

4. Patienten und Methoden

4.1 Patientenauswahl

Für diese Studie wurden zwanzig Patienten mit Chloroquin-bzw. Hydroxychloroquin-Langzeittherapie untersucht. Die Einschlusskriterien waren eine Dauertherapie mit Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquin von mindestens einem Jahr und die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Ausgeschlossen waren Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit anderen Augenerkrankungen, die eine Beurteilung eines möglichen Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinschadens erschweren oder verhindern würden (z.B. Medientrübungen, Netzhauterkrankungen).

Die Patienten sind in der Augenpoliklinik im Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin klinisch und elektrophysiologisch untersucht worden.

4.2 Methoden

Die Patienten nahmen im Rahmen der Studie an einer einmaligen ophthalmologischen Untersuchung teil. Die Zeitdauer der gesamten Untersuchung betrug ca. 3-4 Stunden. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin bewilligt. Bei der Untersuchung kamen folgende Methoden zur Anwendung: Anamnese und Erhebung eines Fragebogens, Prüfung von Sehschärfe und Refraktion, Farbsinnuntersuchung mittels desaturierten Panel D15-Test und HRR-Tafeln, automatische Rasterperimetrie, Fluoreszenzangiographie, multifokales ERG, biomikroskopische Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte (Spaltlampe und Ophthalmoskopie).

Im Anschluß an die Augenuntersuchung erfolgte eine abschließende Beurteilung der Untersuchungsergebnisse und eine ausführliche Beratung des Patienten durch Herrn Prof. Dr. Ulrich Kellner.

4.2.1 Anamnese

Die Anamneseerhebung setzte sich aus der allgemein-ophthalmologischen Krankengeschichte und der Beantwortung eines speziell für diese Studie entwickelten Fragebogens zusammen.

In der allgemein-ophthalmologischen Anamnese wurden Daten zu Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie) und Augenerkrankungen/-operationen erhoben, während bei der Beantwortung des Fragebogens spezielle Daten zur Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquineinnahme erfaßt wurden (Abb. 4.1).

Die Anamneseerhebung wurde vor der ophthalmologischen Untersuchung durchgeführt.

Fragebogen

1. Seit wann nehmen Sie Chloroquin / Hydroxychloroquin ein?
2. Welche Dosis nehmen Sie zur Zeit ein?
3. Wurde die Dosis seit Therapiebeginn verändert?
4. Warum nehmen Sie Chloroquin / Hydroxychloroquin ein (Grunderkrankung)?
5. Haben Sie die Chloroquin-/ Hydroxychloroquintherapie zwischenzeitlich unterbrochen?
 - 5.1 Wenn ja, wann und für wie lange?
 - 5.2 Warum wurde die Chloroquin-/ Hydroxychloroquintherapie unterbrochen?
6. Nehmen Sie weitere Medikamente ein?
7. Wurden die Beschwerden der Grunderkrankung unter der Chloroquin-/ Hydroxychloroquintherapie besser?
8. Haben Sie im Laufe der Chloroquin-/ Hydroxychloroquintherapie Veränderungen des Sehens bzw. Sehstörungen festgestellt?
 - 8.1 Wenn ja, wie haben sich die Sehstörungen bemerkbar gemacht (Sehschärfe, Farbsehstörungen, Leseschwierigkeiten)?
 - 8.2 Wann traten die Sehstörungen erstmals auf?
 - 8.3 Waren Sie wegen dieser Beschwerden bereits in augenärztlicher Behandlung?

Abb.4.1: Fragenbogen zur Chloroquin-/ Hydroxychloroquintherapie

4.2.2 Visus und Refraktion

Die Sehschärfeprüfung der Patienten wurde in Verbindung mit der automatischen Refraktionsbestimmung durchgeführt.

Die objektive Refraktionsbestimmung erfolgte mit dem automatischen Refraktometer HAR 570 (Fa. Humphrey, USA).

Für die automatische Refraktionsbestimmung ist es notwendig, die Meßeinrichtung des Refraktometers genau auf die Pupillenmitte auszurichten. Nur in dieser Einstellung werden die für das Sehen maßgebenden Brechwerte des Auges ermittelt. Eine exentrische Messung liefert oft zu hohe Astigmatismuswerte, die der Patient beim subjektiven Feinabgleich ablehnt.

