaden

Nach Empfehlung der ISCEV wird die Blickrichtung nach links bzw. rechts alle 1s (Periodendauer 2s) geändert. Dabei sollten in jeder Minute mindestens 10 Sakkaden erfolgen.

Durchführung

Präadaptation

Vor der Dunkelphase hält sich der Patient mindestens 15 min. unter normaler Raumbeleuchtung auf. Beim Geradeausblick liegt die Beleuchtungsstärke zwischen 35-70 Lux. Die EOG-Messung sollte frühestens 60 min nach einer Ophthalmoskopie, Exposition von

hellem Sonnenlicht oder einer Fluoreszeinangiographie durchgeführt werden.

Ablauf von Dunkel- und Hellphase

Der Präadaptation folgt 15 min Dunkelphase. Nach dem Einschalten des Stimulationslichts kommt es normalerweise zu einem Anstieg des Bestandpotenzials mit einem Maximum nach 7-14 min. Die Aufzeichnung im Hellen sollte solange aufrechterhalten werden, bis das Bestandpotenzial den Hellgipfel (light peak) passiert hat. Bei unklaren Werten sollte mindestens 20 min gemessen werden.

Arden-Quotient

Der Arden-Quotient ergibt sich als Quotient aus dem maximalen Wert der Hellphase und dem niedrigsten Wert der Dunkelphase (Marmor und Zrenner, 1993).

3.2 Farbsinnuntersuchung

(nach Berninger et al., 1999)

Neben dem EOG wurde bei jedem Patienten ein computerisierter Farbensinntest nach Arden (Arden, 1988) durchgeführt.

Aus neurologischer Sicht stellt das Farbensehen die größte Leistung unseres visuellen Systems dar. Der Farbsinn ist durch die Eigenschaften Farbton, Sättigung und Helligkeit der Lichtstrahlen definiert (Camphausen, 1993). Der Farbton ergibt sich aus der Wellenlänge des Lichtreizes. Etwa 200 Farbtöne sind innerhalb des sichtbaren Bereiches zwischen 380nm (violett) und 760nm (rot) erkennbar. Die Sättigung gibt den Grad der Buntheit an (Hunderte von Sättigungsstufen sind differenzierbar) und die Anzahl der absorbierten Lichtquanten bestimmen die Helligkeit. Es können etwa 20 unterschiedliche Graustufen differenziert werden. Insgesamt kann das visuelle System etwa sieben Millionen Farbvalenzen durch diese drei Eigenschaften simultan unterscheiden.

Ein normales Farbunterscheidungsvermögen ist nur bei intaktem Zapfenapparat der Netzhaut möglich. Die Zapfen enthalten drei verschiedene farbspezifische Pigmente, die je nach Wellenlänge des einfallenden Lichtes unterschiedlich gereizt werden und zu einer entsprechenden Farbempfindung führen.

Nach der trichromatischen Theorie von Young (1802), Helmholtz (1852) und Maxwell (1860) können durch das Zusammenspiel drei verschiedener, unabhängig wirkender Rezeptortypen alle Farbtöne des Spektrums wahrgenommen werden. Erste Beweise lieferten Brown und Wald (1963) sowie Marks et al. (1964). Die zweite heute ebenso noch gültige Gegenfarbtheorie postulierte Hering 1925 in seiner paarige Beziehungen zwischen Blau-Gelb, Rot-Grün, Schwarz-Weiß. Im Jahr 1961 gelang De Valois und Jones der Nachweis antagonistischer Neuronensysteme bei Rhesusaffen für Rot-Grün. Die Systemtheorie von Hassenstein (1968) stellt eine Synthese der trichromatischen und Gegenfarbtheorie dar.

Erworbene Farbsinnstörungen sind ein häufiges Begleit-, und oft sogar Frühsymptom von Augenerkrankungen und Medikamentenintoxikationen. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten diese Störungen zu quantifizieren, wie beispielsweise den Farnsworth-Munsell 100 Hue Test (1943) oder das Farbdreieck nach DIN 5033. Mit den meisten Methoden lässt sich nur das zentrale, nicht das periphere Farbensehen untersuchen. Außerdem werden die Ergebnisse durch altersbedingte Veränderungen, insbesondere durch Medientrübung wie bei der Katarakt beeinflusst. Arden und Mitarbeiter entwickelten 1988 eine Computergraphikmethode, die eine Farb-Kontrast-Empfindlichkeits-Messung ermöglicht. Es werden dabei isoluminante Muster erzeugt, welche auf die individuelle spektrale Empfindlichkeit der Testperson abgestimmt wird. Durch die Weiterentwicklung dieser Methode wurde es möglich, auch das periphere Farbensehen zu untersuchen (Falcaõ-Reis et al., 1990; Yu et al., 1991).

3.2.1 Der Arden-Computergraphik Farbtest

Das Ableitungssystem besteht aus einer CSL - 206 - Graphikkarte (gesteuert von einem Personalcomputer), welche ein Bild auf einem Farbmonitor entsprechend einer rechteckigen Matrix von 980 x 760 Bildpunkten (Pixel) generiert. Jeder Pixel hat eine 8-Bit-Nummer, die einer Zahl in einer Tabelle im Computerspeicher entspricht. Drei 8-Bit-Nummern beschreiben je eine Farbe mit je gleicher Leuchtdichte, eine für Grün, eine für Blau und eine für Rot, die gemischt werden können. Insgesamt 256 Farben wurden aus 16,8 Millionen ausgewählt und sind entsprechend der CIE (XYZ) als Primärfarben beschrieben. Entsprechend dem System von MacAdam (1945)

wurden jeweils jene zwei Farben ausgewählt, die auf einer Farbverwechslungslinie liegen. Im CIE-Dreieck wurden drei verschiedene Achsen ausgewählt, die so weit wie möglich mit der Protan-, Deutan- und Tritan-Achse übereinstimmt. Die entscheidende Gleichheit der Leuchtdichte der Farben auf der gewählten Achse geht auf Kosten der Farbsättigung.

Die Bildaufbaufrequenz des Farbmonitors beträgt 90 Hz und der Monitor besitzt drei Eingangskanäle für jede Farbe. Der Kontrast und die Leuchtdichte jedes einzelnen Kanals können unabhängig justiert werden. Die Kalibrierung jedes einzelnen Kanals erfolgt durch ein spezielles Softwareprogramm.

3.2.2 Untersuchungsablauf

Der Heterochromie-Flimmer-Test ist ein Programm, welches eine individuelle spektrale Empfindlichkeitsfunktion verwendet. Es kalkuliert die Spannung, die notwendig ist, um Farben mit gleicher Helligkeit aber unterschiedlichem Spektrum zu generieren. Mit Hilfe des Heterochromie-Flimmer-Abgleichs lässt sich die Abweichungen der spektralen Empfindlichkeit jedes Patienten und Probanden von der Norm erkennen. Ein 4° großes Quadrat wird in der Bildschirmmitte generiert und entweder vom roten oder grünen, bzw. vom grünen oder blauen Kanal für 40 ms beleuchtet. Das flackernde Feld wird mit den Maus-Tasten so eingestellt, dass es mit Erniedrigung oder Erhöhung des „Grün“-Anteils am wenigsten flimmert. Der Computer errechnet nun für jede einzelne Person dessen isoluminante Farbe, auch wenn bereits leichte Medientrübungen des Auges vorhanden sind oder getönte Gläser getragen werden.

3.2.3 Der zentrale Farb-Kontrastwert

In 1,5m Abstand mit ca. 8° wird der Stimulus, bestehend aus einem der 10 möglichen Buchstaben (A,E,H,M,O,T,U,V,X und Y) für eine Dauer von 200ms in der Bildschirmmitte dargeboten. Nach den bereits ermittelten spektralen Empfindlichkeiten haben die Buchstaben und der uniforme Hintergrund die gleiche Leuchtdichte. Der Farbkontrast zwischen Buchstabe zum Bildschirmhintergrund wird je nach Unterschied mit 0 oder 100 % definiert. Drei Farbachsen können untersucht werden, nämlich rot (Protan), grün (Deutan) und blau (Tritan). Der initiale Farbkontrast dieser Untersuchung ist mit 12% festgelegt und die Wiederholungshäufigkeit achtmal pro Kontraststufe. Wurde der erste Buchstabe mit 12% Kontrast erkannt, so wird als nächstes ein

Buchstabe mit dem Kontrast von 6% dargeboten. Bei Nichterkennung erhöht sich der Kontrast des nächsten Buchstabens auf 9 %, bei Erkennung reduziert sich dieser auf 3%. Mit dieser modifizierten binären Suchstrategie ist in etwa 7-9 Schritten die Schwelle bestimmt. Der Schwellenwert für die Tritanachse und Protanachse liegt nach Berninger et al. (1999) beim verwendeten Test bei 8% und ist nahezu unabhängig vom Alter.

