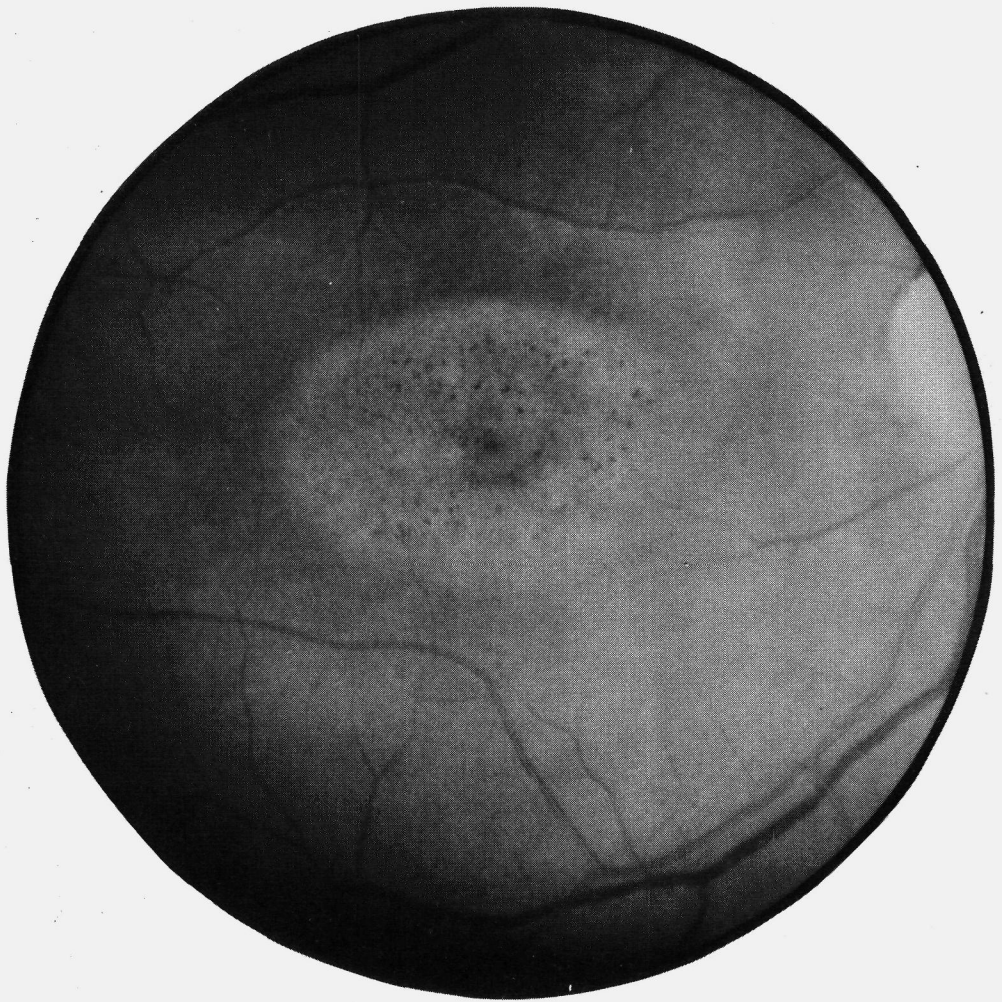


OOGAFWIJKINGEN

ten gevolge van het gebruik van
CHLOROQUINE EN HYDROXYCHLOROQUINE



I. BUTLER

OOGAFWIJKINGEN
ten gevolge van het gebruik van
CHLOROQUINE EN HYDROXYCHLOROQUINE

STELLINGEN

I

Voor het stellen van een vroege diagnose van retinopathie ten gevolge van het gebruik van synthetische antimalariamiddelen is tot dusverre aan met de oogspiegel zichtbare veranderingen in de periferie van het netvlies onvoldoende aandacht geschonken.

II

De frequentie van retinopathieën na langdurig gebruik van phenothiazinederivaten ligt aanzienlijk hoger dan tot dusver gedacht.

(Weekley, R.D., et al., Arch. Ophth. 64, 65-76, 1960)

III

Bij de behandeling van de keratitis dendritica verdient de cornea-abrasio met jodiumtoucher de voorkeur boven het gebruik van virostatica.

(Kaufman, H.E., et al., Arch. Ophth. 67, 583-592, 1962)

IV

Bij elk onderzoek over bloedlipoid verlagende middelen dient in ernstige mate met seizoeninvloeden rekening te worden gehouden.

(Feenstra, L., et al., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 109, 615, 1965
Doyle, J.T., et al., J. Chron. Dis. 18, 657, 1965)

V

Het is zinvol bij alle patiënten met mogelijke diabetes mellitus een uitvoerige vetanalyse van het serum te verrichten.

(Jakobson, Th., et al., Acta Med. Scand. 178, fasc. 2, 181, 1965)

VI

Een verlaagde intra-oculaire druk is een onderdeel van het symptomencomplex van dystrophia myotonica.

VII

Het is van belang om te komen tot een internationaal uniforme opvatting over het begrip blindheid.

(Schappert-Kimmijser, J. De blindheidsorzaken in Nederland,
dissertatie 1959, Utrecht)

VIII

De zogenaamde discriminatie van ziekenfondspatiënten wordt door het huidige ziekenfondswezen veroorzaakt.

(C.J. van Lienden op de buitengewone algemene vergadering van de
C.B.O.Z. te Utrecht op 30 november 1965)

IX

Het verdient aanbeveling om Gesprekstechniek in het leerplan van de medische faculteit op te nemen.

(Garrett, A. Interviewing, its Principles and Methods)

X

Conclusies getrokken uit statistische bewerking van medische onderzoeksgegevens moeten niet zonder meer als bindend worden beschouwd.

XI

Bij psychosomatische aandoeningen zou door internist en chirurg naast de behandeling van de organische afwijking meer aandacht moeten worden geschonken aan de psychische factoren van ontstaan.

OOGAFWIJKINGEN
ten gevolge van het gebruik van
CHLOROQUINE EN HYDROXYCHLOROQUINE

Ocular lesions after treatment with
chloroquine and hydroxychloroquine
(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
UTRECHT, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS,
PROF. DR. H. M. J. SCHEFFER,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAAT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
DINSDAG 8 FEBRUARI 1966
DES NAMIDDAGS TE 4.15 UUR

DOOR

IZAAK BUTLER

GEBOREN 26 JULI 1933 TE ROTTERDAM

Bibliotheek Hoofdkantoor THU
's-Gravenhage 5/1-66

1966
"BRONDER-OFFSET" - ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF. DR. H.E. HENKES

Aan mijn vrouw en Bertje

WOORD VOORAF

Gaarne wil ik hierbij van de gelegenheid gebruik maken om een woord van dank te richten aan hen, die mij hebben geholpen bij het tot stand komen van deze dissertatie.

Hooggeleerde Henkes, Hooggeachte Promotor, veel dank ben ik U verschuldigd voor de wijze waarop U mij steeds gestimuleerd en raad gegeven heeft.

Hartelijk dank ook aan mijn collegae - staf en mede-assistenten van het Oogziekenhuis te Rotterdam -, die door hun belangstelling en door hun begrip mij tot grote steun waren.

Tevens dank ik collega J. P. Kugel en collega R. E. Hampel voor het doorsturen van een groot aantal patiënten.

Eveneens vermeld ik met bijzonder genoegen de hulp verkregen van Dr F. A. Nelemans, Hoofd van de Afdeling Klinisch Geneesmiddelen Onderzoek T. N. O. - welke organisatie tevens door het verlenen van een subsidie het onderzoek mogelijk maakte - en de hulp van de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T. N. O.

Ook dient met bijzondere waardering vermeld te worden de bijdrage in de kosten verbonden aan het drukken van dit proefschrift verkregen van de Stichting Rheumatiefonds Dr Jan van Breemen.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan de heer A. L. Aan de Kerk voor de zorg die hij aan de afbeeldingen besteedde; aan mejuffrouw L. H. M. van Duyn, voor wie het zoeken naar literatuur nooit te veel was; aan mejuffrouw S. Claris en mejuffrouw M. Vermeiden, die steeds behulpzaam waren bij het maken van de gezichtsvelden en de donkeradaptatiecurven; dank ook aan mejuffrouw Th. A. Sizoo en mejuffrouw W. Hubel voor de toewijding, bewezen aan de patiënten die voor het langdurige electrofysiologische onderzoek kwamen.

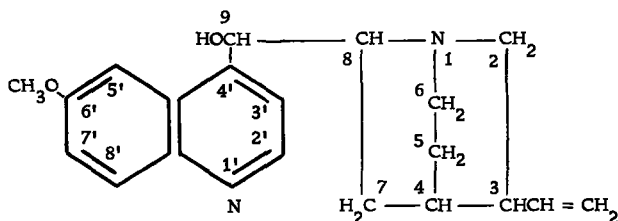
Tenslotte betuig ik allen, die mij verder op enigerlei wijze geholpen hebben, mijn welgemeende erkentelijkheid.

SYNTHETISCHE ANTIMALARIAMIDDELEN

ALGEMEEN OVERZICHT

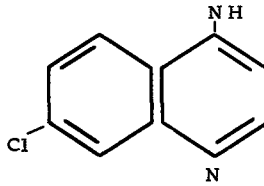
Alvorens de synthetische antimalariamiddelen te bespreken, lijkt het verstandig in het kort iets te zeggen over het natuurlijke product het kinine, waarop deze middelen zijn 'geënt'.

Kinine (eng. quinine).



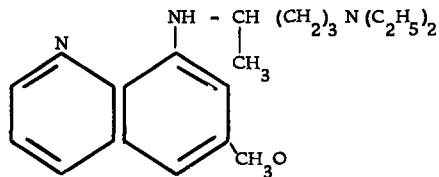
Kinine (C₂₀H₂₄N₂O₂) is de belangrijkste alkaloïde uit de bast van *Cinchona officinalis* L. (*C. ledgeriana* Moens), Rubiaceae. De cinchona bomen groeien in het wild in Zuid-Amerika en gecultiveerd op Java. Andere alkaloïden uit de cinchonabast zijn cinchonine, quinidine en cinchonidine. De betrekkelijke werkzaamheid van de verschillende cinchona alkaloïden in de behandeling van malaria is het onderwerp van talrijke onderzoeken geweest sinds de vergadering van de Madras Malaria Commission in 1868. De structuurformule van kinine was in 1908 reeds bekend. De LD₅₀ oraal toegediend aan konijnen bedraagt 800 mg/kg lichaamsgewicht. Het kinine bevat een chinolinekern, die naar men

meent, het tegen malaria werkzame bestanddeel ervan is.



Door de duitse en later door de amerikaanse pharmaceutische industrie werd een grote reeks chinolinederivaten gesynthetiseerd en getest. Als eerste werd als een zeer werkzaam middel tegen malaria het plasmochine (Pamaquine) ontdekt.

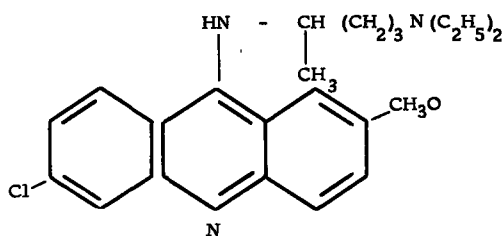
Plasmochine (Pamaquine)



Het plasmochine behoort tot de 6-methoxy-8-aminochinolines. In 1924 werd het gesynthetiseerd door Schulemann. In 1926 werd het door Mühlens als middel tegen malaria ingevoerd. In 1928 gebruikte Martenstein het bij 18 patiënten met lupus erythematosus; hij stelde voor om in de Holländerkuur (1902, kinine oraal met jodiumtinctuur lokaal; men was van mening dat jodium de kinine op de zieke plek zou vasthouden) de kinine door plasmochine te vervangen. Hoewel zijn resultaten hiermee gunstig waren, werd er later niet meer over gepubliceerd. Het volgende werkzame middel in deze groep dat werd verkregen, was het quinacrine.

Quinacrine (merknamen: Acrichine, Acriquine, Atabrine, Atebrin(e), Chinacrin, Erion, Italchin, Mepacrine, Metoquine, Palacrin).

Het quinacrine werd gesynthetiseerd door Mauss en Mietzsch. In 1930 werd het door Kikuth en Schulemann in de therapie ingevoerd. Deze verbinding heeft



een acridinekern, die men kan opvatten als een chinolinekern met daaraan gekoppelde benzeenring. De gele verkleuring, die bij behandeling hiermee op kan treden, moet toegeschreven worden aan deze acridinekern.

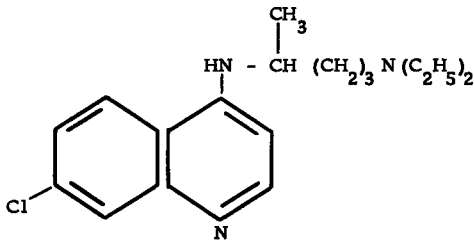
De eerste publicaties over de behandeling met quinacrine bij lupus erythematoses verschenen in het russisch taalgebied en bleven daardoor aanvankelijk buiten dit gebied onopgemerkt. Prokopchuk (1940) gebruikte het bij 35 patiënten wegens de tot dan verkregen onbevredigende resultaten met goud, bismuth of arseen. Basmakova en Rapaport (1940) publiceerden over 28 patiënten. Popoff en Kutintsheff (1943) demonstreerden 10 ermee behandelde patiënten. De behandeling bestond uit maximaal 4 keer een kuur van 10 dagen - 100 mg 3 maal daags - met een pauze van 10 dagen tussen elke kuur (men meende dat het quinacrine tijdens deze pauze volledig uitgescheiden werd).

De eerste publicaties in een westerse taal bleven eveneens onopgemerkt. Zij waren van Ottolenghi-Lodigiani. Deze behandelde met succes patiënten met een 5 tot 10% Atebrine-oplossing met novocaine, intradermaal ingespoten. In 1948 verscheen een overzicht over de behandeling van 17 patiënten; in 1949 weer een artikel, nu gaande over 20 patiënten.

Het was een publicatie van Page (1951), die de aandacht vestigde op gunstige resultaten verkregen met Mepacrine bij lupus erythematoses, discoid of gedissemineerd. Hij merkte tevens op, dat bij 2 patiënten die daarnaast ook nog gewrichtssymptomen vertoonden, deze verbeterden of verdwenen. Ernstige bijwerkingen traden in zijn materiaal zelden op. In hetzelfde jaar (1951) beschreven Brennicke en medewerkers hun resultaten bij 38 patiënten met rheumatoïde arthritis, die behandeld waren met Primaquine; van deze verbeterden 20 patiënten, doch de toxische bijwerkingen waren aanzienlijk. Hoe langer het middel werd gebruikt, des te langer werd de lijst met ongewenste bijwerkingen. Tevens werd door de patiënten de geelverkleuring van de huid als zeer onaangenaam onder-

vonden. Zo ging men dus zoeken naar een ander preparaat in de groep van synthetische antimalariamiddelen dat minder bijwerkingen vertoonde. Hierdoor kwam men op het spoor van het chloroquine. Dit middel had niet meer de verkleuring als bij quinacrine ten gevolge, vandaar de franse naam Nivaquine. Hiernaast bleven nog publicaties over quinacrine verschijnen, o.a. van Erlands-son (1955): verbetering bij 6 van 12 patiënten met reumatoïde arthritis en Enge-set (1958): verbetering bij 34 van 41 patiënten, hoewel met nogal wat bijwerkingen (3 maal gastro-intestinaal, 3 maal psychotisch, 4 maal huidafwijkingen).

Chloroquine (merknamen: Aralen, Avloclor, Bemaphate, Nivaquine B, Quinercyl, Resochin, Résoquine, Reumachlor, Sanoquin, SN 7618, Tanakan, 3377 RP).



Chloroquine is met hydroxychloroquine de belangrijkste van de synthetische antimalariamiddelen. Het wordt meestal gebruikt in de vorm van chloroquinedifosfaat ($C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2 H_3 PO_4$): 7-chloro-4-(4'-diethylamino-1'-methylbutylamino) chinolinedifosfaat, dus een 4-aminochinoline. Het werd in 1934 gesynthetiseerd door Andersag, en in de vorm van zouten in de handel gebracht. De Duitsers vervaardigden het in de vorm van het difosfaat (Resochin), de Fransen in de vorm van het sulfaat (Nivaquine), terwijl het ook verkrijgbaar is in de vorm van het gentisaat (Quinercyl) of in de vorm van het monofosfaat. Het chloroquine bestaat uit bittere (kleurloze!) kristallen. Het is gemakkelijk oplosbaar in water; de pH van een 1% oplossing bedraagt ongeveer 4,5; het is minder oplosbaar bij neutrale en alkalische pH. Een tablet van 250 mg van het difosfaat is equivalent met 150 mg van de base.

Kikuth was de eerste die het als een middel tegen malaria aanbeval. Tijdens de Tweede Wereldoorlog werd het op grote schaal gebruikt door het Amerikaanse leger. Behalve bij malaria (hetzij bij een aanval, hetzij als profylaxe

gegeven) werden ook gunstige effecten beschreven bij amoebiasis van de lever, bij het syndroom van Kaposi-Libman-Sacks, bij het idiopathisch nefrotisch syndroom, bij lupus erythematodes, bij reumatoïde arthritis en bij andere aandoeningen (Bagnall; Bäumer; e. a.).

Als dosering wordt nu over het algemeen gebruikt (oraal):

- bij een aanval van malaria 0,5 - 1,0 g per dag
- in de preventie van malaria 0,5 g per week
- bij amoebiasis van de lever en leishmaniasis 0,25 - 0,75 g per dag
- bij lupus erythematodes 0,25 - 0,50 g per dag
- bij reumatoïde aandoeningen 0,25 g per dag

Indien het parenteraal moet worden toegediend : 0,2 g van de base intramusculair te geven in de vorm van het hydrochloride zout.

In hoofdzaak wordt het middel gebruikt bij lupus erythematodes, reumatoïde arthritis en lichtdermatosen. Tevens is het in verschillende landen onder invloed van de Wereld Gezondheids Organisatie toegevoegd aan het keukenzout ter preventie van malaria.

De eerste publicaties verschenen van de hand van Haydu (1953), toegepast bij reumatoïde arthritis en van Grupper (1953) en Goldman (1953) bij lupus erythematodes. De eerste publicatie in ons land was van de hand van Prakken en Molhuysen-van der Walle (1954), gegeven bij patiënten met lupus erythematodes. Haydu, Grupper, en Prakken en Molhuysen-van der Walle vonden verbeteringen met weinig bijwerkingen; Goldman echter vond reeds direct een hele reeks bijwerkingen. Toch werd het chloroquine beschouwd als minder toxisch te zijn dan het quinacrine, vooral omdat er met chloroquine geen pseudo-icterus optrad.

Over het algemeen blijkt uit de publicaties dat het middel effectief is, hoewel niet vrij van toxische eigenschappen: Freedman (1956), verbetering bij 46 van 50 patiënten met reumatoïde arthritis zonder toxische verschijnselen; Cohen en Calkins (1958), verbetering bij 70% van 22 patiënten met reumatoïde arthritis (tegen 6% bij de controles) met 4 ernstige dyspepsieën, 2 leucopenieën en 1 psychose; Rinehart, Rosenbaum en Hopkins (1957), verbeteringen bij patiënten met reumatoïde arthritis; Bagnall (1957), verbeteringen bij 88 van 125 patiënten met reumatoïde arthritis met in 10% van de gevallen toxische verschijnselen; Fuld en Horwich (1958), verbetering bij 32 van 39 patiënten met reumatoïde arthritis zonder belangrijke toxische symptomen; Freedman en Steinberg (1960), Popert en medewerkers (1961), allen bij patiënten met reumatoïde arthritis.

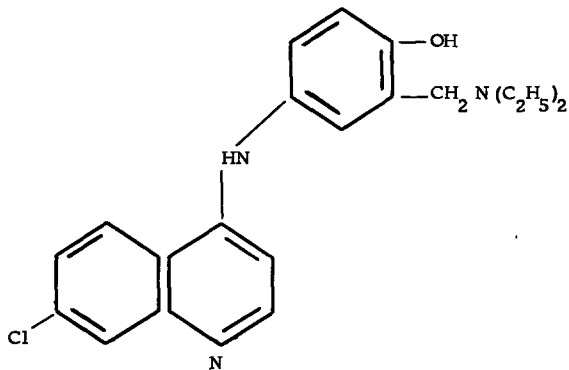
De gevonden toxische bijwerkingen zijn over het algemeen mild van aard. Hier-

op zal later nog uitvoeriger worden ingegaan.

Het chloroquine is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van phenylbutazon of goudzouten, wegens de kans die al deze middelen bieden op het ontstaan van toxicodermieën. Crissey (1956) vergeleek met elkaar de resultaten verkregen bij de behandeling met goudinjecties en die met chloroquine. De verbeteringskans bleek bij beide middelen even groot! Een literatuuronderzoek door Prakken (1961) toonde aan, dat met alle gebruikelijke therapieën - ook die met niet-antimalariamiddelen - bij ongeveer 70% van de patiënten een goed resultaat verkregen werd. In dit verband voerde hij de term "publicatie-effect" in.

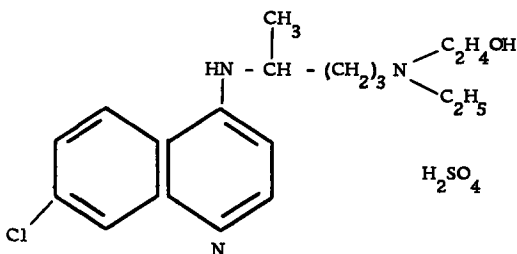
Het onderbreken van de behandeling bij erythematodes en reumatoïde arthritis wordt regelmatig gevolgd door het opvlammen van de aandoening. Daarom wordt in de regel gestreefd naar een continue, dus permanent doorlopende behandeling.

Amodiaquine (merknamen: CAM-AQ, Camoquin(e), Camoquinal, Miaquin).



Het amodiaquine is verwant aan het chloroquine, maar heeft een andere zijketen. Het werd in 1946 gesynthetiseerd door Burckhalter. Het werd enkele malen gebruikt in een vergelijkend onderzoek, o.a. door Leeper en Allende (1956) met quinacrine en chloroquine; zij vonden dat er minder risico verbonden was aan het toedienen van amodiaquine en chloroquine, dan van quinacrine. Verder werd het door Kersley en Palin (1959) vergeleken met hydroxychloroquine; zij achtten de oorspronkelijk gebruikte dosering van het middel van 400 mg beslist te hoog (één patiënte overleed aan agranulocytose). Zij verkregen met 200 mg eenzelfde verbetering, maar met minder bijwerkingen. In ons land zag Schievink (1960) in korte tijd 3 patiënten met een polyneuritis als bijwerking van het middel.

Hydroxychloroquine (Plaquenil)



7-chloro-4-[4-(N-ethyl-N-β-hydroxyethylamino)-1-methylbutylamino]chinoline-sulfaat. Het werd in 1950 gesynthetiseerd door Surrey en Hammer. Het is een 4-aminochinoline die van chloroquine verschilt door de substitutie van een hydroxyethyl-groep voor een ethyl-groep aan het tertiaire stikstofatoom.

Het hydroxychloroquinesulfaat is in de handel verkrijgbaar in de vorm van ge-coate dragees à 200 mg. Bij het chloroquinefosfaat (verkrijgbaar in tabletten van 125 en 250 mg) is na een aanvankelijke dosering van 500 mg per dag een onderhoudsdosering van 250 mg per dag bij verbetering van de aandoening in het algemeen voldoende. Daar 600 mg hydroxychloroquinesulfaat ongeveer even werkzaam is als 250 mg chloroquinefosfaat, blijkt dat voor het eerst genoemde preparaat een aanvangsdosering nodig is van 600 - 1000 mg. Bij aanhouden van een verbetering van de aandoening gedurende een zekere tijd, kan overgegaan worden op een onderhoudsdosering van 400 mg per dag.

De eerste publicaties over het gebruik van hydroxychloroquine handelen over malaria (o. a. Hoekenga, 1953, 1954 en 1955 en Clark, 1954). In 1956 volgden de resultaten bereikt met hydroxychloroquine bij lupus erythematodes (Bennett en Rees; Cornbleet; Lewis en Frumess; Mullins, Watts en Wilson; Eichenlaub). Deze auteurs meenden, dat het hydroxychloroquine dezelfde werking heeft als het chloroquine, maar minder toxisch zou zijn. Taylor en Coles (1958), die hun gevallen voornamelijk geselecteerd hadden op grond van het refractair zijn voor chloroquine, bevalen met het oog op bijwerkingen aan om met de dosering onder 1200 mg per dag te blijven; zij gaven echter zelf eens als maximum dosis 3200 mg (!) per dag bij een patiënt, die niet voldoende op de behandeling reageerde: deze patiënt kreeg kort hierop plotseling een erytheem en een oedeem van ge-laat en handen, dat afnam bij verminderen van de dosering. Zij vonden verder

normale waarden (Bettley, 1954). Bovendien treedt de stijging pas op, als de verbetering reeds heeft ingezet. Dit suggereert, naast de vermindering van de lichtovergevoeligheid, nog andere werking(en).

Weer anderen, o.a. Mustakallio (1954) en Kurnick (1956), opperden de mogelijkheid van een binding met het desoxyribonucleïnezuur (DNA), zodat de polymerisatie voorkomen wordt.

Ook werd aangetoond dat de synthetische antimalariamiddelen een antiflogistische werking hebben, o.a. door Blaich en Gerlach (1955), in dierexperimenten (chloroquine); door Wiskeman en Koch (1958), die quinacrine en chlo-roquine vergeleken met cortison; door Scherbel, Schuchter en Harrison (1957), die spraken van een significant, maar beperkt antiflogistisch effect op rheumatoïde arthritis door hydroxychloroquine.

Shaffer, Cahn en Levy (1958) gingen de absorptie van synthetische antimalariamiddelen in de huid van de mens na. Zij namen daartoe een biopsie uit de buikhuid en bepaalden de concentratie van deze stoffen in epidermis en corium. Hoewel de concentratie in de epidermis 5 - 15 maal zo hoog was als in het corium, liepen de absorptiecurven van de verschillende antimalariamiddelen zo uiteen, dat de schrijvers het niet waarschijnlijk achtten, dat deze stoffen fungeren als fysische lichtbarrière.

Scherbel, Harrison en Atdjian (1958), die een onderzoek instelden bij 805 patiënten (716 arthritis van het reumatoïde type, 89 afwijkingen van het bindweefsel), die behandeld werden met 4-aminochinolineverbindingen, zagen als voordelen:

- 1) het betrekkelijk zelden optreden van ernstige bijwerkingen gedurende een onderhoudstherapie van lange duur. Sommige bijwerkingen waren frequent, maar van tijdelijke aard.
- 2) het betrekkelijk zelden optreden van een grote terugval na het bereiken van een maximale verbetering.
- 3) de 4-aminochinoline verbindingen kunnen oraal en tegelijkertijd met andere therapeutica toegediend worden; dit betekent: eenvoud van toediening en verdraagzaamheid ten opzichte van andere therapeutica.
- 4) er bestaan geen duidelijke contraïndicaties voor het gebruik wegens het bestaan van zwangerschap, een maagzweer, longtuberculose, diabetes mellitus of hypertensie.

Als nadelen worden gezien:

- 1) de patiënt reageert langzaam op de therapie en maximale verbetering wordt

- pas bereikt na 6 maanden tot een jaar.
- 2) het blijven bestaan van fluctuaties in het ziekteverloop van kleine omvang.
 - 3) het uitblijven van flinke verbetering bij 1/3 of meer van het totale patiëntenmateriaal.
 - 4) de duidelijke gevoeligheid voor huidafwijkingen (die ernstig kunnen zijn, hoewel deze niet frequent optreden).

Er komen dus bijwerkingen voor en de vragen die rijzen zijn: welke bijwerkingen zijn dit? Wat is de schade bij het geven van 4-aminochinoline verbindingen op lange termijn? Hoe deze te duiden en; wat is de prognose van de verkregen schade?

BIJWERKINGEN VAN DE SYNTHETISCHE ANTIMALARIAMIDDELEN

Hoewel de synthetische antimalariamiddelen in de Tweede Wereldoorlog bij de geallieerde troepen in Azië op grote schaal werden toegepast ter preventie van malaria, werden hiervan bijzonder weinig bijwerkingen gezien. Dit moet worden toegeschreven aan de - in vergelijking met de onderhoudsdosering bij lupus erythematodes en rheumatoïde arthritis - veel lagere dosering, die ter preventie van malaria gebruikt werd (500 mg per week tegen 250-750 mg per dag bij eerder genoemde aandoeningen). Temeer valt dit op, daar toentertijd meestal atebriene gebruikt werd, dat later door zijn vele bijwerkingen door een nieuw preparaat vervangen moest worden. Agress (1946) zag met atebriene slechts één toxische reactie op iedere groep van 2000-3000 behandelde chinese soldaten. Bispham (1941) zag 38 patiënten met bijwerkingen ten gevolge van atebriene op een totaal van 50.000. De publicaties over behandeling met quinacrine bij chronische discoïde erythematodes vermeldden bijwerkingen in 30-60% van de gevallen.

Een overzicht van de tot 1962 beschreven bijwerkingen werd gegeven door Mervin en Winkelmann, een overzicht dat met betrekking tot het hydroxychloroquine zeker niet volledig is. Zij geven onder meer geen huid- en oogafwijkingen aan bij het gebruik van hydroxychloroquine, terwijl deze toch al beschreven waren (Taylor en Coles, 1958; Scherbel, Schuchter en Harrison, 1957).

De bijwerkingen liggen hoofdzakelijk op het gastro-intestinale en dermatologische vlak en worden, hoewel ze frequent voorkomen, in het algemeen van weinig betekenis geacht. Alle synthetische antimalariamiddelen kunnen gastro-intestinale reacties geven - die in het algemeen vroeg optreden (eerste dagen

tot weken) en vaak spontaan verdwijnen - zoals nausea en vomeren. Talrijke auteurs noemen behalve deze klachten, ook anorexie, gewichtsverlies, pyrosis, diarrhoea, gastralgie en abdominale pijnen, hoewel het voorkomen van deze verschijnselen blijkbaar wisselt met de dosering.

Bij 153 patiënten die gedurende 3-24 weken 500 mg choroquine per dag kregen namen Murphy en Petty bij 11 ervan gastro-intestinale symptomen waar, terwijl 7 patiënten anorexie en gewichtsverlies vertoonden.

De genoemde bijwerkingen nemen geen alarmerende vormen aan; ernstiger kunnen de bijwerkingen echter zijn op het centrale en perifere zenuwstelsel, maar deze komen gelukkig niet vaak voor. Vrij frequent komen voor hoofdpijn, vertigo, oorsuizen en slapeloosheid, klachten die over het algemeen van tijdelijke aard zijn. Een enkele maal is een psychose en zijn polyneuritiden beschreven. Bilaterale abducensparese wordt vermeld door Kalsbeek (1960) bij 4 patiënten, met verdwijnen van de diplopie wanneer het middel gestopt werd. Oogheelkundig werd de diplopie niet objectief vastgelegd en het is vrijwel zeker dat deze geweten moet worden aan afzettingen in de cornea, temeer daar in de wereldliteratuur buiten het artikel van Kalsbeek, het voorkomen van een abducensparese nooit is vermeld.

Tijdelijke psychose werd beschreven door Mustakallio, Putkonen en Pihkanen (1962).

Beschadiging van de lever door synthetische antimalariamiddelen is ook beschreven. Het mechanisme van de hepatotoxiciteit is onbekend (Alving et al., 1948). Centrolobaire necrose werd gevonden bij hond en rat (Wiselogle). Vet-tige degeneratie werd gevonden bij muis en aap (Tye et al., 1959). Verminderde leverfuncties werden aangetoond bij 3 van 48 mensen, die een combinatie van quinacrine, hydroxychloroquine en chloroquine kregen (Tye et al., 1959).

Agranulocytose heeft men gezien na medicatie met quinacrine en amodiaquine, maar niet met chloroquine en hydroxychloroquine, hoewel Polano (1965) het optreden van dit verschijnsel door hydroxychloroquine zeer waarschijnlijk acht. Bagnall (1957) vond een leucopenie bij 5 van 121 patiënten die onder behandeling waren voor rheumatoïde arthritis met een dosering van 250 mg chloroquine gedurende 8-24 maanden.

De vrij zeldzame, veelal later optredende huidafwijkingen bestaan ten dele uit niet voor de antimalariamiddelen specifieke toxicodermieën van verschillende aard (maculaire of papulaire erupties bijvoorbeeld). Als tot op zekere hoogte wel specifiek worden genoemd: de gele verkleuring van de huid en sclerae door quinacrine en de pigmentaties van huid en slijmvliezen en de haarverkleu-

ringen. Deze invloed op de pigmentatie komen wij ook weer tegen tijdens de bespreking van de bijwerkingen op het oog. De pigmentveranderingen werden voor het eerst waargenomen tijdens de Tweede Wereldoorlog bij soldaten in de Zuidelijke Pacific. Deze veranderingen omvatten onder meer de geelachtige verkleuring door quinacrine, de postinflammatoire pigmentatie volgend op lichen planusachtige erupties (Bagby, 1945; Schmitt et al., 1945), de gegeneraliseerde hyperpigmentatie ten gevolge van de prikkeling van melanocyten door kinine (Pillsbury et al., 1956), het bleker of blonder worden - gegeneraliseerd of plaatselijk - van haar, wimpers en wenkbrauwen (vermeld als achromotrichie, leucotrichose, albinisme, verkleuring of depigmentatie) o. a. door chloroquine (Alving et al., 1948), de melanosis van aan de zon blootgestelde huidgedeelten (Campbell, 1960; Young, 1958) en de gelocaliseerde afzetting van pigment in de subunguale, praetibiale, faciale en palatale gebieden (Barr, 1944; Lutterloh en Shallenberger, 1946; Tuffanelli et al., 1963). Ook tong, lippen en tandvlees kunnen pigmentveranderingen vertonen.

De betrekking tussen pigmentveranderingen van de huid en die van het oog is speculatief, daar de oorzaak in geen van beide gevallen opgehelderd is. Maguire (1962) beschreef een patiënt met discoïde lupus erythematoses - behandeld met amodiaquine - waarbij zich bilateraal cornea-afzettingen in het epiteel ontwikkelden met pigmentatie van palatum en subunguale gebieden. Oogafwijkingen zijn vaak waargenomen tezamen met bleker worden van het haar ten gevolge van chloroquinegebruik. Dall en Keane (1959) vermelden 3 patiënten die blonder werden en bij wie zich cornea infiltraten ontwikkelden. Ellsworth en Zeller (1961) vermelden één geval met bleker worden van het haar en het optreden van een pigmentdegeneratie in de perifere en maculaire retinagebieden, ontstaan na het instellen van een chloroquine therapie. Sternbergen Laden (1959) vermelden een patiënt met discoïde lupus erythematoses die behandeld werd met chloroquine, wiens haar een honing kleur kreeg en waarbij zich in fundo een maculadegeneratie ontwikkelde. Tuffanelli et al. (1963) zagen in een groep van ongeveer 300 patiënten die wisselende doseringen van antimalariapreparaten kregen 5 retinopathieën optreden, terwijl 4 van deze retinopathieën voorkwamen bij patiënten die tevens pigmentveranderingen van de huid vertoonden. Deze laatste trof hij in totaal bij 25 patiënten in deze groep aan.

Ook vergiftigingsverschijnselen ten gevolge van het gebruik van synthetische antimalariamiddelen zijn beschreven. Zo vermelden Prouty en Kuroda (1958) 2 dodelijke gevallen van chloroquine intoxicatie (suicide). Een dodelijk verloopende acute chloroquine vergiftiging werd beschreven door Cann en Ver-

·hulst (1961) bij 4 kinderen tussen 4 maanden en 4 jaar oud. De dosering wisselde van 75 tot 500 mg per dag. Allen stierven met convulsies en hartstilstand. Het is bekend dat het chloroquine de prikkelbaarheid en de geleiding van de hartspier van de kat vermindert. Tevens komt bij ratten een vasodilatatie voor waardoor een hypotensie wordt veroorzaakt bij een dosering van 10 mg per kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend. Cann en Verhulst stellen de chinoline kern verantwoordelijk voor de toxische reactie, waarbij de toxische verschijnselen overeenkomen met die van quinidine en kinine. Alving et al. (1948) zagen bij 12 van 20 vrijwilligers, die geselecteerd waren op fysieke geschiktheid, een vermindering van de hoogte van de T-golf in sommige of alle afleidingen van het ECG.

De bijwerkingen van de antimalariamiddelen op de ogen kunnen van zeer ernstige aard zijn. Deze zullen later in extenso besproken worden.