Die Resultate der automatischen Refraktionsbestimmung bildeten die Grundlage für den subjektiven Feinabgleich der Refraktionswerte.

Zur subjektiven Refraktionsbestimmung wurden Zahlen als Sehzeichen angeboten. Die Sehzeichenanbietung erfolgte aus 5 m Entfernung mit dem Sehzeichenprojektor Idemvisus (Fa. Möller-Wedel Optical GmbH, Wedel, Deutschland).

4.2.3 Farbsehen

Die Farbsinnprüfung der Patienten wurde mit dem entsättigten Lanthony Panel D 15-Test und dem HRR-Test durchgeführt.

Die Untersuchung des Farbsinns fand bei tageslichtähnlicher Beleuchtung und Helladaptation in ca. 80 cm Entfernung vom Auge statt.

Zuerst wurde der desaturierte Lanthony Panel D15-Test (Fa. Luneau, Frankreich) durchgeführt. Bei diesem Farbflecktest werden die Patienten aufgefordert, ausgehend von einer Referenz-Farbmarke, die weiteren 15 Farbmarken entsprechend ihrer Farbähnlichkeit anzuordnen. Anschließend haben die Patienten die Möglichkeit, die ausgewählte Farbreihe zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren.

Durch Wenden des geschlossenen Farbkastens werden auf der Rückseite der Farbmarken Zahlen sichtbar. Entsprechend der gelegten Reihenfolge werden die Zahlen in einem Vordruck (elliptisches Diagramm) miteinander verbunden. Dadurch werden spezifische und unspezifische Farbverwechslungen unmittelbar anschaulich.

Beim entsättigten Panel D 15-Test werden fünf typische Verwechslungsachsen unterschieden: Protan, Deutan, Tritan, Tetartan und Scotopic. Eine relativ häufige Verwechslung ist das Legen der Farbmarke 15 nach der Farbmarke 7 oder 8. Diese Farbverwechslung hat keine pathologische Bedeutung.

Der zweite Farbtest erfolgte mit den pseudoisochromatischen Farbtafeln nach „Hardy Rand Rittler“ (Fa. Richmond International, Inc., USA). Der HRR-Test besteht aus insgesamt 24 pseudoisochromatischen Farbtafeln. Die ersten vier Farbtafeln dienen zur Demonstration des Tests und werden nicht in die Bewertung einbezogen.

Der Test beginnt mit den Farbtafeln 1-6. Der Patient wird gefragt wie viele Farbsymbole er erkennt, was sie darstellen und an welcher Stelle der Farbtafel sie sich befinden. Eine Farbtafel gilt nur dann als richtig erkannt, wenn Anzahl, Bezeichnung und Lokalisation der Farbsymbole richtig wiedergegeben werden.

Wenn die Farbtafeln 1-6 richtig erkannt werden, hat der Patient ein normales Farbsehen und ein Fortführen des Tests ist nicht erforderlich.

Fehler beim Erkennen der Farbtafeln 1-2 (3-6) weisen auf eine Blau-Gelb-Störung (Rot-Grün-Störung) hin, deren Quantifizierung mit den Farbtafeln 17-20 (7-16) erfolgt.

Falls Fehler beim Erkennen der Farbtafeln 1-2 und 3-6 vorkommen, müssen die Farbtafeln 7-20 zur Quantifizierung der Farbsinnstörung herangezogen werden.

Es kann vorkommen, daß Fehler beim Erkennen der Farbtafeln 1-6 auftreten, aber die Farbtafeln 7-20 richtig erkannt werden. In diesem Fall werden die Farbtafeln 1-6 ein zweites Mal um 90° oder 180° gedreht angeboten.

Die Ergebnisse des Tests werden auf einem Vordruck notiert.

4.2.4 Automatische Rasterperimetrie

Die Untersuchung des zentralen Gesichtsfeldes fand in Form der schwellenbestimmenden automatischen Rasterperimetrie statt.

15 Patienten wurden mit dem Octopus® 2000 (Fa. Interzeag AG, Schlieren-Zürich, Schweiz) und 5 Patienten mit dem Twinfield, Version 1.78

(Fa. Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Die Verwendung verschiedener Geräte war durch den Ersatz des defekten Octopus® 2000 durch das Twinfield erforderlich.