3.3 Versuchspersonen

Retrospektiv wurden alle Patienten, in den Jahren 1983 bis 2000 wegen Langzeiteinnahme von Medikamenten der Chloroquingruppe in der elektrophysiologischen Abteilung untersucht worden waren, ermittelt. Einschlusskriterien waren mindestens eine vollständige Untersuchung bestehend aus klinischer Untersuchung, EOG und Farbtest nach Arden. Patienten mit anderen zu Makulaveränderungen führenden Erkrankungen wie Diabetes, Chorioretinopathia centralis serosa, Retinitis pigmentosa oder altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) wurden ausgeschlossen. Von 98 identifizierten Patienten mussten 5 Patienten wegen einer AMD ausgeschlossen werden. Von diesen 5 Patienten hatten 3 normale EOGs und Farbensehen, einer nur eine Störung des Farbensehens in der Tritanachse und einer sowohl einen Defekt in der Tritanachse als auch ein erniedrigtes EOG mit 160% Arden Koeffizient. Wegen anderen Erkrankungen, die das Farbsehen beeinträchtigen wie Sehnervenentzündung oder Glaukom musste kein Patient ausgeschlossen werden.

Letztlich wurden 93 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 66 (71%) weiblich und 27 männlich. Der Grund für eine Therapie mit Chloroquin und Hydroxychloroquin war bei 37 Patienten (40%) eine rheumatoide Arthritis, bei 36 Patienten (39%) ein systemischer Lupus erythematodes, bei 6 Patienten andere Kollagenosen und bei den verbleibenden 14 Patienten verschiedene andere rheumatische Erkrankungen.

Insgesamt 13 Patienten (14%) erhielten Hydroxychloroquin, während die meisten Chloroquin einnahmen (86%). Eine regelmäßige Untersuchung erfolgte alle 6 Monate. In der Analyse wurden insgesamt 3 Untersuchungen ausgewählt: eine Basis-Untersuchung, die letzte Untersuchung und eine mittlere Untersuchung, die die Zeit in gleiche Intervalle unterteilt. Wenn die Medikamenteneinnahme aus irgendwelchen Gründen unterbrochen werden musste, so war die letzte Untersuchung die, in der entschieden wurde die Medikamenteneinnahme zu beenden.

Insgesamt 61 Patienten wurden mindestens zweimal untersucht, 51 Patienten wurden häufiger untersucht. Das mittlere Alter zu Beginn

der Untersuchung war 50,8 Jahre (Standardabweichung (SD) 17,6 Jahre) die mittlere Kontrollzeit war 2,6 Jahre (SD 2,9 Jahre) Bei jeder Untersuchung wurde neben der klinischen ophthalmologischen Untersuchung ein EOG und Farbsinntestung wie beschrieben durchgeführt.

Insgesamt blieben 51 der 93 Patienten während der gesamten Untersuchung immer normal, eine milde Retinopathie fand sich bei 38 Patienten, 4 Patienten zeigten eine fortgeschrittene Retinopathie. Bei den Patienten ohne Retinopathie betrug die mediane kumulative Dosis beim letzten Besuch 183g Chloroquin (Mittelwert (MW) 297±298g; Extremwerte 4-1095g, Interquartilsbereich 351g) und 222g Hydroxychloroquin (MW 324±228g; Extremwerte 79-680g, Interquartilsbereich 432g). Patienten mit milder Retinopathie unterschieden sich nicht signifikant davon mit einer Gesamtdosis von 196g Chloroquin (MW 280±286g; Extremwerte 8-1227g, Interquartilsbereich 276g) und 137g Hydroxychloroquin (MW 155±153g; Extremwerte 23-396g, Interquartilsbereich 269g). Die Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie hatten insgesamt 250, 365, und 550g (Median 365g, MW 400g; p=0.6) Chloroquin erhalten. Ein Patient hatte insgesamt 1500g Hydroxychloroquin eingenommen. Von diesen Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie war nur ein Patient zuvor in regelmäßiger Überwachung gewesen. Bei 2 der 4 Fälle mit fortgeschrittener Retinopathie waren Informationen über das ideale Körpergewicht verfügbar und die empfohlene Dosis von 3.5mg/Kg/Tag für Chloroquin und 6mg/Kg/Tag für Hydroxychloroquin war deutlich überschritten worden.

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden durch das Computerprogramm SPSS 10.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) gesammelt und ausgewertet. Für alle Tests wurde $p<0,05$ als signifikant angenommen. Soweit nicht anders angegeben wurde für den Vergleich von Mittelwerten –sofern annähernd Normalverteilung vorlag- der T-Test zum Vergleich benutzt. Um mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, wurde zu Beginn der Analyse eine umfassende grafische Analyse anhand Scatterplots und Boxplots aller Variablen durchgeführt. Ebenfalls wurden Receiver Operating Charakteristics (ROC) Kurven durch das Programm SPSS 10.0 errechnet. Für die Auswertung des diagnostischen Wertes wurden Sensitivität und Spezifität manuell berechnet (Sensitivität = Erkrankte mit auffälligem Testergebnis / alle Erkrankte, Spezifität = gesunde

Patienten mit normalem Ergebnis / alle Gesunde). Der positive und negative Vorhersagewert wurden auch unter Annahme einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 10% berechnet (nach Bernstein, 1983).

4. Ergebnisse

4.1 Eignung des EOG zur Früherkennung

Die Ergebnisse von EOG-Tests sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Die höchste Sensitivität von 61% wurde bei Anwendung eines Arden-Quotienten von 180 als Grenze zwischen den normalen und abnormalen EOGs erreicht. Jedoch wird dabei nur eine Spezifität von 54% erreicht. Bei Annahme einer Prävalenz von Retinopathie von 10%, läge der positive Vorhersagewert bei nur 13%, d.h. nur 13% der Patienten mit abnormalem EOG hätten auch tatsächlich eine Retinopathie. Der korrespondierende negative Vorhersagewert ist 93%. Dies bedeutet, Patienten mit normalem EOG haben mit einer Wahrscheinlichkeit von 93% keine Retinopathie. Das muss jedoch mit den angenommenen 90% der Patienten, die sowieso keine Retinopathie entwickeln verglichen werden. Andere Kriterien wie AQ-Grenze von 160% oder eine AQ-Reduktion über 20 - 30% sind auch in Tabelle 2 aufgelistet. Keines von ihnen zeigt jedoch signifikant bessere Eigenschaften für die Früherkennung. Zudem ergeben sich zwischen milden Makulopathien und fortgeschrittenen Retinopathien keine großen Unterschiede in den Erkennungseigenschaften des EOGs.

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität verschiedener EOG Kriterien

EOG Kriterium	**Milde Retinopathie**	**Fortgeschrittene Retinopathie**	**Normal**
AQ<180 „abnormal“	23	2	23
AQ>180 „normal“	15	2	27
Sensitivität	**61%**	**50%**	**Spezifität 54%**
AQ<160 „abnormal“	12	2	9
AQ>160 „normal“	26	2	41
Sensitivität	**32%**	**50%**	**Spezifität 82%**
Reduktion von AQ>20% „abnormal“	8		6
Reduktion von AQ<20% „normal“	20	1	26
Sensitivität	**29%**	*****	**Spezifität 81%**
Reduktion von AQ>30% „abnormal“	3		5
Reduktion von AQ<30% „normal“	25	1	27
Sensitivität	**11%**	*****	**Spezifität 84%**

* Kann aufgrund geringer Fallzahl nicht zuverlässig angegeben werden.

4.2 Eignung des Arden-Farbtests zur Früherkennung

Die Ergebnisse des Arden-Farbtests sind in Tabelle 3 aufgelistet. Während sich in nur 22% der Fälle bei einer milden Retinopathie ein absoluter Defekt in der Protanachse zeigt, liefert sie bei fortgeschrittenen Formen eine Sensitivität von 75%. Störungen der Tritanachse sind weniger spezifisch (67%), aber zeigen 100% Sensitivität bei Patienten mit fortgeschrittener Retinopathie. Erworbene Farbfehler sind sehr spezifisch, aber deren Sensitivität kann in dieser Studie nicht zuverlässig ausgewertet werden, da einige Patienten schon eingangs Störungen in Farbensehen aufwiesen und nur ein Patient mit fortgeschrittener Retinopathie im Verlauf kontrolliert werden konnte. Bei Berechnung des positiven Vorhersagewerts ergibt sich für fortgeschrittene Retinopathie bei einer abnormalen Protanachse 41%, bei einer abnormalen Tritanachse 25%. Für den negativen Vorhersagewert werden 96,9% für Protan- und 100% für Tritan-Achse erreicht. Das bedeutet, dass ein unauffälliges Ergebnis im Arden-Farbtest praktisch eine Retinopathie ausschließt.