PHARMACOLOGIE

McChesney, Nachod en Tainter (1957) bepaalden de concentratie van chloroquine, hydroxychloroquine en quinacrine in huid en lever van de rat. Zij gaven in verschillende experimenten 10 mg base/kg zowel als 45 mg base/kg als totaal dosis. De concentratie bleek in de lever 4,5 - 9 maal zo hoog op te lopen als in de huid. En hoewel de tweede dosis 4,5 maal hoger was dan de eerste, bleek de chloroquineconcentratie in de lever ongeveer 7 maal hoger dan in de huid, terwijl deze voor het hydroxychloroquine tot ongeveer 2,5 - 3,5 maal zo hoge waarden opliep.

In 1956 bepaalden McChesney, Wyzan en McAuliff de 4-aminochinolines met een vereenvoudigde fluorescentiemethode. In 1954 hadden McChesney en medewerkers al medegedeeld dat in menselijke urine na toedienen van hydroxychloroquine alleen het oorspronkelijke product werd gevonden en na toedienen van chloroquine het onveranderde product tezamen met het ethylderivaat.

Führmann en Koenig (1953) en Kuroda (1962) zagen na het geven van een eenmalige dosis van 0,1 - 1 g dat bij de mens tenminste 10 hierop volgende dagen het chloroquine en zijn metaboliet in kleine hoeveelheden met de urine wordt uitgescheiden.

De opvallende weefselbinding van het chloroquine heeft ten gevolge een slechts langzaam verdwijnen van de stof uit het lichaam ook wanneer de toediening gestaakt wordt. De opmerkelijke accumulatie van chloroquine in de verschillende organen werd onder meer aangetoond door Berliner en medewerkers

(1948), Prouty en Kuroda (1958) en McChesney en McAuliff (1961). Deze weefselopname vertoont geen lineair verband met de dosering van het chloroquine. Schmidt et al. (1953) zagen, dat een ongeveer drievoudige dosis toegediend aan ratten resulteerde in een meer dan 20-voudige concentratie in lever en milt. Bij de mens werden de hoogste concentraties gevonden in lever, milt, nier en hart, terwijl de concentratie in de hersenen slechts laag was.

De meeste hierboven besproken studies hebben betrekking op een lage dosering of een korte behandelingsduur. Belangrijk materiaal over patiënten, die dagelijks chloroquine kregen in grote doses en gedurende lange tijd levert de publicatie van Rubin, Bernstein en Zvaifler (1963). Zij bepaalden door fluorescentiemeting met een spectrofotofluorometer de concentratie van het chloroquine en zijn voornaamste metaboliet (N-gedesethyleerde derivaat) in plasma, erythrocyten en urine van patiënten met een chloroquineretinopathie, die 2 weken tot ruim 5 jaar tevoren het middel voor de laatste maal hadden ingenomen. Hoeveelheden van 0,05 γ per ml homogenisaat konden zij zo met een zekerheid van $\pm 10\%$ aantonen. Zij konden onder meer nog chloroquine aantonen in de urine (evenals in plasma en erythrocyten) van een patiënt, die het middel 5 jaar en 2 maanden tevoren voor het laatst gebruikt had en die in 3 jaar tijds 850 gram (chloroquine 300 g, hydroxychloroquine 550 g) ingenomen had. Dit wijst wel op een grote affiniteit van het preparaat ten opzichte van de verschillende weefsels. Zij vonden eveneens hoge chloroquinespiegels bij patiënten die het middel lange tijd gebruikt hadden zonder dat zich een retinopathie had ontwikkeld, hetgeen op een verband wijst met de eigenschappen van het middel zelf en niet op een ongewone reactie in een individu waarbij zich een retinopathie ontwikkelt. Verder zagen Rubin, Bernstein en Zvaifler bij aanzuren van de urine door orale toediening van 8 g ammoniumchloride per dag gedurende 3 en 7 dagen, en bij 2 patiënten door toediening van dimercaprol (BAL) in een dosering van 2,5 mg/kg om de 3 uur gegeven op de eerste dag, gevolgd door een toediening van 2 doses om de 12 uur gedurende de 4 volgende dagen, een vermeerderde uitscheiding optreden van chloroquine en zijn metaboliet in de urine. De uitscheiding vermeerderde na het toedienen van ammoniumchloride 2 - 4 maal de oorspronkelijke hoeveelheid, beginnend 2 - 3 dagen na het innemen. Dat pH veranderingen van veel belang zijn bij de mobilisatie van het chloroquine uit de weefsels naar de bloedstroom en de urine was reeds bekend. Jailer, Rosenfeld en Shannon (1949) zagen bij aanzuren van de urine door oraal ammoniumchloride een 20-80% hogere uitscheiding optreden bij patiënten die dagelijks chloroquine kregen. Bij alkalisatie van de urine namen zij daarentegen een vermin-

derde uitscheiding waar.

Rubin, Bernstein en Zvaifler (1963) suggereren het geven van ammoniumchloride - 8 g per dag gedurende 3 dagen per week gedurende ten minste 6-8 weken - als therapeutische maatregel. Dat wil beslist niet zeggen, dat ammoniumchloride een herstel te zien zal geven van een reeds aanwezige chloroquine-retinopathie, of dat dit middel in staat zou zijn een progressief verlies van gezichtsscherpte na het staken van de therapie te voorkomen. Een dergelijke maatregel lijkt alleen verantwoord indien het preparaat onmiddellijk zou kunnen worden toegediend bij het eerste optreden van de retinopathie, aannemende althans dat de toestand alsdan nog reversibel zou zijn.

De fixatie van het chloroquine door de weefsels geschiedt mogelijk door een binding van het middel aan de nucleoproteïnen, DNA en RNA (Parker en Irvin, 1952; Kurnick en Radcliffe, 1962; Irvin et al., 1949). Depolymerisatie van het DNA door DNAse zou door het chloroquine voorkomen worden (Kurnick, 1956).

Naar aanleiding van een waarneming van Potts (1962) over de "adsorptie" van chloroquine aan melaninekorrels, werd door Bernstein, Zvaifler, Rubin en Mansour (1963) gewezen op de opvallende affiniteit van chloroquine voor de melanine bevattende weefsels van het oog (iris, chorioidea en pigmentepitheel). Zij duiden ook een mogelijk verband aan tussen dit ongewone biochemische kenmerk en de retinopathie. Zo konden zij zelfs 63 dagen na het geven van een eenmalige injectie intramusculair van 5 mg/kg het chloroquine nog aantonen in de chorioidea van een gepigmenteerd konijn! Bij een behandeling met chloroquine gedurende 6 maanden (0,6 mg chloroquine per ml drinkwater, d.i. gemiddeld 125-250 mg per week) zagen zij aan het einde van deze periode bij de gepigmenteerde rat een concentratie in de iris van 20910 γ /g, d.i. 80 maal de concentratie die in de lever werd gevonden. Bij de albino rat echter konden zij zelfs na 14 maanden geen chloroquine in iris en chorioidea aantonen! Veel lagere concentraties, maar hoger dan in de lever, vonden zij in retina en sclera van de gepigmenteerde rat. Ook in de retina en in geringe mate in de sclera van de albino rat konden zij het chloroquine aantonen. De chloroquinespiegel van de iris bedroeg 35 γ /g na een eenmalige dosis van 5 mg/kg tegen 20910 γ /g na dagelijkse opname van gemiddeld 25 mg gedurende 6 maanden. Dit houdt in dat een 600-voudige hoeveelheid in de iris werd opgeslagen, tegenover een 20-voudige hoeveelheid in de lever (14 γ resp. 240 γ). Ook vonden zij een hoge chloroquinespiegel in het haar van de gepigmenteerde rat, nl. 780 γ /g.

Deze hoge chloroquinespiegels (wijzend op een omvangrijke accumulatie

van het chloroquine in de verschillende weefsels) en de langdurige retentie na staken van het middel kan mogelijk een verklaring geven voor het voortgezette verlies van gezichtsscherpte dat kan optreden ondanks het staken van de therapie. Waarschijnlijk is de binding van chloroquine aan de gepigmenteerde weefsels een andere dan die aan de niet-gepigmenteerde weefsels, waarbij in het eerste geval het melaninepigment een belangrijke rol speelt. Een ondersteuning van deze gedachte geeft Potts (1962) in zijn uitgebreide studie over binding van verschillende phenothiazinederivaten aan uvea pigment. Van laatst genoemde verbindingen was bekend dat zij retinopathieën konden veroorzaken, die ook gepaard gingen met pigmentveranderingen. Potts toonde de binding van de phenothiazineverbindingen aan suspensies van geïsoleerde melaninekorrels aan in vitro. Hieruit concludeerde Potts dat de melaninekorrels de zetel waren van de opslag van phenothiazinen in vivo. Onlangs heeft Potts ook aangetoond dat hydroxychloroquine - zoals verwacht mocht worden vanwege de structuurverwantschap met het chloroquine - zich sterk bindt aan het melanine. Het is daarom nauwelijks vreemd, dat in 1963 het eerste geval van een retinopathie door het gebruik van hydroxychloroquine alleen, werd gemeld aan de Food and Drug Administration.

II

BIJWERKINGEN OP HET OOG VAN DE SYNTHETISCHE ANTIMALARIAMIDDELEN, IN HET BIJZONDER VAN CHLOROQUINE EN HYDROXYCHLOROQUINE

De beschreven complicaties zijn in drie typen te onderscheiden:

- A. accommodatieparese
- B. keratopathie
- C. retinopathie

A. ACCOMMODATIEPARESE

Het optreden van oogklachten samenvallend met het gebruik van chloroquine, toegediend bij een veelheid van aandoeningen, is sinds 1948 herhaaldelijk gerapporteerd. De eerste publicaties vermelden wazig zien of moeilijkheden met lezen, welke al direct toegeschreven worden aan accommodatiestoornissen. Alving et al. (1948) onderzochten reeds een groep vrijwilligers op het vóórkomen van toxische effecten. Symptomen wijzend op accommodatiemoeilijkheden werden waargenomen bij die vrijwilligers, die hoge doseringen chloroquine gebruikten. De symptomen bleken reversibel wanneer de dosering verlaagd of het middel gestaakt werd. Met betrekking tot het onderzoek van deze stoornissen gaven deze auteurs echter geen gedetailleerd onderzoek.

Conan (1949) zag een gestoorde accommodatie bij een patiënt, die hij met chloroquine behandelde wegens een amoebiasis van de lever. Conan et al. (1950) zagen tijdens de eerste week van de therapie tegen een amoebenabces accommodatiestoornissen optreden. De oogafwijkingen werden echter niet in detail beschreven. Findlay (1951) haalt Berliner et al. aan bij de vermelding, dat 18

van 32 vrijwilligers oogsymptomen vertoonden op een dosering van 400 mg chloroquine per dag. De klachten varieerden van "wazig zien" en "een zwaar gevoel om de ogen" tot "dat er iets niet goed met de ogen is". Zij gaven geen gedetailleerd biomicroscopisch onderzoek van de ogen. Refhuss en Price (1951) noemen in een alinea gewijd aan de toxiciteit van chloroquinedifosfaat stoornissen in de accommodatie zonder hierop nader in te gaan. Shookhoff (1952) beschrijft in een verslag over het gebruik van chloroquinedifosfaat (Aralen) tegen amoebdysenterie alleen de mogelijkheid van accommodatiestoornissen. Patel (1953) vond accommodatieverlies in een kleine patiëntenserie, behandeld wegens een amoebenabces van de lever. Weiser et al. (1953) registreerden bij de meeste patiënten uit een groep van 50, onder behandeling wegens amoebiasis, klachten over wazig zien. Ook Wilkinson (1953) zag bij een groep van 52 patiënten met amoebiasis van de lever naast andere bijwerkingen, ook klachten optreden over wazig zien zonder deze klachten verder uit te werken. Calkins (1958) evenwel kon geen specifiek effect op het accommodatiemechanisme aantonen. Over het algemeen is men van mening dat lichte accommodatiestoornissen niet zeldzaam zijn en dat zij snel plegen te verdwijnen wanneer de dosering verlaagd wordt. Kuipers (1959) gaf accommodatiestoornissen aan bij een patiënt op Nivaquine 100 mg 3 maal daags; het opvallende is dat deze stoornissen opgetreden zouden zijn op de 21e dag na het begin van de therapie. De Graciansky et al. (1960) en Brégeat (1963) zagen accommodatieparesen vrij frequent optreden. Zij vonden deze in het algemeen reeds bij een dosering van minder dan 300 mg per dag. Het begin van de accommodatiestoornis zou reeds optreden 2 uur na innemen van het medicament en zijn maximum bereiken tussen het 4e en 6e uur om vervolgens geleidelijk minder te worden, waarna de klachten weer verscheenen bij het opnieuw innemen van Nivaquine.

Hoe het ook zij, wanneer er al accommodatiestoornissen optreden, moeten deze wel zeer in het begin van de therapie voorkomen, daar deze stoornissen niet gevonden werden in het eigen patiëntenmateriaal, waarbij chloroquine of hydroxychloroquine in de meeste gevallen reeds langer dan 4 maanden gebruikt werd, voordat deze patiënten merendeels pas voor het eerst uitgebreid oogheelkundig werden onderzocht. Echter, ook bij de enkele patiënten bij wie de therapie slechts kort tevoren was ingesteld, konden geen objectieve stoornissen in de accommodatie aangetoond worden. Het is echter goed mogelijk dat dit te wijten is aan het kleine aantal patiënten dat bij het instellen van de therapie kon worden onderzocht.

Andere subjectieve oogklachten, die overwegend vroeg in het eigen patiëntenmateriaal optraden en waarvoor geen objectieve oorzaak aanwijsbaar was, bestonden uit lichtflitsen en het optreden van "flikkeringen" voor de ogen. Bij één patiënt traden de lichtflitsen reeds de eerste dag van de therapie op en gaven zulke sterke subjectieve bezwaren, dat de therapie na een week gestaakt moest worden. Bij een andere patiënt, waar de lichtflitsen 7 weken na het begin van de therapie optraden, werd de behandeling toch doorgezet, waarna de klachten na 3 maanden volledig verdwenen bleken. Ook het incidenteel optreden van flikkeringen voor de ogen werd aangegeven. Een van onze patiënten klaagde hierover terwijl zij reeds 14 maanden chloroquine gebruikt had. Bij een andere patiënt traden deze flikkeringen na 1 maand op en werden zo hevig, dat de therapie na 5 maanden gestaakt moest worden. Bij een andere patiënt traden ze na 6 maanden op. De klachten waren echter van voorbijgaande aard.

Pau en Bäumer (1959) zagen deze klachten relatief vaak in het begin van de medicatie met chloroquine optreden. In enkele gevallen zagen zij deze direct na het instellen van de therapie, in andere gevallen zagen zij ze tussen de 2e week en een jaar na het instellen van de therapie optreden. De klachten kunnen dus van de eerste dag af bestaan, zij kunnen ook na weinige dagen of maanden weer verdwijnen. Daar tijdens het optreden van de flikkeringen geen objectieve veranderingen in cornea of retina konden worden aangetoond, is het misschien mogelijk hiervoor abnorme prikkels verantwoordelijk te stellen die in het gebied van de lichtperciërende, resp. -geleidende elementen ontstaan.

Bij 2 eigen patiënten trad verder een duidelijke verergering op, zowel in hevigheid als in frequentie, tijdens een migraineaanval. Na het staken van de therapie gingen ook hier de klachten weer terug.

B. KERATOPATHIE

Historisch overzicht

CorneacomPLICATIES terug te voeren op het gebruik van antimalariamiddelen zijn voor de eerste maal gesignaleerd door Kaplan in Rusland in 1936 tijdens de therapie met quinacrine. De eerste publicaties over visusklachten ten gevolge van het gebruik van synthetische antimalariamiddelen verschenen in 1946. Reese en Chamberlain en Boles vermeldden beiden in dat jaar het optreden van corneaoedeem bij Amerikaanse vliegers, die Atabrine innamen ter pre-

ventie van malaria. De piloten klaagden over wazig zien en het zien van halo's om de lichten. Het betrof slechts incidentele gevallen gezien de grote aantallen militairen waaraan het middel als prophylacticum werd toegediend. De schrijvers beschouwden de cornea afwijking als een uiting van een idiosyncrasie, die alleen een voorbijgaande corneaverandering veroorzaakte, welke verdween zodra het middel gestaakt werd.

In 1947 beschreef Ida Mann echter identieke stoornissen bij arbeiders die betrokken waren bij de fabricage van Atebrin. In haar gevallen ging het niet zozeer om ernstige klachten over wazig zien, maar wel om het zien van grote blauwe halo's, die zij in verband bracht met de afzetting van grove korrels in de oppervlakkige lagen van de cornea. Door de spleetlamp gezien bleek deze afzetting op zich zelf weer uit zeer fijne, stofachtige partikels te bestaan, die donker-geelachtig-bruin getint waren. Ida Mann meende dat deze afzettingen ontstonden door direct contact van de cornea met het atebrinstof uit de werkatmosfeer. De symptomen namen af bij de betrokken personen wanneer zij ander werk kregen.

Afwijkingen ten gevolge van een direct contact worden volgens sommigen ook gezien bij werknemers in de hydrochinonfabricage. De cornea kan hier gepigmenteerd worden (Anderson, 1947). De afzettingen zijn bij intoxicatie met hydrochinon geelachtig bruin en fijnkorrelig (Ahuja, 1948). Zowel bij hydrochinon als bij Atebrine kunnen vacuolenvorming, puntvormige infiltraten en pigmentatie van de cornea voorkomen (Campbell, 1954). De verkleuringen van de conjunctiva en de cornea welke onregelmatig over het lidspleetgebied verdeeld zijn, zijn bruinachtig zwart. Zij beginnen zeer oppervlakkig in de vorm van talrijke kleine grijze troebelingen, waarbij de cornea een lichte violette glans krijgt (Velhagen, 1931; Krahnstöver, 1955).

Ook bij werknemers in de aniline industrie is bruinkleuring van de conjunctiva en de cornea in het lidspleetgebied beschreven (Senn, 1897). De chemische substantie zou in stof-, damp- of gasvorm door direct contact in het epitheel van de conjunctiva en de cornea gekomen zijn.

De vele publicaties sinds 1958 die het frequent optreden vermelden van afzettingen in de cornea bij gebruik van de 4-aminochinolines, staan in direct verband met het sterk toegenomen gebruik van deze middelen in de behandeling van aandoeningen als lupus erythematodes, rheumatoïde arthritis en lichtdermatose. Bovendien ligt de gewoonlijk voorgeschreven dosering veel hoger dan die welke voor de preventie van malaria wordt gebruikt. Als een ernstig symptoom bij een patiënt met lupus erythematodes behandeld met amodiaquine, ver-

meldde Bleil (1958) verblindingsverschijnselen die terug te voeren waren op troebelingen in de epitheliale lagen en de membraan van Bowman van de cornea. In 1955 zag Hobbs (Hobbs, Eadie en Somerville, 1961) een patiënt die behandeld werd met chloroquine wegens een fotodermatose. Patiënt klaagde over halo's. Er bestonden afzettingen in het corneaepitheel, gelijkend op de afzettingen die al eerder door Mann (1947) beschreven waren. Dit bracht Hobbs er toe om een oorzakelijk verband tussen de afzettingen en het gebruikte middel aan te nemen. De behandeling werd gestopt en de troebelingen verdwenen geleidelijk. Hobbs' gevolgtrekking was, dat troebeling van de cornea kan optreden door oraal gebruik van chloroquine.

Hobbs en Calnan (1958) zagen bij spleetlamponderzoek bij 22 van de 28 patiënten corneaveranderingen. Bij 9 asymptomatische patiënten waren er 5 met corneaveranderingen (bij een enkele patiënt zelfs ernstige veranderingen). Bij de andere 19 patiënten, wel met klachten, werden bij slechts enkelen niet zulke veranderingen gezien. Hobbs en Calnan vonden dus geen duidelijke correlatie tussen de subjectieve symptomen en de corneaveranderingen. Bij één patiënt gaven zij aan dat de visusdaling progressief was. Daarom was volgens hen een oogheelkundige controle gedurende de behandeling noodzakelijk.

De corneaveranderingen brachten Calkins (1958) ertoe deze te rekenen onder de dystrophia verticillata (Fleischer, 1910). Pas later werd hem het verband met chloroquine therapie duidelijk. De publicaties van Leopold (1958) en van Zeller en Deering (1958) met betrekking tot het optreden van een keratopathie dienen nog vermeld. Zeller en Deering zagen bij 10 patiënten veranderingen in het corneaepitheel optreden, waarvan de 2 ernstigste zelfs een zwakke fluorescentie van de cornea vertoonden wanneer deze in ultraviolet licht werd bekeken. Pau en Bäumer (1959) toonden met fluorescentiemicroscopie aan, dat de afzettingen beperkt bleven tot het corneaepitheel.

Andere auteurs die schreven over afzettingen in de cornea waren Rogers (1959); Gabinus et al. (1959, 1961); Goddard (1960); de Graciansky et al. (1960); Hertzberg (1960); Lewis (1960); Appelmans et al. (1961); Blumenthal (1961); Hjorth en Vesterdal (1961); Muntendam-Evenhuis en de Vries (1961); Richards en Wilson (1961); Winkelmann et al. (1961); Egelius en Lindstedt-Johnsson (1962); Jansen (1962); Jtnemann et al. (1962); Ormrod (1962); Smith (1962) en verder in vrijwel elke publicatie die later verschenen is over retinopathie ten gevolge van het gebruik van antimalariamiddelen.

Ook het amodiaquine (Camoquin) en het hydroxychloroquine (Plaquenil) kunnen overeenkomstige corneaveranderingen te zien geven (Kersley en Palin,

1959; Scales, 1960). De publicaties over corneaveranderingen met betrekking tot de 4-aminochinolineverbindingen hebben tot nu toe betrekking op orale behandeling. Door Chavanne, Jeantet en Demilliere echter werden in 1964 overeenkomstige corneaveranderingen beschreven bij werknemers, die betrokken waren bij de fabricage van chloroquine. Evenals Ida Mann in 1947 bij de Atebrin-fabricage en Anderson in 1947 bij hydrochinonfabricage, namen de schrijvers als oorzaak een direct contact van het chloroquine met de cornea van de patiënt aan.

In ons land werd voor het eerst de aandacht gevestigd op afzettingen in de cornea door Muntendam-Evenhuis en de Vries (1961). Zij namen de troebelheid waar bij 4 van 11 patiënten die onder behandeling waren wegens lupus erythematoses met chloroquine of amodiaquine. Mulock Houwer vermeldde echter reeds in 1938 (N. T. v. G. 82, 5924, 1938) het voorkomen van wervelvorming in het epiteel bij inheemsen op Java. Mogelijk door kinine?

Spleetlampbevindingen

Het patroon van de afzettingen in de cornea maakt een zekere ontwikkeling door. In principe kunnen we hier 3 stadia onderscheiden, die zelden echter geïsoleerd optreden. Er vindt een geleidelijke overgang tussen de stadia plaats.

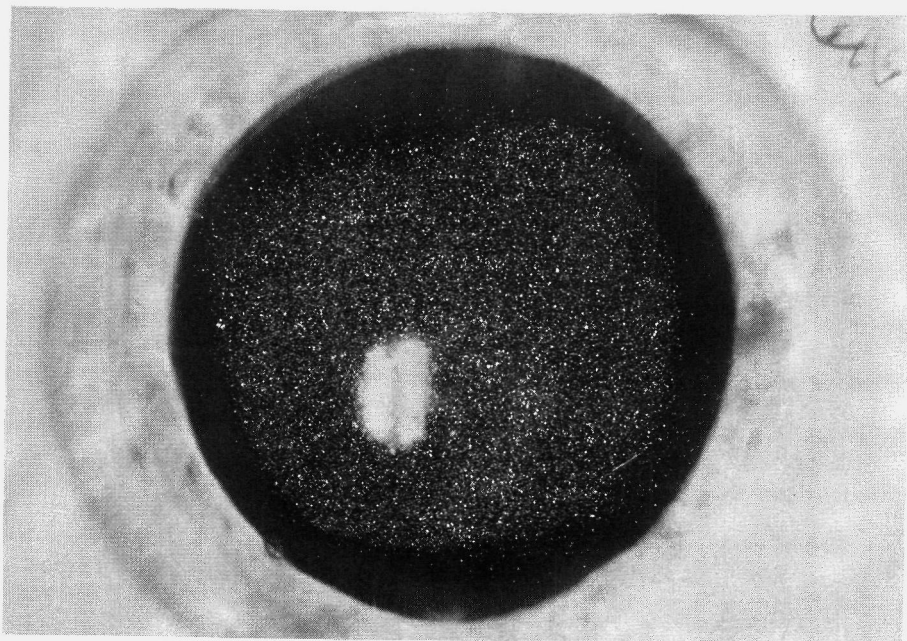


Fig. 1. Keratopathie in het eerste stadium.

In het eerste stadium (zie fig. 1) ligt een zeer fijn waas over de gehele cornea. De limbus wordt meestal vrijgelaten. Dit vrijblijven van de limbus is boven- en onderaan wat meer uitgesproken. Dit fijne waas ligt in het epitheel, is grijswit van kleur en bestaat uit zeer kleine puntvormige ophopingen, die zelfs met sterke vergroting nauwelijks van elkaar te onderscheiden zijn. Sommige auteurs spreken dan ook over een diffuus oppervlakkig, en homogeen "oedeem". Geleidelijk aan wordt als overgang naar het tweede stadium in dit patroon van diffuse, fijne troebelingen een bepaalde structuur waarneembaar. Het eerste stadium echter kan hiernaast nog lange tijd aanwezig blijven in de vorm van ge-localiseerde vlekken en/of een flauwe waas tussen de structuren in gelegen.

In het tweede stadium zien we steeds duidelijker een - meest gebogen - lijnvormige structuur optreden, waarin de puntvormige troebelingen dicht op-een liggen en nu ook veel duidelijker te onderscheiden zijn. Dit houdt in, dat deze troebelingen groter geworden zijn. De lineaire structuren convergeren naar een gebied, dat even onder het centrum van de cornea, vaak iets aan de nasale kant gelegen is. In sommige gevallen doet het gevormde patroon denken aan de krachtlijnen van een magnetisch veld (zie fig. 2), in andere gevallen valt

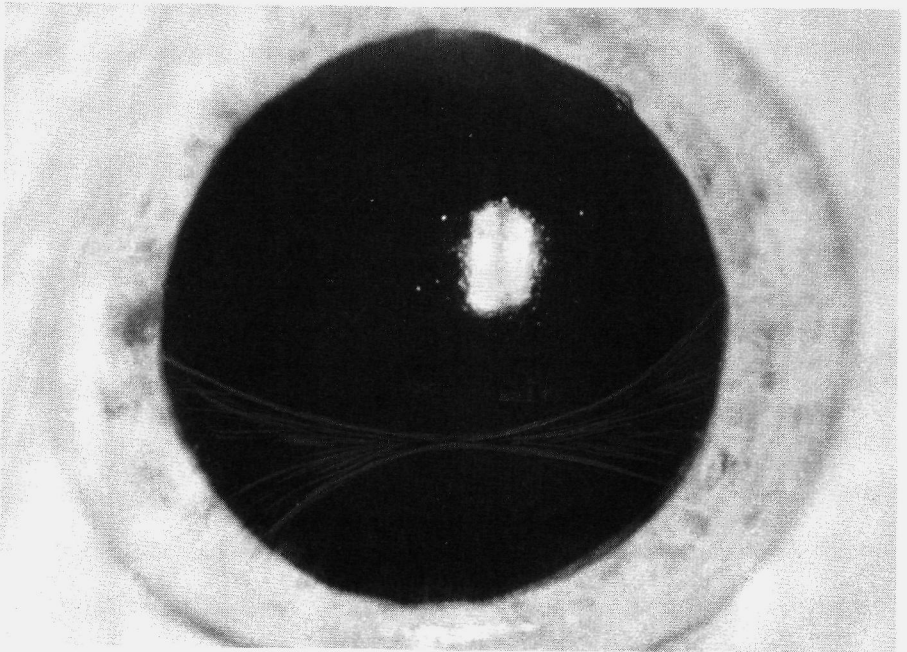


Fig. 2. Keratopathie in het tweede stadium. Krachtlijnenfiguur.

een wervelfiguur op (zie fig. 3), die zowel linksom als rechtsom gedraaid kan zijn. De uitwaaiering van de lineaire structuren kan ook in hoofdzaak naar één

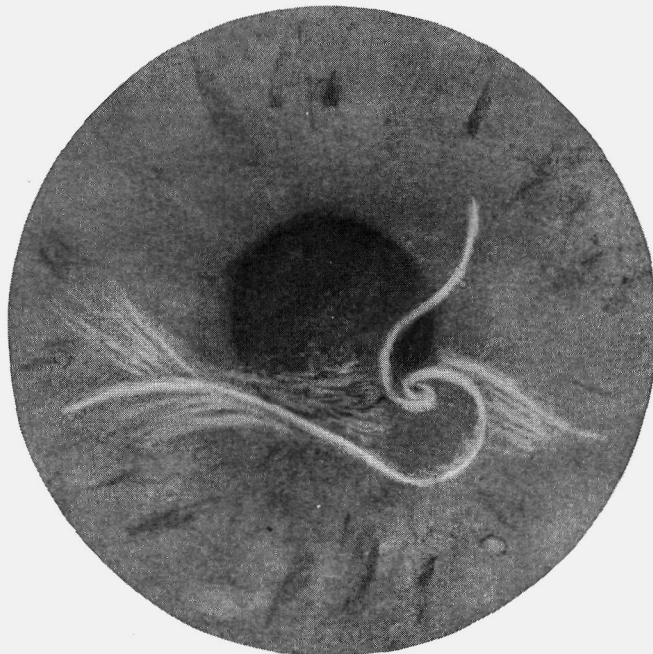


Fig. 3. Keratopathie in het tweede stadium. Wervelfiguur.

kant gericht zijn; in dat geval meest naar temporaal. De kleur is ook nu nog voornamelijk grijswit, hoewel later vaak een geelbruinkleuring verschijnt. De genoemde structuur wordt in hoofdzaak in het lidspleetgebied gevonden. Het hele patroon ligt over het algemeen horizontaal, hoewel toch niet al te zelden enkele meer verticaal gerichte lijnen aanwezig kunnen zijn. Soms verbreden deze lijnen zich tot banden. Ook deze lijn- en bandvormige structuren bereiken maar zelden de limbus.

Verder kunnen we in dit stadium - in enkele gevallen althans - grotere, meer omschreven troebelingen aantreffen in de vorm van geïsoleerde nebulae of maculae (zie fig. 4) (ook beschreven door Hobbs, Eadie en Somerville in 1961). Ook deze moeten aan het gebruik van synthetische antimalariamiddelen worden toegeschreven, zoals blijkt uit het verdwijnen van deze vlekjes na staken van het middel. Dit is eveneens het geval bij de incidenteel optredende onregelmatige afzettingen in de buurt van de limbus (zie fig. 5).

In het derde stadium zien we de karakteristieke tekening verdwijnen. En-

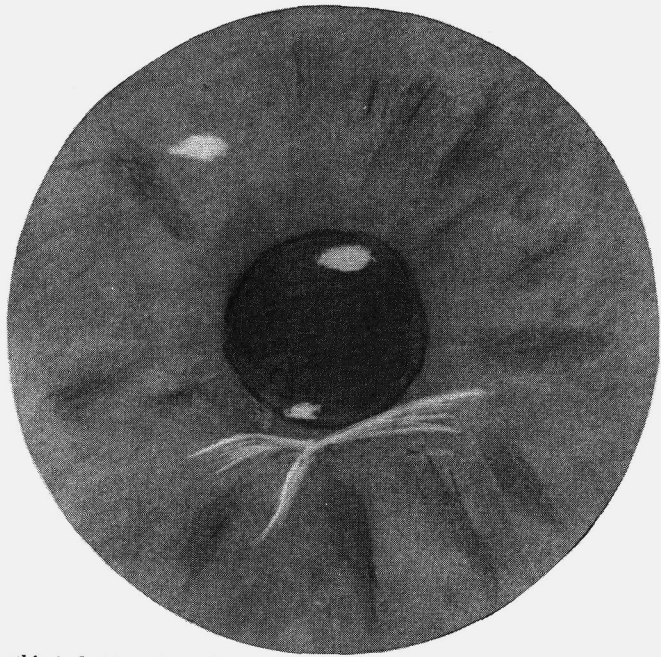


Fig. 4. Keratopathie in het tweede stadium.
Naast lineaire structuren geïsoleerde maculae.

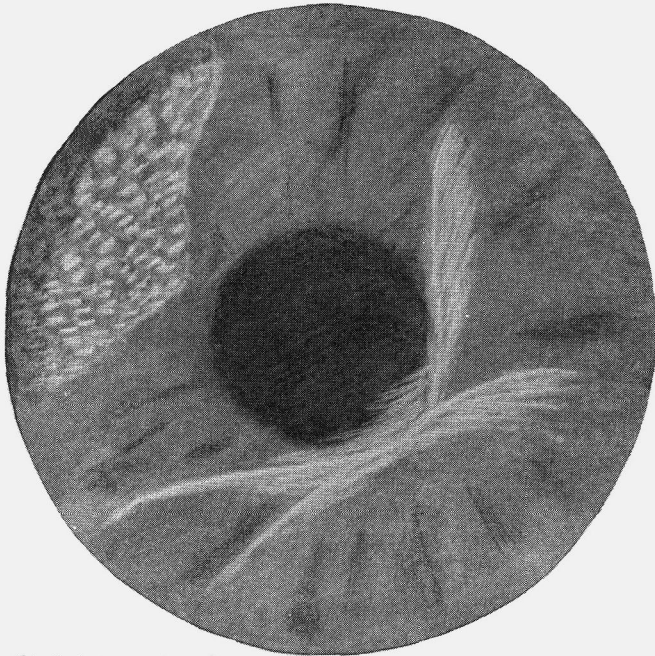


Fig. 5. Keratopathie in het tweede stadium.
Naast lineaire structuren gebied van grofkorrelige afzettingen nabij de limbus.

kele scherp getekende onregelmatige lijnen blijven over. Zij zijn voornamelijk in het lidspleetgebied gelocaliseerd en hebben vaak een duidelijk geelachtig bruin aspect. Na verloop van tijd blijft meestal alleen nog een geelbruinige subpupillaire lijn over, die sterk doet denken aan een Hudson-Staehli-lijn (zie fig. 6).

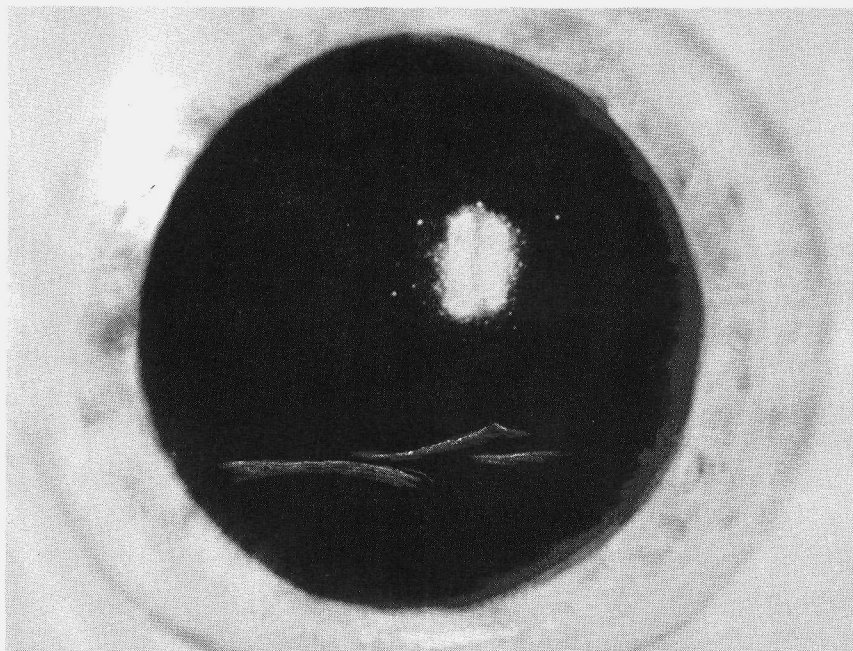


Fig. 6. Keratopathie in het derde stadium.
De geelbruine subpupillaire lijn is vaak gebroken.

Wanneer alleen deze Hudson-Staehli-achtige lijn wordt aangetroffen is het niet meer mogelijk om met zekerheid deze aan de chloroquine therapie toe te schrijven, omdat een dergelijke structuur ook bij vele oudere patiënten voorkomt die geen antimalariamiddelen hebben gebruikt. Na het staken van de therapie zien we ook deze rest na enkele maanden verdwijnen, hoewel in sommige gevallen deze lijnen zeker nog jaren kunnen blijven bestaan.