Vor der Untersuchung erfolgte eine Adaptation an die Umfeldleuchtdichte, die mit ca. 10 cd/m² im unteren photopischen Bereich lag.

Refraktionsfehler wurden für die Untersuchung korrigiert.

Eine Dioptrie einer fehlerhaften Refraktion hat einen Empfindlichkeitsverlust von ca. 3 dB zur Folge [28].

Den Patienten wurde entsprechend ihres Alters ein Nahzusatz angeboten.

Die mittlere Pupillenweite wurde gemessen und notiert. Eine enge Pupille erhöht zwar die Tiefenschärfe, setzt aber die Beleuchtungsstärke der Netzhaut stark herab, so daß ein Empfindlichkeitsverlust resultiert. Ein Pupillendurchmesser von < 3 mm bedeutet einen Verlust von mehreren dB.

Die Kooperation des Patienten spielt bei der Computer-Perimetrie eine wichtige Rolle und setzt eine genaue Einweisung des Patienten in den Untersuchungsgang voraus.

Die Gesichtsfelduntersuchung erfolgte mit unbunten Prüfmarken. Es wurde eine Schwellenbestimmung an allen Positionen und ein nicht-lineares Prüfraster gewählt.

Bei den Patienten, die mit dem Octopus[®] 2000 untersucht wurden, erfolgte die Schwellenbestimmung im zentralen 30° Gesichtsfeld. Bei den Patienten, die mit dem Twinfield untersucht wurden, lag der Meßbereich im zentralen 10° Gesichtsfeld.

Während der Untersuchung ist auf eine zentrale Fixation des Patienten zu achten, da die Fixation wesentlich die Qualität der Untersuchungsergebnisse beeinflusst. Die Diagnose kleiner und mittlerer Gesichtsfelddefekte hängt entscheidend von der zentralen Fixation ab. Die Fixation wurde während der Untersuchung mit einer Videokamera kontrolliert.

4.2.5 Fluoreszenzangiographie

Bei 14 Patienten wurde eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt. 6 Patienten wurden aufgrund von Kontraindikationen nicht fluoreszenzangiographisch untersucht.

Für die Fluoreszenzangiographie wurde Natrium-Fluoreszein intravenös appliziert.

Diese Substanz ist gut wasserlöslich und wird im Blut an Serumproteine (überwiegend an Albumin) gebunden. Natrium-Fluoreszein diffundiert durch alle Gefäßwände mit Ausnahme der großen Chorioidalgefäße, der Netzhautgefäße, des retinalen Pigmentepithels und der Gehirngefäße.

Die Netzhautgefäße sind nicht fenestriert und damit farbstoffundurchlässig. Die Endothelzellen der Netzhautgefäße besitzen Zonulae occludentes und bilden so die innere Blut-Retina-Schranke.

Die retinalen Pigmentepithelzellen sind ebenfalls durch Zonulae occludentes miteinander verbunden. Sie bilden das morphologische Korrelat der äußeren Blut-Retina-Schranke.

Natrium-Fluoreszein wird innerhalb von 3 Tagen überwiegend über die Niere, zum Teil aber auch über die Leber (durch Glucuronierung) ausgeschieden.

Als Kontraindikationen gelten ein schlechter Allgemeinzustand, schwere Herz-Kreislaufkrankungen, Niereninsuffizienz sowie eine bekannte Unverträglichkeit von Natrium-Fluoreszein. In der Literatur wurden anaphylaktische Zwischenfälle durch Natrium-Fluoreszein beschrieben. Aus diesem Grund muß immer eine Notfallausrüstung zur Schockbekämpfung bereitgehalten werden.

Das Prinzip der Fluoreszenzangiographie besteht darin, daß die Ausbreitung und der Abfluß des intravenös applizierten Farbstoffs am Augenhintergrund photographiert und digital gespeichert wird. Die Fluoreszenz beschreibt die Eigenschaft verschiedener Stoffe, nach Anregung durch kurzwelliges Licht langwelligeres zu emittieren.

Durch das einfallende kurzwellige Licht (490 nm) werden die Elektronen des Moleküls Natrium-Fluoreszein auf ein höheres Energieniveau gehoben. Beim anschließenden Rückfall der Elektronen auf das Ausgangsenergieniveau kommt es zur Emission von langwelligem grünem Licht (530 nm).