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität verschiedener Farbtest Kriterien

Farbtest Kriterium	**Milde Retinopathie**	**Fortgeschrittene Retinopathie**	**Normal**
Protanachse “abnormal”	8	3	6
Protanachse “normal”	29	1	45
Sensitivität	**22%**	**75%**	**Spezifität 88%**
Tritanachse „abnormal“	22	4	17
Tritanachse „normal“	15	0	34
Sensitivität	**60%**	**100%**	**Spezifität 67%**
Erworbener Farbdefekt	3	1	3
Kein erworbener Farbdefekt	31		44
Sensitivität	**10%**	*****	**Spezifität 94%**

* Kann aufgrund geringer Fallzahl nicht zuverlässig angegeben werden.

4.3 Alterseffekt

Um zu untersuchen, ob ein Alterseffekt bei den verwendeten Tests eine Rolle spielt, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Beim EOG ergab sich kein signifikanter Alterseffekt: EOG AQ=198 – 0.47 x Alter.

Beim Farbtest nach Arden ergab sich ein signifikanter, aber kleiner Effekt sowohl für die Protan- ($p=0.03$) als auch die Tritan-Achse ($p<0.001$):

Protan Grenzwert = 3.75 + 0.064 x Alter

Tritan Grenzwert = 1.81 + 0.129 x Alter

Wenn man nur die Untergruppe der Patienten betrachtet, die nie ophthalmologische Veränderungen zeigten, verbleibt ein signifikanter, aber kleinerer Alterseffekt:

Protan Grenzwert = 4.56 + 0.037 x Alter

Tritan Grenzwert = 3.60 + 0.070 x Alter

4.4 Receiver Operating Charakteristik (ROC) Analyse

Um die Ergebnisse der verschiedenen Tests nochmals im Vergleich darzustellen, wurden zunächst ROC Kurven mit den bisherigen Grenzwerten errechnet. Während für milde Retinopathien kein Test geeignete Testcharakteristika aufweist (Abbildung 7), da alle Kurven nahe an der Diagonalen verlaufen, ergibt sich für fortgeschrittene Retinopathien ein besseres Bild (Abbildung 8). Sowohl eine Störung der Tritanachse als auch der Protanachse im Farbtest zeigt eine relativ hohe diagnostische Qualität. Die Fläche unter der Kurve als Qualitätsmaß beträgt für Tritan 0,840 und für Protan 0,815.

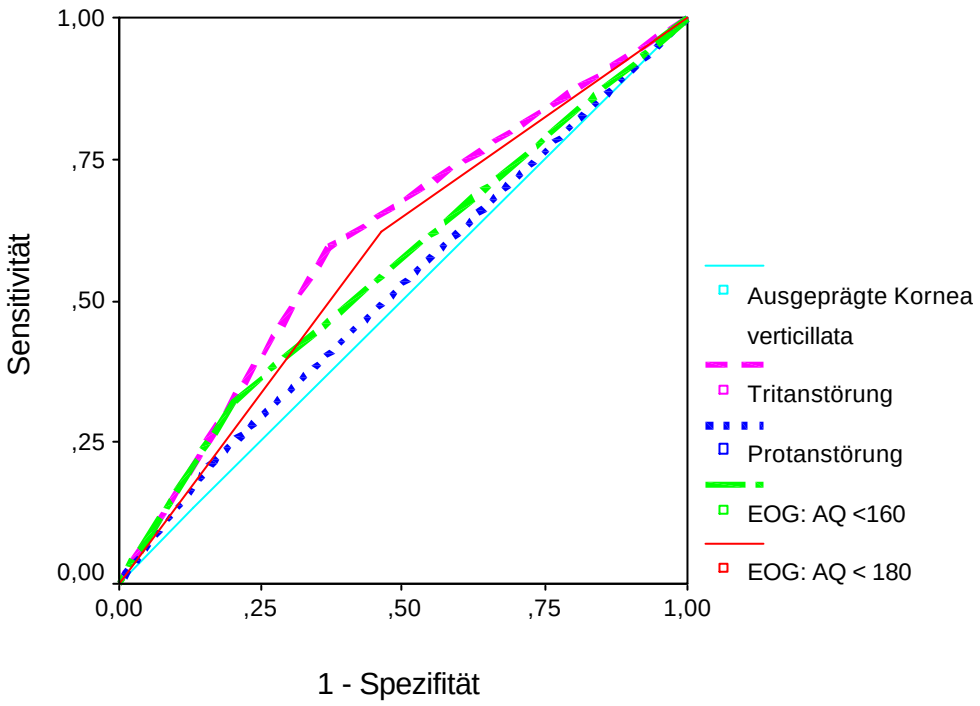

Abbildung 7: ROC-Analyse bei milder Retinopathie

Keiner der gezeigten Tests weicht deutlich von der Diagonalen ab und besitzt deshalb gute Testeigenschaften.

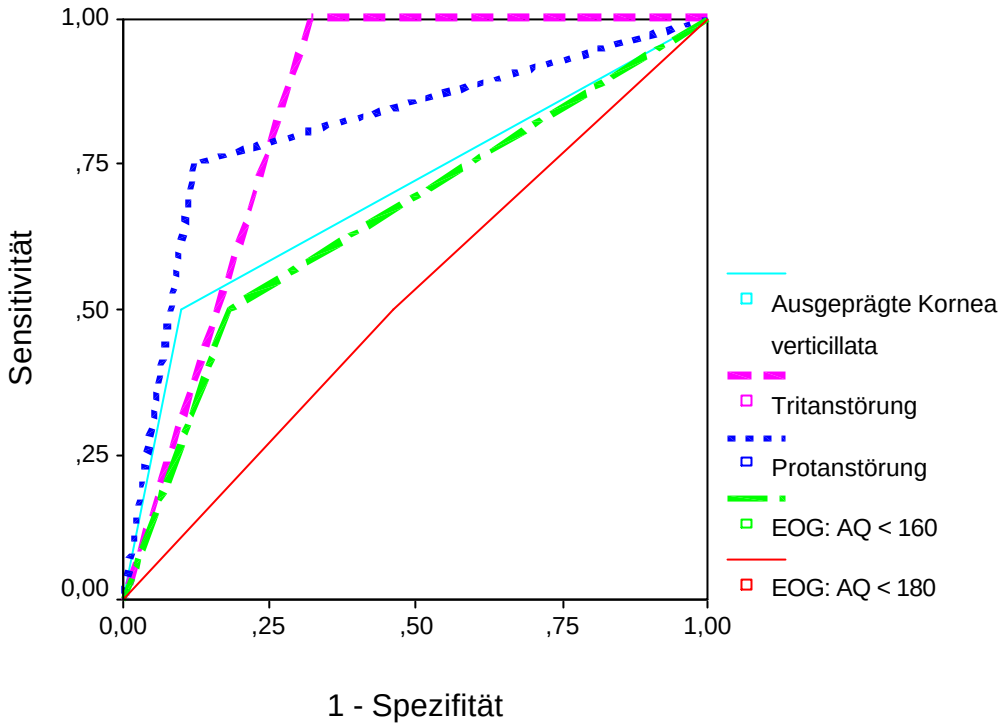

Abbildung 8: ROC Analyse bei fortgeschrittener Retinopathie

Bei fortgeschrittener Retinopathie liefert sowohl ein Defekt der Tritan- als auch der Protanachse gute diagnostische Eigenschaften. Das Vorliegen einer ausgeprägten Cornea verticillata ist ähnlich gut geeignet wie das beste EOG-Kriterium, ein AQ kleiner als 160%.

Cornea verticillata

Eine ausgeprägte Cornea verticillata fand sich bei 5 von 51 Patienten ohne Makulopathie, bei 5 von 38 Patienten mit milder Retinopathie und bei 2 der 4 Patienten mit fortgeschrittener Makulopathie. Das ergibt eine Sensitivität von 13% für milde und immerhin 50% für fortgeschrittene Makulopathie bei 90% Spezifität.

Optimierung der Grenzwerte

Um zu untersuchen, ob die Grenzwerte, die an Normalprobanden und aus der Literatur gewonnen wurden, für Patienten unter Chloroquin-Therapie optimiert werden können, wurde erneut eine ROC Analyse durchgeführt. Dabei dienten die Patienten, die niemals eine Retinopathie zeigten, als Kontrollgruppe.

Da das EOG auch unter Optimierung der Grenzwerte keine geeigneten Testcharakteristika zeigt, werden hierfür keine Werte angegeben.

Für die Tritanachse des Arden-Farbtests ergibt ein Grenzwert von 6,2% eine Sensitivität von 75% und 39% Spezifität für milde Retinopathien. Ein Grenzwert von 7,0% liefert beachtliche 64% Sensitivität bei 63% Spezifität.