In nagenoeg alle gevallen zijn de beschreven veranderingen beperkt tot het epitheel van de cornea. Soms echter lijkt ook de membraan van Bowman er bij betrokken te zijn en in enkele gevallen zijn zelfs lichte veranderingen aanwezig in het oppervlakkige stroma dat onmiddellijk onder de membraan van Bowman is gelegen. De cornea is dan verminderd transparant ten gevolge van een duidelijke 'korreling' in deze laag. Hoewel het nog steeds de vraag is of ook deze veranderingen aan het gebruik van chloroquine mogen worden toegeschreven, zijn

de hiermede precies corresponderende, typische epitheelveranderingen die wij bij één onzer patiënten zagen, toch wel suggestief. Ook Hobbs en Calnan (1958) vonden bij enkele patiënten veranderingen in het oppervlakkige stroma. Daarentegen toonden Pau en Bäumer (1959) met fluorescentiemicroscopie en Bernstein (1963) met biochemische analyse aan, dat bij hun patiënten de veranderingen beperkt waren tot het cornea epitheel.

Subjectieve symptomen

De subjectieve verschijnselen optredend als gevolg van de veranderingen in de cornea zijn zeer wisselend en kunnen meestal weinig gepreciseerd worden aangegeven. Over het algemeen treden deze symptomen vroeg op - meestal binnen het eerste jaar na aanvang van de therapie. Bij navraag naar subjectieve klachten tijdens het eerste behandelingsjaar worden zij veel vaker aangegeven dan retro-anamnestic, nadat de therapie reeds verscheidene jaren gegeven was. Dit wijst wel duidelijk op het voorbijgaande karakter van de klachten. Mogelijk hangt hiermede samen het op den duur meer gelocaliseerd zijn van de afzetting, alsmede met de vermindering van de intensiteit van de afwijkingen van de cornea. Er bestaat echter geen rechtstreeks verband tussen de intensiteit van de aanwezige afwijkingen van de cornea en de subjectieve klachten. Soms vinden we geen symptomen bij vrij intensieve afwijkingen, soms ook bestaan er wel subjectieve klachten terwijl de afzettingen in de cornea juist zeer gering zijn. De subjectieve bezwaren zijn echter het meest frequent bij het diffuus aangedaan zijn van het cornea-epitheel. In een serie van Hobbs en Calnan (1958) hadden 19 van de 28 patiënten symptomen; 4 van deze vertoonden geen afwijkingen van de cornea; mogelijk waren bij deze laatste 4 patiënten de symptomen te wijten aan een tijdelijke aandoening van de musc. ciliaris, waardoor een voorbijgaande stoornis van de accommodatie ontstond. In ieder geval zijn de subjectieve oogklachten in het eerste jaar van de therapie aanzienlijk frequenter dan in de daarop volgende jaren. In het eigen patiëntenmateriaal komen de subjectieve klachten over het zien in 1/3 van de gevallen voor in de eerste 18 maanden van de behandeling en bij aanwezigheid van de corneatroebelingen.

De subjectieve oogbezwaren zijn in volgorde van frequentie:

- a. wazig (mistig) zien.
- b. vooral 's avonds - meest gekleurd - halo's om de lichten zien.
- c. diplopie.
- d. fotofobie, - zij het in geringe mate.
- e. halo's om de voorwerpen.
- f. vermindering van de visus.

Ad b. De gekleurde halo's om de lichten treden het meest frequent op tussen de 1e en 6e maand na de aanvang van de therapie. De kleuren worden over het algemeen als volgt aangegeven: van binnen naar buiten gaand: eerst lichtblauw met een klein randje groen, vervolgens lichtgeel tot donkerbruin of oranjeachtig. De halo's moeten opgevat worden als een brekingsverschijnsel ten gevolge van de rasterwerking van de korrels die in de epitheelcellen gelegen zijn. Volgens Duke-Elder kan de grootte van de structuren die de halo's veroorzaken afgeleid worden uit de schijnbare middellijn van de ringen. De straal van de ring, gedeeld door de afstand van het knooppunt van het oog tot de lichtbron, levert ons de tangens van de hoek. Een poging om dit te meten voor halo's veroorzaakt door Atebrin werd gedaan door Ida Mann. Zij gebruikte daarvoor een monochromatisch filter. De hoek bleek te variëren tussen de $3^{\circ}17$ min. en $3^{\circ}52$ min., dat wil zeggen dat in dat geval de partikelgrootte ruwweg genomen, wat kleiner was dan de diameter van een normale epitheelcel. De gebruikelijke schijnbare middellijn van de halo's bij glaucoom is $7^{\circ} - 12^{\circ}$. Dit beantwoordt aan een druppelgrootte welke overeenkomt met een gezwollen en oedemateuze epitheliale cel. Halo's ten gevolge van mucus op het oppervlak van de cornea zijn nog groter (tot 14°). Een nabootsing van het verschijnsel is te verkrijgen door de patiënt naar een licht te laten zien door een film van lycopodiumpoeder; deze methode wordt wel gebruikt als test om halo's als van corneale oorsprong te kunnen identificeren.

Ad c. Voorbijgaande diplopieklachten zijn o.a. beschreven door Goddard (1960), Kalsbeek (1960) en Drew (1962). Deze diplopieklachten komen regelmatig voor. Zij berusten eveneens op afzettingen in de cornea. Bij die patiënten, die tijdens het onderzoek klaagden over diplopie kon met behulp van het Hessscherm geen enkele stoornis in de motiliteit aangetoond worden. Tijdens het onderzoek werd in enkele gevallen de diplopie ook duidelijk monoculair aangegeven. De dubbelbeelden worden over het algemeen als zeer wisselend aangegeven. Kalsbeek (1960) meende deze dubbelbeelden te moeten verklaren als gevolg van een abducensparese. Hoewel de diplopieklachten geregeld worden vermeld, wordt buiten de publicatie van Kalsbeek niet over een abducensparese gesproken. Het is te meer waarschijnlijk dat in de gevallen van Kalsbeek de diplopie door de beginnende cornea afzettingen veroorzaakt werd, daar de klachten vrij kort na de aanvang van de therapie of na verhoging van de dosering werden aangegeven.

Ad f. Volgens de meeste auteurs treedt ten gevolge van afzettingen in de cornea geen vermindering van de gezichtsscherpte op. Dit verschijnsel wordt echter door Hobbs en Calnan (1958) al aangegeven en vooral duidelijk gesteld door Chavanne et al. (1964), die het optreden van troebelingen ten gevolge van een direct contact van chloroquinestof met het epitheel beschreven. In een groep van 55 patiënten met corneaveranderingen zagen Hobbs, Eadie en Somerville (1961) geen vermindering van de visus optreden. Ook bij de patiënten uit ons eigen materiaal die 250 mg Resochin per dag of 2-4 maal 200 mg Plaquenil per dag kregen, hebben wij geen vermindering van de visus ten gevolge van veranderingen in de cornea opgemerkt. Dat toch incidenteel een vermindering van de visus ten gevolge van afzettingen in de cornea kan voorkomen laat de ziektegeschiedenis van de volgende patiënt zien.

Patiënte M.G.H. B. (10024/63), geboren april 1932, werd door mij op 18 april 1963 gezien. Zij leed toen sinds ruim 2 jaar aan lupus erythematodes. Zij kreeg van de internist aanvankelijk aminopyrine (Pyramidon), maar sinds ruim 2 maanden chloroquinedifosfaat (Resochin) in hoge dosering: van 4 tot 8 jan. van dat jaar: 3 maal 2 tabletten à 250 mg en van 8 jan. tot 21 maart 3 maal 1 tablet à 250 mg per dag. Tijdens de therapie begon zij te klagen over duizeligheid en dubbelzien. Op verzoek van de internist werd zij gezien door haar eigen oogarts. Deze vond een iets verminderde gezichtsscherpte. Aanvankelijk 9/10, later 8/10, met uitgebreide epitheliale corneatroebelingen. De fundi vertoonden geen afwijkingen. Op grond van de uitgebreide afwijkingen in de cornea en de hoge dosis chloroquine, genomen in een periode van 76 dagen (in totaal 60 gram!) adviseerde de oogarts tot staken van de therapie en tot een electrodiagnostisch onderzoek. Dit onderzoek kon pas 4 weken na het staken van de therapie plaats vinden. De corneaneerslagen waren toen al aanzienlijk afgenomen. Het dubbelzien en de duizeligheid waren verdwenen en de gezichtsscherpte bleek gecorrigeerd weer normaal op beide ogen (10/10). De fundi oculi vertoonden geen afwijkingen. Gezichtsvelden en donkeradaptatiecurve waren normaal. Wel echter bleek het scotopisch ERG duidelijk gestoord te zijn (max. b-pot.: 150, resp. 160 μ V op rechter, resp. linker oog). De fotopische activiteit echter was normaal (max. a/x pot. 75, resp. 70 μ V). Het EOG vertoonde een aanstijging van de rustpotentiala in lichtadaptatie die nog normaal was (OD 200%; OS 200%). Gezien het feit, dat het onderzoek pas enkele weken na het staken van de therapie plaats vond, waardoor de mogelijkheid groot was dat de rustpotentiala zich, althans ten dele, weer had hersteld werd op grond van de uitkomst van het elec-

trodiagnostisch onderzoek besloten het advies te geven de behandeling met chloroquine niet meer te hervatten.

Verschillende subjectieve klachten, terug te voeren op veranderingen in de cornea kunnen gecombineerd voorkomen. De meest voorkomende combinatie is wazig zien met halo's zien. Bij één van onze eigen patiënten bestonden gelijktijdig: wazig zien, het zien van halo's om de lichten en fotofobie.

Verschiijnen en verdwijnen van de cornea-afzettingen

Het tijdstip van verschijnen van de corneatroebelingen ligt over het algemeen tussen de 2e en 10e maand na aanvang van de therapie. Ze kunnen echter reeds eerder optreden. Bij één van de eigen patiënten traden de veranderingen in de cornea zelfs al na 20 dagen therapie op; bij een andere patiënt verschenen ze 5 weken na het begin van de therapie (250 mg Resochin per dag). Hobbs en Calnan (1959) zagen bij een patiënt op 300 mg chloroquine per dag na 3 weken reeds corneaveranderingen ontstaan, terwijl zij daarentegen bij een andere patiënt op 600 mg chloroquine per dag na 2 jaar deze veranderingen nog niet konden aantonen. Het is echter de vraag of zij de laatste patiënt gedurende de 2 jaar van therapie regelmatig gezien hebben. Ook Calkins (1958) geeft het optreden van corneatroebelingen aan, 4-6 weken na het begin van de therapie met 4 maal 250 mg chloroquine per dag. Subjectief ging dit gepaard met klachten over wazig zien en zien van halo's om de lichten. Chavanne (1964) meent dat de korrels gewoonlijk pas verschijnen na een behandeling van 1-3 jaar. Zeker speelt hier een individuele factor mee. De aanzienlijke variatie in de individuele reactie op deze middelen blijkt uit het feit dat: a) niet alle patiënten worden aangedaan, b) de troebelingen in enkele gevallen reeds ontstaan na 3 weken op relatief lage dosering, terwijl wij ze in andere gevallen niet hebben zien optreden op veel hogere dosering, c) ze kunnen verdwijnen, zelfs wanneer de therapie wordt voortgezet. Deze individuele variaties kunnen liggen in tot dusver niet bekende constitutionele factoren. De "oedemateuze" afwijkingen in het epitheel van de cornea door mepacrine op relatief lage dosering werden beschouwd als een vorm van idiosyncrasie. De belangrijkste factoren echter, die het optreden van de corneatroebelingen beïnvloeden blijven toch de hoogte van de dosering en de voortgezette toediening van het middel.

Calkins (1958) vond dat bij een wat hogere dosering de oogsymptomen zich eerder ontwikkelden. Op chloroquine 250 mg 3-4 maal per dag toegediend, ont-

wikkelden zich halo's en aantoonbare troebelingen van het cornea-epitheel in 4-6 weken. Zij, die lagere doses kregen, ontwikkelden de symptomen pas na een langer interval. In het eigen patiëntenmateriaal was de dosering over het algemeen constant. Toch werd op deze zelfde dosering een grote verscheidenheid in intensiteit van de corneaveranderingen gezien. Zeller en Deering (1958) stelden al, dat de dichtheid van de corneatroebelingen geen duidelijk verband vertoonde met de hoeveelheid van het genomen middel. Zo vermeldden zij, dat zij bij een patiënt op 1000 mg per dag gedurende 3 jaar toegediend, minder veranderingen zagen dan bij een patiënt die 250 mg per dag over een periode van 9 maanden kreeg toegediend. Kersley en Palin (1959) vonden eveneens, dat de intensiteit van de epitheeltroubelingen geen duidelijk verband vertoonde met de dosering of met de behandelingsduur.

In het begin kunnen de corneaveranderingen zo weinig uitgesproken zijn, dat ze slechts door een nauwkeurig onderzoek met de spleetlamp zijn waar te nemen. Dit onderzoek moet gebeuren zowel met focale belichting als in retro-illuminatie. Het beste krijgt men ze te zien door juist even naast de lichtbundel te kijken. De beoordeling in terugvallend licht is de beste methode voor vroege herkenning.

De veranderingen komen altijd bilateraal voor, en vertonen een min of meer symmetrisch beeld. Het epitheeloppervlak blijft intact en de corneareflex ondergaat geen verandering. Door sommige auteurs wordt incidenteel het optreden vermeld van een lichte stipvormige kleuring van het cornea-epitheel. Deze moet echter als een toevallige vondst worden gezien, daar deze ook incidenteel blijkt voor te komen in de leeftijdsgroep, waaruit het merendeel van de patiënten gerecruteerd wordt.

De plaats en vorm van de structuur, die geleidelijk aan gaat optreden in de corneatroebelingen is het gevolg van:

1. de lidslag, die door middel van de stevige tarsusranden van de oogleden aanleiding geeft tot de voornamelijk horizontale ligging.
2. de architectonische structuur van de cornea, die tot deze kenmerkende figuraties aanleiding geeft.
3. het licht, dat zorgt voor een verhoogde oxydatieve werking aan het oppervlak van de cornea en daardoor in de eerste plaats een geelbruinverkleuring veroorzaakt in het lidspleetgebied.

In het laatste stadium vormen, zoals gezegd, deze epitheliale troebelingen een bedrieglijke nabootsing van de Hudson-Staehli lijn. Hierdoor is een differentiatie

tussen de niet zo zelden bij oudere mensen voorkomende lijn van Staehli en de lijnvormige structuur ontstaan ten gevolge van chloroquine, vaak moeilijk, tenzij nog resten uit het 2e stadium aanwezig zijn.

Als de corneaveranderingen ten gevolge van het gebruik van synthetische antimalariamiddelen over het algemeen zouden blijven bestaan, zou verwacht mogen worden dat deze in een grotere frequentie dan het geval is, worden gezien na een langere behandelingsduur. We weten echter dat het hoogtepunt van hun optreden tussen de 1 en 3 jaar behandelingsduur ligt. Hierna treedt een duidelijke daling op. Dit minder frequent voorkomen in de groep die het langst behandeld is, is een gevolg van het feit dat deze structuren niet alleen verdwijnen wanneer de behandeling gestaakt wordt, maar ook wanneer de behandeling wordt voortgezet. Door Hobbs, Eadie en Somerville (1961) werd dit na herhaald onderzoek bij 1 of 2 (!) patiënten waargenomen, terwijl het ook door mij (1964) in verscheidene gevallen werd gezien.

Zoals later zal worden besproken, blijkt de frequentie van de afwijkingen van de retina met de duur van de behandeling toe te nemen, zodat er geen correlatie bestaat tussen het optreden van veranderingen in de cornea en veranderingen in de retina, hoewel ze gelijktijdig aanwezig kunnen zijn. Op grond van de aanwezigheid van uitsluitend cornea-afwijkingen behoeft daarom de therapie - uit vrees voor retinale complicaties - niet gestaakt te worden. In het algemeen vindt het verdwijnen van de corneaneerslagen geleidelijk aan plaats in de eerste 6 maanden na het staken van de therapie. Bij 2 patiënten uit het eigen patiëntenmateriaal bleken na een abrasio van het epitheel de voordien zeer duidelijk zichtbare corneatroebelingen volledig verdwenen te zijn, terwijl aanvankelijk ook in het nieuw gevormde epitheel geen troebelingen optraden.

Frequentie

De frequentie, waarin deze veranderingen van de cornea voorkomen bij patiënten die lange tijd met chloroquine en aanverwante middelen worden behandeld, is moeilijk te bepalen. Vereist is een zorgvuldig en frequent herhaald spleetlamponderzoek van een groot aantal patiënten. De sterk wisselende percentages, die in de verschillende publicaties vermeld worden, wijzen er reeds op dat een dergelijk onderzoek blijkbaar moeilijk uitvoerbaar is gebleken. Een verklaring hiervoor kan mogelijk gevonden worden in het feit dat andere aspecten van de oculaire toxiciteit belangrijker zijn en daarom meer de aandacht vragen.

- Cornea-afwijkingen werden geregistreerd door de volgende auteurs:
- Hobbs en Calnan (1958): bij 22 van de 28 patiënten op chloroquine (78,6%).
- Kersley en Palin (1959): bij 14 van de 32 patiënten met reumatoïde artritis op amodiaquine en hydroxychloroquine (43,7%). 18 patiënten vertoonden geen afwijkingen op continue medicatie tot 6 maanden toe. Hij merkte reeds op dat de corneaveranderingen bij hydroxychloroquine minder schenen voor te komen dan bij amodiaquine.
- Pau en Bäumer (1959) zagen afwijkingen optreden bij alle onderzochte patiënten, die Resochin langer dan 2 maanden gebruikt hadden.
- Gabinus et al. (1959): bij 8 van de 19 patiënten op chloroquine (42%).
- Hobbs, Eadie en Somerville (1961): bij 29 van de 92 patiënten met reumatoïde artritis (31,5%); bij 26 van de 73 patiënten met huidaandoeningen (in meerderheid lupus erythematoses) (35,6%). De chloroquine dosering bedroeg 100-600 mg per dag of hoger gedurende 3 maanden tot 6 jaar.
- Hjorth en Vesterdal (1961): 27 van de 90 patiënten (30%) op 250-750 mg chloroquine per dag; 2 van de 66 patiënten (3%) op 200-1200 mg hydroxychloroquine per dag.
- Gabinus et al. (1961): 18 van de 31 patiënten (58%) op gemiddeld 250 mg chloroquine per dag.
- Jünemann et al. (1962): 11 van de 29 patiënten (38%) op chloroquine of hydroxychloroquine gedurende 1-36 maanden.
- Henkind en Rothfield (1962): in 84% van de 38 patiënten op chloroquine.
- Egelius en Lindstedt-Johnsson (1962): bij 21 van de 61 (34%) op 250-500 mg chloroquinedifosfaat per dag; bij 8 van de 30 (26%) op 400 mg hydroxychloroquine per dag. Zij zagen afwijkingen optreden bij 3 van de 25 (12%) gevallen in aansluiting op een medicatie korter dan 6 maanden, tegen bij 26 van de 66 (40%) gevallen op een medicatie langer dan 6 maanden.
- Brégeat (1963): op 96 patiënten behandeld met Nivaquine, quinacrine of Flaviquine werden 6 keratopathieën gevonden.
- Egelius en Lindstedt-Johnsson (1963): 23 van de 60 (30%) op chloroquinesulfaat en 10 van de 46 (21%) op hydroxychloroquinesulfaat. Zij zagen de afwijkingen frequenter optreden bij een dosering die hoger lag dan 100 mg per dag.
- Henkind en Rothfield (1963): bij 68% van 56 patiënten op verschillende antimalaria-middelen.
- Kara en Mäntyjärvi (1963): in 70% van de gevallen behandeld met chloroquine wegens reumatoïde artritis.

Nylander et al. (1963): bij 99 van de 239 gevallen op een chloroquinederivaat (41%). Hij trof de corneaveranderingen aan bij 57 van de 120 patiënten (48%) na een behandelingsduur van 3-8 jaar tegen een frequentie van 42 op de 119 patiënten (35%) beoordeeld na een behandelingsduur van $\frac{1}{2}$ -3 jaar.

Voison (1963): bij 7 van de 47 patiënten (15%) op 600 mg hydroxychloroquine na een jaar; bij 37% van de 43 patiënten op chloroquine. Bij 6 van de 12 patiënten, die corneatroebelingen vertoonden ten gevolge van chloroquinemedicatie, verdwenen deze troebelingen na overschakeling op hydroxychloroquine.

Het ontbreken van veranderingen bij personen, die chloroquine gebruiken in de normale therapeutische dosering aanbevolen voor malariaprofylaxe, onderstreept de rol die de hoogte van de dosering speelt bij het optreden van de epitheliale troebelingen. Het eigen patiëntenmateriaal echter suggereert dat - wanneer de dosering boven een bepaalde grens gekomen is - de frequentie niet meer afhankelijk is van de dosering. In een groep van 110 patiënten op 250 mg Resochin per dag, waarvan 50 het middel reeds gedurende 12-36 maanden gebruikten, bleken 45 patiënten corneatroebelingen te vertonen, d.i. 90% (zie fig. 7). Hierbij moet wel opgemerkt worden, dat dit percentage mogelijk in feite

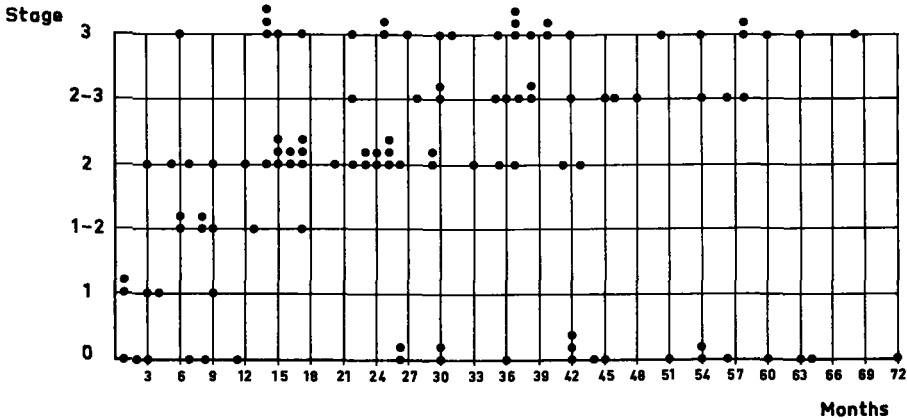


Fig. 7. De relatie tussen het optreden van cornea-afzettingen, verdeeld over de verschillende stadia, en therapieduur bij 110 patiënten lijdende aan reumatoïde artritis en behandeld met chloroquinedifosfaat (Resochin) in een dosering van 250 mg/dag.

iets lager kan liggen, daar van de 12 patiënten in stadium 3 de gevonden Hudson-Staehli lijn misschien niet aan het gebruik van chloroquine mag worden toege-

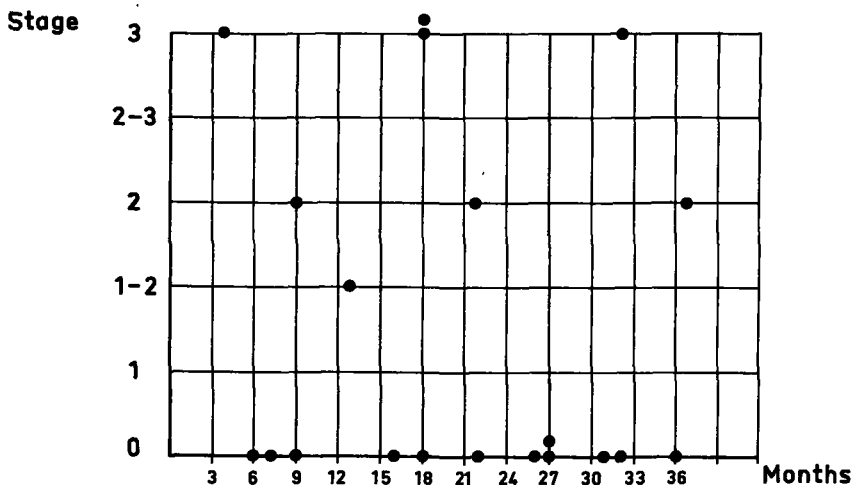


Fig. 8. De relatie tussen het optreden van cornea-afzettingen, verdeeld over de verschillende stadia, en therapieduur bij 20 patiënten lijdende aan reumatoïde artritis en behandeld met hydroxychloroquinesulfaat (Plaquenil) in een dosering van 3 maal 200 mg/dag.

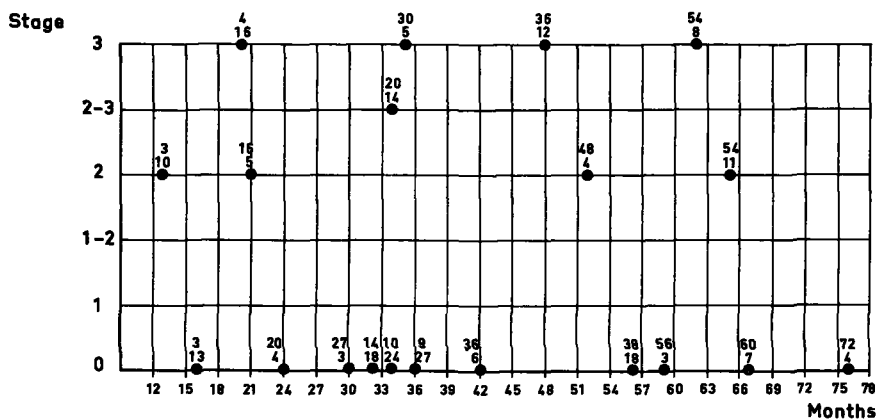


Fig. 9. Het verband tussen het optreden van cornea-afzettingen, verdeeld over de verschillende stadia, en therapieduur in maanden bij 20 patiënten met reumatoïde artritis aanvankelijk behandeld met chloroquinedifosfaat (Resochin), gevolgd door hydroxychloroquinesulfaat (Plaquenil). Bij iedere waarneming geeft het bovenste getal de Resochinduur in maanden aan; het onderste getal geeft de Plaquenilduur in maanden aan.

schreven, hetgeen alleen bij een herhaalde controle over langere duur kan worden uitgemaakt. Uit figuur 8 en 9 komt duidelijk naar voren dat de frequentie van de corneatroebelingen ten gevolge van hydroxychloroquinegebruik aanzienlijk lager ligt dan die ten gevolge van het gebruik van chloroquine, en dat door overschakeling op Plaquenil de corneatroebelingen die het gevolg zijn van

chloroquinegebruik inderdaad kunnen verdwijnen (zie fig. 9). Rest mij nog om op te merken, dat de intensiteit van de corneatroebelingen ten gevolge van Plaquinil ook duidelijk minder is dan die welke het gevolg is van het chloroquine.

Een correlatie tussen geslacht of leeftijd en het voorkomen van troebelingen in de cornea bleek niet aantoonbaar.

Histopathologie. Mechanisme van ontstaan

Pau en Bäumer (1959) onderzochten het afgekrabde corneaepitheel onder de fluorescentiemicroscop. Zij vonden bij bestraling met ultraviolet licht een zeer sterke fluorescentie.

Na kleuring volgens Giemsa konden zij in alle epitheelcellen gelijkmatig verdeeld kleine tot zeer kleine puntvormige afzettingen herkennen, die zuiver tot het cytoplasma beperkt waren en die de kern vrij lieten. Er bevonden zich ongeveer 5-50 van zulke afzettingen in iedere epitheelcel. Er bestond geen duidelijk verschil in het aantal afzettingen te vinden in de basale en de oppervlakkige epithelia.

Hobbs, Eadie en Somerville (1961) konden in vivo geen fluorescentie aantonen aan de ultraviolet spleetlampmicroscop, terwijl door Zeller en Deering (1958) bij 2 van hun 10 patiënten met corneatroebelingen wèl een fluorescentie gezien werd. De vraag rijst nu of we hier met het middel zelf te doen hebben. Mogelijk bestonden in de gevallen van Zeller en Deering de fijne korrels uit neerslagen van het medicament. Waarschijnlijk is in de andere gevallen het afgezette product niet het antimalariamiddel zelf, maar een stof ontstaan uit de reactie ervan met een ander weefselement. Echter vermeldden Bäumer, Pau en Conrads (1959) dat ook stofwisselingsproducten die uit het Resochin ontstaan zijn fluorescentie kunnen vertonen; de fluorescentie zou dan terug te voeren zijn op het invoeren van hydroxylgroepen in de benzolring van de chinolinekern.

Een chemische analyse van de cornea bij gepigmenteerde ratten die 250 mg chloroquine per week gedurende 6 maanden toegediend kregen, liet onder meer een hoge concentratie van het middel en zijn metabolieten in de cornea zien.

Het mechanisme waardoor de afzettingen gevormd worden is niet bekend.

De cornea is een volkomen transparant avasculair weefsel, met glad glanzend oppervlak, dat steeds bevochtigd wordt door een traanfilm.

De bestudering van de cornea is mogelijk met de spleetlamp of met histologische technieken. Met de spleetlamp zijn in normale omstandigheden niet alle cornealagen even duidelijk te herkennen; sommige worden duidelijk zichtbaar onder pathologische omstandigheden. Vandaar dat het soms moeilijk is om te zeggen dat een corneatroebeling zich precies ter hoogte van de membraan van Bowman bevindt.

Het cornea-epitheel bestaat gewoonlijk uit 5-7 celrijen. De basale laag, die grenst aan de membraan van Bowman, bestaat uit een enkele rij cilindrische cellen, waar zich de mitosen afspelen. De middenlaag bestaat uit 2-3 celrijen. De oppervlakkige laag heeft 2-4 celrijen; de diepste cellen zijn meer of minder polyedrisch, deze worden platter naarmate zij dichterbij het oppervlak gelegen zijn. Zoals hierboven vermeld werd, geven de corneatroebelingen bij het spleetlamponderzoek de indruk dat zij zich aanvankelijk in een oppervlakkiger epitheellaag bevinden dan later.

Bij afwezigheid van vascularisatie worden de metaboliëten aan de cornea geleverd door drie bronnen:

- de vaten van de limbus
- het kamerwater
- het traanvocht

Het chloroquine of zijn derivaten kan hetzij via de bloedbaan hetzij via het lymfatische systeem naar de ogen geschieden. Hiernaast kan het middel direct naar het epitheel via de perilimbale plexus dan wel via de traanklier en de traanvloei-stof vervoerd worden. Als corneatroebelingen aanwezig zijn, is de limbus hierbij het minst betrokken (Calkins, 1958; Brégeat, 1963; Pau en Bäumer, 1959). Het - althans zichtbaar - vrij blijven van de perilimbale zone van de cornea pleit mogelijk tegen de aanvoer via de perilimbale plexus.

Wanneer de aanvoer via het kamerwater plaats zou vinden, mag worden verwacht, dat ook in de achterste stromalagen afwijkingen zouden zijn te zien. Dit is echter niet het geval. Bekend is dat de antimalariamiddelen zeer goed oplosbaar zijn in water, dus evenzeer in tranen. Daarom lijkt de aanvoer via de traanweg nog het meest waarschijnlijk. Dit wordt te waarschijnlijker gezien het directe oppervlaktecontact van het epitheel (met hieruit resulterende afwijkingen) met Abetrinstof, beschreven door Ida Mann (1947). Zij wist trouwens ook experimenteel bij konijnen troebelingen op te wekken door gedurende 6 dagen het stof op de cornea te blazen. Zoals reeds vermeld, beschreven ook Chavanne, Jeantet en Demilliere het optreden van troebelingen door direct oppervlaktecontact van het epitheel met - in hun geval - chloroquinestof. In dat geval

is het antimalariamiddel vermoedelijk direct opgelost in de traanfilm. Bij orale toediening zou het chloroquine in de traanfilm kunnen komen na uitscheiding van het middel via de traanklier.

De goeddeels identieke zijketen in de structuurformule van alle antimalariamiddelen (1 diethylamino-4 aminopentaaan) laat bij een beschouwing over het ontstaan van de neerslagen de mogelijkheid van een chemische reactie open in dit deel van de structuurformule. Dat de chemische reactie met betrekking tot de cornea-afzettingen zich afspeelt met de zijketen wordt te meer waarschijnlijk wanneer wij ons realiseren dat het hydroxychloroquine met - op een kleine verandering in de zijketen na - dezelfde structuurformule als het chloroquine, in veel mindere mate aanleiding geeft tot het optreden van de corneatroebelingen. Bovendien zijn de corneatroebelingen welke ten gevolge van hydroxychloroquinegebruik gezien worden duidelijk minder intensief. Zeer vaak zien we bovendien dat door over te schakelen op Plaquenil de door chloroquine veroorzaakte corneatroebelingen verdwijnen.

Door enkele auteurs wordt een verminderde gevoeligheid van de cornea aangegeven. Abels et al. (1963) vonden dit in 7% van hun gevallen. Henkind en Rothfield vermeldden echter een percentage van 73%; in een latere publicatie (1963) troffen zij dit verschijnsel al in een lager percentage (52%), terwijl nog later Henkind, Carr en Siegel (1964) een percentage van 38% aangaven. Volgens de laatste auteurs berust de verklaring op de eigenschap van lokaal anaestheticum die het chloroquine volgens Mandel (1960) zou hebben. Nozik, Weinstock en Vignos (1964) daarentegen troffen dit verschijnsel slechts aan bij 2 van hun 50 gevallen. In het eigen onderzoek werd de sensibiliteit van de cornea vrij grof beoordeeld aan de hand van de palpebrale reflex met behulp van de wattipmethode (Henkind en medewerkers gebruikten eveneens de nettipmethode). Buiten de bij oudere personen normaliter iets verminderde gevoeligheid van de cornea, kon slechts in een enkel geval - waar de epitheeltroebelingen zeer intensief waren - een geringe afname van de sensibiliteit van de cornea aangetoond worden.

Verder wordt door enkele auteurs een verdikking van de corneazenuwen aangegeven. Onregelmatig verdikte en intensief grijswit gekleurde zenuwen waren te zien in de oppervlakkige lagen van het parenchym van de cornea (Pau en Bäumer, 1959). Voorts wordt een verdikking van de corneazenuwen vermeld door Gabinus et al. (1959, 1961). Nu is een verdikking van de corneazenuwen ook beschreven bij werknemers die met hydrochinon in contact kwamen (Ander-

son). In het eigen patiëntenmateriaal waren in een enkel geval de trigeminus-takjes aan de spleetlamp ook opvallend duidelijk zichtbaar, maar of hier een significant verschil met een controlegroep bestaat, is zeer de vraag.

Hoewel Ida Mann bij werknemers, die in contact kwamen met quinacrine-stof een gele verkleuring van de conjunctivae en de corneae waargenomen heeft en een gele verkleuring van de sclerae ook enkele malen vermeld wordt na gebruik van quinacrine, zijn verkleuringen van de conjunctivae en de sclerae na gebruik van chloroquine of hydroxychloroquine nimmer beschreven.

De vraag is gesteld of het chloroquine ook opgeslagen wordt in het lens-epitheel. Calkins (1958) vermeldt een persoonlijke mededeling van Calnan aan Scott (1957) over lenstroebelingen opgetreden bij een enkele patiënt. De leeftijd van de patiënt, de biomicroscopische bevindingen voor en na de therapie en andere specifieke oogveranderingen worden echter niet aangegeven. Hobbs, Eadie en Somerville (1961) zagen in geen van de onderzochte gevallen een troebeling van de lens in een vorm, die met enige zekerheid aan chloroquine zou kunnen worden toegeschreven. Ook in het eigen patiëntenmateriaal kwamen bij de met antimalariamiddelen behandelde patiënten niet meer cataracteuze afwijkingen voor dan in de controlegroep. Toch moet de mogelijkheid ervan evenwel niet geheel worden uitgesloten in het licht van recente publicaties over experimenteel en biochemisch werk over de rol welke de chinonen spelen bij de cataractvorming. Ook is bekend dat karakteristieke afzettingen in de lens kunnen voorkomen ten gevolge van het gebruik van zekere phenothiazinederivaten. Mayer (1962) tenslotte spreekt over keratopathie en lensafzettingen ten gevolge van het gebruik van chloroquine, die gedurende verschillende jaren bestonden en gewoonlijk reversibel waren zodra de therapie gestaakt werd. Bernstein et al. (1963) konden het echter in lens en glasvocht bij ratten, waaraan gedurende lange tijd chloroquine oraal was toegediend, niet aantonen.

C. RETINOPATHIE

Aanleiding tot het onderzoek

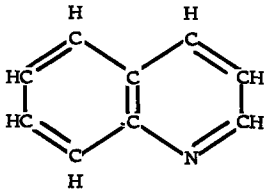
Het hier neergelegde retinale onderzoek heeft verschillende doelstellingen:
1) een indruk geven over het voorkomen van retinopathie ten gevolge van het gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine en de zichtbare en functionele

retinale veranderingen zowel in het vroege als in het late stadium van de retinopathie.