Ein Blaufilter (Erregungs-, Exzitationsfilter) reduziert das Mischlicht des Kamerablitzlichtes auf eine Wellenlänge von 490 nm (Absorptionsmaximum von Natrium-Fluoreszein). Der Sperrfilter vor der Funduskamera verhindert die Aufnahme von reflektierten blauen Licht und läßt nur grünes Licht (530 nm) durch.

Vor der Fluoreszenzangiographie werden die Pupillen medikamentös mit Phenylephrin 2,5% Augentropfen erweitert.

Die Patienten werden – versehen mit einer Verweilkanüle in der Vena cubitalis – vor die Funduskamera gesetzt. Zuerst wird eine Nativaufnahme im rotfreien Licht angefertigt. Anschließend werden 500 mg Natrium-Fluoreszein (10%ige Lösung in 5 ml) intravenös injiziert.

Die Fluoreszenzangiographie verläuft in fünf Phasen. Sie beginnt mit einer Leeraufnahme im Moment der Farbstoffinjektion.

Das Natrium-Fluoreszein gelangt über die Arteria ophthalmica und die kurzen hinteren Ziliararterien in den Aderhaut- und anschließend in den Netzhautkreislauf.

Ca. 12-25 Sekunden nach Injektion in die Armvene erreicht der Farbstoff die Netzhaut.

Die erste Phase wird als präarterielle Phase bezeichnet (Aderhautfüllung). Sie tritt ca. eine Sekunde vor der Füllung der Netzhautarterien auf und kann als homogene Hintergrundfluoreszenz beobachtet werden.

Die zweite Phase ist die arterielle Phase. Sie endet mit der vollständigen Füllung der Netzhautarterien.

Die arteriovenöse Phase bildet die dritte Phase. Sie ist durch die vollständige Füllung der Arteriolen und Kapillaren charakterisiert. Die arteriovenöse Phase endet mit dem Beginn der laminären Füllung der Venolen.

Die vierte Phase wird als venöse Phase bezeichnet. Sie ist durch die komplette Füllung der Netzhautvenen gekennzeichnet. Die venöse Phase kann in eine frühe und späte Phase gegliedert werden. In der frühen venösen Phase weisen Arteriolen und Venolen eine Fluoreszenz gleicher Intensität auf. In der späten venösen Phase zeigen die Arteriolen eine wesentlich geringere Fluoreszenz.

Die fünfte Phase wird Spätphase oder Rezirkulationsphase genannt. Die Fluoreszenz bildet sich aufgrund der renalen Filtration des Natrium-Fluoreszeins zurück.

Die Hauptphänomene der Fluoreszenzangiographie sind die Hypofluoreszenz und die Hyperfluoreszenz. Eine Hypofluoreszenz kann durch eine Blockade der regulären Fluoreszenz oder durch Füllungsdefekte infolge von Zirkulationsstörungen verursacht werden. Die Hyperfluoreszenz kann als verstärkte Hintergrundfluoreszenz durch Fensterdefekte des Pigmentepithels (Pigmentepithelatrophy, verminderter Melaningehalt) bedingt sein. Außerdem kann sie durch Austritt von Natrium-Fluoreszein durch physiologisch nicht permeable Strukturen entstehen.

Diese Leckagephänomene treten auf, wenn das Pigmentepithel und die retinalen Gefäße Undichtigkeiten aufweisen. Auch Gefäßanomalien (z.B. Proliferationen) können eine Hyperfluoreszenz verursachen.

4.2.6 Multifokales ERG

Das multifokale ERG wurde bei allen Patienten durchgeführt.

Die Messung des mf-ERG erfolgte mit dem VERIS Clinic II System (Fa. Tomey, Erlangen, Deutschland). Das Untersuchungsprotokoll des Studienlabors beachtet die Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für klinische Elektrophysiologie des Sehens (ISCEV) [29].

Nach maximaler medikamentöser Mydriasis (Phenylephrin 2,5% Augentropfen) und bester Refraktion erfolgt die Registrierung des mf-ERGs. Die Ableitung wird monokular mit einer Jet-Hornhautelektrode und einer Referenzelektrode an der ipsilateralen Schläfe durchgeführt. Die Erdungselektrode wird hinter dem Ohr angebracht.