Bei den fortgeschrittenen Retinopathien ergibt sich:

Tritan Achse: ein Grenzwert von 8,5% liefert 100% Sensitivität und 75% Spezifität. Ein Grenzwert von 14,8% liefert 75% Sensitivität und 94% Spezifität.

Protan Achse: ein Grenzwert von 6.1% liefert 100% Sensitivität und 62% Spezifität. Ein Grenzwert von 10,0% liefert 75% Sensitivität und 91% Spezifität.

Varianzanalyse

Um mögliche Kreuzkorrelationen zu berücksichtigen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die eingeschlossenen Kovariaten und Faktoren waren: Alter, Gesamtdosis an Chloroquin, Arden-Koeffizient des EOG, Protan-Wert, Tritan-Wert und das Vorhandensein einer Cornea verticillata.

Für milde Retinopathien war das die Cornea verticillata der einzige statistisch signifikante Faktor (p=0,04). Bei den fortgeschrittenen Retinopathien war eine Protan-Störung hochsignifikant (p=0,01), während alle anderen Faktoren nicht statistisch signifikant waren. Das hohe R^2 von 0,45 zeigt dabei eine gute Vorhersagequalität des Modells an.

4.5 Fallbeispiel einer sich entwickelnden Makulopathie

Bei einer 61 jährigen Patientin konnte die Entwicklung einer Bull's Eye Makulopathie im Verlauf beobachtet werden. Die Patientin, die unter rheumatoider Arthritis litt, hatte über 4 Jahre 250mg Chloroquin pro Tag eingenommen. Bei 158cm Körpergröße betrug ihr ideales Körpergewicht 50Kg. Ausgehend von 3,5mg/Kg empfohlene Höchstdosis, sollte sie nicht über 175mg Chloroquin pro Tag erhalten. Im Verlauf entwickelte die Patientin bilaterale, absolute zentrale Skotome bei noch guter Sehschärfe. Sie wurde von ihrem Augenarzt regelmäßig mit automatisierten 30° Gesichtsfeldern (Abb. 9) untersucht und bei Auftreten von Fundus- und Gesichtsfeldabnormalitäten an unsere Abteilung überwiesen.

Die Prüfung der Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur ergab für das rechte Auge 0,8 und für das linke 1,0. Es zeigte sich eine auffällige Cornea verticillata und funduskopisch eine leichte Bull's Eye Makulopathie (Abb. 10). Die Patientin selbst hatte seit einigen Monaten ein leichtes Verschwommensehen bemerkt. Im Amsler-Test konnten aber keine Defekte lokalisiert werden. Bei normalem EOG (AQ OD: 183%, OS: 215%), war der Arden-Farbsinntest hoch pathologisch. Es zeigten sich für Protanachse rechts 17,8% und links 18,4% (normal <8%) und für die Tritanachse rechts 38,2% und links 39,0%. Die Patientin setzte Chloroquin ab und ihr Zustand blieb über jetzt 2 Jahre stabil.