- 2) stellen dat er een specifieke retinopathie bestaat ten gevolge van het gebruik van synthetische antimalariamiddelen.
- 3) een richting aangeven voor het opsporen van de retinopathie in zijn vroegste stadia, o.a. door middel van ophthalmoscopisch en electrodiagnostisch onderzoek.
- 4) de rol van tijdsduur en dosering in de ontwikkeling van de retinopathie aangeven.
- 5) een waardering geven van een aantal klinische waarnemingen en functionele tests in verband met de vroege diagnose van de aandoening.

Inleiding

In de laatste jaren is beschadiging van de retina ten gevolge van het gebruik van bepaalde geneesmiddelen een steeds groter probleem geworden. Zo is onder andere van verschillende natuurlijke en synthetische antimalariamiddelen bekend, dat zij aandoeningen van de retina kunnen geven. Het gemeenschappelijk element in deze beide groepen blijkt de chinolinekern te zijn.



Chinoline: C_9H_7N

Jess toonde reeds in 1921 aan, dat het zuivere chinoline voor het oog een buitengewoon gevaarlijke stof is. Al na toediening van 0,1 - 0,2 g/kg lichaamsgewicht aan konijnen zag hij een ernstige retinopathie optreden, bestaande uit een uitzaaiing van kleine ronde witte vlekjes in de periferie met pigmentverschuivingen, zodat een eigenaardig gespikkelde fundus te zien was. Verder nam hij een bleker worden van de papil waar en zag hij draaddunne arteriën optreden. Histopathologisch vond hij een depigmentatie van het pigmentepitheel, een te gronde gaan van de ganglioncellen, omschreven oedemen in en tussen de korrellagen, een plaatselijk volledig verdwijnen van staafjes en kegeltjes, en een migratie van pigment uit het pigmentepitheel.

Bij kinine en zijn derivaten, o.a. het Optochin (ethyl-hydrocupreïne), heb-

ben we te maken met een acute vergiftiging. Toen men begon het kinine op grote schaal te gebruiken voor de behandeling van malaria, traden reeds spoedig oogafwijkingen op. Harrington (1956) stelt, dat kinine-intoxicatie, veroorzaakt door kleine doses, een gevolg is van een vergrote individuele gevoeligheid voor dit middel, terwijl volgens hem pas van toxiciteit mag worden gesproken bij afwijkingen gevonden bij de niet overgevoelige patiënt, na het toedienen van relatief hoge doses.

Het klinisch verloop van de retina aandoening is beschreven door vele auteurs. In het acute stadium zien we een sterke beperking van het gezichtsveld, een vermindering van de gezichtsscherpte en een al of niet oedemateuze retina optreden. Wanneer het gezichtsveld weer ruimer wordt, wordt de papil bleek en gaat het ERG een verminderde retinale elektrische activiteit vertonen. De opticusatrofie en de sterke vaatvernauwing verschijnen pas enkele dagen tot weken na het optreden van de intoxicatie. Na maanden kunnen we nog gezichtsvelddefecten en veranderingen in het ERG waarnemen, die vaak van blijvende aard zijn. De prognose voor het herstel van een bruikbare visus wordt over het algemeen toch als goed aangegeven.

Gedurende de laatste 60 jaar zijn ruim 250 artikelen gepubliceerd met betrekking tot toxische effecten van kinine op de ogen. De in het algemeen acute kinineretinopathie wordt sinds 1945 nog slechts zelden gezien ten gevolge van de toepassing van de synthetische antimalariamiddelen in de behandeling van malaria. We zien dit beeld eigenlijk nu nog alleen optreden na poging tot suicide of abortus, en bij overdosering in geval van overgevoeligheid.

Men neemt over het algemeen aan, dat het mechanisme waardoor de kinine 'amblyopie' of 'blindheid' ontstaat een directe toxische werking van kinine op de retinale ganglioncellen is (Grant, 1962; Berggren en Rendahl, 1955). De voornaamste controverse was destijds of de constrictie van de arteriën primair is, waardoor beschadiging van de retina optreedt, of dat de vernauwing van de arteriën optreedt secundair aan het direct toxische effect van kinine op de retina. Het lijkt wel waarschijnlijk dat de vasculaire insufficiëntie eerder een bijproduct is, dan een direct en eerste gevolg van de kinine-intoxicatie. De vasculaire insufficiëntie zal echter mede verantwoordelijk zijn voor het uiteindelijke resultaat.

Ondanks het vooral vroeger beschreven grote aantal gevallen van kininevergiftiging, blijken deze zelden dodelijk te zijn verlopen. Dit is de reden dat van deze aandoening weinig histopathologie bestaat. In 3 gevallen echter werd een degeneratie van de ganglioncellen en de zenuwvezels gevonden met een se-

cundaire (?) atrofie van de staafjes en de kegeltjes.

Ook van andere geneesmiddelen is beschreven dat zij min of meer identieke veranderingen van de retina kunnen geven. Zo geven Hobbs, Sorsby en Freedman reeds aan dat het chloroquine een retina aandoening kan geven die in veel opzichten overeenkomt met die van het N. P. 207 (piperidylchlorophenothiazine), een tranquilizer nauw verwant aan het chlorpromazine (Largactyl). Bij patiënten die dit middel kregen vonden zij een retinabeschadiging die geleek op die welke bij de dystrophia retinae pigmentosa gevonden wordt, maar zonder het goeddeels verdwijnen van het ERG dat de echte dystrophia retinae pigmentosa kenmerkt (Burian en Fletscher, 1956). Recentere pigmentdegeneraties, zowel centraal als perifeer, zijn beschreven ten gevolge van het gebruik van thioridazine (Mellaril), dat chemisch slechts weinig verschilt van het N. P. 207. Het geeft eveneens een pigmentdegeneratie van de retina wanneer het gebruikt wordt in grote doses. Dit impliceert dat we eveneens zeer op onze hoede zijn voor het ontstaan van iatrogene retina afwijkingen ten gevolge van het gebruik van phenothiazinederivaten, die tegenwoordig op grote schaal in de psychiatrische klinieken worden gebruikt.

Blindheid ten gevolge van een directe beschadiging van de retina is ook waargenomen in klinische proefnemingen met 1,7 di(p-dimethylaminophenoxy) heptaan, een stof die aanvankelijk werd aanbevolen in de behandeling van schistosomiasis, maar waarvan de productie gestaakt werd wegens de optredende retinale complicaties (Grant, 1958). Dit middel is één van een gehele reeks van phenoxyalkanen, waarvan aangetoond is dat zij uitgebreide schade geven van de staafjes en het pigmentepitheel van de retina bij het konijn. Dit is zeker een specifiek retinotoxisch effect, nu Sorsby en Nakajima (1958) hebben aangetoond dat de laesies zich ontwikkelen na een eenmalige injectie van relatief kleine doses van deze middelen.

Ashton beschreef in 1957 een degeneratie van de retina ten gevolge van 1:5-di (p-aminophenoxy) pentaandihydrochloride: degeneratie van het pigmentepitheel, verdwijnen van de zintuigcellen, intraretinale migratie van pigment en destructie van de buitenste korrelaag; een selectieve destructie van de buitenste lagen van de retina.

Andere experimentele studies hebben nog 3 andere retinotoxische stoffen opgeleverd, die echter niet klinisch in gebruik zijn: het iodoacetaat, het diphenylthiocarbazon (dithizon) en het natriumiodaat. Zij tasten allen de staafjes en kegeltjes en het pigmentepitheel van de retina aan. Het natriumiodaat zou voor-

namelijk op het pigmentepitheel zijn toxische werking uitoefenen, terwijl het iodoacetaat dit doet op de zintuigcellen.

De gedocumenteerde gevallen van toxiciteit ten gevolge van chloroquinegebruik vallen allen in de groep van hoge of relatief lage maar lang voortgezette dosis in een voor chloroquine niet overgevoelig individu.

Aanvankelijk gelukte het niet om de retinopathie experimenteel te verwekken met chloroquine (Hobbs, Sorsby en Freedman, 1959; McConnell et al., 1964). Pas in 1964 slaagden François en Maudgal hierin (zie: histopathologie, pagina 139).

Een oorzakelijke samenhang tussen het gebruik van chloroquinezouten en het optreden van netvliesbeschadiging is thans onbetwistbaar. Dit wordt gesteund in de eerste plaats door het optreden van zeer bepaalde retinale afwijkingen in de behandeling van een grondlijden (in het merendeel van de gevallen: reumatoïde arthritis en lupus erythematodes; maar ook bij gelocaliseerd scleroderma (Smith, 1962), fotodermatose (Wilson, 1961; Ormrod, 1962; Scruggs, 1964) en bronciaal asthma (Okun et al., 1963), dus aandoeningen waarbij men vóór de introductie van het chloroquine geen retinale afwijkingen beschreven heeft). In de tweede plaats vanwege de grote overeenkomst van de verschijnselen met die, welke na vergiftigingen door chemisch verwante stoffen optreden. En in de derde plaats door grote mate van identiteit van de oogheelkundige laesies.

De aandoeningen waarbij de synthetische antimalariamiddelen het meest en het langdurigst gebruikt worden zijn de reumatoïde arthritis en de lupus erythematodes. De dosering is in deze gevallen vaak excessief hoog in vergelijking met die welke gebruikt wordt in de behandeling van malaria. Bovendien wordt de behandeling voortgezet over veel langere perioden. Daarom is het optreden van toxische effecten niet verrassend.

De vraag rijst nu of er retina afwijkingen bekend zijn die als een directe complicatie van een van deze aandoeningen kunnen worden aangemerkt. Dit blijkt nu inderdaad het geval voor de gedissemineerde lupus erythematodes, maar hier moet onmiddellijk aan toegevoegd worden dat de hierbij optredende veranderingen volmaakt verschillen van de retinopathie optredend ten gevolge van het toxisch effect van chloroquinepreparaten.

Bergmeister (1929) was de eerste die retinale laesies bij een patiënt met acute lupus beschreef: hyperaemische papil, onregelmatig witte plekken langs de retinale venen, "cotton-wool" exsudaten verspreid over de fundus. Verdere afwijkingen werden o.a. beschreven door Maumenee (1940) en Cambiaggi (1957):

chorioiditisachtige littekens zoals deze na perivasculaire retinale haemorrhagieën gevonden kunnen worden, soms 'donzige' exsudaten, licht retinaal en peripapillair oedeem, haemorrhagieën naast de papil, verspreide kleine oppervlakkige, vlamvormige of diepere, ronde haemorrhagieën. Ook histologisch bleken de veranderingen van geheel andere aard: de ophthalmoscopisch kleine donzige exsudaten bestaan uit 'cytoid bodies'. Oppervlakkige retinale bloedingen, licht papiloedeem, chorioidale exsudaten en bloedingen worden bij de chloroquineretinopathie niet beschreven. De histologische bevindingen bij de verschillende collageenziekten zijn door Manschot (1961) uitvoerig beschreven. Retinale afwijkingen bij de discoïde lupus erythematodes en de reumatoïde arthritis worden hierin niet genoemd. Smith (1957) vermeldde in een onderzoek van 465 patiënten met reumatoïde arthritis van het Johns Hopkins Hospital die geen synthetische antimalariamiddelen kregen slechts bij 2 patiënten een niet nader omschreven maculaandoening, d. i. in 0,4% van zijn materiaal.

De normale fundus vertoont een fijn gekorrelt of gestippeld patroon als gevolg van de aanwezigheid van het pigmentepitheel. De bij het oogspiegelen opvallende rijke vermillioen kleur van de fundus is het gevolg van de reflectie van het licht door het bloed in de chorioidale vaten. De intensiteit van de rode kleur wordt beïnvloed door de dichtheid en verdeling van het pigment in retina en chorioidea. Wanneer er in het vervolg over pigmentatie gesproken wordt, is er sprake van afwijkingen ten opzichte van het normale pigmentatiepatroon van de fundus.

Historisch overzicht

De problemen die de synthetische antimalariamiddelen de oogarts geven zijn die van de chronische toxiciteit; dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het natuurlijke antimalariamiddel: kinine, waarbij we te maken hebben met een acute intoxicatie.

Vooral door de publicaties in de anglo-amerikaanse literatuur is het optreden van een retinopathie ten gevolge van het gebruik van chloroquinepreparaten onder de aandacht gekomen.

Reeds in 1946 was het aan Dame opgevallen, dat na toediening van quina-crine aan een groep patiënten regelmatig paracentrale scotomen gevonden werden, die echter van voorbijgaande aard waren. Het duurde tot 1957, voordat op antimalariamiddelen geschreven werd. Het was Cambiaggi, die een geval van

een ongebruikelijke macula-afwijking (atrofische maculae met sterk gepigmenteerde randen) vermeldde. Hij dacht deze echter niet te moeten wijten aan de therapie met chloroquine en hydroxychloroquine, daar de veranderingen na het staken van de therapie niet teruggingen! Deze patiënte had 18 maanden chloroquine, vervolgens 12 maanden hydroxychloroquine en daarna weer gedurende 6 maanden chloroquine gekregen, in totaal \pm 545 g over 36 maanden verdeeld met als dagelijkse dosering over het algemeen 500 mg chloroquine of equivalent hydroxychloroquine. Na overlijden van deze patiënte werden de ogen histologisch onderzocht. Deze leverden toen geen belangrijke gegevens op. Pas toen later de histologische coupes opnieuw werden onderzocht door Bernstein en Ginsberg (zie: histopathologie, pagina 137), bleek dat er toch voor chloroquine-retinopathie typische afwijkingen bestonden!

Een andere publicatie in 1957 was van de hand van Goldman en Preston, die chloroquine ervan verdachten bij 2 patiënten met lupus erythematodes ernstige fundusveranderingen en ernstige beperking van het gezichtsveld gegeven te hebben. Zij gaven echter geen beschrijving van visus, gezichtsvelden of fundus. Bij één van de 2 patiënten leverde histologisch onderzoek van de ogen geen duidelijke oorzaak op voor de gevonden stoornis in het gezichtsveld. Ook deze patiënten hadden gedurende verscheidene jaren 2 maal daags 250 mg chloroquine per dag gebruikt.

Ook zeer suggestief voor chloroquineretinopathie was de publicatie van Sternberg en Laden (1959). Zij vermeldden bij een 32 jarige vrouw die leed aan discoïde lupus erythematodes, klachten over wazig zien met later een vermindering van de centrale visus gepaard gaande met een bilaterale maculadegeneratie. Aanvankelijk gebruikte zij bismuth, goud en Atabrine; vervolgens gedurende ruim $4\frac{1}{2}$ jaar chloroquine 2 maal daags 250 mg. Een jaar na de aanvang van de chloroquinetherapie trad er een verkleuring op van het haar. In de familie was het optreden van maculaire aandoeningen onbekend. De auteurs suggereerden dat mogelijk een spasme van de retinale vaten voor de afwijkingen verantwoordelijk zou zijn.

Door een publicatie van Hobbs, Sorsby en Freedman in 1959 kreeg de retinacomplicatie grotere bekendheid. Zij gaven een gedetailleerd rapport over 3 gevallen met visusverlies na chloroquinetherapie. Geval I ging over een 58 jarige man, die sinds 23 jaar aan discoïde lupus erythematodes leed. Gedurende ruim 3 jaar kreeg hij 100-600 mg chloroquine per dag, waarvan de laatste maanden ondanks het ontstaan van klachten ("bijna blind" in het donker, en moeite met lezen: "woorden neigen te verdwijnen") hydroxychloroquine. Het oog-

heelkundig onderzoek leverde op: beperking van de perifere gezichtsvelden temporaal met paracentrale scotomen, vrij bleke papillen, retinale vaatvernauwing, onregelmatige pigmentatie in de periferie van de fundus en een ophoping van fijn pigment in een ring om de fovea gelegen. In geval II ging het om een 60 jarige vrouw, die sinds ongeveer 30 jaar aan reumatoïde arthritis leed. Zij gebruikte mepacrine 2 maal daags 100 mg gedurende 1 jaar en 200-300 mg chloroquine per dag gedurende bijna 3 jaar, tot zij klaagde over wazig zien en het niet in staat zijn om de woorden in hun geheel te zien wanneer zij las. De visus was 6/9 gecorrigeerd, de maculae waren veranderd (rechts cysteus, links atrofisch gedepigmenteerd), de arteriën bleken vernauwd. Er bestond geen duidelijke beperking van het perifere gezichtsveld, doch er waren kleine paracentrale scotomen in het centrale gezichtsveld binnen de 5° van het centrum. De symptomen bleven onveranderd bestaan na het geven van prednisolon.

In hun derde geval ging het om een 66 jarige vrouw die sinds 4 jaar gewrichtsklachten had. Zij kreeg daarvoor chloroquinesulfaat 400 mg per dag gedurende 3 jaar. Zij klaagde toen reeds 6 maanden over visusstoornissen: "mist voor de ogen juist boven het punt waarnaar ik kijk". De visus bleek 6/18 OD en 6/12 OS, beiden gecorrigeerd. Fundi: oedemateuze zone om de rechter macula, vernauwde vaten, doch geen abnormale pigmentaties. Gezichtsvelden: OD ernstig defect temporaal boven, OS defect in beide bovenste kwadranten.

Bij hun eerste geval dachten zij aan een ongebruikelijke manifestatie van lupus erythematoses. Pas later ontdekten zij dat de aandoening vermoedelijk samenhang met de chloroquinetherapie. Hun tweede geval maakte het waarschijnlijk dat de toestand iatrogeen tot stand gekomen was. Zij meenden dat de retinopathie begon met vernauwing van de arteriën en oedeem van de retina; later zou dan bij voortschrijden van de aandoening de pigmentatie, zowel perifeer als centraal, ontstaan. Na staken zagen zij geen verbetering, maar ook geen progressie. Zij meenden dat de schade aan de retina veroorzaakt werd door een spasme van de retinale vaten, zoals zij de verschijnselen na kinineintoxicatie interpreteerden. Zo'n vasculaire spasme is echter zeker niet specifiek voor kinine, daar deze niet alleen voorkomt bij verwante verbindingen, maar ook beschreven is bij stoffen als salicylzuur, felix mas, tryparsamide en andere stoffen.

Naar aanleiding van het bovengenoemde artikel van Hobbs et al. vermeldde Fuld (1959) het geval van een 34 jarige vrouw met reumatoïde arthritis, die na 2½ jaar chloroquinesulfaat 2 maal daags 200 mg last kreeg van wazig zien. Reeds een jaar na aanvang van de therapie werd haar haar blonder. Nu was zij

niet meer in staat om te lezen en kon verder niets duidelijk zien tenzij zij naast het voorwerp keek. Er bleek een bilaterale maculadegeneratie te bestaan met partiële papilbleekheid en een matige vernauwing van de arteriën. De gezichtsvelden vertoonden een absoluut centraal scotoom beiderzijds.

Sindsdien is een hele reeks van gevallen, die verschillende stadia van de aandoening vertoonden, in de wereldliteratuur verschenen.

In 1960 vermeldden Grupper, Brégeat en Juge het eerste geval van een ernstige retinopathie in Frankrijk bij een 42 jarige vrouw met discoïde lupus erythematodes op bijna 6 jaar aanvankelijk 600 mg en later 200 mg Nivaquine per dag. In hun publicatie gaven zij een identiek geval van retinopathie aan, gezien door Bureau, die deze echter pas in 1963 publiceerde (een man met discoïde lupus erythematodes op 3-4 maal daags 100 mg Nivaquine gedurende jaren). Tevens vermeldden in 1960 Joulia et al. het geval van een vrouw met lupus erythematodes die gedurende 5 jaar Nivaquine 300 mg per dag kreeg en sedert 1 jaar een progressieve visusdaling ondervond tot $1\frac{1}{2}/60$.

In 1961 verscheen een publicatie van de hand van Rebello over 3 gevallen. Geval 1: 38 jarige vrouw met gedissemineerde lupus erythematodes. Na 16 maanden chloroquine: afwezigheid van maculaire reflexen, "veranderde" maculae, vernauwing van de arteriën en verminderde visus. Na overschakeling op hydroxychloroquine bleven de klachten bestaan. Na staken van de therapie bleef de toestand progressief. De maculae vertoonden nu een zone van atrofie omgeven door een rand van dichte pigmentatie. De gezichtsvelden bleken beperkt tot 10° om het fixatiepunt. Geval 2: 55 jarige vrouw met discoïde lupus erythematodes. Na 3 jaar chloroquine visusklachten, lichtflitsen, pigmentaire retina-veranderingen met korrelige maculae, lichte bleekheid van de papillen, vernauwing van de retinale vaten en beperking van de gezichtsvelden. Geval 3: 39 jarige vrouw met discoïde lupus erythematodes. Na ongeveer $4\frac{1}{2}$ jaar chloroquinegebruik bestond een annulaire maculopathie.

Een fraai artikel van Hobbs, Eadie en Somerville (1961) vermeldde 2 nieuwe gevallen en enkele persoonlijke mededelingen: Lister 1959; Ormrod 1960: naderhand gepubliceerd met nog een geval; en George en Mitchell 1961, waarvan publicatie volgde in 1962.

Ellsworth en Zeller (1961) voegden 3 nieuwe gevallen toe. Zij namen onder andere pigmentaties zowel maculair als in de periferie van het netvlies waar.

Verder verschenen in 1961 publicaties van de hand van: Jess (eerste geval in Duitsland, na Resochingebruik); Caffi (Italië, retinopathie na 5 maanden therapie met chloroquine); Carlberg en Ericson (Zweden); Price (Australië;

2 gevallen); Richards en Wilson: 42 jarige vrouw met rheumatoïde arthritis, klachten na 21 maanden Aralen 500 mg per dag met onder andere een afwezig ERG en een donkeradaptatiecurve waarvan het eindniveau $1\frac{1}{2}$ log E boven normaal lag; Walter (Australië; 55 jarige man met lupus erythematodes. Na 7 jaar intermitterend mepacrine 3 dd 100 mg, chloroquine 1-3 dd 250 mg en camoquin 2 dd 250 mg moeite met lezen, vooral van grote druk; nachtblindheid; absoluut paracentraal ringscotoom; ophoping van fijn pigment dat beide maculae omgaf en vernauwde retinale vaten); Wilson: retinopathie bij meisje van 22 jaar met fotodermatose na $5\frac{1}{2}$ jaar Avloclor 250-750 mg per dag; zij botste overal tegen op, maar had een goede centrale visus (6/6 gecorrigeerd); het gezichtsveld was beperkt tot 5° om het fixatiepunt met voornamelijk onder enkele perifere retina eilanden; het bestaan van idiosyncrasie werd geopperd.

Publicaties in 1962 verschenen van de hand van:

Jansen, die de eerste van dergelijke gevallen in ons land demonstreerde op de vergadering van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap in mei 1961. De patiënt kreeg 100-1000 mg Nivaquine per dag gedurende 3-6 jaar. Bij één van de patiënten waren de retinale arteriën normaal, bij de ander bestond een lichte vernauwing. Jansen meende dat, hoewel enkele van de factoren een aanwijzing voor een vasculair proces konden zijn, de mogelijkheid van een rechtstreekse toxische werking op de ganglioncellen van de retina niet was uit te sluiten. De prognose moet als ongunstig worden beschouwd. Een aanvankelijke verbetering bij een van de patiënten werd gevolgd door een geleidelijk ernstiger toeneming van de verschijnselen. Wel achtte Jansen de retinopathie een betrekkelijk zeldzame complicatie, waarbij echter in aanmerking genomen moet worden dat de symptomen op zichzelf weinig specifiek zijn, zodat het ziektebeeld niet altijd gemakkelijk herkenbaar is. Op de 96ste vergadering van het Oostelijk Oogheelkundig Gezelschap in november 1962 demonstreerde Pameijer een 31 jarige man, die wegens lupus erythematodes gedurende $3\frac{1}{2}$ jaar chloroquine had gebruikt en waarvan de visus beiderzijds in een periode van 5 maanden daalde tot 3, 5/50. Daarnaast demonstreerde Copper een 42 jarige dame met eenzelfde proces die sedert 4 jaar Nivaquine had gebruikt wegens rheumatoïde arthritis. Terecht was men verontrust door de toename van de maculadegeneraties ten gevolge van het gebruik van chloroquine.

Jansson beschreef 2 patiënten, waarvan de één na 7 jaar chloroquinegebruik bij een retinopathie een afwezig ERG vertoonde, terwijl de ander na minder dan 2 jaar gebruik van chloroquine een subnormale b-golf had.

Fox: volledige blindheid ten gevolge van chloroquinetherapie.

Mayer: 30 jarige vrouw met rheumatoïde arthritis op 250 mg 2 maal daags gedurende ruim 4 jaar (totaal ongeveer 782 g). Tevens trad gedurende de therapie een stroblond worden op van haar en wenkbrauwen, die na het staken van het middel hun normale kleur weer terug kregen.

Nakamo en Hirayama: een eerste geval van chloroquineretinopathie uit Japan.

Ormrod: een 28 jarige man met een fotodermatose op 2 maal daags 150 mg chloroquine, later 2 dd 250 mg, gedurende ongeveer $4\frac{1}{2}$ jaar; verder een 53 jarige man met een discoïde lupus erythematodes op 1 jaar 200 mg en daarna 6 jaar 2 maal daags 200 mg chloroquine.

Penner en Somers: een 42 jarige vrouw met discoïde lupus erythematodes. Zij kreeg chloroquine 500 mg per dag gedurende 3 maanden, gevolgd door 500 mg per 2 dagen gedurende 2 jaar. De visus bedroeg 20/20. Aanvankelijk waren de maculae korrelig van aspect, terwijl bilaterale paracentrale scotomen aanwezig waren. Maar bij voortzetting van de therapie zagen zij in de macula een C-vorm ontstaan met de opening naar boven met in het gezichtsveld een incompleet ringscotoom dat correspondeerde met de maculaire laesie. Er bestond geen vasculaire vernauwing. Ondanks staken van de therapie breidde de aandoening zich in de loop der tijd uit.

Reed en Campbell: 55 jarige vrouw met rheumatoïde arthritis op 250 mg chloroquine per dag gedurende 1 jaar met progressie na stoppen van het middel. De arteriën waren niet vernauwd.

Sachs, Hogan en Engleman: 4 gevallen. Gebruikten de term chorioretinopathie.

Sataline en Farmer: 40 jarige neger die na 18 maanden 500 mg chloroquinefosfaat per dag klaagde over wazig zien. Er waren geen fundusveranderingen, maar wel een beperking van de gezichtsvelden, die na staken van het middel niet terugging.

Smith beschreef 3 gevallen. Geval 1: 52 jarige man met scleroderma. Kreeg 2 maanden chloroquine 400 mg per dag, vervolgens 2 maanden hydroxychloroquine 400 mg en later 800 mg per dag. Na 6 weken op 800 mg klachten over wazig zien. Staken van het middel volgde 2 weken later. 5 maanden daarna bedroeg de visus OD 20/200, OS 20/50. Er bestond een absoluut centraal scotoom van 10° diameter. De foveareflexen waren afwezig terwijl de maculae een centrale gepigmenteerde zone vertoonden die omgeven werd door een concentrische ring van pigment. Geval 2: 45 jarige vrouw met rheumatoïde arthritis.

Kreeg chloroquinedihydrochloride 250 mg per dag gedurende 2 jaar. Er bestond een absoluut pericentraal scotoom terwijl in fundo de maculaire reflexen veranderd waren en de maculae zelf een "doughnut" uiterlijk vertoonden. Geval 3: 48 jarige vrouw met rheumatoïde arthritis, vertoonde na 3 maanden Atabrine gevolgd door 2½ jaar chloroquinedihydrochloride 500 mg per dag, een bilaterale maculadegeneratie met een korreling van de foveae die op het linker oog subtieler was dan op het rechter. Sinds deze publicatie hebben vele auteurs voor de specifieke maculaire retinopathie de term "doughnut" of "bull's-eye" gebruikt.

Spillane

Publicaties in 1963:

Algere, Carlberg en Ericson (bij één van de 2 gevallen kleurverlies van het haar na 6 maanden chloroquine 500 mg per dag).

Braun-Vallon et al. merkten op dat er reeds stoornissen optreden in het fotopische ERG voordat er sprake is van zichtbare maculaire veranderingen. Verder hebben zij de indruk, dat de netvliesveranderingen bij kinderen - die wegens rheumatoïde klachten behandeld werden - eerder optreden dan bij volwassenen!

Bureau et al. publiceerden hun geval (reeds door Grupper et al. genoemd in 1960), aangevuld met een nieuw geval.

Elliott en Mills

Grupper, Brégeat en Juge

Henkind en Rothfield gaven een analyse van de oogbevindingen in een grote groep van patiënten die gedurende een lange periode door dezelfde onderzoekers is vervolgd. Zij zagen bij géén van 16 patiënten met gedissemineerde lupus erythematodes die nimmer antimalariamiddelen gebruikt hadden, maculaire of perifere retinale veranderingen optreden welke overeenkomst vertonen met die waargenomen bij patiënten die deze middelen wel krijgen. Fundusafwijkingen kunnen zij bij 8 van 52 (15%) patiënten met redelijke zekerheid toeschrijven aan het gebruik van synthetische antimalariamiddelen. Zij noemden als symptomen: onregelmatige foveareflexen en maculaire stippeling (welke echter soms na staken verdwijnen!).

Hollwich en Langhof. Zij namen een vernauwing tot 30% waar van de calibers van de netvliesarteriën (deels ook van de venen) na 5-13 maanden therapie. De vernauwing ging na staken van het middel weer terug. Zij bevalen aan om vaatverwijdende middelen te geven, o. a. Prisol en Tolazolin.

Jess

Okun et al. vermeldden 8 gevallen in verschillende stadia met ERG, donkeradaptatie- en kleurzinbevindingen. Op grond van de ERG-bevindingen vonden zij meer verlies van kegeltjes dan van staafjes, dit in tegenstelling tot dystrophia retinae pigmentosa. Hemeralopie zou pas laat optreden. Progressie, ondanks staken van het middel, zagen zij.

Tønjum: retinopathie op Resochin 1 tablet per dag gedurende 20 maanden.

Tuffanelli et al. zagen 5 gevallen van retinopathie in een serie van \pm 300 patiënten. 4 van de 5 patiënten met retinopathie hadden tevens huidpigmentveranderingen.

Voipio

Publicaties in 1964: o. a.

Bureau et al.

Henkind, Carr en Siegel vermeldden 14 patiënten met retinopathie in verschillende stadia. Zij gaven als eerste teken van de retinopathie een maculaire spikkeling aan. Zij meenden, dat als de patiënt asymptomatisch is in de vroege stadia, de retinopathie kan terug gaan na staken van de therapie.

Kleberger: 3 gevallen, waaronder 2 kinderen op 2-3½ jaar Resochin 250 mg per dag. In alle gevallen nam hij pigmentkorreling of vlekkelijke pigmentatie in de periferie van de fundus waar.

Kurachi en Yonemura

Lamers: zag bij 7 van de 10 arbitrair geselecteerde patiënten, die allen langere of kortere tijd 100-300 mg Nivaquine namen, afwijkingen optreden variërend van stoornissen in het ERG tot centrale en perifere gezichtsveldafwijkingen. Hij meende dat de afwijkingen in het ERG het eerst en de afwijkingen in het gezichtsveld pas later optraden. Hij noemt in het bijzonder het centrale ringvormige scotoom een zeker teken van beginnende (!), waarschijnlijk reeds irreversibele schade aan de macula. Wel is ook hij overtuigd dat het aantal retinopathieën ten gevolge van het gebruik van Nivaquine veel groter is dan in het algemeen wordt gedacht.

Lewis

Nozik et al.

Scruggs

Brégeat et al. (1965) beschreven 9 gevallen, wisselend van ernstige retinopathie tot alleen een daling van de b-golf in het ERG.

Toegepaste onderzoeksmethoden

Anamnese. Er wordt gevraagd naar de aard der aandoening, de aard van de therapie en de duur; naar klachten over wazig zien, halo's zien om de lichten en de voorwerpen, fotofobie, dubbelzien, het optreden van lichtflitsen en flikkeringen voor de ogen, naar stoornissen met lezen in het begin en na langere duur van de therapie, naar vermindering van de gezichtsscherpte, etc.

Visus- en refractiebepaling. Deze vindt plaats met behulp van pasmontuur, brillendoos en lettertypen volgens Snellen.

Voorste oogsegment. Het onderzoek wordt verricht met de spleetlampmicroscop. Speciale aandacht wordt vanzelfsprekend geschonken aan de cornea.

Fundus. Het onderzoek vindt plaats met de oogspiegel en eventueel met de drie-spiegel-fundus-contactlens volgens Goldmann. Indien het verschil in contrast en de plaats van de afwijkingen het mogelijk maken worden foto's gemaakt met behulp van de funduscamera.

Gezichtsvelden. Deze worden bepaald met de projectie-perimeter volgens Goldmann. Het centrale gezichtsveld wordt bepaald met een projectie campimeter. De patiënt bevindt zich hierbij op 2 meter afstand van het scherm, waardoor het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum in detail kan worden vastgelegd. Een goede screening test wordt gevormd door de "Ueberblickscampimetrie", de kaarten van Amsler, die zich uitstekend lenen om geringe defecten in het (para)centrale gezichtsveld aan te geven (zie figuur 10).

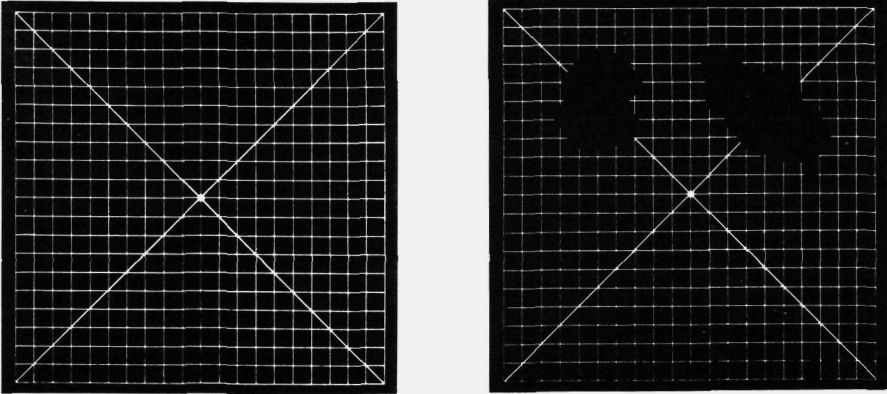


Fig.10. Netfiguur voor onderzoek naar scotomen en metamorphopsieën in het centrale gezichtsveld volgens Amsler. In de rechterfiguur wordt door een patiënt paracentrale scotomen aangegeven.

Donkeradaptatie. Deze wordt bepaald met behulp van de adaptometer volgens Goldmann-Weekers.

Kleurzin. Deze wordt beoordeeld aan de hand van de pseudo-isochromatische platen van de American Optical Hardy-Rand-Rittler (HRR) test en met de dichotome Panel D-15 test van Farnsworth.

Electroretinografie. Het electroretinogram (ERG) wordt verkregen met behulp van een flitsstimulator (van Gogh, type S1 1A) als lichtbron. Het witte opale oppervlak van de lamp geeft een rede-

lijk uniform verlicht veld, dat onder een hoek van ongeveer 1 steradian wordt waargenomen. Men maakt gebruik van 4 relatieve intensiteiten welke stapsgewijs kunnen worden ingesteld en neutraal filters, waardoor de stimulus intensiteit kan worden gevarieerd over een gebied van 1 tot ongeveer 500 (relatieve intensiteiten).

Voor het fotopische ERG wordt de hoogst beschikbare licht intensiteit gebruikt. Hierbij wordt de flitslamp geplaatst voor het centrum van een groot opaal scherm, dat een hoek van ongeveer 4 steradian beslaat. De afstand van de lamp tot het patiënten oog bedraagt 24 cm.

De gebruikte versterker is een 6-kanaals van Gogh EEG apparaat met penschrijvers. Voor flikker-electroretinografie zijn een selectieve versterker en een integrator beschikbaar. De gebruikelijke ERG versterking bedraagt of ongeveer 500 $\mu\text{V}/\text{cm}$, met een tijdconstante ingesteld op 1 seconde, of ongeveer 50 $\mu\text{V}/\text{cm}$ met een tijdconstante van 30 msec; de eerste wordt gebruikt bij de registratie van het scotopische ERG (relatief hoge, maar vrij traag veranderende potentialen), de laatste voor de afleiding van de fotopische retinale activiteit (kortdurende, laagvoltage-variaties).