Eine refraktionsbedingte Größenänderung des Reizfeldes wird über die Änderung des Patient-Monitor-Abstandes ausgeglichen, um die zentralen $20 \times 25^\circ$ der Netzhaut stimulieren zu können.

Auf dem Computermonitor wird mit einem Reizfeld von 61 Sechsecken durch schnellen Wechsel der Sechsecke zwischen schwarz und weiß ein Stimulationsfeld erzeugt. Dabei bleibt die mittlere Leuchtdichte des Computermonitors konstant. Die mittlere Leuchtdichte des Stimulus beträgt in unserem Studienlabor 200 cd/m^2 und der Kontrast 99,3%.

Die Stimulation erfolgt mit einer Sequenzdauer von 4 Minuten in Abschnitten von jeweils 30 Sekunden. Bei Artefaktüberlagerungen können die einzelnen Sequenzphasen wiederholt werden.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt zunächst als Übersicht über die regionalen Reizantwortkurven jedes einzelnen Hexagons. Da die Fläche der Sechsecke umgekehrt proportional zur Dichte der Photorezeptoren ist, resultieren im Normalfall überall annähernd gleich große Messkurven.

Die fokalen ERG-Antwortkurven werden in 5 um das Zentrum angeordnete Ringgruppen eingeteilt. Für jede Ringgruppe wurde die Amplitude und die Gipfelzeit für die erste positive Komponente bestimmt. Die Höhe der Amplitude bezieht sich auf die Fläche der jeweiligen Ringgruppe (nV/deg^2).

Die Normwerte für die Amplituden und Gipfelzeiten wurden durch die Berechnung des Median und des 95%igen Konfidenzintervalls aus einer Gruppe von 23 in etwa altersähnlichen Normalprobanden an jeweils einem Auge ermittelt.

Die Stimulationsorte des mf-ERGs entsprechen folgenden anatomischen Netzhautarealen nach Polyak [30,31]: Ring 1 der Fovea, Ring 2 der Area parafovealis, Ring 3 der Area perifovealis, Ring 4 der nahen Peripherie und Ring 5 der mittleren Peripherie.

In der Tabelle 4.1 sind die Normwerte VERIS 61 Felder für die Gipfelzeiten (ms) und Amplituden (nV/deg_) dargestellt.

Für die Gipfelzeiten gilt die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls und für die Amplituden die untere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls als Grenzwert.

	Gipfelzeiten (ms)	Amplituden (nV/deg_)
Ring 1	32,5 (29,2)	74,5 (137,7)
Ring 2	31,7 (28,3)	46,2 (70,3)
Ring 3	30,8 (27,5)	26,6 (44,7)
Ring 4	30,8 (27,5)	20,9 (37,2)
Ring 5	31,7 (28,3)	17,9 (32,8)

Tab. 4.1: Normwerte VERIS 61 Felder für die Gipfelzeiten (ms) mit der oberen Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls und Median (kursiv) sowie Amplituden (μ V/deg_) mit der unteren Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls und Median (kursiv) der Ringgruppen 1-5.

4.2.7 Fundusspiegelung

Bei allen Patienten wurden die vorderen und hinteren Augenabschnitte mit der Spaltlampe und dem Ophthalmoskop untersucht.

Die biomikroskopische Untersuchung der vorderen Augenabschnitte erfolgte mit der Spaltlampe.

Zur Untersuchung des Augenhintergrundes wurde eine Vorsatzlinse nach VOLK mit einem Brechwert von +78 Dioptrien zwischen die Spaltlampe und das zu untersuchende Auge gebracht.

Mit diesem Verfahren können Details der Makula und der Glaskörper-/Netzhautgrenzschichten besonders gut dargestellt werden.

Mit der Foerster-Brille, einem speziellen indirekten Ophthalmoskop, wurde der Augenhintergrund binokular und damit stereoskopisch untersucht.

Das Beobachtungsfeld ist bei der indirekten Ophthalmoskopie wesentlich größer als bei der direkten Ophthalmoskopie. Insbesondere die Fundusperipherie lässt sich mit der indirekten Ophthalmoskopie besser beurteilen. Durch leichtes Eindellen des Auges während der Untersuchung lässt sich das Beobachtungsfeld zusätzlich erweitern, da periphere Netzhaut in Richtung Bulbusmitte verlagert wird.