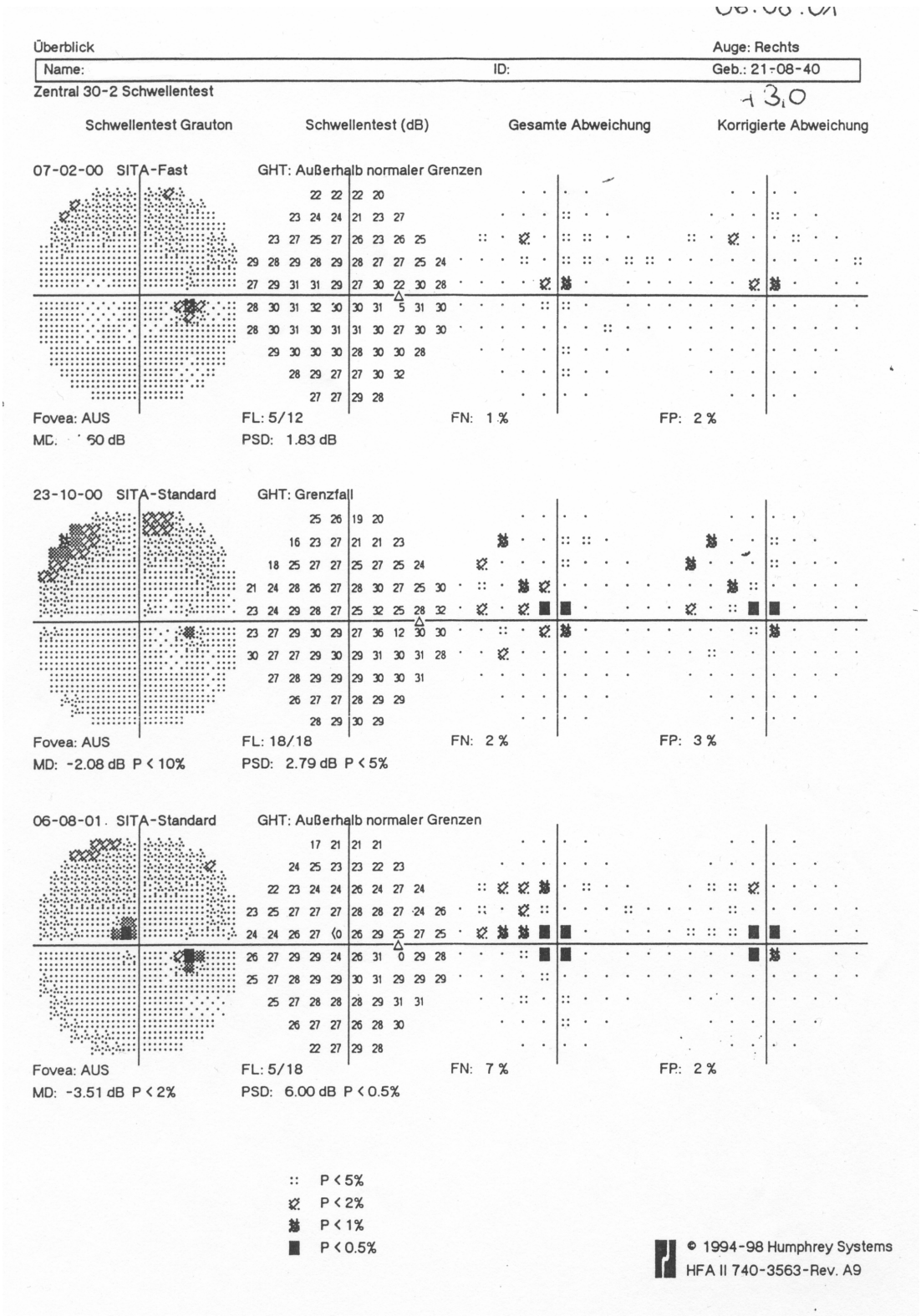

Abbildung 9: Fallbeispiel einer sich entwickelnden Chloroquin-Retinopathie

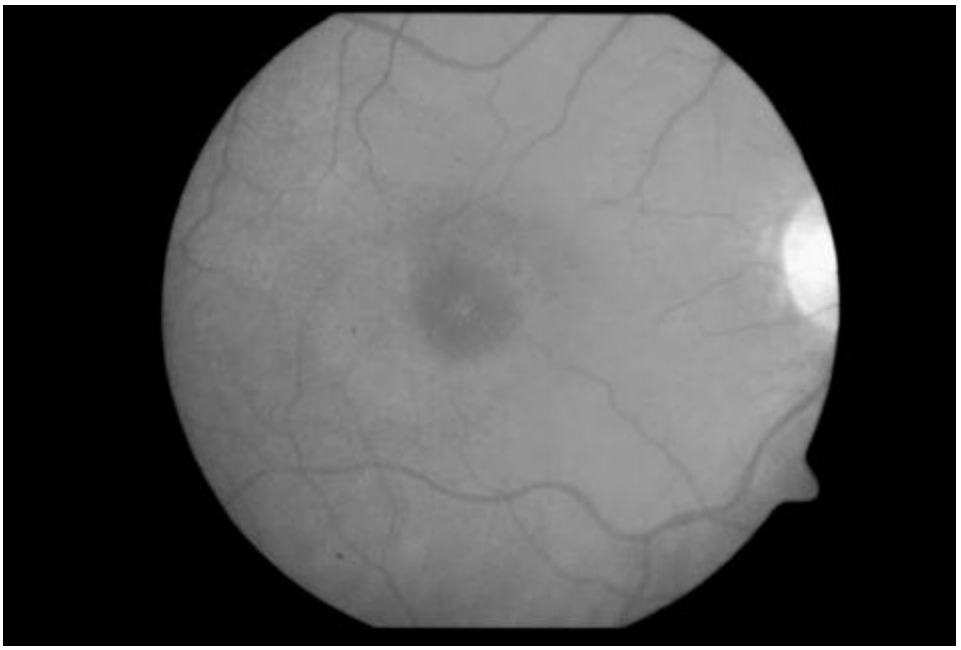

Abbildung 10: Dazugehöriges Fundusfoto mit beginnender Bull's Eye Makulopathie

5. Diskussion

5.1 Stellenwert des EOG

Das früh zum Screening auf Chloroquin-Retinopathie eingeführte Elektrookuogramm zeigte zunächst vielversprechende Resultate (Kolb, 1965; Henkind et al., 1964). Die hohe interindividuelle Variation machte jedoch eine Grunduntersuchung notwendig und bald wurde klar, dass ein Arden-Quotient von 180% nicht als eine zuverlässige pathologische Grenze dienen kann (Percival, 1967; Graniewski-Wijnands et al., 1979). Van Lith et al. (1977) und Van Lith (1976) schlugen auf Grund der 10% intraindividuellen Varianz eine Grenze von 20% Reduktion des Arden-Quotienten vor. Ferner zeigten Pinckers und Broekhuyse (1983), Gouras und Gunkel (1963), Reijmer et al., (1980) und Bishara und Matamoros (1989), dass die Ursache einer AQ-Reduktion häufig in der Erkrankung selbst liegt und nicht in der Einnahme von Chloroquin.

Deshalb wurden in dieser Studie die Patienten als "normal" angesehen, die wegen rheumatischer Erkrankungen behandelt wurden, aber keine Zeichen einer Chloroquin-Retinopathie zeigten. Jedoch auch unter Zugrundelegen dieser Kontrollgruppe ergab sich ein sehr begrenzter diagnostischer Wert für das EOG. Eine absolute Grenze von AQ<180% erwies sich als ungeeignet, eine Grenze von AQ<160% ergibt eine gute Spezifität aber nur eine sehr geringe Sensitivität. Eine Verbesserung durch die Anwendung relativer Reduktionen innerhalb eines Patienten ließ sich nicht erreichen. In Anbetracht der relativ zeitaufwendigen EOG-Messungen (einschließlich Dunkeladaptation), ist seine routinemäßige Anwendung zur Früherkennung von Chloroquin-Toxizität wenig gerechtfertigt. In Einzelfällen kann es jedoch zur Differenzierung anderer Erkrankungen wertvolle Hinweise liefern.

5.2 Stellenwert des Farbtests

Fehler im Farbensehen sind in Verbindung mit retinaler Toxizität der Antimalariamittel bekannt (Okun, 1963) und können Fundusveränderungen vorausgehen (Nozik et al., 1964). Frühe, sehr milde Fundusveränderungen werden bei der konventionellen Fundusuntersuchung häufig nicht entdeckt (Easterbrook, 1988; Carr et al., 1966; Henkind et al., 1964; Nylander, 1966; Percival und Meanock, 1968; Bartel et al.1994). Die ersten Farb-Fehler treten in

der Blau-Gelb- (Tritan-) Achse auf. Bei weiter fortgeschrittener Toxizität kommt es zur Störung der Protanachse (Jaeger, 1977; Grutzner, 1969). Dies erklärt, weshalb nicht jeder Farbtest gleich anwendbar ist. Vor kurzem verglichen Vu et al. (1999) verschiedene Farbtests an Patienten mit ausgeprägter Retinopathie und an normalen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Sie fanden, dass die pseudoisochromatischen Tafeln „Part 2" („SPP-2") die besten Eigenschaften zur Früherkennung hatten. Sie fanden eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 88%.

Im Gegensatz zu diesem Farbtafeltest wurde der Farbensinn in unserer Studie mit einem computerisierten System durchgeführt. Neben verschiedenen anderen Testmöglichkeiten erlaubt dieser Test eine genaue Bestimmung von individueller Farbwahrnehmung auf der Protan- und Tritanachse (Arden et al., 1988; Gunduz et al., 1988; Berninger et al., 1999). Basierend auf unserem Patientenkollektiv ergab sich für Defekte auf der Tritan-Achse eine Sensitivität von 100% mit einer Spezifität von 67%, wohingegen Defekte auf der Protan-Achse eine Sensitivität von 75% und Spezifität von 88% zeigten. Diese Ergebnisse sind mit denen von Vu et al., (1999) vergleichbar. Jedoch wurden leider nicht alle Patienten bereits kurz nach Beginn der Chloroquin-Einnahme als Baseline untersucht, so dass keine aussagekräftige Erhebung der intraindividuellen Veränderungen während der Therapie möglich war. Dieser Umstand ist wichtig, da insbesondere männliche Patienten einen angeborenen Defekt des Farbsehvermögens haben können (Berninger et al., 1999), die eine fälschliche Reduzierung der Spezifität in unserer Untersuchung bedingen kann. Ein wichtiger Vorteil des computerisierten Tests nach Arden ist, dass sogar bei solchen Patienten mit Farbensinndefekten durch einen angeborenen Fehler oder durch die rheumatische Erkrankung selbst (Feichtner et al., 1980), der weitere Verlauf beobachtet werden kann. Die Befunde von Vu et al., (1999), dass frühere Fehler mehr auf der Tritan-Achse liegen, während weiter fortgeschrittene auch die Protanachse betreffen, decken sich mit unseren Ergebnissen. Anderseits sind die Tritanveränderungen weniger spezifisch, da sie leichter durch andere systemische und okuläre Veränderungen z.B. Katarakt beeinflusst werden.

5.3 Screening-Empfehlungen

Wird die empfohlene Dosis für Chloroquin von 3.0mg/kg und für Hydroxychloroquin von 6.5mg/kg ideales Körpergewicht eingehalten, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Toxizität sehr niedrig. Entscheidend ist hierbei das Idealgewicht. Da das Mittel sich nur in tiefen Kompartimenten anreichert, ist insbesondere bei adipösen Patienten die Gefahr einer Überdosierung erhöht.

Funktionsstörungen der Leber oder Niere verlangsamen die Ausscheidung (Metabolismus von Chloroquin: 30-50% in der Leber, 40-50% renal). Die absolute Gesamtdosis ist insofern von Bedeutung, dass nach 5-7 Jahren umfangreichere Untersuchungen in kürzeren Abständen empfohlen werden.

In der älteren Literatur findet sich, dass das basisch-lipophile Chloroquin und Hydroxychloroquin an das Melanin des retinalen Pigmentepithels bindet. Hingegen legen Leblanc et al. (1998) viele Hinweise aus Zell- und Tierexperimenten vor, die dem widersprechen. Eine aktuelle Empfehlung der American Academy of Ophthalmology (Marmor et al., 2002) hingegen hält einen Zusammenhang mit dem Melanin für möglich.

Die aktuellen Empfehlungen zum Screening einer Augentoxizität gehen auseinander. Die aktuellsten amerikanischen Empfehlungen (Marmor et al., 2002) orientieren sich anbetrachts einer Inzidenz von unter 20 nachgewiesenen Fällen auf ca. 1,000,000 nach dem individuellen Risiko des Patienten. Sie unterscheidet nach folgenden Faktoren Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten:

- Dosis : Chloroquin 3.0mg/kg/d; Hydroxychloroquin 6.5mg/kg/d

- Gesamteinnahmezeit von 5 Jahre

- Fettanteil des Körpers

- Funktion der Leber und Nieren

- bereits vorliegende Netzhauterkrankung

- Alter von 60 Jahre

Nach einer Basisuntersuchung für alle soll sich der Niedrigrisikopatient innerhalb der ersten 5 Jahre nur bei selbst festgestellten Auffälligkeiten in Sehvermögen, Amslernetz, Dunkeladaptation oder Farbsinnstörung melden. Der Hochrisikopatient dagegen soll jährlich augenärztlich untersucht werden. Diese Untersuchungen bestehen aus einer kompletten ophthalmologischen Untersuchung, Gesichtsfeld (Amsler oder Humphrey 10-2) und optional: Farbsinntest, Fundusfotographie, Fluoreszein-Angiographie oder multifokales ERG. Bei einem verdächtigen Befund verringert sich der zeitliche Abstand auf 3 Monate.

Dem widerspricht, dass in einer etwas aktuellen Umfrage des American College of Rheumatology an 300 US-Rheumatologen für Hydroxychloroquin 94% der Antwortenden angaben, mindestens einmal im Jahr Screeningstests zu verordnen (Fraenkel und Felson, 2001). Immerhin 44% würden sogar gegen eventuelle weniger

verlangende, damals noch nicht vorliegende Richtlinien dieser Tests durchführen. Nicht weniger interessant ist die Tatsache, dass 74% der Rheumatologen dabei ihre gesetzliche Haftung im Blick hatten.