De patiënt wordt voorbereid voor de registratie in een ruimte onder een verlichting van ongeveer 100 lux, gevolgd door een periode van donkeradaptatie gedurende 5 minuten. Aan de donkeradaptatie gaat dus geen uitbleken van de retina van de patiënt vooraf. De pupil van de patiënt wordt verwijderd met mydriaticum (Roche/Chibret). Een contactlens met ringvormige electrode van het zogenaamde "laag-vacuüm" type (Worst-Henkes) wordt gebruikt. Als lokaal anaestheticum wordt Novesine 0,4% gebruikt.

De enkele flits-ERG's worden verkregen bij een stimulusfrequentie van 1 flits per seconde. Flits-frequenties van 20, 30, 40 en 60 per seconde worden gebruikt als routine in de afleiding van het fotopische flikker ERG en de bepaling van de I/CFF curve (intensiteit tegen versmeltingsfrequentie).

Terwijl de scotopische activiteit beoordeeld wordt op de max. hoogte van de scotopische b-golf (eventueel: het a_2/b complex), wordt het fotopische mechanisme beoordeeld zowel op de maximale hoogte van het a/x complex, als op de CIF waarden (critische intensiteit van het flikkerlicht bij een gegeven stimulus frequentie). Voor de beoordeling van het verloop der I/CFF curve kan even zo goed de kritische intensiteit van het flikkerlicht bij vaststaande frequentie bepaald worden, als de kritische frequentie bij vastgelegde intensiteit.

Hoewel wij ons zeker realiseren dat de gegevens welke bij de klinische electroretinografie volgens boven beschreven methode geregistreerd, worden verkregen, goeddeels slechts kwantitatieve waarde hebben - waardoor uiteindelijk slechts een indeling in enkele hoofdgroepen van activiteit (normaal, subnormaal, rudimentair en afwezig) verantwoord lijkt - is als ondergrens van de normale scotopische activiteit onder de omstandigheden zoals deze in de ERG-afdeling van het Oogziekenhuis te Rotterdam gelden, een b-potentiaal van 200 μV aangenomen. Voor de fotopische a/x golf geldt een grenswaarde van $\pm 50 \mu\text{V}$ als normaal. De ondergrens van de kritische intensiteit van flikkerfusie (CIF) voor 30 flitsen per seconde wordt bereikt bij een relatieve intensiteit van 2,5; voor 40 flitsen per seconde bij 5 en voor 60 seconden bij 40 (arbitraire eenheden).

Bij enkele patiënten werd gepoogd retinale activiteitsverandering te constateren onder invloed van intraveneus gegeven glucose of/en Ronicol, waarbij gebruik wordt gemaakt van een continu geregistreerd selectief versterkt flikkerERG, zoals onder meer beschreven door van Poppel en Butler (1964). Een stimulusfrequentie van 15 flitsen per seconde wordt gebruikt. De stimulus intensiteit wordt arbitrair gekozen en wel zodanig, dat de geïntegreerde elektrische activiteit duidelijk boven de spontane activiteit van de retina uitkomt. Daar in de periode waarin het huidige onderzoek plaats vond slechts een éénkanaals-frequentie analysator beschikbaar was, kon steeds slechts van één oog worden afgeleid.

Aan de glucosebelasting gaat een vasten van de vorige avond tot het moment van onderzoek vooraf.

Electro-oculografie. Het electro-oculogram (EOG) wordt gebruikt om indirect de rustpotential (d.i. het potentiaalverschil tussen de cornea en de fundus van het levende oog) af te leiden. Deze wordt goeddeels bepaald door de kwaliteit van de choriocapillaris, de membraan van Bruch, het pigmentepitheel en de staafjes en kegeltjes van de retina. Waarschijnlijk levert het pigmentepitheel het belangrijkste aandeel als gevolg van de metabole activiteit van deze laag (Noell, 1953; Heck en Pabst, 1956). In lichtadaptatie kan alleen een normale aanstijging van de rustpotential verwacht worden wanneer er contact bestaat tussen de photoreceptorlaag en het pigmentepitheel (Heck en Pabst, 1956; Arden en Kelsey, 1962). Volgens Arden en Kelsey staat de potentiaalaanstijging onder meer in

verband met het metabolisme van het gezichtspurper en er zijn aanwijzingen, dat de aanstijging begint met de absorptie van licht door het rhodopsine van de staafjes (Arden en Kelsey, 1962; Elenius en Lehtonen, 1963).

Voor het gebruik als klinische test legden Arden en Barrada (1962) de nadruk op het belang van het meten van de potentiaalverandering, die veroorzaakt wordt door een intensieve achtergrondverlichting. Voor de verhouding van de hoogste waarde in lichtadaptatie tot de laagste waarde in donkeradaptatie ("light peak/dark trough ratio") vermenigvuldigd met 100, verkregen zij een gemiddelde waarde in procenten van 252 (uitersten: 191% en 382%) bij normale personen. Waarden beneden de 185% worden door hen als pathologisch beschouwd indien althans het retinale verlichtingsniveau in lichtadaptatie tenminste 20.000 trolands bedraagt.

De apparatuur en de techniek van het afleiden van het EOG zijn in wezen gelijk aan die welke beschreven zijn door Arden et al. (1962). De elektroden worden geplaatst naast de temporale en nasale canthus van elk oog. Als versterkerapparatuur wordt weer het EEG apparaat met penschrijvers gebruikt. De tijdconstante van de gebruikte kanalen is 1 seconde. De patiënt zit op een afstand van 130 cm voor een opaal scherm van 140 bij 150 cm, dat van achteren verlicht wordt door 13 blauwachtig-wit fluorescerende buizen (type Philips 65W/33). De intensiteit van de verlichting is ongeveer 2000 lux equivalent. Op het scherm bevinden zich twee kleine fixatielichtjes welke 84 cm uiteen liggen. Gedurende de registratie wordt aan de patiënt gevraagd de ogen tussen de beide fixatielichtjes heen en weer te bewegen. Elke minuut worden tenminste 5 oogbewegingen op papier geregistreerd, waarvan 3 wat de amplitudines betreft, gemiddeld worden.

De patiënt zit gedurende 12 minuten in het donker. Er vindt geen voorafgaande uitbleking van het netvlies plaats. In aansluiting hierop volgt een registratieperiode van tenminste 12 minuten in lichtadaptatie.

In een grafiek wordt op de ordinaat de amplitudo, hetzij in microvolts (μV), hetzij in arbitraire eenheden, uitgezet tegen de tijd in minuten (op de abscis) en de verhouding: hoogste waarde in lichtadaptatie/laagste waarde in donkeradaptatie (LP/DT ratio) berekend in procenten. Een waarde lager dan 185% wordt beschouwd als subnormaal.

Proeve van normale EOG's bij een patiënt met rheumatoïde arthritis na 1 jaar behandeling met chloroquine (zie figuur 11 en 12).

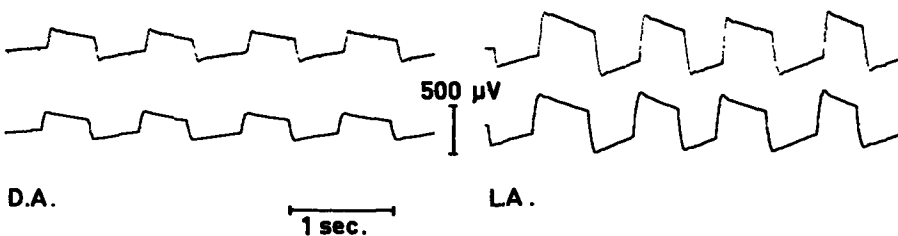


Fig. 11. Normale EOG's, afgeleid in de 10^e minuut van de donkeradaptatie en in de 10^e minuut van de lichtadaptatie.
Bovenste kanaal: rustpotentiaalvariatie van het rechter oog.
Onderste kanaal: idem van het linker oog.

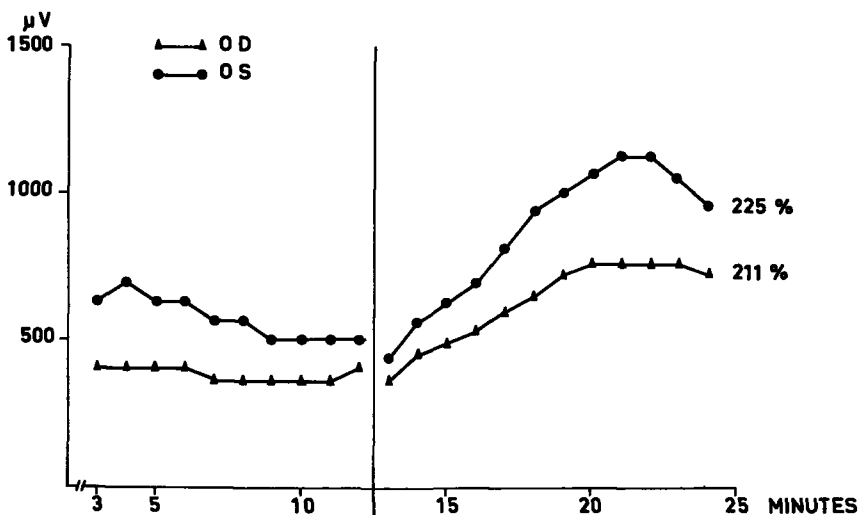


Fig. 12. EOG-curve, die de verandering in de amplitudo van het EOG in donker - (DA) en lichtadaptatie (LA) weergeeft.

Casuïstiek

Patiënte G.D.-D. (17861/63), geboren augustus 1896, is een vrouw die sinds haar 62e jaar aan rheumatoïde arthritis (vinger, pols, knie) lijdt. In verband daarmee gebruikt zij van 16 oktober 1958 tot 24 mei 1962 chloroquinesulfaat (Nivaquine) 3 maal 100 mg per dag; dat wil zeggen een totaal van ongeveer 400 gram in ruim 3½ jaar.

In maart 1962 consulteert zij haar oogarts wegens leesklachten en een waas voor de ogen. De visus bedraagt: OD gecorrigeerd 0,67 fout, OS gecorrigeerd 0,67. De kaart van Amsler laat op beide ogen een kransvormige uitval van het centrale gezichtsveld zien, die gelegen is om het fixatiepunt. De gezichtsvelden opgenomen volgens Goldmann (zie fig. 13) vertonen beiderzijds een ringscotoom met uitbreiding naar boven; er bestaat een nagenoeg volkomen symmetrie. Hoewel de fundi oculi in mydriasis worden bekeken, zouden er toen geen aanknopingspunten te vinden zijn die het ringscotoom kunnen verklaren. Alleen de arteriën worden als 'wat te nauw' beschreven. Patiënte wordt verwezen naar de neuroloog, die voor de eerste maal de mogelijkheid van de therapie met chloroquinesulfaat als oorzaak oppert. De Nivaquine wordt daarop gestaakt.

Februari 1963 wordt zij wederom gezien. De gezichtsvelden vertonen lichte

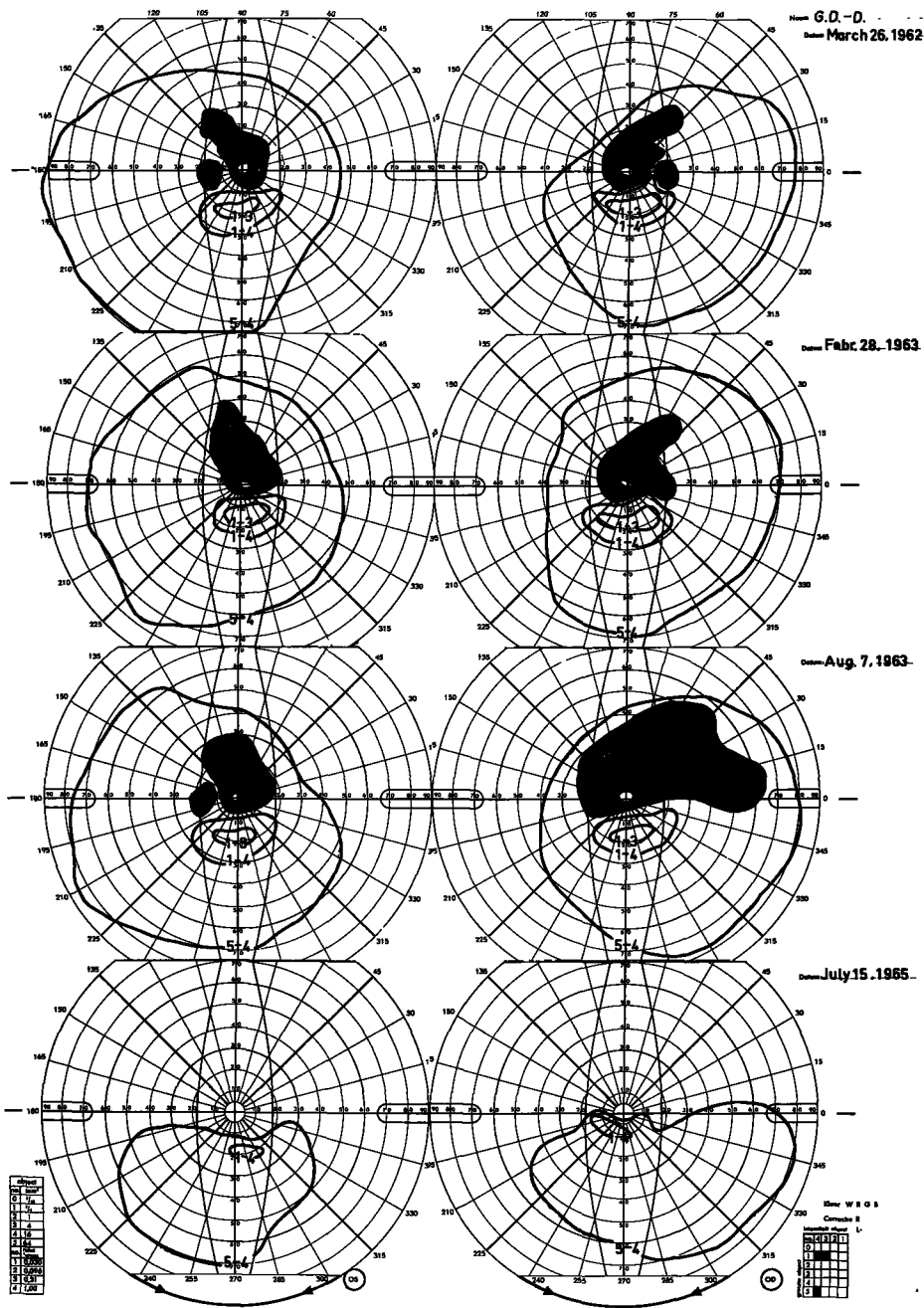


Fig. 13. Gezichtsvelden. Maart 1962: pericentraal scotoom met uitbreiding naar temporaal boven.
 Februari 1963: lichte uitbreiding van het pericentrale scotoom ten opzichte van maart 1962 en geringe perifere beperking. Augustus 1963: verdere uitbreiding van het pericentrale scotoom, vooral op het rechter oog, ten opzichte van februari 1963.
 Juli 1965: de centrale gezichtsrest is nu ook weggefallen; een perifeer eiland is overgebleven.

perifere beperking met lichte uitbreiding van de scotomen. Alleen de linker macula zou een geringe pigmentatie vertonen. Voor de laatste maal wordt zij door haar oogarts gezien in december 1964. Deze beschrijft zeer minieme pigmentveranderingen in de maculae. Als therapie krijgt zij nicotinezuur 50 mg 2 maal daags.

Juli 1963 stuurt de rheumatoloog haar wegens visusklachten naar het Oogziekenhuis te Rotterdam. Zij klaagt vooral over moeilijkheden met lezen: wat zij fixeert kan zij goed zien, maar hetgeen er direct omheen ligt niet, zodat zij zich herhaaldelijk in de regels vergist.

Onderzoek: visus OD gecorrigeerd 4/10, visus OS gecorrigeerd 8/10 fout. De corneae vertonen met de spleetlamp geen chloroquine afzettingen; wel is er beiderzijds een vage onregelmatige lijnvormige geelbruine verkleuring even onder de onverwijde pupil te zien, die als laatste rest van chloroquine afzetting zou zijn op te vatten.

De maculae luteae (zie fig. 14) vertonen een symmetrisch beeld van een gedepigmenteerde, perifoveale ring, waarbinnen zich een regelmatige pigmentatie bevindt, meer uitgesproken dan normaal, en waarbuiten zich pigmentverschuivingen bevinden, waarbij het pigment zowel duidelijker uitgesproken als meer opeengehoopt is en waartussen de retina een gedepigmenteerd aspect heeft. De maculaire reflexen zijn afwezig. De arteriën en de arteriolen van de retina zijn sterk vernauwd. Er zijn duidelijke pigmentverschuivingen ook in de periferie aanwezig.

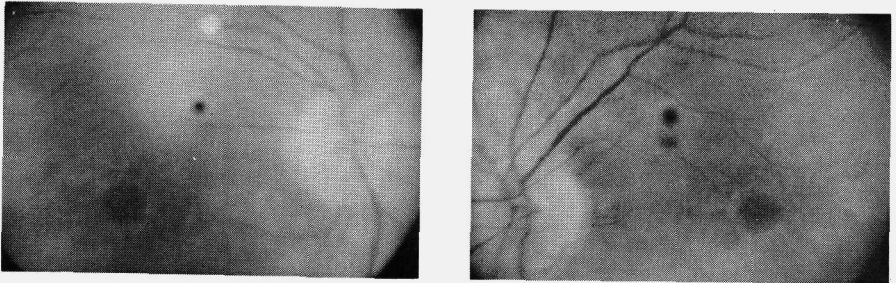


Fig. 14. Maculadegeneratie na $3\frac{1}{2}$ jaar gebruik van Nivaquine 3 maal 100 mg per dag. De maculae vertonen de zogenaamde "doughnut"-vorm. Naar dia.

De gezichtsvelden (zie fig. 13) laten nu een matige perifere beperking zien met een pericentraal scotoom, dat vooral op het rechter oog zeer sterk naar boven uitgebreid is. Ook valt een duidelijke inkrimping van de isopteren op.

Het onderzoek van het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum geeft de centraal gelocaliseerde afwijkingen nog duidelijker weer: een gezichtsveldrest met omgevend scotoom met hierop naar beneden toe aansluitend een perifere gezichtsveld.

De donkeradaptatiecurve (zie fig. 15) laat een matig gestoord adaptatievermogen zien (eindniveau ligt ongeveer 1 log E boven normaal) zowel van het fotonische als van het scotopische mechanisme.

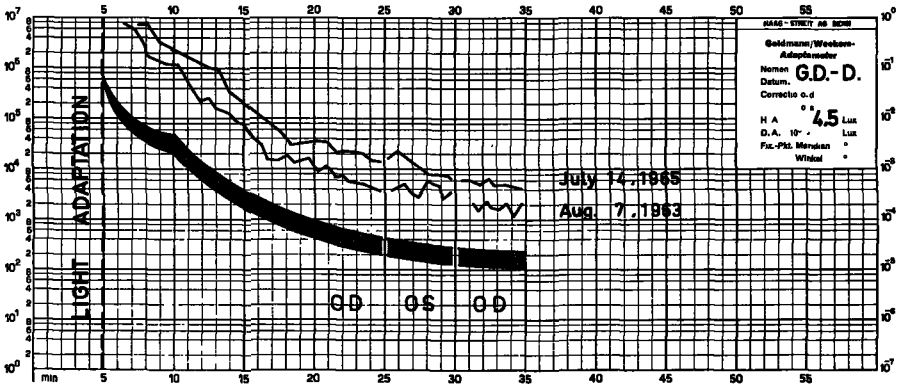


Fig. 15. Donkeradaptatiecurve van rechter en linker oog. Het verloop van de scotopische en fotonische delen van de adaptatiecurve geeft een duidelijk verlaagde retinale gevoeligheid aan (eindniveau $1-1\frac{1}{2}$ log E te hoog).

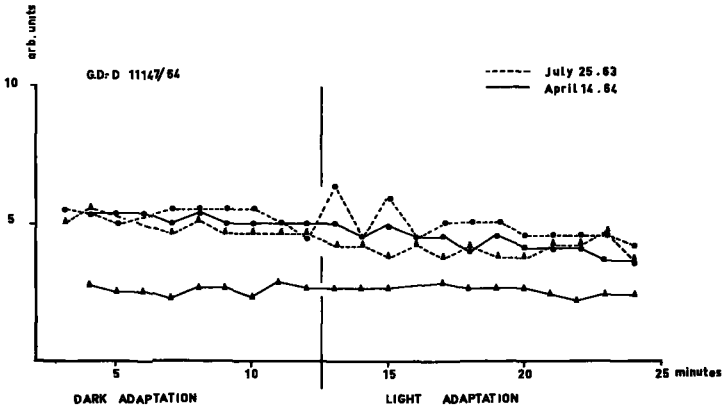


Fig. 16. EOG-curve. Er bestaat op beide ogen geen aanstijging van de rustpotential ten gevolge van lichtadaptatie.

Het EOG (zie fig. 16) vertoont geen aanstijging meer van de rustpotentialiaal tijdens lichtadaptatie.

Het ERG vertoont geen activiteit op de enkele lichtflits in donkeradaptatie. Slechts een rudiment van fotopische (?) activiteit is aantoonbaar, zowel op de enkele lichtflits (zie fig. 17) als in het flikkerERG.

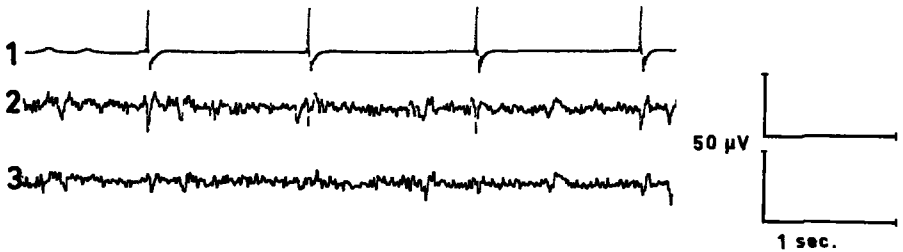


Fig. 17. ERG opgenomen in lichtadaptatie. Kanaal 1: door fotocel geregistreeerde electronische lichtflits van hoge intensiteit. Kanaal 2 en 3: fotopisch ERG van rechter en linker oog. Slechts een rudimentaire, negatieve, responsie is aantoonbaar (de 'early receptor potential' al of niet met de a_1 -golf) en wel op het rechter oog duidelijker dan op het linker.

Tijdens een korte klinische opname in september 1963 wordt de invloed van 500 cc van een glucose oplossing van 30% nagegaan op de retinale elektrische activiteit en van 2 ampullen Ronicol van 100 mg, beide intraveneus gegeven, om een indruk te krijgen of deze stoffen in staat zijn de functie van de retina te verbeteren. Noch de glucose, noch de Ronicol vertonen echter een duidelijk effect op de elektrische activiteit van het netvlies (zie fig. 18).

Een vasodilaterende therapie wordt niet ingesteld, omdat hier niets van te verwachten valt.

Onderzoek maart 1964: de leesmoelijkheden zijn toegenomen. Visus OD gecorrigeerd 4/10, visus OS 4-7/10, veel fouten. De fundi vertonen hetzelfde beeld: een maculadegeneratie 'typisch' voor chloroquinegebruik, en duidelijk gekorrelde en vergroefde pigmentaties met depigmentaties in de periferie, die doen denken aan het beeld van de peper-en-zout fundus. De papil is wat geelachtig bleek en de arteriën van de retina zijn nog sterk vernauwd.

De H.R.R.-test is bij haar niet uitvoerbaar, omdat de figuren blijkbaar voor haar scotomen te groot zijn; wel is zij in staat verschillende kleuren te benoemen. Kleinere kleurvlakken kan zij echter wel waarnemen, zoals de schijfjes van de Panel D-15 van Farnsworth (zie fig. 19). De verworven kleurziensstoornis lijkt aanvankelijk het meeste op een 'tritan' defect, maar in 1965 blijkt de afwijking op het linker oog niet meer te classificeren te zijn.

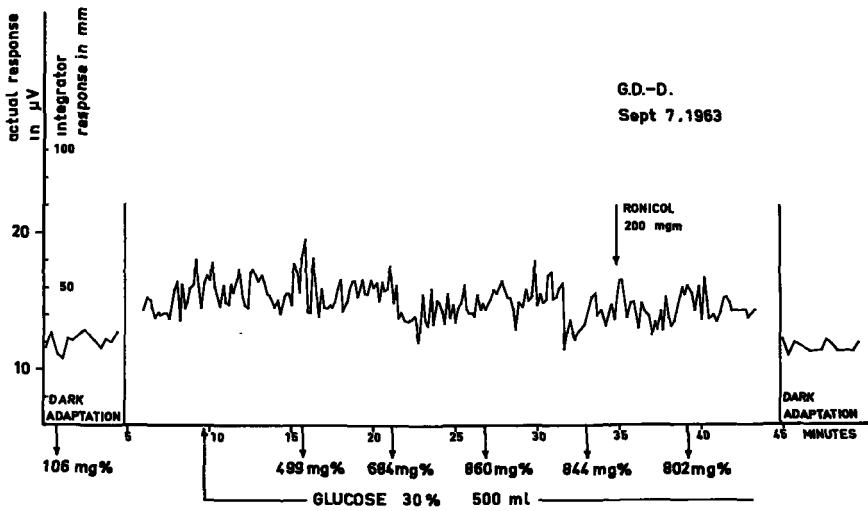


Fig. 18. Continue registratie van het flikkerERG tegen de tijd in minuten. Elk punt op de curve geeft de totale selectief versterkte retinale activiteit weer zoals deze geregistreerd werd over de voorafgaande 10 seconden (150 flikkerresponsies). Invloed van glucose- en Ronicolinfus op de retinale activiteit van een patiënt met een ernstige chloroquineretinopathie. Er zijn geen duidelijke veranderingen in de amplitudo van het flikkerERG waar te nemen. "Spontane" retinale activiteit van 15 Hz is afgeleid in donkeradaptatie vóór de 4e, en na de 45e minuut. Lichtprikkeling werd begonnen na 5 minuten donkeradaptatie.

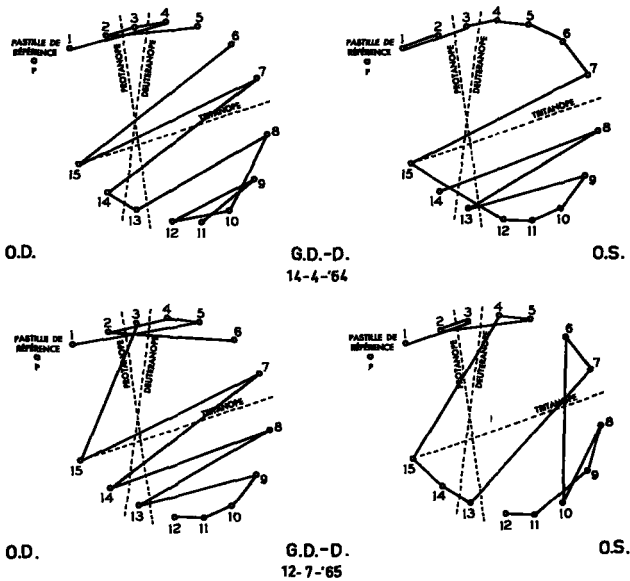


Fig. 19. Panel D-15 van Farnsworth. Er bestaat een neiging tot tritandefecten. Juli 1965: er bestaat nu een diffuse niet classificeerbare stoornis van de kleurzin.

Het EOG (zie fig. 16) laat vanzelfsprekend ook nu geen aanstijging van de rustpotentiaal onder invloed van de lichtadaptatie zien.

Onderzoek juli 1965: het lezen is onmogelijk geworden. Het gebied dat gelegen is om het fixatiepunt kan ze duidelijker zien. Door iets hoger te kijken, ziet ze wat ze fixeren moet, maar zodra ze er naar kijkt is het weg.

Visus OD 3/60 niet te corrigeren, visus OS 2/60 niet te corrigeren. Met de spleetlamp zijn de corneazenuwen duidelijker te zien dan normaal (bij vorig onderzoek is hierop niet gelet); de lijnvormige geelbruine verkleuring is beiderzijds verdwenen. Er bestaan seniele cataracteuze veranderingen. De fundi laten beiderzijds eenzelfde beeld zien, dat ten opzichte van het vorige onderzoek sterke progressie vertoont. De typische ronde vorm van de maculadegeneratie (zie fig. 20) is nog wel te zien - duidelijker in het indirecte dan in het directe beeld - maar is niet meer zo uitgesproken als bij het vorige onderzoek.

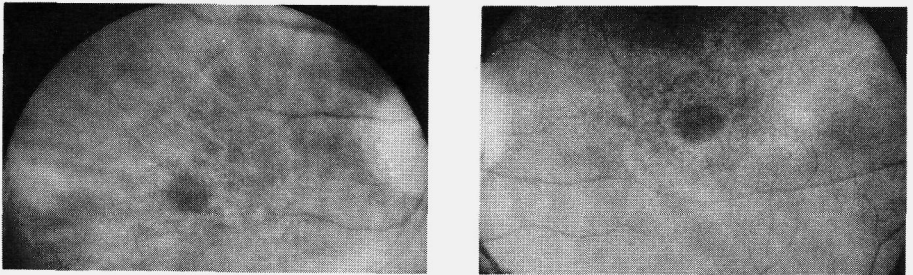


Fig. 20. Duidelijke progressie van de maculadegeneratie ten opzichte van figuur 14.

Het gehele fundusaspect is rommeliger geworden. De foveae zijn donkerder van kleur, en vertonen fijnkorrelige pigmentverschuivingen. Zij worden omgeven door een gedepigmenteerde hof met daar omheen pigmentaties die ook verder verspreid zijn door de gehele fundus. Ook tot vlak bij de papil zijn deze vergroefde pigmentaties te vinden, toenemende naar de periferie, waar ze groter en grofkorreliger zijn. Ze zijn daar doorengemengd met gedepigmenteerde witgelige haardjes: een duidelijk peper-en-zout aspect. Hier en daar vindt men over grote trajecten pigmentophoping langs de vaten. De arteriën en de arteriolen van de retina lijken wat minder vernauwd dan bij de vorige onderzoeken. De papil is wel geelachtig bleek.

De gezichtsvelden (zie fig. 13) vertonen nu een verlies van de centrale gezichtsveld; er is beiderzijds beneden alleen nog een perifeer eiland over. Ook het gezichtsveldonderzoek volgens Bjerrum bevestigt dit.

De donkeradaptatiecurve (zie fig. 15) vertoont slechts een geringe achteruitgang ten opzichte van het eerste onderzoek. Het is verbazingwekkend dat het adaptatievermogen - gezien de uitgebreide fundusafwijkingen en de ernstig gestoorde elektrische activiteit - niet sterker gestoord is. Een verklaring kan slechts gegeven worden door aan te nemen, dat er nog een - mogelijk slechts klein - gebied perifeer op ± 15 à 20 graden aanwezig is, waarmee zij deze relatief goede prestatie levert. Op een discrepantie tussen psychofysische en electrophysiologische gegevens is ook door andere onderzoekers herhaaldelijk gewezen.

Het kleuren zien, nu paracentraal bepaald met behulp van de D-15 panel, levert een 'wilder' beeld dan gevonden werd bij het vorige onderzoek (zie fig. 19).

Ook nu laat het EOG geen aanstijging van de rustpotentialaalen zien. Het ERG is geheel afwezig op fotonische (?) resten in het flikkerERG na.

Epicrise: gezien het abnorme fundusbeeld, tezamen met het resultaat van het verdere retinale onderzoek, moet de diagnose hier luiden: secundaire tapetoretinale degeneratie ten gevolge van het gebruik van chloroquine (Nivaquine). We hebben hier te maken met de ronde centrale vorm (in tegenstelling tot de ovale centrale vorm), die met de term "doughnut" macula duidelijk wordt aangegeven. Ondanks staken van de chloroquine is de toestand van de retinae sterk achteruitgegaan, zodat patiënte momenteel maatschappelijk blind is. Zelfs het ontstaan van totale blindheid in de toekomst moet gevreesd worden.

Patiënte A.J.v.d.D. (18762/63), geboren maart 1926, is een vrouw die sinds haar 31e jaar aan reumatoïde artritis lijdt. Zij werd door haar reumatoloog naar de oogarts gezonden wegens het vermoeden op het bestaan van een chloroquineretinopathie. Zij gebruikte van 5 maart 1958 tot 28 november 1962 chloroquinesulfaat (Nivaquine), aanvankelijk 3 maal 100 mg en later 2 maal 100 mg per dag, zodat zij in ruim $4\frac{1}{2}$ jaar ongeveer 400 gram tot zich nam. Het bleek dat zij maart 1960 voor de laatste maal een oogarts geconsulteerd had: visus op elk oog gecorrigeerd 5/5; over media en fundi staan geen bijzonderheden vermeld. Vanaf mei tot oktober 1962 is zij geleidelijk aan slechter gaan zien. Voor die tijd heeft zij nooit klachten gehad over wazig zien, halo's om de lichten of dubbelzien. Sinds oktober 1962 kan zij ook niet meer lezen. Op advies van de oogarts werd de chloroquine gestaakt, waarin zij 1-2 maal per dag butazolidine kreeg.

Bij ons eerste onderzoek, 10 maanden na het staken van de therapie, blijkt de gezichtsscherpte op elk oog gecorrigeerd 5/60 te zijn. Met de spleetlamp zijn met moeite nog enkele fijne lijnvormige structuren, epitheliaal in de cornea gelegen, waar te nemen; de rechter cornea vertoont tevens een vaag geelbruin streepje. Letters of kleine woorden vanaf grootte A10 (Keeler L.V.A. test charts) kan zij wel lezen, maar langere woorden lukken niet.

Met de oogspiegel zijn in fundo duidelijke veranderingen te zien. Het meest opmerkelijke is de symmetrie van het beeld. De foveolairreflex is overdekt door een stippelvormige pigmentvergroving die het gehele maculagebied bestrijkt. De donkerder gekleurde fovea wordt omgeven door een zone van relatief pigmentarme retina, waaromheen in een ovaalvorm de pigmentatie weer versterkt is. De maculae maken de indruk licht oedemateus te zijn, maar dit is met het drie-spiegel-funduscontactglas niet met zekerheid vast te stellen. In de perifere netvliesdelen is de pigmentverstrooiing wat grover; in de equatorstreek duidelijk te korrelig, verder perifeer ook meer vlekvormig. Schematisch is dit in beeld gebracht in figuur 21. De korrelige pigmentatie zoals we

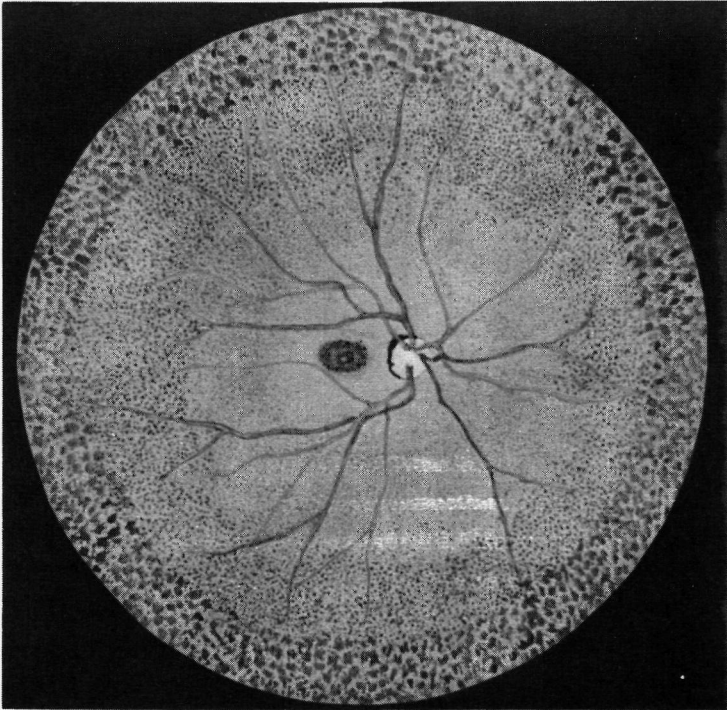


Fig. 21. Schematisch overzicht van de perifere pigmentatieveranderingen. In de equatorstreek en even perifeer daarvan een duidelijk korrelig aspect met in de uiterste periferie een meer vlekkig beeld.

die hier in de equatorstreek aantreffen, is herhaaldelijk waar te nemen bij patiënten die gedurende langere tijd chloroquinepreparaten gebruiken. De kleur is ook wat donkerder dan normaal en is vaak het beste aan te geven als anthracietgrijs. De arteriën en arteriolen van de retina zijn licht vernauwd. De papillen vertonen een temporale bleekheid.

De gezichtsvelden (zie fig. 22) laten een geringe perifere beperking temporaal zien met een duidelijk centraal scotoom. Het onderzoek van het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum (zie fig. 23) geeft nog eens duidelijk de ovale vorm

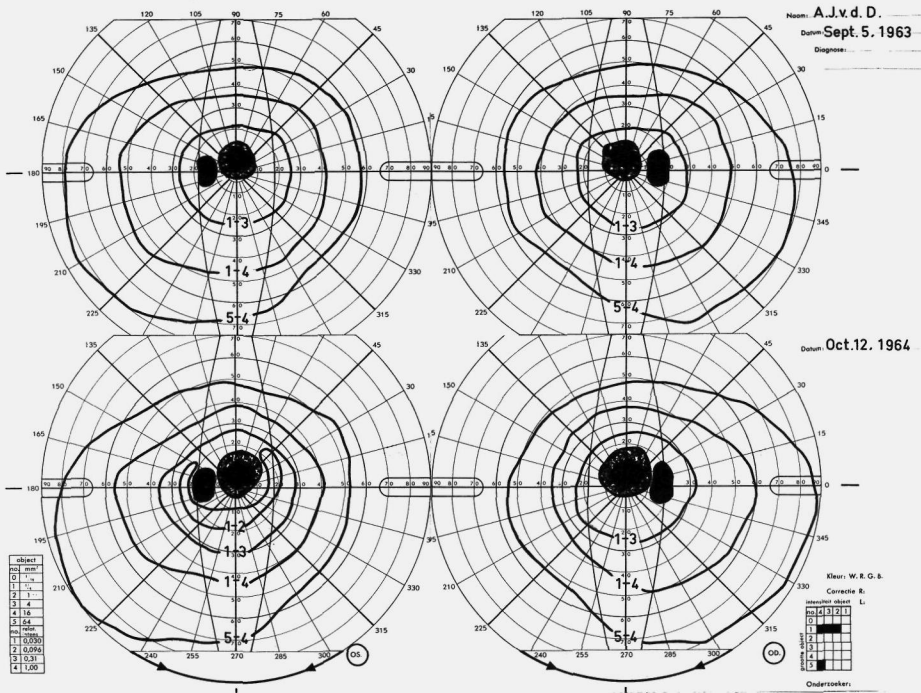


Fig. 22. Gezichtsvelden. Sept. '63 en okt. '64: centraal scotoom op rechter en linker oog.

van het scotoom aan. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 24) laat een licht gestoord adaptatievermogen zien (eindniveau voor het scotopische mechanisme iets boven normaal). Het kleuronderscheidingsvermogen is ondanks het centraal scotoom volkomen normaal! Zowel in de H.R.R. -test als in de Panel D-15 van Farnsworth maakt zij geen fouten. Het EOG vertoont een normale aanstijging onder invloed van de lichtadaptatie (OD: 225%, OS: 230%); hierbij moet men wel bedenken dat de therapie reeds bijna een jaar gestaakt is. Een geheel of gedeeltelijk herstel van het EOG kan namelijk optreden nadat de therapie is ge-

DOUBLE PROJECTION CAMPIMETER

Name: A.J.v.d.D.
 Num.:
 Date: Sept. 5. 1963

Interval	1000 Lux	500 Lux	100 Lux
0:15-1	1	1	1
1:15-2	2	2	2
2:15-3	3	3	3
3:15-4	4	4	4
4:15-5	5	5	5
5:15-6	6	6	6
6:15-7	7	7	7
7:15-8	8	8	8
8:15-9	9	9	9
9:15-10	10	10	10
10:15-11	11	11	11
11:15-12	12	12	12
12:15-13	13	13	13
13:15-14	14	14	14
14:15-15	15	15	15
15:15-16	16	16	16
16:15-17	17	17	17
17:15-18	18	18	18
18:15-19	19	19	19
19:15-20	20	20	20
20:15-21	21	21	21
21:15-22	22	22	22
22:15-23	23	23	23
23:15-24	24	24	24
24:15-25	25	25	25
25:15-26	26	26	26
26:15-27	27	27	27
27:15-28	28	28	28
28:15-29	29	29	29
29:15-30	30	30	30
30:15-31	31	31	31
31:15-32	32	32	32
32:15-33	33	33	33
33:15-34	34	34	34
34:15-35	35	35	35
35:15-36	36	36	36
36:15-37	37	37	37
37:15-38	38	38	38
38:15-39	39	39	39
39:15-40	40	40	40
40:15-41	41	41	41
41:15-42	42	42 </td <td>42</td>	42
42:15-43	43	43	43
43:15-44	44	44	44
44:15-45	45	45	45
45:15-46	46	46	46
46:15-47	47	47	47
47:15-48	48	48	48
48:15-49	49	49	49
49:15-50	50	50	50
50:15-51	51	51	51
51:15-52	52	52	52
52:15-53	53	53	53
53:15-54	54	54	54
54:15-55	55	55	55
55:15-56	56	56	56
56:15-57	57	57	57
57:15-58	58	58	58
58:15-59	59	59	59
59:15-60	60	60	60

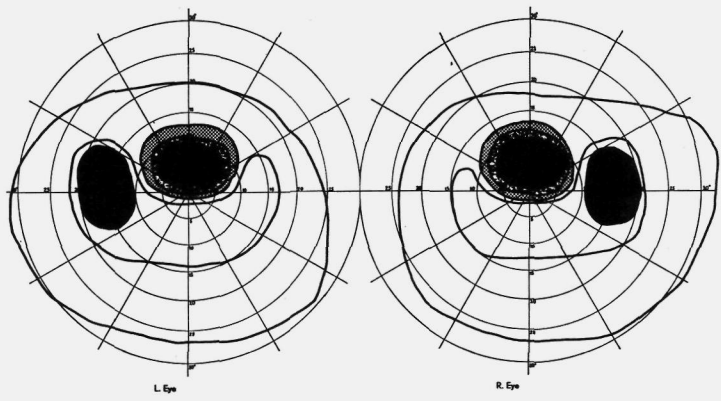


Fig. 23. Centrale gezichtsveld volgens Bjerrum. Het centrale scotoom wordt nog eens duidelijk weergegeven. De ovale vorm correspondeert met de maculadegeneratie.

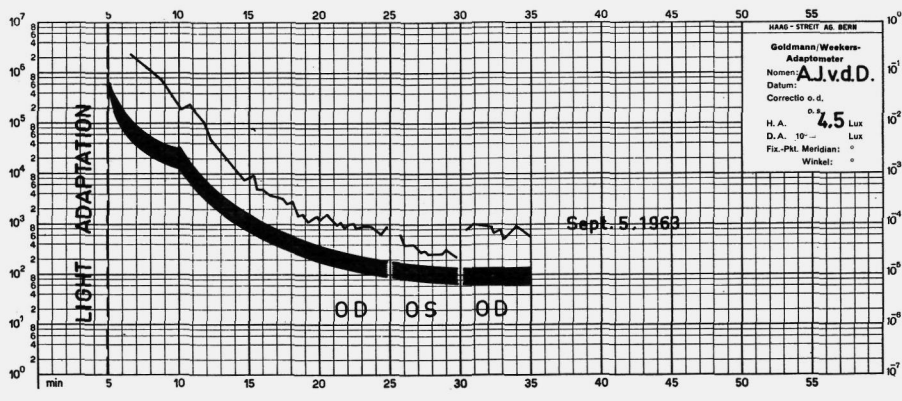


Fig. 24. Donkeradaptatiecurve. Het verloop geeft een licht verlaagde retinale gevoeligheid aan. Het scotopisch eindniveau ligt ongeveer 1/2 log E boven normaal.

staakt. In het ERG zien we een sterk gestoorde scotopische activiteit (zie fig. 25) op de enkele lichtflits, terwijl de fotopische activiteit normaal lijkt, zowel in het flikkerelectroretinogram (zie fig. 26) als op de enkele lichtflits (zie fig. 25).

Tijdens een korte klinische opname in november 1963 wordt de invloed nagegaan van glucose en Ronicol op de elektrische retinale activiteit. Zowel de glucose als de Ronicol wordt intraveneus gegeven. Onder invloed van 4 ml Ronicol (2 ampullen à 100 mg) treedt geen essentiële wijziging in de normale aanstijging tijdens de lichtadaptatie op. In het 15 Herz flikkerERG van het linkeroog

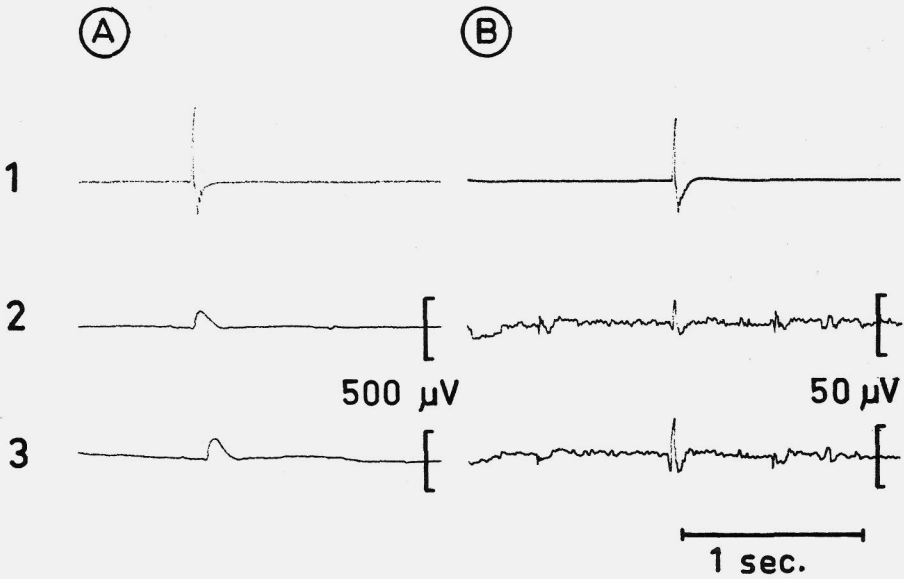


Fig. 25. ERG opgenomen in (A) donker- en (B) lichtadaptatie. Kanaal 1: door fotocel geregisteerde electronische lichtflits. Kanaal 2 en 3: scotopisch (A) en fotopisch (B) ERG van rechter (kanaal 2) en linker (kanaal 3) oog. De scotopische activiteit (b-golf) is gestoord; de fotopische activiteit (a/x-golf) lijkt normaal.

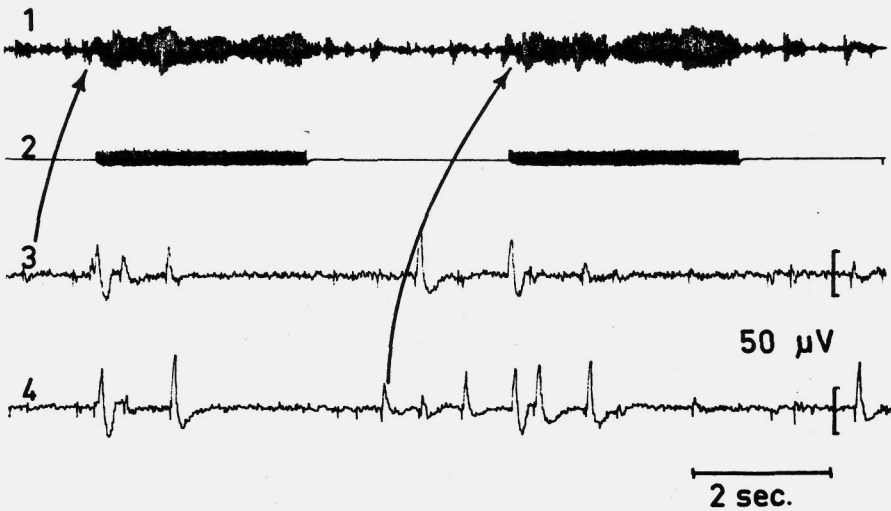


Fig. 26. Fotopisch flikkerERG (stimulus frequentie 60 flitsen per seconde), afgeleid met behulp van selectieve versterking (kanaal 1). Kanaal 2: door fotocel geregisteerde lichtflits. Kanaal 3 resp. 4: afleiding van retinale activiteit van rechter resp. linker oog. Het flikkerERG is aanzienlijk gestoord door knipperartefacten. Een normale fotopische retinale activiteit is aanwezig.

treedt na injectie van 4 ml Ronicol geen toename van de activiteit op (zie fig. 27). Onder invloed van 450 ml glucose 30% wisselt het activiteitsniveau in het scotopische flikkerERG bij 15 Herz opgenomen (zie fig. 28, 29) vrij aanzienlijk. Uiteindelijk treden echter geen veranderingen van betekenis op. Om te zien of op langere termijn toch geen verbetering van de functie van het netvlies optreedt krijgt zij als medicatie dragees à 25 mg Ronicol 8 maal per dag.

In 1964 is tevens herhaaldelijk de invloed van Ronicol op het EOG nagegaan. Er treden echter geen veranderingen op in de rustpotentiaalwaarden ten opzichte van die in het EOG zonder Ronicol (zie fig. 30). Wegens flush bezwaren wordt februari 1964 de Ronicol verminderd tot 300 mg daags. De visus bedraagt op elk oog 4-5/60.

In september 1964 blijkt de visus op elk oog nog iets verder gedaald, tot 3-4/60. In de H.R.R.-test maakt zij toch slechts 2 fouten ('screening series');

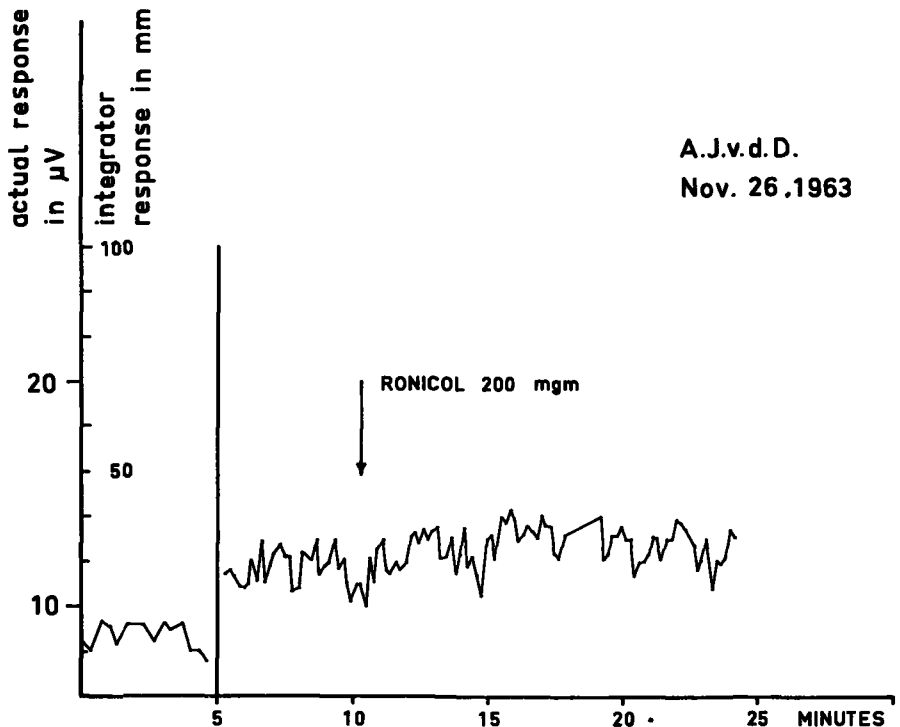


Fig.27. Continue registratie van het flikkerERG van het linkeroog bij een frequentie van 15 Herz over een periode van ± 20 minuten (tussen 5 en 25 minuten). Donkeradaptatie met registratie van "spontane" 15 Hz-activiteit gedurende de eerste 4 minuten van het onderzoek. Onder invloed van Ronicol zijn geen duidelijke veranderingen in de retinale activiteit waar te nemen.

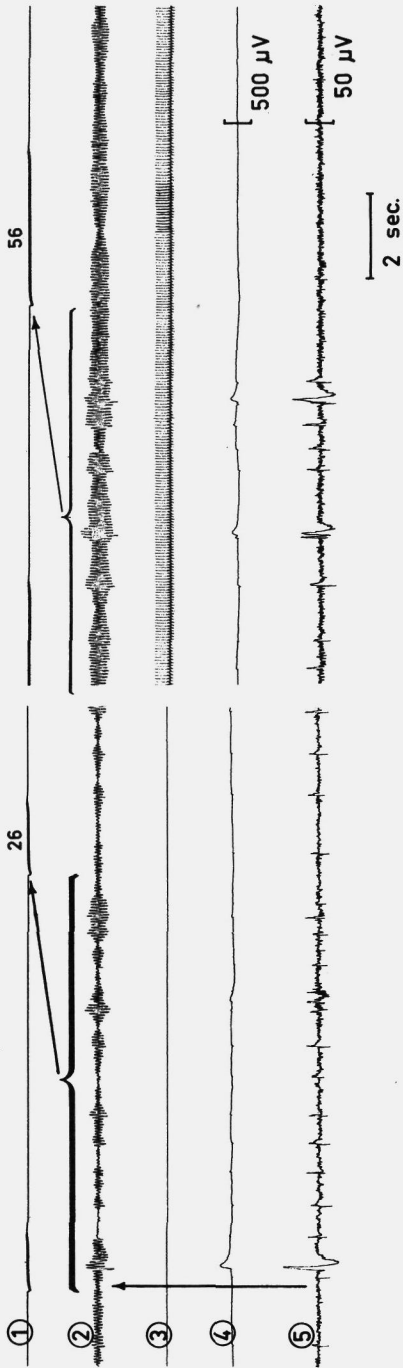


Fig. 28. Periodieke integratie (kanaal 1) van het selectief versterkte flikkerERG ("analysator"; kanaal 2). De lengte van de integrator-responsie is een maat voor de totale hoeveelheid activiteit, geregistreerd in de voorafgaande periode van 10 seconden. Kanaal 3: door fotocel geregistreerde elektronische lichtflits bij een frequentie van 15 flitsen per seconde, zodat in iedere periode 150 specifieke responsies worden opgeteld. Kanaal 4 en 5: flikkerERG's van het linker oog, bij verschillende versterking en tijdconstantes (TC) opgenomen (TC = 1 sec. voor kanaal 4, TC = 30 msec. voor kanaal 5).

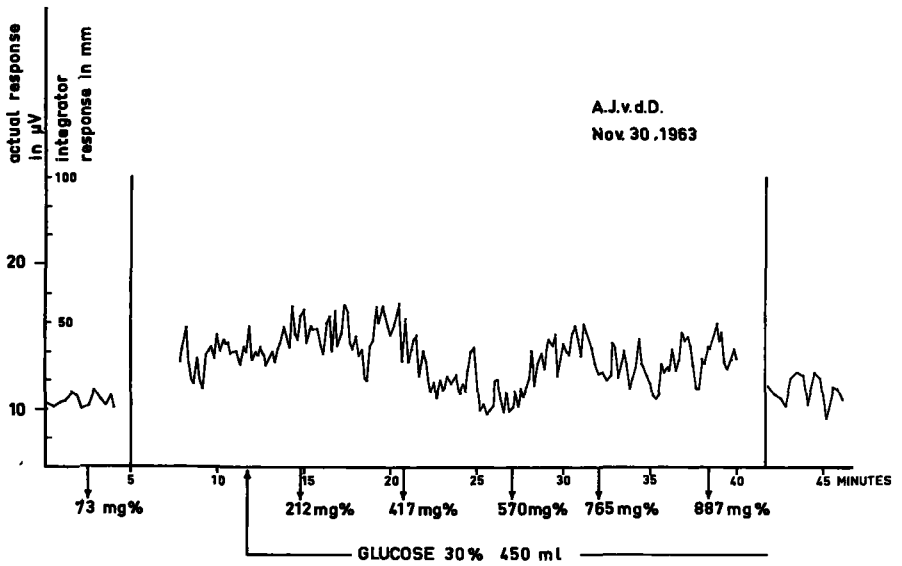


Fig. 29. Als figuur 27. Onder invloed van glucose 30% intraveneus treedt een wisselend activiteitsniveau op, doch uiteindelijk zijn er geen veranderingen van betekenis. Linker oog.

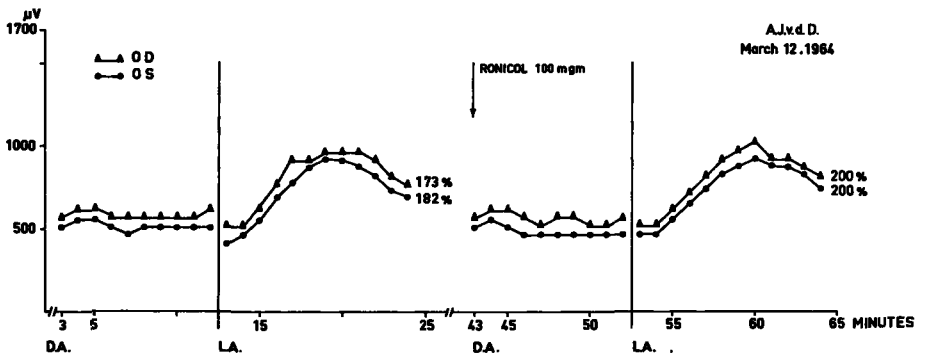


Fig. 30. EOG-curve. De aanstijging onder invloed van de lichtadaptatie is net subnormaal. Onder invloed van Ronicol intraveneus treedt een geringe extra aanstijging op in lichtadaptatie, hoewel de veranderingen zeker niet indrukwekkend zijn.

de Panel D-15 van Farnsworth is volkomen goed! De corneae vertonen met de spleetlamp geen afwijkingen meer. In fundo vertonen de maculae hetzelfde aspect als bij het vorige onderzoek ("bull's-eye"); de perifere pigmentatiestoornissen hebben ten opzichte van een jaar geleden een wat rommeliger aspect gekregen. In het ERG zien we dat de scotopische activiteit op de enkele lichtflits mogelijk wat minder sterk gestoord is, terwijl de fotopische activiteit nu wat verlaagd

lijkt zowel op de enkele lichtflits, als in het flikkerERG. De gezichtsvelden (zie fig. 22) en de donkeradaptatiecurve (zie fig. 31) zijn echter onveranderd.

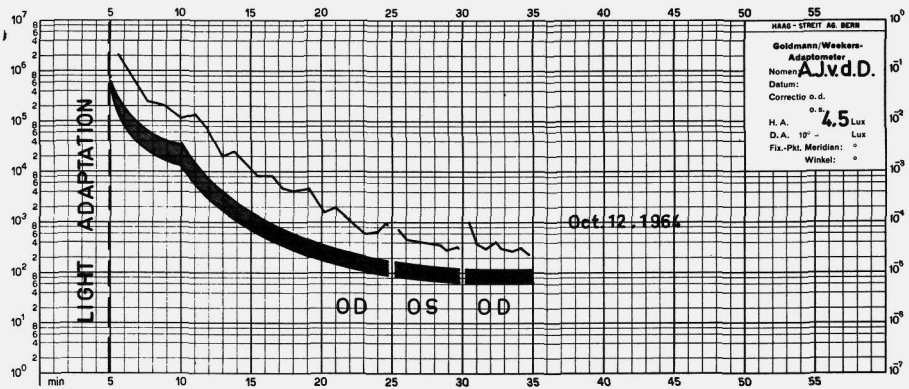


Fig. 31. Donkeradaptatiecurve. Ten opzichte van het vorig onderzoek is het verloop ongewijzigd gebleven.

Onderzoek april 1965: zij gebruikt nog steeds Ronicol 6 maal daags 25 mg. De visus bedraagt 2-4/60 OD, 2-3/60 OS. De kleurzin blijft praktisch ongestoord; de H.R.R.-test vertoont de 2 zelfde fouten, terwijl de Panel D-15 geheel goed gemaakt wordt. In fundo is de papil van het rechter oog temporaal duidelijk te bleek, terwijl de papil op het linker oog zeker ook bleek is, maar in wat geringere mate. De arteriën en arteriolen van de retina zijn echter duidelijk minder nauw dan bij het eerste onderzoek. De maculae (zie fig. 32) vertonen de eerder

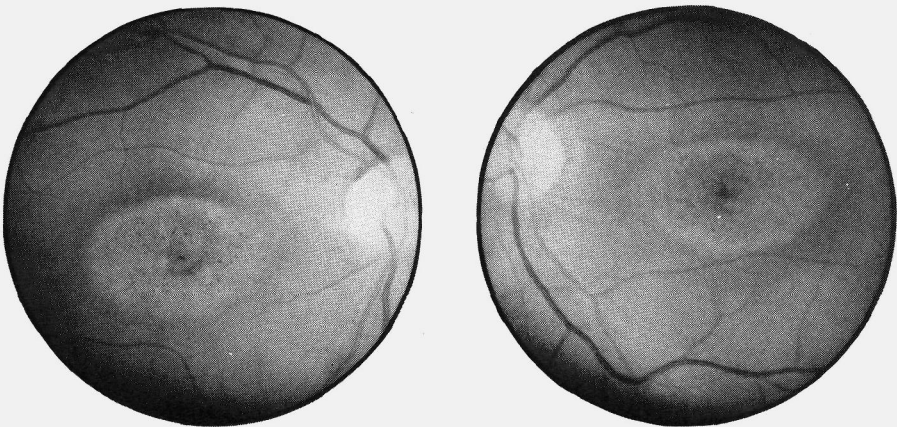


Fig. 32. Maculadegeneratie na $4\frac{1}{2}$ jaar gebruik van Nivaquine 2-3 maal 100 mg per dag. Toestand $2\frac{1}{2}$ jaar na staken van de therapie. De maculae vertonen de zogenaamde "bull's-eye"-vorm.

beschreven ovaalvormige opheldering met grovere pigmentophopingen, aan de randen omgeven door een dichte opeenhoping van fijnere pigmentaties. Om de maculae bevindt zich een gebied van bijna normaal gepigmenteerde retina. In de periferie zijn de stoornissen in de pigmentatie minder regelmatig geworden; het pigment ligt meer in veldjes opgehoopt met daartussen een retina die fijne depigmentaties laat zien. Men kan deze afwijkingen het beste waarnemen in het indirecte beeld; bij oogspiegelen in het directe beeld is het aan te bevelen om in het strooilicht juist even naast de lichtbundel te zien. Ook hier heeft het beeld een fijn peper-en-zout aspect. Nog vermeld moet worden dat de indruk van een oedeem, die bij het eerste onderzoek in de maculae aanwezig leek, nu verdwenen is.

Epicrise: de diagnose geeft wegens de beschreven perifere fundusafwijkingen en de typische bilaterale maculadegeneratie ("bull's-eye") geen enkele moeilijkheid; wij hebben hier te doen met een secundaire tapetoretinale degeneratie ten gevolge van het gebruik van chloroquine (Nivaquine). Deze patiënte is nu $2\frac{1}{2}$ jaar na het eerste uitgebreide oogheelkundige onderzoek onder onze controle. De toestand is subjectief iets verminderd. Wel zijn objectief de corneatroebelingen geheel verdwenen, maar de fundus oculi en de retinale functieproeven laten zeker géén verbetering ten opzichte van het eerste onderzoek zien. In de toekomst is bij haar dan ook zeker geen verbetering te verwachten.

Patiënt K. v. d. G. (24760/63), geboren juni 1896, is een man waarvan bekend is dat zijn visus in oktober 1957 op het rechter oog 5/5 en op het linker oog minder dan 5/50 bedraagt (dit oog is waarschijnlijk amblyoop). Hij lijdt aan rheumatoïde arthritis en kan sinds de zomer van 1963 slecht zien. Hij is niet meer in staat om de krant te lezen. Sinds ongeveer 2 jaar gebruikt hij Resochin 250 mg per dag en Butazolidine 2 maal daags een tablet.

Onderzoek op 14 oktober 1963: visus OD gecorrigeerd 5/60, OS 5/60. Met de spleetlamp zijn in de cornea duidelijke afwijkingen te zien, die uitstralen vanuit een gebied, dat even onder het centrum van de cornea en iets nasaal ervan ligt. In de lidspleet zijn ze meer uitgesproken en liggen zij dichter opeen. De fundi laten in de maculae duidelijke pigmentverschuivingen zien. Het foveagebied is wat helderder (gedepigmenteerd) met een iets meer gepigmenteerde hof. Vooral in de equatorstreek, meer dan in de verdere periferie, bevinden zich pigmentverschuivingen. De arteriae en arteriolae van de retina vertonen nauwe, hier en daar zelfs zeer nauwe gedeelten. Er bevinden zich geelachtig

witte exsudaatjes om de papil. De papillen zijn niet bleek.

Besloten wordt tot een korte klinische opname. De gezichtsvelden opgenomen met de Goldmann perimeter laten een bilateraal absoluut scotoom zien dat zich tot in het centrum heeft uitgebreid (zie fig. 33). Het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum bevestigt dit nog eens. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 34) laat een licht gestoord donkeradaptatievermogen zien (het scotopisch eindniveau ligt ongeveer $\frac{1}{2}$ log E te hoog). Het EOG ligt bij de ondergrens van het normale (OD 180%, OS 202%). Het ERG vertoont een subnormale activiteit van het scotopische mechanisme (max. b potentiaal op beide ogen 140 μ V), maar een nog redelijke activiteit van het fotopische mechanisme (max. a/x potentiaal 40, resp. 70 μ V op het rechter en linker oog). In het 15 Herz flikkerERG van het linker

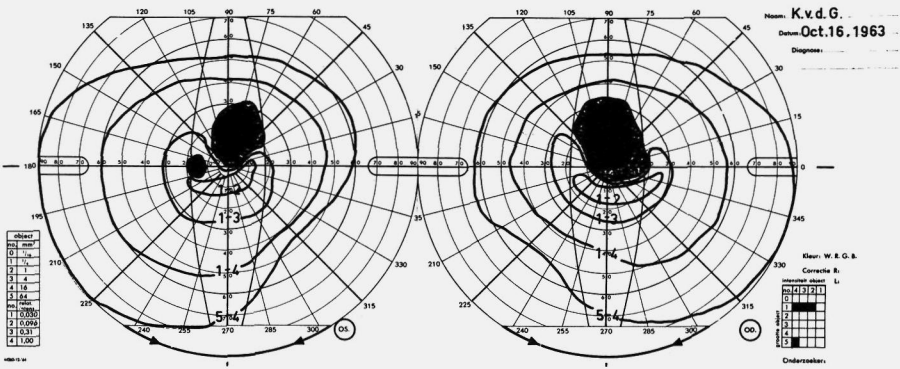


Fig. 33. Gezichtsvelden. Bilateraal absoluut scotoom met uitbreiding tot in het centrum.

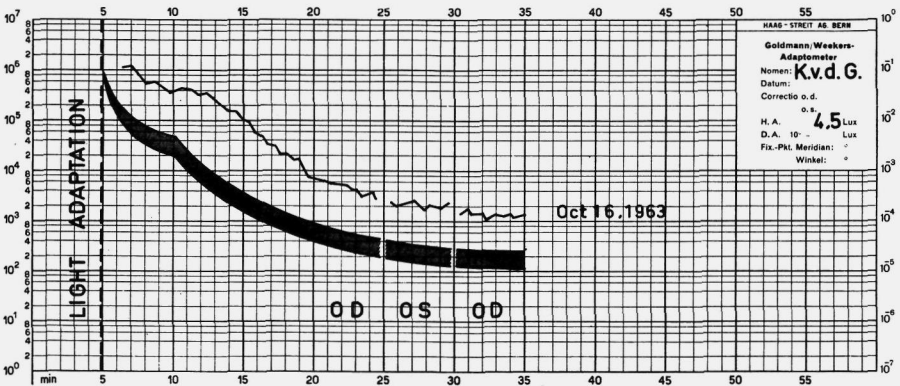


Fig. 34. Donkeradaptatiecurve. Het scotopisch eindniveau ligt ongeveer 1 log E boven normaal.

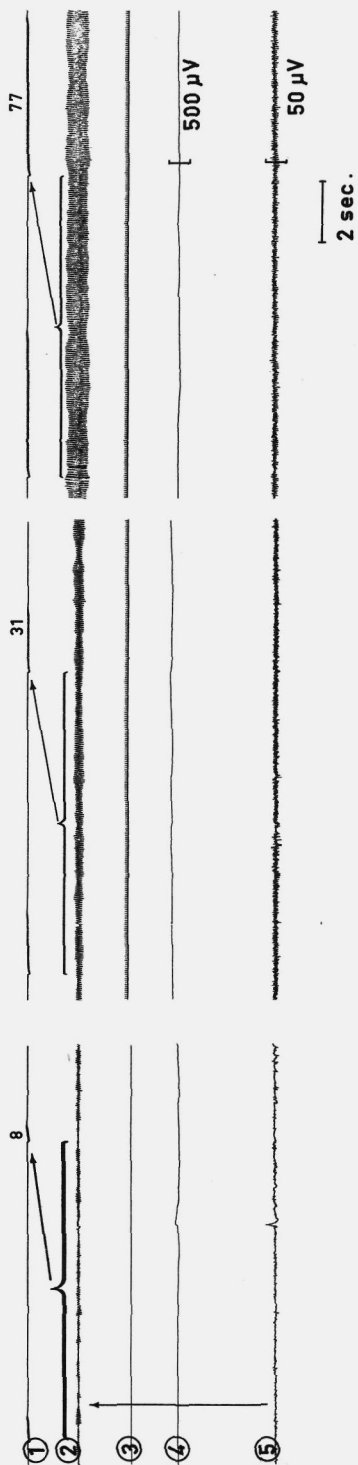


Fig. 35. Periodiek geïntegreerd selectief versterkt flikkerERG. De lengte van de integrator-responsie (kanaal 1) is een maat voor de totale hoeveelheid activiteit, geregistreerd in de voorafgaande periode van 10 seconden (afkomstig uit de selectieve versterker (kanaal 2). Een duidelijke aanstijging van de activiteit tijdens toediening van glucose 30% intraveneus is waar te nemen (lengte van de integrator-responsie: 77 mm tegen 31 mm, terwijl de geïntegreerde blanco-responsie (d.i. "spontane" retina activiteit over de periode zonder belichting) slechts 8 mm bedraagt). Kanaal 3: door fotocel geregistreerde elektronische lichtflits in een frequentie van 15 per seconde. Kanaal 4 en 5: ERG's van het linker oog.

oog treedt onder invloed van 480 ml glucose 30% intraveneus toegediend, een opvallende aanstijging van de elektrische activiteit van de retina op (zie fig. 35 en 36). Ook zien we een duidelijke aanstijging van de activiteit van de linker retina onder invloed van 4 ml Ronicol (2 ampullen à 100 mg), intraveneus toegediend (zie fig. 37). Ook op het rechter oog neemt de activiteit van de retina wel toe, maar minder uitgesproken dan op het linker oog. De intraveneuze injectie van Ronicol geeft op dit oog geen verdere verhoging van de activiteit.

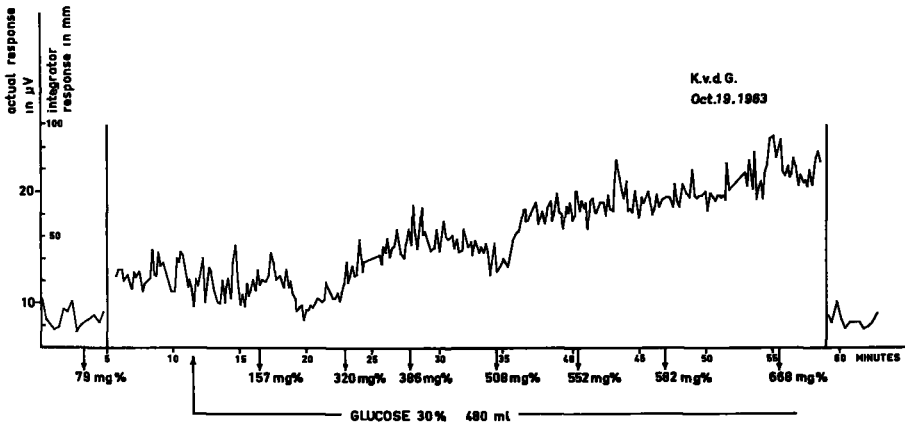


Fig. 36. Continue registratie van het flikkerERG tegen de tijd. Onder invloed van 480 ml glucose 30% intraveneus treedt een opvallende aanstijging op van de elektrische activiteit van de retina van het linker oog. De bloedsuikerwaarden zijn aangegeven in mg%. Ieder punt van de curve geeft de gesummeerde activiteit (in mm integrator responsie) over de voorafgaande periode van 10 seconden aan (zie ook figuur 35).

Het EOG vertoont een geringe, maar zeker niet significante extra-aanstijging van de rustpotentiaal in lichtadaptatie na het intraveneus toedienen van Ronicol: op het rechter oog 190% voor, en 206% direct na het toedienen van de Ronicol; op het linker oog 190% voor, en 210% na de Ronicol (zie fig. 38).