Im Gegensatz dazu wird in Großbritannien (Jones, 1999) bestätigt vom Fachverband der Dermatologen und Ophthalmologen für Hydroxychloroquin festgestellt:

- Eine Augentoxizität tritt unter einer täglichen Dosis von 6.5mg/kg Hydroxychloroquin extrem selten auf;
- die gefundenen Veränderungen sind unspezifisch;
- alle aktuellen Methoden haben Probleme mit „nonspecifity“ und der Interpretation;
- ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Screenings ist unwahrscheinlich.

Deshalb wird für Hydroxychloroquin ein regelmäßiges ophthalmologisches Screening in Großbritannien abgelehnt, für Chloroquin wurde bislang keine offizielle Empfehlung abgegeben. Die derzeit empfohlenen Untersuchungen beinhalten neben einem Funktionstest der Leber und Niere eine Registrierung des Nahvisus und „Fragen“ nach den mit Brille nichtkorrigierbaren Sehbeschwerden durch den behandelnden Internisten. Zuehlke et al. (1981) empfiehlt Mepacrine als noch sichereren Ersatz.

In der deutschen Fachliteratur (siehe etwa Niemeyer und Fruh, 1989) werden meist zu Beginn der Medikation eine Bestimmung des Visus, des Farbensehens mittels Ishihara-Tafeln sowie eine ophthalmoskopische Untersuchungen möglichst mit Fundusfotographie und jährliche Kontrollen empfohlen. Dabei soll der Patient selbst jede zweite Woche einen Amslertest durchführen. Bei Verdacht auf eine Schädigung sollen Octopus M1 bzw. statische Perimetrie mit roter Marke, Nagelanomaloskop oder Farnsworth 100-Hue-Test angewandt werden. Eine Fluoreszein-Angiographie sei bei unklaren Befunden indiziert.

Gesichtsfeldtestungen wurden zunehmend häufiger als Kontrolluntersuchung durchgeführt (Mazzuca et al., 1994), nachdem sie erstmalig von Hart et al. (1984) vorgeschlagen wurden. So werden für die Definition einer eindeutigen Retinopathie von Easterbrook reproduzierbare, beidseitige Gesichtsfelddefekte verlangt (Easterbrook 1988 und 1993), im Gegensatz zu früheren Veränderungen (Percival und Behrman, 1969).

Der Einsatz des Amsler-Netzes als Test ist kostengünstig und schnell und wird deshalb häufig empfohlen (z.B. Easterbrook, 1984, 1998; Mazzuca et al., 1994; Niemeyer und Fruh, 1989). Dennoch ist das

Ergebnis sehr von der Compliance des Patienten abhängig und zudem unspezifisch, da ungefähr 6% der normalen Bevölkerung Defekte aufweisen (Percival und Meanock, 1968). Bei dem Patienten mit Bull's Eye Makulopathie, der als Fallbericht hier vorgestellt wurde, war trotz guter Kooperation und gezieltem Nachfragen die Amsler-Testung regelrecht. Im Allgemeinen kann sie trotzdem wertvolle Hinweise liefern und erlaubt, dass weniger häufig eine automatisierte statische Perimetrie (Easterbrook, 1998) durchgeführt werden muss. Dennoch benutzen viele Zentren eine statische 10-2 automatisierte Perimetrie. Bezüglich deren Eignung zur Früherkennung existieren nur wenige Berichte. Easterbrook fand eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 58% für eine Rot-Perimetrie (Easterbrook, 1999), wobei dieser Wert im Rahmen der computerisierten Farbtests liegt. Darum wird eine Perimetrie häufig auch nur durchgeführt, wenn andere Risikofaktoren für eine Retinopathie wie auffälliger Amsler-Test, Farbsehtest oder eine langdauernde medikamentöse Therapie vorliegt (Easterbrook, 1998). Weitere prospektive Studien hinsichtlich der üblichen 10-2 Weiß-Perimetrie sind dringend notwendig.

Auf Grund des Mechanismus, dass zunächst die Ganglienzellfunktion beeinträchtigt wird, ergibt sich, dass in der Frühphase der Chloroquin-Retinopathie ähnliche Screeningschemata wie beim Glaukom effektiv sein müssten. Dies mag erklären, wieso das normale EOG und ERG nicht so effektiv sind wie ursprünglich erwartet, jedoch die Farbsinntestung ein sensitiver Test wie auch beim Glaukom (Gunduz et al., 1988) ist. Von den elektrophysiologischen Tests sollte das Muster-ERG theoretisch am effektivsten sein. Abhängig vom vornehmlich zentralen Auftreten der Retinopathie sind dabei multifokale Techniken erfolgversprechend (Kellner et al., 2000).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass allein ein quantiativer Farbtest wie der verwendete Computer-Farbtest nach Arden sehr gute Screening-Eigenschaften aufweist. Ein solcher Test sollte deshalb in den Screening-Empfehlungen nicht fehlen, ist aber derzeit noch nicht sehr weit verbreitet.

5.4 Ausblick

Die initiale Schädigung durch Chloroquin und Hydroxychloroquin tritt offensichtlich im neuronalen Gewebe auf (Leblanc et al., 1998). Das ehemals vielversprechende EOG als Indikator für Unversehrtheit der RPE-Photorezeptor-Interaktion erfasst aber die Funktion der Neuronen nicht.

Auch das Elektroretinogramm wurde für Screening des Chloroquin - Toxizität untersucht (Kolb, 1965; Sverak et al., 1970), wurde aber nie

als geeigneter als das EOG gefunden (Kolb, 1965; Van Lith, 1977; Pinckers und Broeckhuyse, 1983; Gouras und Gunkel, 1963; Bernstein, 1967; Infante et al., 1983). Es wurde darum in dieser Studie nicht beurteilt, obwohl das ERG in der Praxis mindestens gleich häufig wie das EOG durchgeführt wird (Mazzuca et al., 1994). Die Multifokal-Techniken, wie das Multifokale-ERG erscheinen jedoch vielversprechend zu sein (Kellner et al., 2000; Wolfelschneider et al., 1998).

Das Musterelektroretinogramm (MERG, pERG) spiegelt den Funktionszustand der Ganglienzellschicht im Gegensatz zum ERG wider. Bisher sind nur einzelne Fallberichte über das Muster-ERG verfügbar (Cursiefen et al., 1997). Um detaillierte Registrierungen von betroffenen Netzhautregionen zu erhalten, wäre eine Kombination des MERG mit der multifokalen Technik zu empfehlen. Mit diesen Techniken sind weitere Studien mit größeren Patientengruppen sinnvoll.

6. Zusammenfassung

Die Früherkennung augentoxischer Schäden durch Chloroquin und Hydroxychloroquin hat seit deren Langzeitanwendung bei unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bis heute gibt es jedoch kein optimales Screeningverfahren. In dieser Arbeit wurde deshalb die Eignung von zwei möglichen Tests, nämlich des Elektrookulogramms (EOG) und eines quantitativen, computerisierten Farbtests nach Arden zur Früherkennung einer Makulopathie untersucht. Hierzu wurden die Daten von 93 Patienten mit langjähriger Behandlung mit Chloroquin (80 Patienten) und Hydroxychloroquin (13 Patienten) während des Zeitraums von 1983-2000 analysiert. Neben der klinischen Untersuchung wurde bei jedem Patienten ein Elektrookulogramm und Farbtest nach Arden durchgeführt.

Es zeigte, sich, dass eine Makulopathie selten auftritt. Bei 38 Patienten fanden sich milde Fundusveränderungen, ausgeprägte Fundusveränderungen wiesen nur 4 Patienten auf. Bei diesen waren die empfohlenen 3,5mg Chloroquin bzw. 6,5mg Hydroxychloroquin pro kg Idealgewicht (Mackenzie, 1983a, 1983b) deutlich überschritten worden. Für eine milde Retinopathie erwies sich kein Test als gut geeignet, am ehesten korrelierten diese Veränderungen mit einer leichten Störung der Blau-Gelb-Achse im Farbtest. Hingegen zeigte sich, dass auch bei den fortgeschritteneren Retinopathien das EOG keinen Beitrag zur Früherkennung liefern kann. Dies wird unter anderem durch die hohe interindividuelle als auch intraindividuelle Schwankung, die durch die Grunderkrankung verursacht werden kann, bedingt.