Daar de elektrische responsie van het netvlies op intraveneuze toediening van glucose en Ronicol blijkt toe te nemen (hetgeen de mogelijkheid tot een gunstige beïnvloeding van het proces openlaat), krijgt hij sindsdien als therapie 4 maal daags 2 tabletten Ronicol à 25 mg. De Resochinmedicatie wordt uiteraard gestaakt.

Januari 1964 blijken de corneatroebelingen verdwenen te zijn. De kleurzin, die tijdens het eerste onderzoek niet werd nagegaan, is gestoord. In de

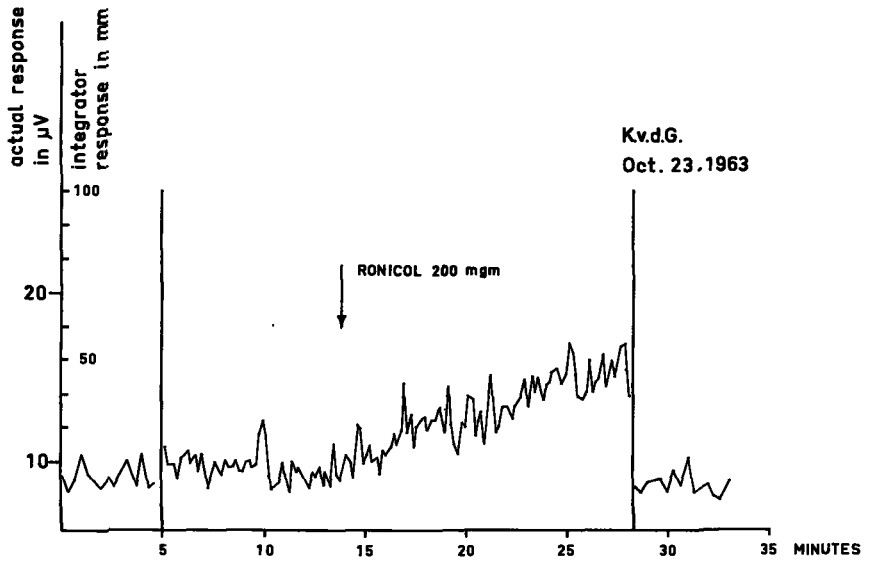


Fig. 37. Als fig. 36. Duidelijke aanstijging van de retinale activiteit op het linker oog na toediening van 4 ml Ronicol intraveneus.

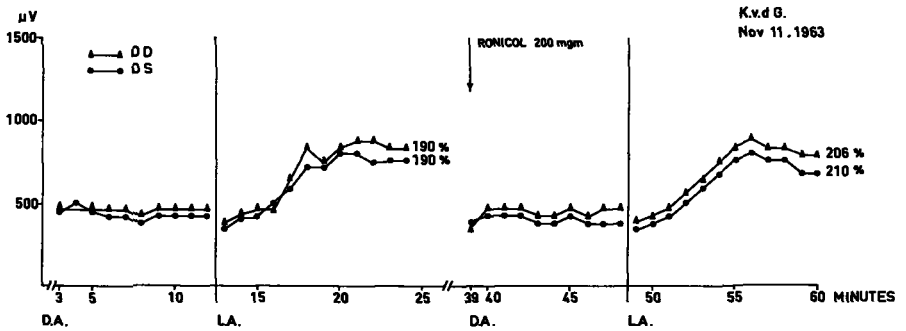


Fig. 38. EOG-curve, vóór en na de toediening van 4 ml Ronicol intraveneus. Een lichte, maar niet significante extra-aanstijging van de rustpotential onder invloed van lichtadaptatie treedt op na het toedienen van Ronicol.

H.R.R.-test maakt hij slechts een enkele fout, doch de Panel D-15 van Farnsworth laat reeds een uitgebreide stoornis van de kleurzin zien (zie fig. 39), welke het meest beantwoordt aan een 'tritan' defect.

Sinds maart 1964 treedt in het EOG geen extra aanstijging van de rustpotential meer op onder invloed van intraveneus Ronicol. Mei 1964: vooral de

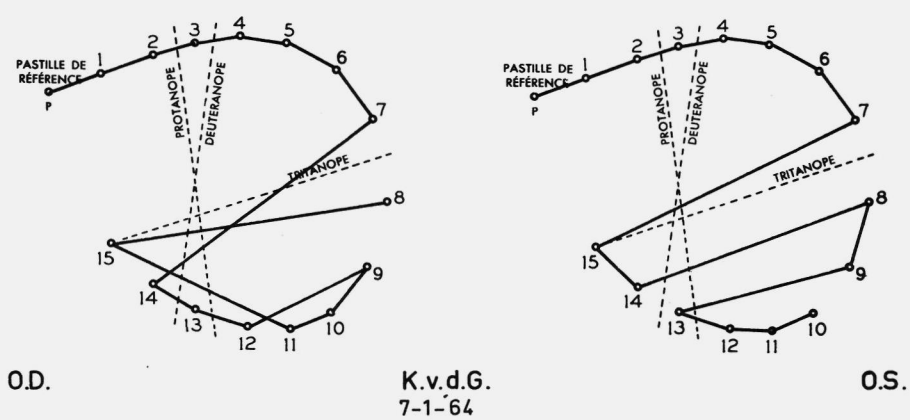


Fig. 39. Panel D-15 van Farnsworth. Januari 1964: er bestaat een diffuse kleurzinstoornis met op het linker oog een aanduiding van een tritan defect.



Fig. 40. Linker oog, Maculadegeneratie na ongeveer 2 jaar gebruik van Resochin 250 mg per dag. Toestand $1\frac{1}{2}$ jaar na staken van de therapie. De macula vertoont de zogenaamde "bull's-eye"-vorm met gedepigmenteerd centrum.

macula van het linker oog laat nu een grote relatief gedepigmenteerde plek zien, die aan de bovenkant begrensd wordt door een verdichting van pigment. Tevens lijkt de 'tafeling' van de fundus (pigmentatie van de chorioidea) meer uitgesproken te zijn. Juli 1964: de aanstijging van de rustpotentiaal in lichtadaptatie is nu duidelijk subnormaal (OD 161%, OS 150%). In het ERG heeft de activiteit van het scotopische mechanisme zich wat hersteld (max. b potentiaal 200 μ V op resp. 165 μ V op het rechter, resp. linker oog); de activiteit van het fotopische mechanisme is nu echter duidelijk subnormaal geworden (max. a/x pot. 30 resp. 25 μ V op het rechter en linker oog).

Maart 1965: beiderzijds vinden we in de relatief gedepigmenteerde plek wat grofkorrelige pigmentaties, terwijl vooral in de linker macula de fovea in plaats van wat gehyperpigmenteerd duidelijk atrofisch (gedepigmenteerd) geworden is (zie fig. 40). Een verdichting en vergroving omgeeft het betrokken gebied in een open ovaal. De papillen zijn nu licht wasbleek. De vaten zijn vernauwd. De periferie vertoont vergroefde pigmentaties met depigmentaties. De visus bedraagt op beide ogen nog 5/60, hoewel subjectief het gezichtsvermogen is achteruit gegaan. De kleurzin is sterk gestoord. De H.R.R.-test is voor het onderzoek naar de kleurzin niet meer te gebruiken, daar patiënt ten gevolge van scotomen in zijn gezichtsveld de vormen niet meer kan onderscheiden. Hij is echter wel in staat om de kleuren over het algemeen te benoemen. Echter de test van Farnsworth (Panel D-15) laat toch zien dat de kleurzin nu duidelijk abnormaal is, maar het eerder vermelde 'tritan' defect op OS is nu overgegaan in een diffuse stoornis (zie fig. 41). Ondanks de Ronicoltherapie is de toestand duidelijk verslechterd; deze wordt daarom niet voortgezet.

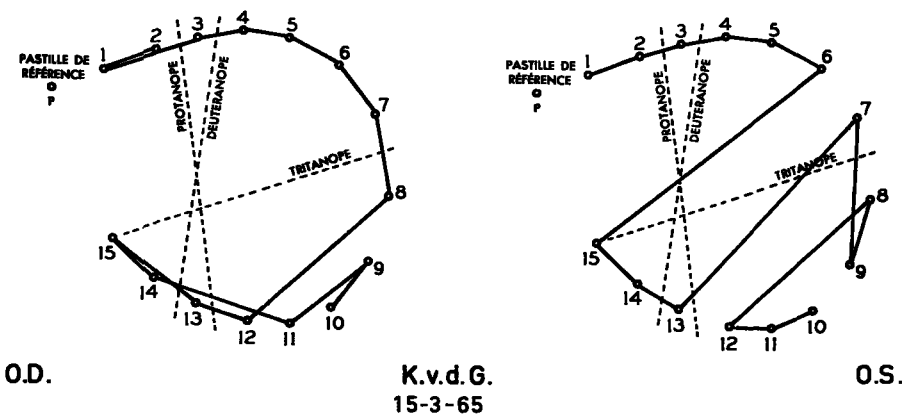


Fig. 41. Panel D-15 van Farnsworth. Maart 1965: de kleurzin is nu diffuus gestoord.

Epicrise: gezien het abnorme fundusbeeld, tezamen met het resultaat van het diagnostisch oogonderzoek, moet de diagnose hier luiden: secundaire tapeto-retino (chorioidale) degeneratie, ten gevolge van het gebruik van chloroquine (Resochin). We hebben hier te maken met, wat we zouden kunnen noemen, de "bull's-eye" macula met gedepigmenteerd centrum. Ondanks voortgezette medicatie met Ronicol is het fundusbeeld in de loop der tijd duidelijk verslechterd. Opgemerkt dient te worden dat een lichte mate van arteriosclerose aanwezig is, maar dat noch de centrale, noch de perifere veranderingen van de fundus zich hierdoor laten verklaren.

Patiënte H.B. (8792/64), geboren januari 1889, is een vrouw die sinds 1960 lijdt aan reumatoïde arthritis. Van april 1962 tot en met maart 1963 gebruikt zij hydroxychloroquine (Plaquenil) 3 maal per dag 200 mg. Dat wil zeggen dat zij in één jaar tijds in het totaal ongeveer 200 gram ingenomen heeft. Maart 1964 wordt zij door de reumatoloog naar het Oogziekenhuis te Rotterdam gestuurd met de vraag of de therapie met Plaquenil bij haar hervat kan worden, daar haar klachten daartoe aanleiding geven. In de anamnese komen voor chloroquinegebruik geen typische oogklachten voor. Wel is zij het laatste $\frac{1}{2}$ jaar wat minder gaan zien.

Onderzoek (april '64): visus OD gecorrigeerd 8/10, visus OS gecorrigeerd 9/10 met fouten. Met de spleetlamp zijn in de cornea geen afwijkingen waar te nemen; de lenzen vertonen geringe seniele cataracteuze afwijkingen perifeer. De fundi daarentegen laten duidelijke veranderingen zien. De maculae vertonen een fijnkorrelige pigmentatie, die op het rechter oog wat meer uitgesproken is dan op het linker oog. Half cirkelvormig om de papil van het rechter oog bevinden zich duidelijke pigmentophopingen. Verder is diffuus over de gehele retina heen een korrelige pigmentatie te zien, die hier en daar wat intensiever is en perifeer overgaat in vergroefde pigmentaties. De arteriën en arteriolen van de retina zijn nauwer dan normaal bij deze leeftijd, De papillen zijn licht anomaal (coloboom?).

De gezichtsvelden (zie fig. 42) laten een voor deze leeftijd vrijwel normaal beeld zien. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 43) geeft een licht gestoord adaptatievermogen aan (eindniveau voor het scotopische mechanisme iets boven normaal). Het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum toont op het rechter oog een vergrote blinde vlek met aanduiding van een vezelscotoom (mogelijk ten gevolge van de anomale papil) zoals ook reeds met de Goldmann perimeter kon worden vermoed. In het EOG is de aanstijging van de rustpotentiaal in lichtadaptatie

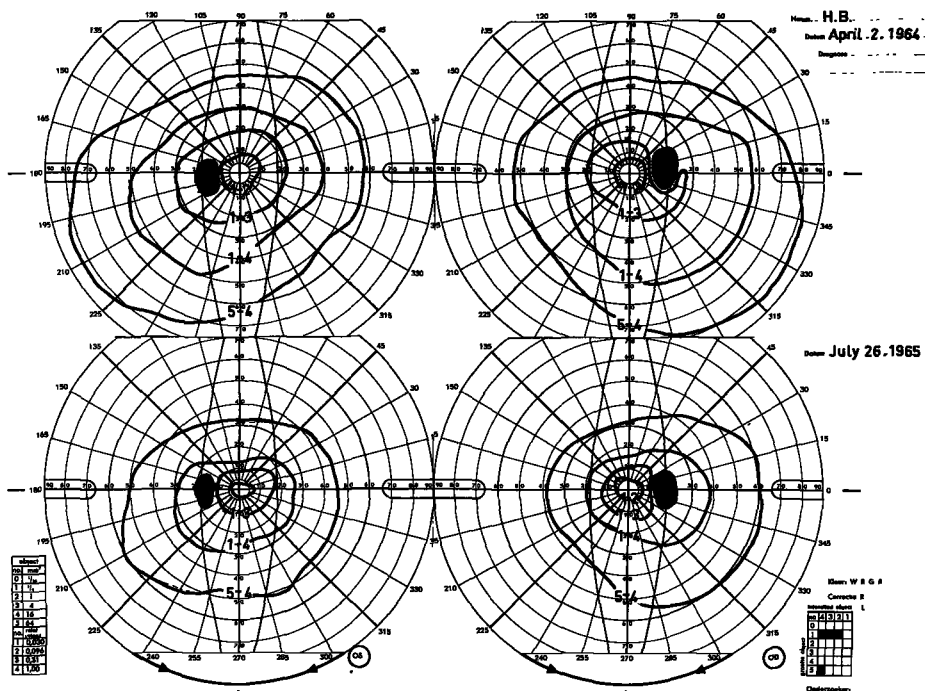


Fig. 42. Gezichtsvelden. April 1964: aanduiding van een vezelscotoom op het rechter oog, mogelijk ten gevolge van de anomale papil.
 Juli 1965: duidelijke perifere beperking en algehele gevoeligheidsdaling.

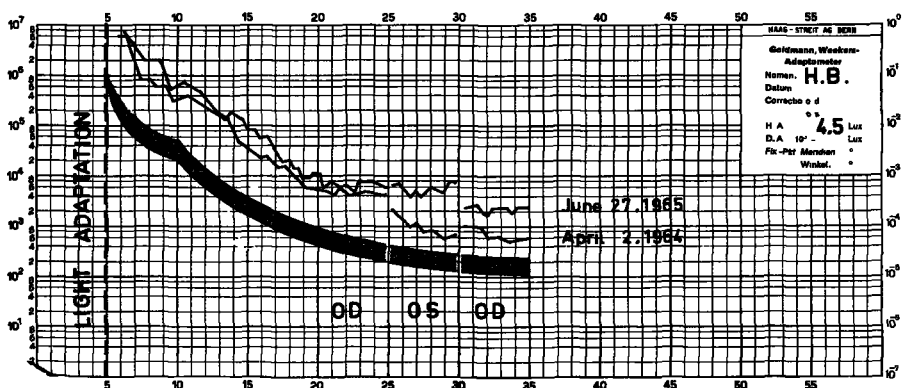


Fig. 43. Donkeradaptatiecurve. Licht gestoord adaptatievermogen in april 1964, sterker gestoord adaptatievermogen in juni 1965.

onvoldoende op beide ogen (OD 161%, OS 152%), ondanks het feit dat het onderzoek een jaar na het staken van de therapie plaats vindt. In het ERG echter zijn zowel de responsies van het scotopische als van het fotopische mechanisme nog normaal. De max. b potentiaal na 5 minuten donkeradaptatie bedraagt 260 μ V resp. 250 μ V op het rechter en linker oog. De max. - fotopische - a/x potentiaal in lichtadaptatie bedraagt 70 μ V resp. 95 μ V op het rechter resp. linker oog.

Op grond van het gestoorde fundusbeeld en het subnormale EOG wordt haar rheumatoloog geadviseerd om de therapie met Plaquenil niet meer te hervatten.

Onderzoek van 15 juli 1965: visus OD gecorrigeerd 4/10, visus OS gecorrigeerd 4/10. Op het spleetlampbeeld beoordeeld zijn de cataracteuze veranderingen niet toegenomen. De fundi laten maculae luteae zien, die een gekorrelde pigmentatie vertonen, die op het rechter oog nog meer dan op het linker oog dooreengemengd is met gedepigmenteerde haardjes. Op het rechter oog bestaat er een aangeboren (?) pigmentatie aan de papilrand, vooral boven en nasaal, terwijl tevens temporaal onder een kleine, in de diepere retinalagen gelegen haemorrhagie gevonden wordt (zie fig. 44a). Ook om de linker papil bevindt zich peripapillair een pigmentverdichting die echter verworven lijkt te zijn (zie fig. 44b). De nu over de gehele retina verspreide pigmentatie lijkt overigens ster-

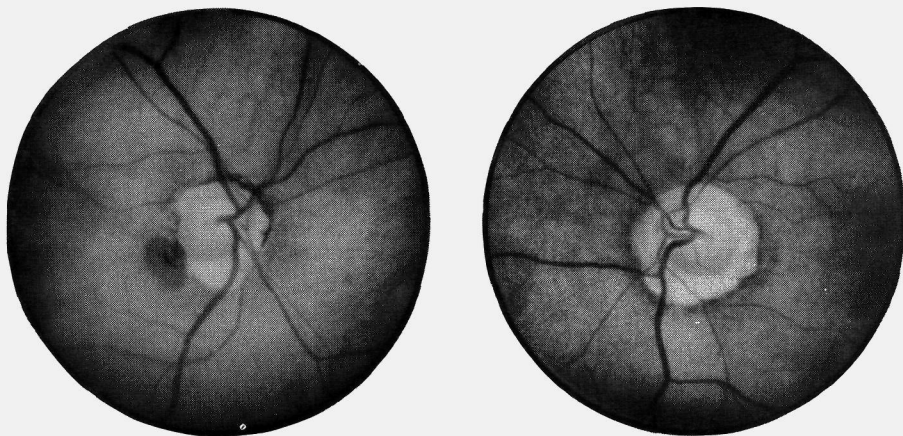


Fig. 44a. Anomale papil van het rechter oog (coloboom?) met nasaal boven mogelijk aangeboren pigmentatie; temporaal onder is in de diepere lagen van de retina een haemorrhagie zichtbaar.

Fig. 44b. Anomale papil van het linker oog met peripapillaire, waarschijnlijk verworven, pigmentatie.

ker gestoord dan bij het vorige onderzoek. Het duidelijkst zijn deze toegenomen, irregulaire pigmentaties te zien in de nasale periferie (zie fig. 45). Deze bezit nu een peper-en-zout aspect. De pigmentaties zijn over het algemeen korrelig; hier en daar, en vooral in de periferie, vrij grof van karakter. In sommige gebieden van de retina zijn zij verder duidelijk guirlandevormig gerangschikt (zie fig. 46). Talrijke gedepigmenteerde plekjes, hier en daar om-

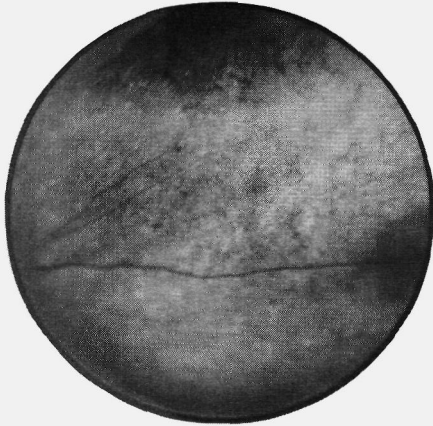


Fig. 45. Pigmentaties en depigmentaties in de nasale periferie van het rechter oog.

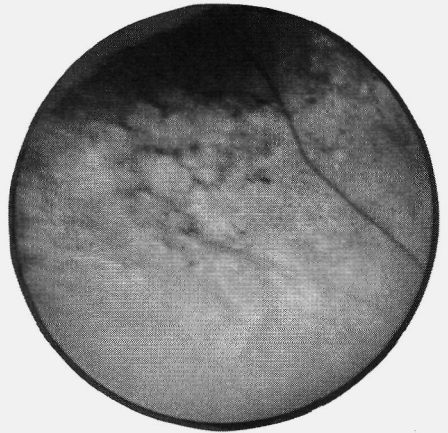


Fig. 46. Guirlandevormige rangschikking van de pigmentaties in de nasale periferie van het linker oog.

geven door een pigmenthof, zijn tussen de pigmentaties te vinden. Er bevinden zich geen pigmentafzettingen langs de retinale vaten.

De gezichtsvelden (zie fig. 42) laten nu een duidelijke perifere beperking zien. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 43) is sterker gestoord (eindniveau ligt 1 log E boven normaal). Het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum bepaald laat een verminderde gevoeligheid over het gehele gebied zien. De kleurzin is met de H.R.R.-test niet na te gaan, omdat de figuren door haar niet meer volledig gezien kunnen worden. Dit doet scotomen vermoeden die objectief echter niet zijn aan te tonen. Met de Panel D-15 van Farnsworth maakt zij echter geen fouten. Het EOG vertoont op het linker oog een te lage aanstijging van de rust-potentiaal in lichtadaptatie, terwijl deze voor het rechter oog aan de ondergrens van het normale komt (OD 181%, OS 146%). Het ERG is nu echter duidelijk subnormaal, zowel voor het scotopische als voor het fotopische mechanisme. De max. b potentiaal na 5 minuten donkeradaptatie, bedraagt nog slechts

140 μ V resp. 130 μ V op het rechter en linker oog. De max. a/x potentiaal in lichtadaptatie bedraagt 45 μ V resp. 40 μ V.

Epicrise: op grond van het fundusbeeld en het diagnostisch onderzoek moet de diagnose gesteld worden op een secundaire tapetoretinale degeneratie ten gevolge van het gebruik van hydroxychloroquinesulfaat (Plaquenil), hoewel het meespelen van een arteriosclerotische component hierin, gezien haar leeftijd, niet geheel uitgesloten kan worden. De casuïstiek van deze patiënt wijst nog eens duidelijk op het feit, dat de retinopathie na het staken van de therapie toch progressief kan zijn.

Patiënt C.N.R. (8235/64), geboren juni 1903, is een man die sinds 1942 lijdt aan rheumatoïde arthritis. Aanvankelijk wordt hij daarvoor behandeld met goud, cortison, ascal en butazolidine. Daarna gebruikt hij gedurende 4 jaar Nivaquine 3 maal 100 mg per dag gevolgd door ongeveer 2 jaar Resochin 250 mg per dag tot enkele maanden voor het eerste onderzoek. Tevens gebruikt hij de laatste 2 jaar enterosalicyl. Sinds een jaar of 3 kan hij minder duidelijk zien, maar vooral het laatste jaar krijgt hij steeds meer moeite met lezen en het besturen van zijn auto. Een hem tegemoet komende auto moet hij met de ogen vasthouden omdat hij hem anders niet meer terug vindt. Vanwege zijn visusstoornissen is hem door zijn oogarts Ronicol retard 2 maal 2 tabletten per dag en vitamine B-complex 3 maal 1 tablet per dag voorgeschreven.

Onderzoek maart 1964: visus OD gecorrigeerd 4/10 fout, visus OS 2/10 niet te corrigeren. De corneae bevatten geelbruine streepvormige resten in de vorm van een lijn van Hudson-Staehli. De fundi laten foveae zien, die een fijn gestippelde pigmentatie vertonen en omgeven worden door een gedepigmenteerde hof waarin zich grovere pigmentaties bevinden die zich ook buiten deze gedepigmenteerde ring voortzetten. De maculae laten het beeld van de "doughnut" zien, en worden omgeven door een gebied dat weinig stoornissen in de pigmentatie vertoont (zie fig. 47). In de equatorstreek zijn weer pigmentveranderingen aanwezig, die zich naar de periferie voortzetten in grove pigmentaties met hier en daar lichtere "atrofische" plekjes met pigment er omheen. De papillen zijn temporaal zeker te bleek. De arteriae en arteriolae van de retina zijn aan de nauwe kant. De gezichtsvelden (zie fig. 48) geven een pericentraal ringscotoom aan met een centrale gezichtsveld van slechts enkele graden doorsnede. Het centrale gezichtsveld volgens Bjerrum bepaald (zie fig. 49) geeft dit nog eens duidelijk weer. De donkeradaptatiecurve valt binnen normale grenzen (zie fig. 50).

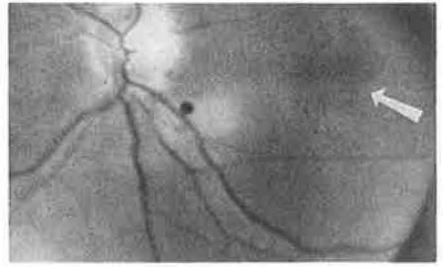
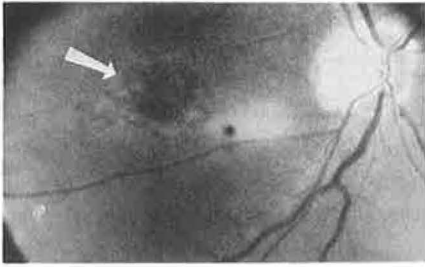


Fig. 47. Bilaterale maculadegeneratie ten gevolge van het gebruik van chloroquine. De maculae vertonen de zogenaamde "doughnut"-vorm. De papillen zijn temporaal te bleek. De arteriële vaten zijn licht vernauwd. De ronde zwarte vlek met liggend ovale opheldering, is een artefact (afbeelding van de lamp). (→): macula luteae. Naar dia.

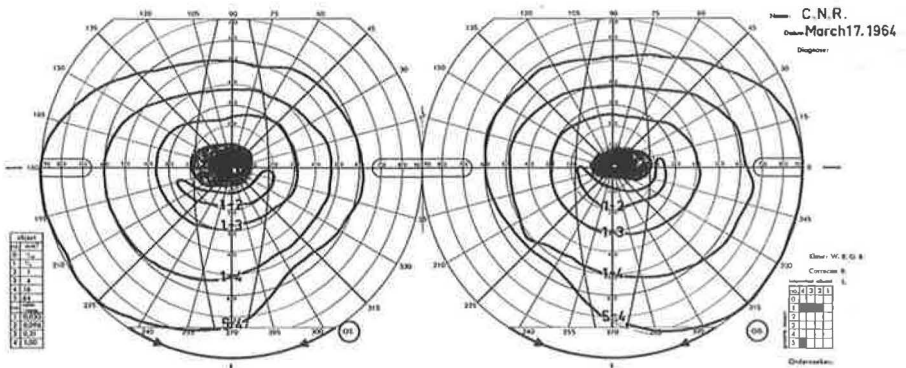


Fig. 48. Gezichtsvelden. Pericentraal scotoom met gezichtsrest centraal van enkele graden diameter. Normale perifere begrenzing.

Het EOG (zie fig. 51) laat op beide ogen een te geringe aanstijging van de rust-potentiaal onder invloed van de lichtadaptatie zien (OD 164%, OS 155%). Onder invloed van Ronicol 4 ml intraveneus toegediend, treedt geen extra aanstijging op van de rustpotentiaal tijdens lichtadaptatie (OD 154%, OS 143%). In het ERG zien we een duidelijk gestoorde scotopische activiteit op de enkele lichtflits (max. b potentiaal 170, resp. 145 μ V op rechter en linker oog), terwijl de foto-pische activiteit normaal is, zowel in het flikkerERG als op de enkele lichtflits (max. a/x potentiaal 50 resp. 55 μ V). Onder invloed van 500 ml glucose 30% zien we in het 15 Herz flikkerERG op het linker oog geen duidelijke verandering in de overall-retinale activiteit optreden (zie fig. 52).

Onderzoek februari 1965: visus OD 5/60, visus OS 4/60. De pigmentverandering in de macula is veel rommeliger geworden. Het typische beeld van de

DOUBLE PROJECTION CAMPIMETER

Name: C.N.R.
 Num.:
 Date: March 17, 1964

Intensity	1000 Lux	Over 1000 Lux	Test Mirror 1000 Lux
Object	10°	10°	10°
Field	3	6	2
Ref.			
Color			
Filter			

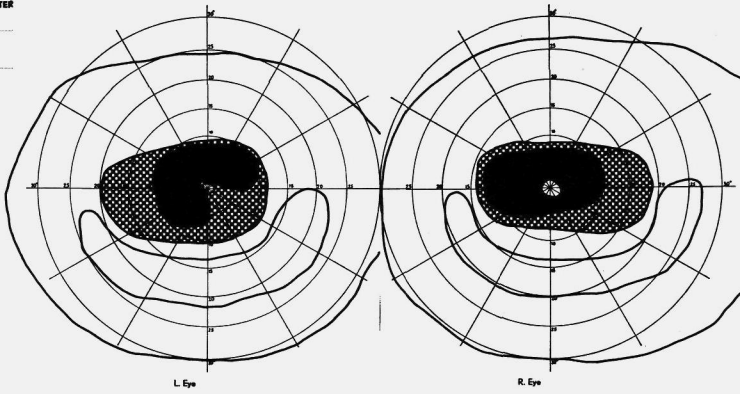


Fig. 49. Centrale gezichtsveld volgens Bjerrum. Hierop zijn de centrale afwijkingen nog duidelijker aantoonbaar.

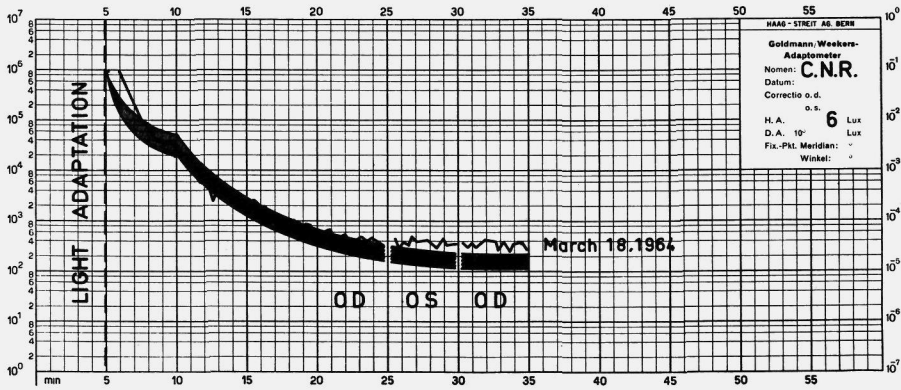


Fig. 50. Donkeradaptatiecurve. Het adaptatievermogen van rechter en linker oog ligt binnen normale grenzen.

"doughnut" is eigenlijk niet meer te herkennen. Er bestaat beiderzijds een 'kristalachtige' ruim over de foveola gelegen reflex, die bij het vorige onderzoek niet aanwezig was. Ook in de periferie heeft het pigmentatiepatroon een veel rommeliger aspect gekregen. Het EOG laat nog slechts een geringe aanstijging zien van de rustpotentiala onder invloed van de lichtadaptatie (OD 130%, OS 143%). In het ERG zien we een lichte verbetering van de scotopische activiteit, terwijl de fotopische activiteit nu echter duidelijk subnormaal geworden

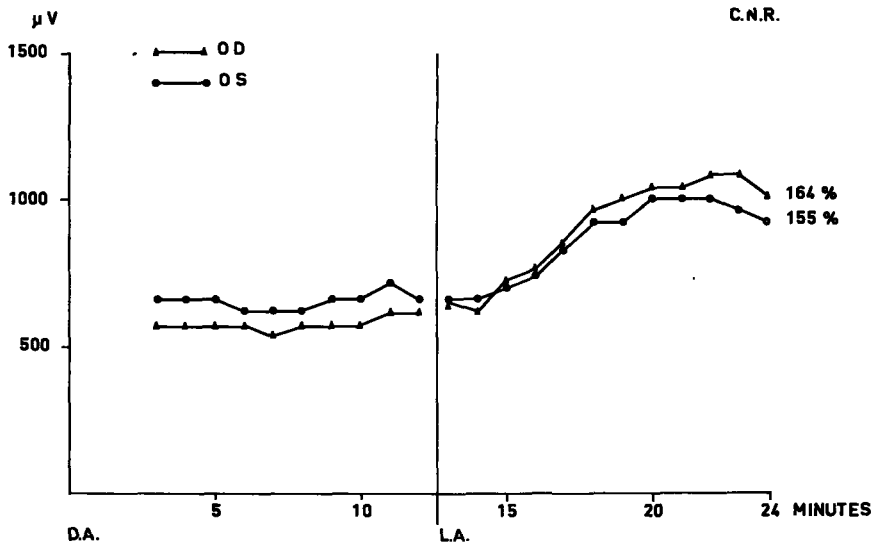


Fig.51. EOG-curve. De aanstijging van de rustpotentiaal onder invloed van de lichtadaptatie is op beide ogen subnormaal.

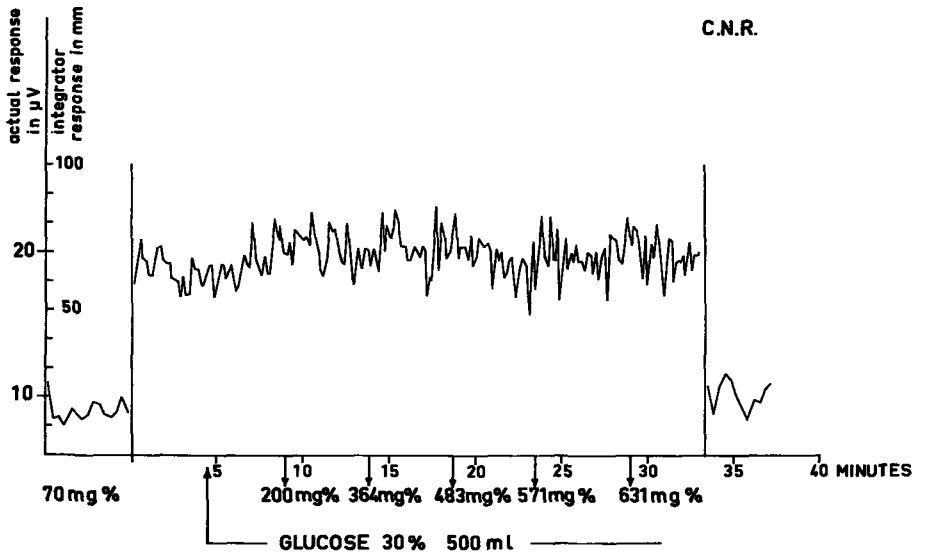


Fig.52. Continue registratie van het flikkerERG bij 15 Hz tegen de tijd. Onder invloed van glucose 30% intraveneus toegediend treedt een onduidelijke verandering in de retinale activiteit op.

is (max. a/x potentiaal 30 resp. 35 μV op het rechter en linker oog). De therapie met Ronicol retard is tot heden voortgezet, ondanks het feit dat hieraan geen objectieve basis ten grondslag ligt.

Epicrese: de diagnose laat zich zonder meer stellen op het typische beeld van de maculae. Wel moet opgemerkt worden dat de ontwikkeling van de retinopathie reeds jaren voor het staken van de therapie met chloroquine begonnen is. Het is dus niet juist om te stellen dat deze patiënt een retinopathie na 6 jaar chloroquinegebruik gekregen heeft, want dit was reeds veel eerder het geval. Ondanks het staken van de therapie zien we ook hier dat er een geleidelijke progressie van het proces bestaat. Therapie met vaatverwijdende middelen of vitamine B kan - wat ook niet te verwachten is - deze progressie niet tot stilstand brengen.

Patiënte T. V. -de B. (2000/64), geboren mei 1898, is een vrouw die sinds 5 jaar klachten van reumatoïde arthritis heeft. In verband hiermee heeft zij gedurende $4\frac{1}{2}$ jaar Resochin 250 mg per dag gebruikt totdat dit september 1963 op advies van haar oogarts gestaakt wordt. Vooral in het laatste jaar heeft zij toenemende visusklachten die zij omschrijft als "duister zien".