Der hier verwendete computerisierte Farbtest nach Arden hingegen ergibt bei den fortgeschrittenen Retinopathien eine Sensitivität von 100% mit einer Spezifität 67% für Defekte auf der Blau-Gelb-Achse und eine Sensitivität von 75% mit einer Spezifität von 88% für Defekte auf der Rot-Grün-Achse. Da nur für einen kleinen Teil der Patienten eine Basisuntersuchung verfügbar war, kann leider keine zuverlässige Aussage über intraindividuelle Veränderungen während der Therapie gemacht werden. Damit kommt die Stärke des verwendeten Farbtests, nämlich auch Patienten mit vorbestehenden Farbsinnstörungen genau verfolgen zu können, nicht voll zur Geltung. Dennoch zeigt diese Untersuchung, dass der Arden-Farbtest eine relativ zuverlässige Beurteilung der Chloroquin-Toxizität erlaubt, insbesondere schließt ein normaler Farbtest eine Makulopathie nahezu aus. Damit ist man dem Ziel einer einfachen, spezifischen und zugleich sicheren Früherkennung ein Stück näher gekommen. In weiteren Studien gilt es zu überprüfen, ob andere Testverfahren noch bessere Erkennungseigenschaften bieten können.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Struktur von Chloroquin 4

Abbildung 2: Typisches Beispiel eines ausgeprägten Bull's Eye Makulopathie 6

Abbildung 3: Überblick elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren (aus Bach, 2000) 8

Abbildung 4: Elektrodensitz beim EOG 10

Abbildung 5: Halbkugel mit Fixier-Leuchtdioden für das EOG 11

Abbildung 6: Normales EOG (aus Bach, 2000) 12

Abbildung 7: ROC-Analyse bei milder Retinopathie 28

Abbildung 8: ROC Analyse bei fortgeschrittener Retinopathie ... 29

Abbildung 9: Fallbeispiel einer sich entwickelnden Chloroquin-Retinopathie 32

Abbildung 10: Dazugehöriges Fundusfoto mit beginnender Bull's Eye Makulopathie 33

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick elektrophysiologischer Untersuchungmethoden (aus Bach, 2000)..... 9

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität verschiedener EOG Kriterien..... 24

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität verschiedener Farbtest Kriterien..... 26

9. Literaturverzeichnis

Arden, G., K. Gunduz, S. Perry (1988). *Color vision testing with a computer graphics system: preliminary results.* Doc Ophthalmol 69: 167-74.

Arden, G.B. und H. Kolb (1966). *Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis.* Br Med J 1: 270-3.

Bach, M. und Kellner, U. (2000). Weiterbildung: *Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie*, Der Ophthalmologe 97: 898-920.

Bartel, P.R., P. Roux, E. Robinson, I.F. Anderson, S.W. Brighton, H.J. van der Hoven, P.J. Becker (1994). *Visual function and long-term chloroquine treatment.* S Afr Med J 84: 32-4.

Berninger, T., B. Drobner, C. Hogg, G. Rudolph, G.B. Arden, A. Kampik, (1999). *Farbensehen in Abhängigkeit vom Alter, Normwertstudie.* Klin Monatsbl Augenheilkd 215: 37-42.

Bernstein, H.N. (1967). *Chloroquine ocular toxicity.* Surv Ophthalmol 12: 415-47.

Bernstein, H.N. (1983). *Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy.* Am J Med 75: 25-34.

Bishara, S.A. und N. Matamoros (1989). *Evaluation of several tests in screening for chloroquine maculopathy.* Eye 3: 777-82.

Brinkley, J.R. Jr., E.L. Dubois, S.J. Ryan (1979). *Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication.* Am J Ophthalmol 88: 1-11.

Brown, P.K., Wald G. (1963). *Visual pigments in human and monkey retina*. Nature (London) 200: 37-56.

Cambioggi, A. (1957). *Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosis.* Arch Ophthalmol 57: 451-453.

von Camphausen, C. (1993). *Die Sinne des Menschen: Einführung in die Psychophysik der Wahrnehmung*, 2. Aufl. Stuttgart, New York, Thieme: 147-92.

Carr, R.E., P. Gouras, R.D. Gunkel (1966). *Chloroquine retinopathy. Early detection by retinal threshold test.* Arch Ophthalmol 75: 171-8.

Collins, J.F., A.J. Augustin (1997). *Augenheilkunde*, Heidelberg, New York, Springer Verlag: 330-1.

Cursiefen, C., U. Grunert, A. Junemann (1997). *Chloroquine-induced bull's eye maculopathy without electrophysiologic changes.* Klin Monatsbl Augenheilkd 210: 400-1.

De Valois R.L. und A.E. Jones. (1961). In : *Neurophysiologie und Psychophysik des visuellen Systems*. Symps. Freiburg. Hrsg. Jung R, Kornhuber H, Berlin: Springer.

Duncker, G. und T. Bredehorn (1996). *Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: functional and morphological Retinopathiehological changes after withdrawal of the drug.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 234: 378-81.

Duncker, G., M. Schmiederer, T. Bredehorn (1995). *Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: a functional and pathological study.* Ophthalmologica 209: 79-83.

Easterbrook, M. (1984). *The use of Amsler grids in early chloroquine retinopathy.* Ophthalmology 91: 1368-72.

Easterbrook, M. (1988). *Ocular effects and safety of antimalarial agents.* Am J Med 85: 23-9.

Easterbrook, M. (1990). *Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity?* Can J Ophthalmol 25: 249-51.

Easterbrook, M. (1993). *The ocular safety of hydroxychloroquine.* Semin Arthritis Rheum 23: 62-7.

Easterbrook, M. (1998). *Current concepts in monitoring patients on antimalarials.* Aust N Z J Ophthalmol 26: 101-3.

Easterbrook, M. (1999). *Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents.* Int Ophthalmol Clin 39: 49-57.

Falcaõ-Reis, F., E. O'Donoghue, R. Buceti, R.A. Hitchings, G.B. Arden (1990). *Peripheral contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension*. Br J Ophthalmol 74: 712-716.

Farnsworth, D. (1943). *The Farnsworth-Mmunsell 100-hue and dichotomous test for colour vision*. J Opt Soc Am 33: 568-574.

Feichtner, J.J., A.J. Berry, P.A. Simkin (1980). *Vision and taste deficits in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 23: 672.

Fielder, A., E. Graham, S. Jones, A. Silman, A. Tullo (1998). *Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine.* Eye 12: 907-9.

Fraenkel, L. und D.T. Felson (2001). *Rheumatologists' attitudes toward routine screening for hydroxychloroquine retinopathy.* J Rheumatol 28:1218-21.

Francois, J. und M.C. Maudgal (1965). *Experimental chloroquine keratopathy.* Am J Ophthalmol 60: 459-64.

Francois, J. und M.C. Maudgal (1964). *Experimental chloroquine retinopathy.* Ophthalmologica 148: 442-452.

Gonasun, L.M. und A.M. Potts (1974). *In vitro inhibition of protein synthesis in the retinal pigment epithelium by chloroquine.* Invest Ophthalmol 1: 107-15.

Gouras, P. und R. Gunkel (1963). *The EOG in Chloroquine and Other Retinopathies.* Arch Ophtalmol 70: 91-100.

Graniewski-Wijnands, H.S., G.H. van Lith, S. Vijfvinkel-Bruinenga (1979). *Ophthalmological examination of patients taking chloroquine.* Doc Ophthalmol 48: 231-4.

Gregory, M.H., D.A. Rutty, und R.D. Wood (1970). *Differences in the retinotoxic action of chloroquine and phenothiazine derivatives.* J Pathol 102: 139-50.

Grutzner, P. (1969). *Acquired color vision defects secondary to retinal drug toxicity.* Ophthalmologica 158 Suppl: 592-604.

Gunduz, K., G.B. Arden, S. Perry, G.W. Weinstein, R.A. Hitchings (1988). *Color vision defects in ocular hypertension and glaucoma. Quantification with a computer-driven color television system.* Arch Ophthalmol 106: 929-35.

Hart, W.M. Jr., R.M. Burde, G.P. Johnston, R.C. Drews (1984). *Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal patterns of visual field depression.* Arch Ophthalmol 102: 377-80.

Hassenstein B. (1968). *Modellrechnung zur Datenverarbeitung beim Farbensehen des Menschen*. Kybernetik 4: 209-223.

Von Helmholtz H. (1852). *Handbuch der physiologischen Optik*, 3. Aufl. (1909-11) Hamburg und Leipzig, Voss.

Henkind, P., R.E. Carr, I.M. Siegel (1964). *Early chloroquine retinopathy: clinical and functional findings.* Arch Ophtalmol 71: 157-65.

Hering, E. (1925). *Grundzüge der Lehre vom Lichtsinn.* In: Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Bd. III: Physiologische Optik. Graefe, H., Saemisch, T. (Hrsg.). Berlin, Springer: 1-294.

Hobbs, H., A. Sorsby, A. Freedman (1959). *Retinopathy following chloroquine therapy.* Lancet 2: 478.

Hodgkinson, B.J. und H. Kolb (1970). *A preliminary study of the effect of chloroquine on the rat retina.* Arch Ophthalmol 84: 509-15.

Infante, R., D.A. Martin, J.R. Heckenlively (1983). *Hydroxychloroquine and retinal toxicity.* Doc Ophthalmol Proc Ser 37: 121-26.

Ivanina, T.A., M.V. Zueva, M.N. Lebedeva, A.I. Bogoslovsky, A.J. Bunin (1983). *Ultrastructural alterations in rat and cat retina and pigment epithelium induced by chloroquine.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 220: 32-8.

Jaeger, W. (1977). *Acquired colour-vision-deficiencies caused by side-effects of pharmacotherapy*. Klin Monatsbl Augenheilkd 170: 453-60.

Jones, S.K. (1999). *Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening*. Br J Dermatol 140: 3-7.

Kellner, U., H. Kraus, und M.H. Foerster, *Multifocal ERG in* (2000). *chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 238: 94-7.

Kolb, H. (1965). *Electro-oculogram findings in patients treated with antimalarial drugs.* Br J Ophthalmol 49: 573-89.

Kuhn, H., P. Keller, E. Kovacs, A. Steiger (1981). *Lack of correlation between melanin affinity and retinopathy in mice and cats treated with chloroquine or flunitrazepam.* Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 216: 177-90.

Leblanc, B., S. Jezequel, T. Davies, G. Hanton, C. Taradach (1998). *Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity.* Regul Toxicol Pharmacol 28: 124-32.

Legros, J. und I. Rosner (1971). *Electroretinographic modifications in albino rats after chronic administration of toxic doses of hydroxychloroquine and desethylhydroxychloroquine.* Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol 31: 165-80.

Lüllmann-Rauch, R. (1991). *Lipoidosis of the retina due to cationic amphiphilic drugs, rat.* In: T.C. Jones, U. Mohr und R.D. Hunt. Eye and Ear, Monography on Pathology of Laboratory Animals, Berlin, Springer: 87-92.

Mackenzie, A.H. (1983a). *Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials.* Am J Med 75: 40-5.

Mackenzie, A.H. (1983b). *Pharmacological actions of 4-aminoquinoline compounds*. Am J Med 75: 5-10.

Mann, I. (1947). *„Bloe haloes“ in atebrin workers*. Br J Ophthalmol 31: 40-6.

Marks, W.B., W.H. Dobelle, J. Jr. McNichol (1964). *Visual pigments of single primate cones*. Science 142: 1181-3.

Marmor, M.F., R.E. Carr, M. Easterbrook, A.A. Farjo, W.F. Mieler (2002). Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 109: 1377-82.

Marmor, M.F. und E. Zrenner (1993). *Standard for clinical electro-oculography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision.* Doc Ophthalmol 85: 115-24.

Mavrikakis, M., S. Papazoglou, P.P. Sfikakis, G. Vaiopoulos, K. Rougas (1996). *Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment.* Ann Rheum Dis 55: 187-9.

Maxwell, J.C. (1860). *On the theory of compound colors and the relation of the colors of the spectrum*. Phil Trans 150: 57-84.

Mazzuca, S.A., R. Yung, K.D. Brandt, R.D. Yee, B.P. Katz (1994). *Current practices for monitoring ocular toxicity related to hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy.* J Rheumatol 21: 59-63.

MacAdam D.L. (1945). *Specification of small chromaticity differences*. J Opt Soc Am 33: 18-26.

Meier-Ruge, W. und A. Cerletti (1966). *Zur experimentellen Pathologie der Phenothiazin-Retinopathie.* Ophthalmologica 151: 512-33.

Mills, P.V., M. Beck, B.J. Power (1981). *Assessment of the retinal toxicity of hydroxychloroquine.* Trans Ophthalmol Soc U K 101: 109-13.

Niemeyer, G. und B. Fruh (1989). *Examination strategies in the diagnosis of drug-induced retinal damage.* Klin Monatsbl Augenheilkd 194: 355-8.

Nozik, R.A., F.J. Weinstock, P.J. Vignos (1964). *Ocular complications of chloroquine. A series and case presentation with a simple method for early detection of retinopathy.* Am J Ophthalmol 58: 774-778.

Nylander, U. (1966). *Ocular damage in chloroquine therapy.* Acta Ophthalmol (Copenh) 44: 335-48.

Okun, E. (1963). *Chloroquine retinopathy: a report of eight cases with ERG and dark-adaptation findings.* Arch Ophtalmol 58: 774-778.

Percival, S.P. und I. Meanock (1968). *Chloroquine: ophthalmological safety, and clinical assessment in rheumatoid arthritis.* Br Med J 3: 579-84.

Percival, S.P. und J. Behrman (1969). *Ophthalmological safety of chloroquine.* Br J Ophthalmol 53: 101-9.

Percival, S.P. (1967). *The ocular toxicity of chloroquine.* Trans Ophthalmol Soc U K 87: 355-7.

Pinckers, A. und R.M. Broekhuyse (1983). *The EOG in rheumatoid arthritis.* Acta Ophthalmol (Copenh) 61: 831-7.

Potts, A.M. (1964). *Further studies concerning the accumulation of polycyclic compounds on uveal melanin.* Invest Ophthalmol 3: 399.

Ramsey, M.S. und B.S. Fine (1972). *Chloroquine toxicity in the human eye. Histopathologic observations by electron microscopy.* Am J Ophthalmol 73: 229-35.

Reijmer, C.N., J.G. Tijssen, G.A. Kok, G.H. van Lith (1980). *Interpretation of the electro-oculogram of patients taking chloroquine.* Doc Ophthalmol 48: 273-6.

Rosenthal, A.R., H. Kolb, D. Bergsma, D. Huxsoll, J.L. Hopkins (1978). *Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey.* Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1158-75.

Slowik, C., S. Somodi, C. von Gruben, A. Richter, R. Guthoff (1997). *Detection of morphological corneal changes caused by chloroquine therapy using confocal in vivo microscopy.* Ophthalmologe 94: 147-51.

Sverak, J., Z. Erbenova, J. Peregrin, M. Salavec (1970). *The ERG and EOG potentials aft a long-term Resochin therapy.* Klin Monatsbl Augenheilkd 157: 389-92.

Tanenbaum, L. und D.L. Tuffanelli (1980). *Antimalarial agents. Chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine.* Arch Dermatol 116: 587-91.

Tobin, D.R., G. Krohel, R.I. Rynes (1982). *Hydroxychloroquine. Seven-year experience.* Arch Ophthalmol 100: 81-3.

Van Lith, G.H. (1977). *Electro-ophthalmology and side-effects of drugs.* Doc Ophthalmol 44: 19-21.

Van Lith, G.H., G.T. Mak, und H. Wijnands (1976). *Clinical importance of the electro-oculogram with special reference to the chloroquine retinopathy.* Bibl Ophthalmol 2-9.

Vu, B.L., M. Easterbrook, J.K. Hovis (1999). *Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy.* Ophthalmology, 106: 1799-804.

Wolfelschneider, P., L. Kohen, P. Wiedemann (1998). *Maculopathy in long-term chloroquine therapy*. Ophthalmologe 95: 186-7.

Young T. (1802). *On the theory of light and colour*. Philos Trans R Soc Lond (Biol) 92: 12-24.

Yu TC, F. Falcaõ-Reis, W. Spileers, GB. Arden (1991). *Peripheral color contrast. A new screening test for preglaucomatous visual loss*. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 2779-2789.

Zuehlke R.C., P.J. Lillis, A. Tice (1981). *Malarial therapy for lupus erythromatosus; an apparent advavtage of Quinacrine*. Int J Dermatol 20: 57-61.

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Mitgliedern des elektrophysiologischen Labors München. Ein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Berninger und ein ganz besonderer Dank geht an Frau Hörmann, die MTA-Seele des Labors. Ein herzlicher Dank geht ebenfalls an Dr. A. Neubauer für die Hilfe bei der Statistik und schließlich ein Danke an alle Patienten.

Tabellarischer Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name	Kambiz Samari-Kermani
26.10.1964	geboren in Teheran- Iran
1970-1982	Schule in Kerman - Iran, Abschluß in empirischen Wissenschaften
1983/1984	universitäre Aufnahmeprüfung, Studienbeginn in Allgemeiner Hygiene
1984	Übersiedlung nach Deutschland,Hannover
1984-1985	Deutschunterricht an einer Privatschule
1985-1.1987	Studienkolleg an der Universität Köln
4.1987-2.1994	Studium der Humanmedizin an der Universität Köln
5.1994-7.2000	Studium der Zahnheilkunde an der LMU München, Staatsexamen
ab 8.2000	Dissertationsarbeit an der LMU München, Fachgebiet Ophthalmologie
seit 3.2001	tätig als Zahnarzt

Sonstiges:

Diverse Famulaturen, Nebentätigkeiten in verschiedenen Kliniken, medizinischen Labors und an der Universitäts-Augenklinik München