Onderzoek januari 1964: visus OD 7/10, visus OS 6/10, niet te corrigeren. De corneae vertonen geen voor chloroquinegebruik typische afwijkingen. Er bestaat een lichte lenssclerose. In fundus is de rechter fovea wat meer gepigmenteerd dan normaal, evenals de linker fovea, die bovendien nog omgeven wordt door een beginnende ringvormige depigmentatie. Hoewel er een bilaterale maculadegeneratie bestaat, is deze op het linker oog meer uitgesproken dan op het rechter oog. De linker macula vertoont het "doughnut" aspect. In de periferie zien we een sclerose van de chorioidaalvaten en een versterkte korrelige pigmentatie, doorengemengd met gedepigmenteerde haardjes, in velden gerangschikt. De gezichtsvelden (zie fig. 53) zijn normaal, hoewel het onderzoek met de kaarten van Amsler het bestaan van een centraal scotoom doet vermoeden. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 54) is gestoord. Het EOG laat bij herhaald onderzoek een normale aanstijging van de rustpotentiaal onder invloed van lichtadaptatie zien. In het ERG zien we een normale scotopische (max. b potentiaal: 295 resp. 255 μV op het rechter en linker oog) evenals een normale fotopische (max. a/x potentiaal: 60 resp. 80 μV) activiteit van de retina. In het 15 Herz flikkerERG zien we noch op intraveneus toegediend glucose 30% (zie fig. 55), noch op intraveneus toegediend Ronicol (zie fig. 56) een verandering in de acti-

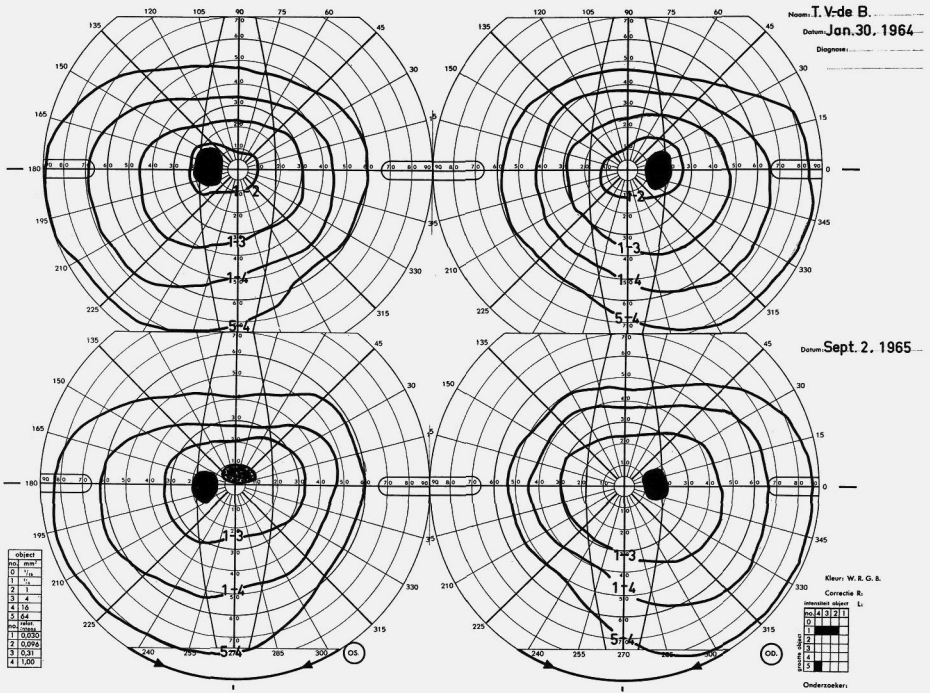


Fig. 53. GezichtsvelDEN. Jan. '64: normaal. Sept. '65: verminderde centrale gevoeligheid op het rechter oog; relatief centraal scotoom op het linker oog.

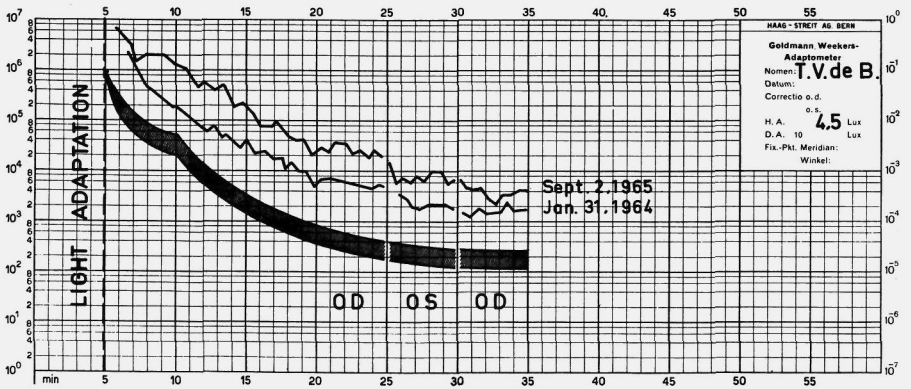


Fig. 54. Donkeradaptatiecurves. Toenemende stoornis in het adaptatievermogen.

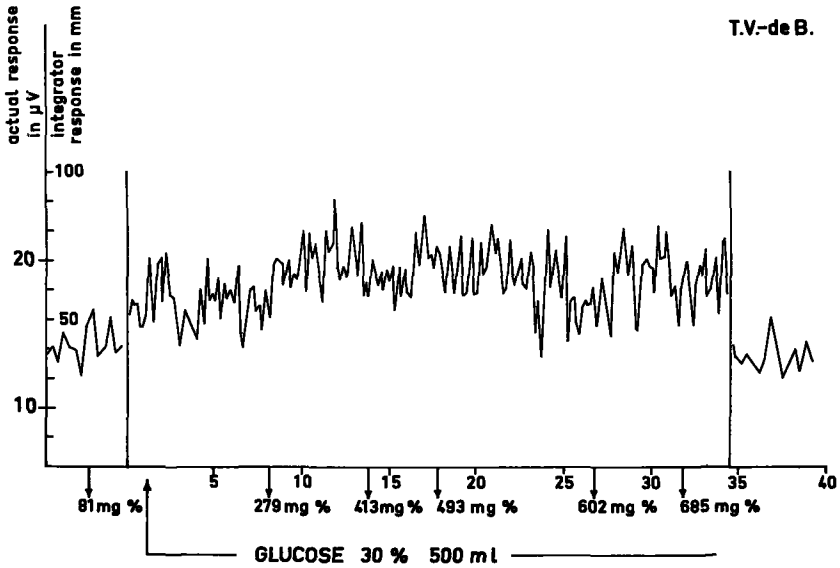


Fig.55. Continue registratie van het 15 Herz flikkerERG tegen de tijd. Onder invloed van glucose 30% intraveneus treedt een onduidelijke variatie in de retinale activiteit op.

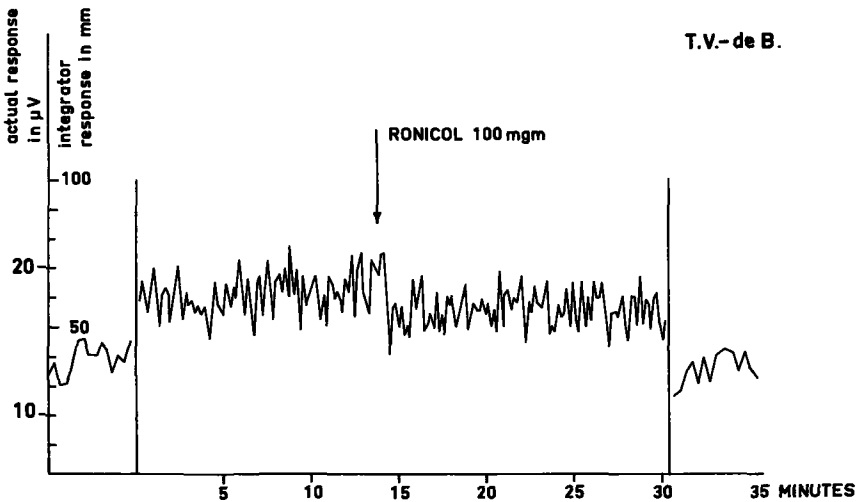


Fig.56. Continue registratie van het 15 Herz flikkerERG tegen de tijd. Onder invloed van Ronicol 100 mg intraveneus toegediend treedt geen aanstijging van de retinale activiteit op.

viteit van de retina optreden.

Onderzoek augustus 1965: visus OD 4/10, visus OS 2-3/60, niet te corrigeren. Beiderzijds vinden we een donker gepigmenteerde macula die op het rechter oog (zie fig. 57) omgeven wordt door een hoefijzervormige depigmentatie met de opening boven, en die op het linker oog omgeven wordt door een nu zeer duidelijke gedepigmenteerde ring. Direct perifeer van deze gedepigmen-

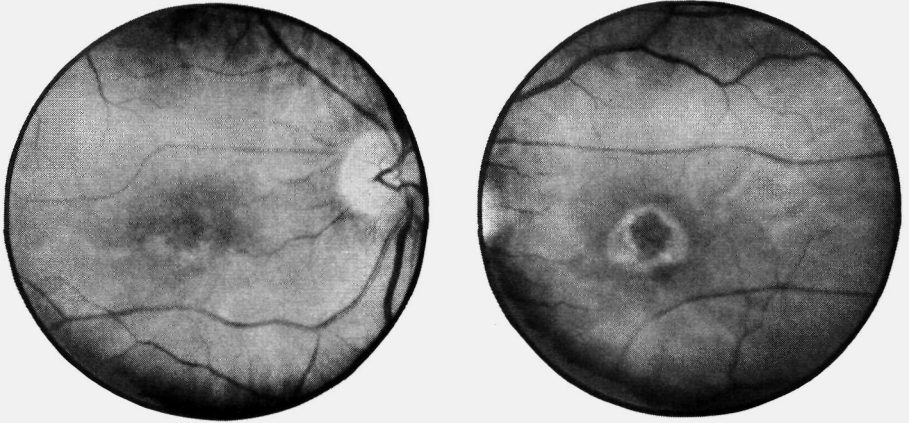


Fig. 57. Bilaterale maculadegeneratie ten gevolge van het gebruik van chloroquine. Op het rechter oog heeft de gedepigmenteerde structuur om de fovea een niet gesloten ringvorm; op het linker oog is de ringvorm uitgesproken.

teerde structuur zijn de pigmentaties weer sterker uitgesproken dan normaal. Ook de perifere fundus is beiderzijds flink gestoord, vooral nasaal en onder. Naast de pigmentaties vinden we hier kleine 'atrofische' hardjes. De papillen zijn normaal van kleur. De arteriële vaten vertonen geen duidelijke vernauwing. Er bestaan geen duidelijke tekenen die wijzen op het bestaan van arteriosclerose van de retinale vaten. De gezichtsvelden (zie fig. 53) laten een verminderde centrale gevoeligheid op het rechter en een relatief centraal scotoom op het linker oog zien. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 54) laat een wat sterker gestoord adaptatievermogen zien dan bij het vorige onderzoek. De H.R.R. - test vertoont een licht rood-groen defect in de screening serie. De Panel D-15 van Farnsworth geeft al een diffuse stoornis in de kleurzin aan (zie fig. 58). Het is nu duidelijk subnormaal. Het ERG onderzoek kon helaas niet herhaald worden.

Epicrise: bilaterale secundaire tapetoretinale degeneratie ten gevolge van

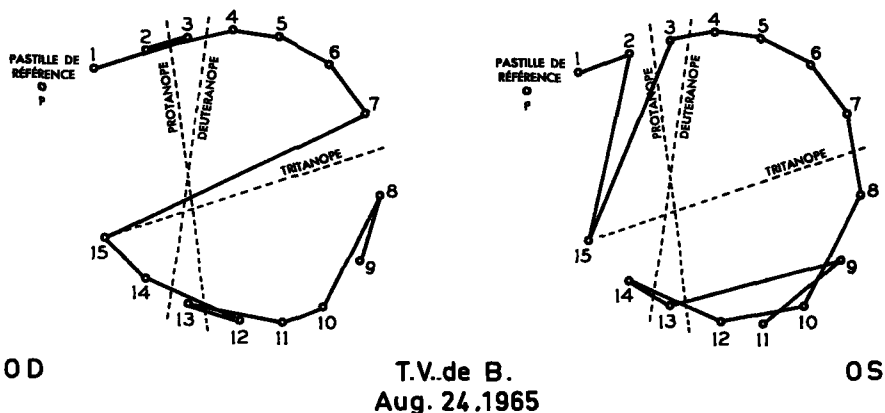


Fig.58. Panel D-15 van Farnsworth. Vooral op het linker oog is een beginnende diffuse stoornis van de kleurzin waarneembaar.

het gebruik van chloroquine met geleidelijke progressie na het staken van de therapie. Opvallend is bij deze patiënt dat de typische vorm van de maculadegeneratie op het rechter oog pas na het staken van de chloroquine duidelijk begint op te treden.

Patiënte N.Q. - de W. (2192/64), geboren oktober 1909, lijdt sinds haar 20e jaar aan reumatoïde artritis. Haar reumatoloog schrijft haar gedurende 140 dagen 250 mg Resochin, gevolgd door 755 dagen 3 maal 200 mg Plaquenil per dag voor.

Onderzoek januari 1964: visus op beide ogen 10/10. Met de spleetlamp zijn geen veranderingen van de corneae waar te nemen. De fundi vertonen maculair als perifeer een gekorrelde pigmentatie zoals we die herhaaldelijk in het vroege stadium van de chloroquineretinopathie aantreffen. Er bestaat een lichte temporale bleekheid van de papillen. De arteriële vaten zijn niet vernauwd. Er bestaan geen tekenen van arteriosclerose. De gezichtsvelden zijn normaal, evenals het centrale gezichtsveld bepaald volgens Bjerrum. De donkeradaptatiecurve laat een voor deze leeftijd duidelijk gestoord adaptatievermogen zien (zie fig. 59). Het EOG is laag normaal (OD 196%, OS 200%). Het ERG vertoont volkomen normale waarden, zowel wat het scotopische mechanisme (max. b potentiaal 360 μ V resp. 405 μ V op rechter en linker oog), als het fotopische mechanisme (max. a/x potentiaal 75 μ V resp. 80 μ V) betreft. In het 15 Herz flikkerERG zien we onder invloed van intraveneus glucose 30% 500 ml (zie fig. 60) geen enkele aanstijging in de retinale activiteit optreden, terwijl onder invloed van

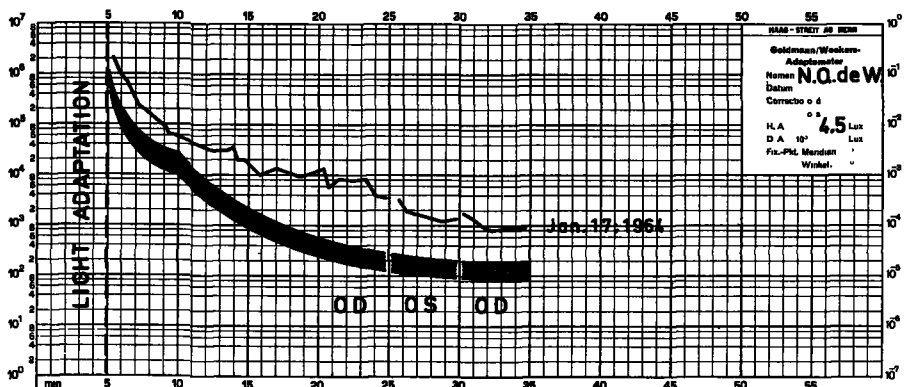


Fig. 59. Donkeradaptatiecurve. Het adaptatievermogen is duidelijk gestoord en het eindniveau ligt ongeveer 3/4 log E boven normaal.

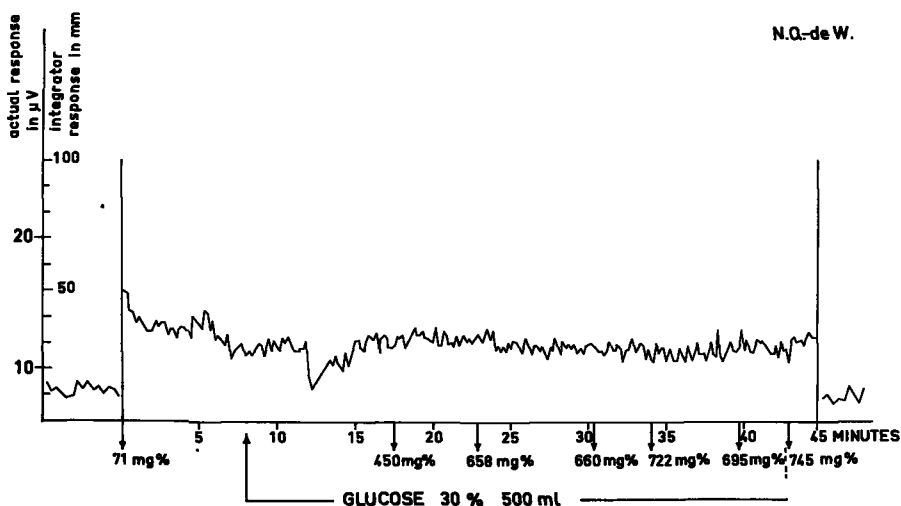


Fig. 60. Continue registratie van het 15 Herz flikkerERG tegen de tijd. Onder invloed van 500 ml glucose 30% treedt geen enkele aanstijging in de elektrische activiteit van de retina op.

Ronicol 4 ml intraveneus toegediend een geringe aanstijging van de retinale activiteit plaats vindt (zie fig. 61).

Onderzoek augustus 1965: visus op beide ogen 10/10 fout. De pigmentveranderingen zijn maculair meer uitgesproken geworden. Rondom de foveolae zijn de pigmentaties grover en donkerder van kleur en omgeven een relatief gedepig-

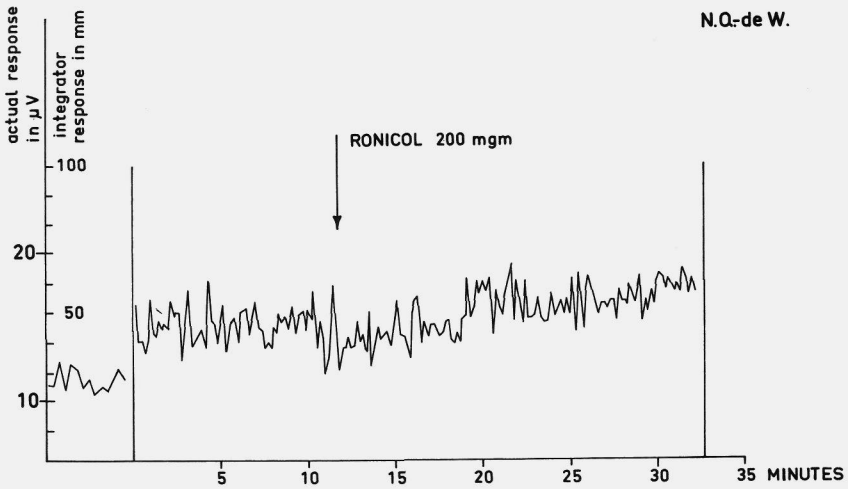


Fig. 61. Als figuur 60. Onder invloed van 4 ml Ronicol intraveneus toegediend treedt een geringe aanstijging van de elektrische activiteit van de retina op.



Fig. 62. Bilaterale maculadegeneratie met grofkorrelige pigmentatie en vlekkelijke depigmentatie ten gevolge van het gebruik van Plaquenil.

menteerde foveolaire zone, die vooral op het rechter oog duidelijk waar te nemen is. Eveneens duidelijker op het rechter dan op het linker oog, is een parafoveale depigmentatie temporaal boven (zie fig. 62). In de periferie valt een anthracietgrijze pigmentatie in velden op. Het onderzoek met de kaart van Amsler

laat op beide ogen een paracentraal scotoom zien. De kleurzin, nagegaan met de Panel D-15 van Farnsworth, laat een beginnende diffuse stoornis zien op het linker oog (zie fig. 63). Hernieuwd electrodiagnostisch onderzoek wil zij echter niet meer ondergaan.

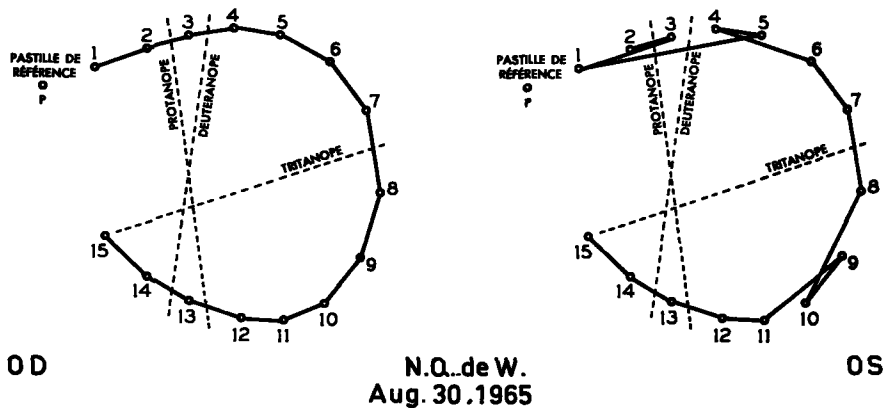


Fig. 63. Panel D-15 van Farnsworth. Beginnende diffuse kleurzin-
stoornis op het linker oog. Rechter oog is normaal.

Epicrise: vooral gezien het perifere fundusbeeld is het zeer waarschijnlijk dat we hier te maken hebben met een overgang naar het late stadium van de retinopathie, ten gevolge van het gebruik van chloroquinepreparaten. In hoofdzaak heeft zij Plaquenil gebruikt. Ook de maculaire afwijkingen geven door hun vlekkelijke depigmentatie steun aan deze diagnose. Ook bij deze patiënte bestaat een langzame progressie en de mogelijkheid lijkt niet uitgesloten dat zij over 1 à 2 jaar een meer typisch beeld zal vertonen.

Patiënte J. M. G. - de B. (3571/63), geboren april 1920, lijdt sinds 15 jaar aan chronisch rheuma. Zij gebruikt hiervoor vanaf 1958 tot september 1962 3-4 maal daags 100 mg Nivaquine. Haar visus bedroeg voor deze tijd zowel op het rechter als op het linker oog 10/10. Haar oogarts staakt september 1962 de medicatie met chloroquine wegens het bestaan van een bilaterale maculadegeneratie met een visus van 5/10 fout. Als therapie hiervoor krijgt zij vitamine B1 en vitamine B-complex.

Onderzoek februari 1963: visus OD 4/60, visus OS 4/60, niet te corrigeren. Er bestaat een bilaterale voor chloroquinezouten typische maculadegeneratie met totale papilbleekheid en vernauwde retinale vaten (arteriën en venen).

De gezichtsvelden (zie fig. 64) laten zowel afwijkingen centraal als een perifere beperking zien. De donkeradaptatiecurve laat een gestoord adaptatievermogen zien in een mate zoals we die regelmatig bij een chloroquineretinopathie in dit stadium aantreffen (zie fig. 65). De kleurzin is diffuus gestoord. Het EOG vertoont vrijwel geen aanstijging van de rustpotentiala onder invloed van de lichtadaptatie. Het ERG is duidelijk subnormaal, zowel wat het scotopische mecha-

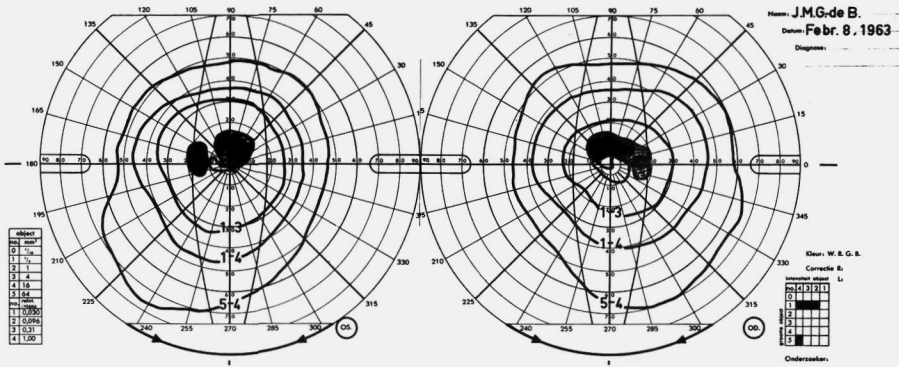


Fig. 64. Gezichtsvelden. (Para)centrale scotomen met een zekere mate van perifere beperking.

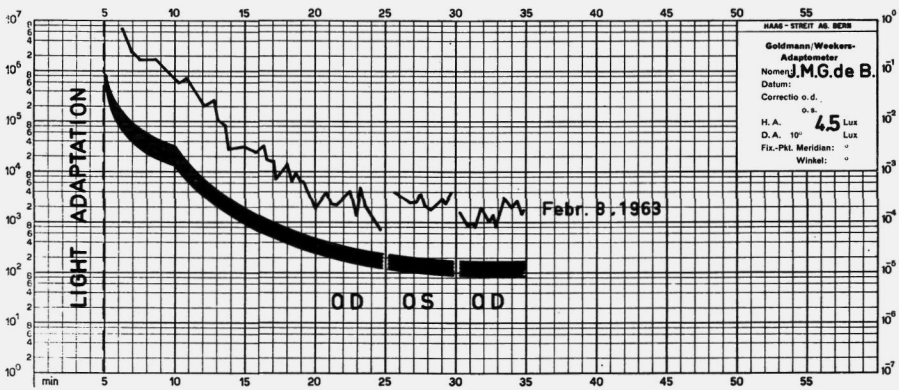


Fig. 65. Donkeradaptatiecurve. Gestoord adaptatievermogen. Eindniveau zowel van het fotonisch als van het scotopisch mechanisme ongeveer 1 log E boven normaal.

nisme (max. b potentiaal 130 resp. 100 μ V op het rechter en linker oog) als het fotonische mechanisme (max. a/x potentiaal 40 resp. 30 μ V) betreft.

Epicrise: chloroquineretinopathie; ten gevolge van ruim 4 jaar Nivaquine

gebruik. Bij vroegtijdig ingestelde regelmatige controle door de oogarts zou ook haar de 'maatschappelijke' blindheid bespaard zijn gebleven. Haar oogarts bevestigt dat ook na staken van de therapie een verdere progressie van het proces heeft plaats gevonden.

Patiënte M.B. (26870/63), geboren februari 1901, lijdt sinds 18 jaar aan rheumatoïde arthritis. Zij gebruikt hiervoor gedurende 5 jaar Nivaquine 3 maal daags 100 mg. Deze therapie wordt maart 1963 op advies van haar oogarts gestaakt.

Onderzoek november 1963: visus OD 8/10 gecorrigeerd, visus OS 10/10 gecorrigeerd. De maculae vertonen een wat versterkte pigmentatie; de perifere fundi vertonen stoffig gepunteerde pigmentaties, die vooral in het equatorgebied uitgesproken zijn. De papillen vertonen een geringe temporale bleekheid; de arteriën zijn mogelijk rechts iets vernauwd. De gezichtsvelden laten een lichte algehele gevoeligheidsdaling zien. De donkeradaptatiecurve ligt binnen normale grenzen. Het EOG is subnormaal (OD 155%, OS 192%). Het ERG vertoont een subnormaal scotopisch mechanisme (max. b potentiaal 180, resp. 190 μ V op het rechter en linker oog); het fotopisch mechanisme is normaal (max. a/x potentiaal 50 resp. 60 μ V).

Onderzoek juli 1965: met moeite haalt zij op elk oog een visus van 8/10. Het lezen kost haar moeite, zelfs zo dat zij gedurende enige tijd hierbij een

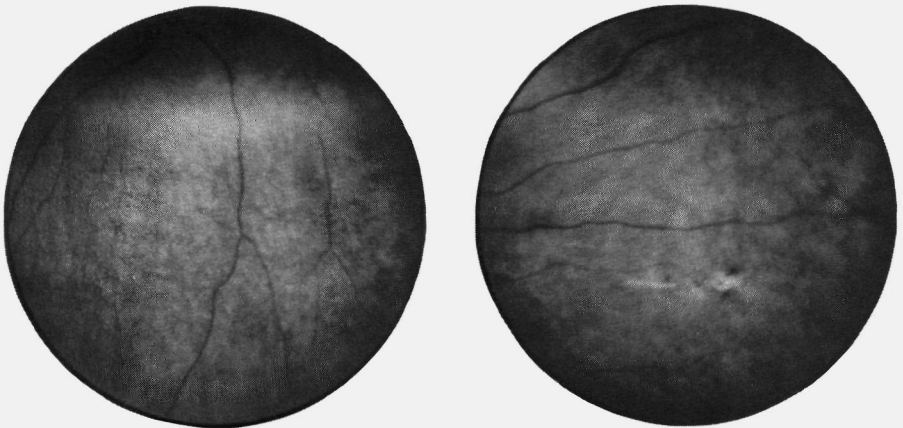


Fig. 66a. Fijne perifere pigmentaties en depigmentaties. Rechter oog onder.

66b. Gedepigmenteerde haard, die mogelijk ten grondslag ligt aan het rheumatoïde proces, met perifeer hiervan vergrofte pigmentveranderingen. Rechter oog nasaal.

loupe moet gebruiken. De maculaveranderingen zijn een weinig toegenomen. De pigmentaties zijn in de periferie verder vergrofd met enkele gebieden waar de pigmentverschuivingen zeer uitgesproken zijn. Bij spiegelen in het indirecte beeld valt een fijn peper-en-zout aspect op. Figuur 66a vertoont de fijnere pigmentaties en depigmentaties op het rechter oog perifeer beneden, terwijl fig. 66b een niet typische gedepigmenteerde haard met perifeer daarvan grovere pigmentveranderingen op het rechter oog in de nasale periferie vertoont.

De donkeradaptatiecurve laat een gestoord adaptatievermogen zien (eindniveau zowel van het fotopisch als van het scotopisch mechanisme $3/4 \log E$ te hoog). De kleurzin met de H.R.R. -test bepaald laat 2 fouten in het rood-groen gedeelte van de 'screening'-serie zien.

Epicrise: het gestoorde perifere pigmentatiepatroon maakt ook hier waarschijnlijk dat de toxische werking van het chloroquine als oorzaak beschouwd moet worden.

Patiënte C.M.C. -S. (9221/65), geboren juni 1888, lijdt sinds 2 jaar aan reumatoïde klachten, waarvoor zij vanaf april 1964 3 maal daags 200 mg Plaquenil krijgt later gevolgd door 2 en 1 maal daags 200 mg. Haar oogarts stelde vast dat er vóór de medicatie met Plaquenil in fundus geen veranderingen van betekenis waren.

Onderzoek maart 1965: visus OD 8/10 gecorrigeerd, visus OS 10/10 gecorrigeerd. In fundus bestaan lichte arteriosclerotische veranderingen met wat grove pigmentatie in de achterpool, vooral in de macula. Er bestaat tevens een uitgesproken secundaire tapetoretinale degeneratie in het equatorgebied met toenemend vergrofd pigmentatie (guirlandevormig). De vaten zijn weinig vernauwd. De gezichtsvelden zijn normaal. De kleurzin bepaalt met de H.R.R. -test en de Panel D-15 van Farnsworth is normaal. De donkeradaptatiecurve (zie fig. 67) ligt 1 log E te hoog. Het EOG vertoont waarden aan de ondergrens van het normale (OD 180%, OS 190%). Het ERG vertoont een sterk gestoorde scotopische activiteit (max. b potentiaal 165 resp. 130 μV op het rechter en linker oog) bij een normaal fotopisch mechanisme (max. a/x potentiaal 85 resp. 80 μV).

Epicrise: sterk gestoorde perifere pigmentatie, zoals we die regelmatig tegenkomen na gebruik van chloroquinepreparaten. Mogelijk wordt de pigmentatiestoornis tevens bepaald door een lichte mate van arteriosclerose. In feite

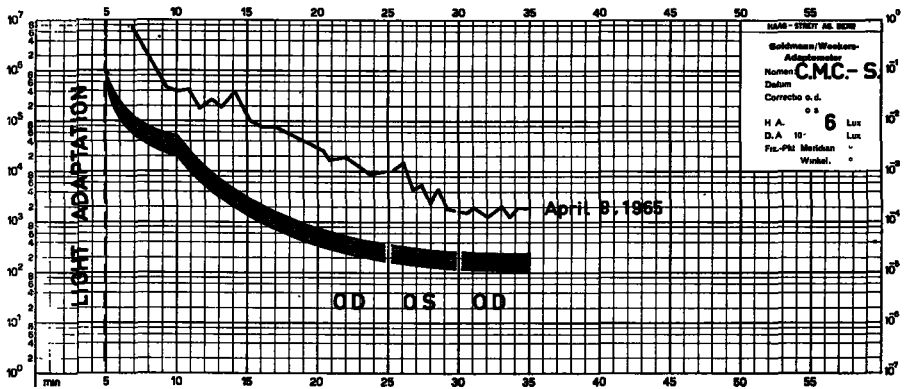


Fig. 67. Donkeradaptatiecurve. Gestoord adaptatievermogen. Eindniveau zowel voor het fotonisch als voor het scotopisch mechanisme ligt 1 log E te hoog.

behoort deze retinopathie al niet meer tot het vroege stadium van de afwijking daar de pigmentveranderingen reeds zeer uitgesproken zijn.

Patiënte M. T. G. -S. (1487/65), geboren oktober 1900, lijdt sinds september 1962 aan rheumatoïde artritis. Zij gebruikt hiervoor gedurende 4 maanden Plaquenil 3 maal 200 mg per dag, tot mei 1964. Haar reumatoloog stuurt haar voor oogheelkundig onderzoek, daar hij de therapie met Plaquenil wil hervatten.

Onderzoek januari 1965: visus op beide ogen 10/10 gecorrigeerd. De macula van het rechter oog laat een vlekkelijke depigmentatie zien nasaal onder (zie fig. 68). In de periferie bestaat een iets sterkere korreling van de pigmentatie, die mogelijksterwijs nog fysiologisch genoemd mag worden. Het EOG is net subnormaal (OD 175%, OS 187%). Het ERG is volkomen normaal: max. b potentiaal 300 resp. 295 μ V en max. a/x potentiaal 100 resp. 75 μ V op het rechter en linker oog.

Epicrise: in dit geval is het moeilijk te zeggen of de bestaande afwijkingen veroorzaakt zijn door het Plaquenilgebruik; mogelijk is het in ieder geval wel. Een frequente controle bij het geven van de therapie is noodzakelijk wegens de grenswaarden van het EOG en de mogelijklicht gestoorde perifere pigmentatie. In verband met de bestaande maculaverandering op het rechter oog is het echter beter het risico van de Plaqueniltherapie niet te nemen.

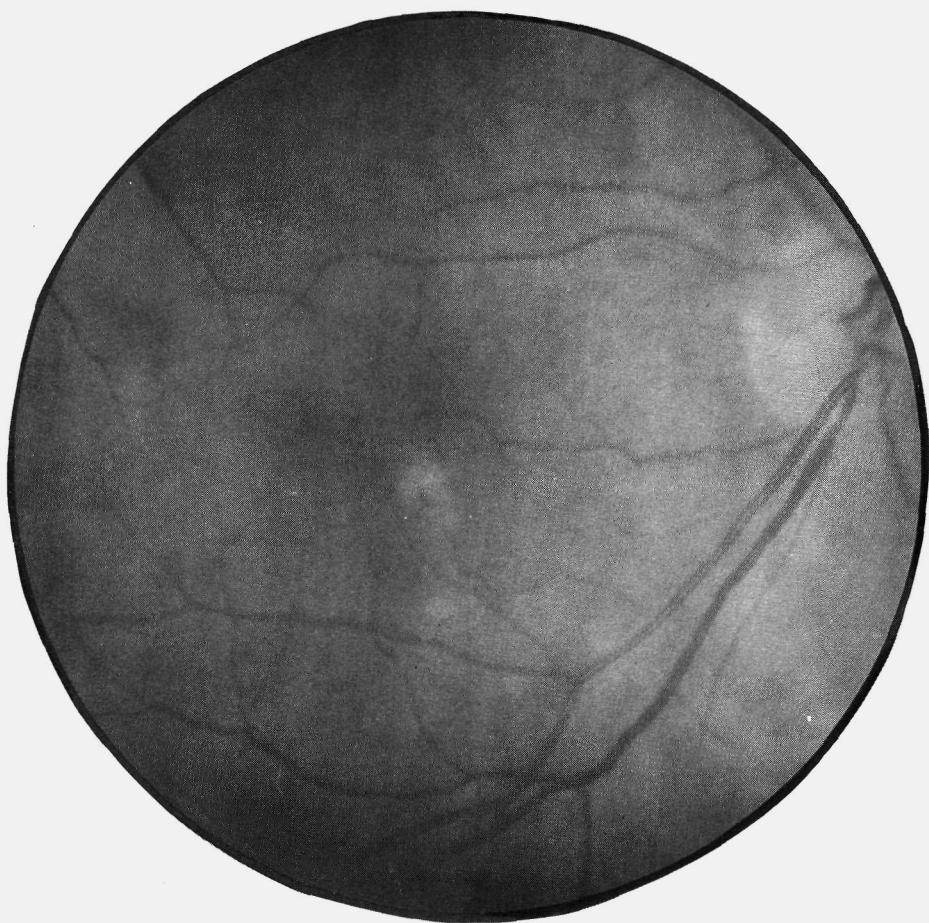


Fig. 68. Fundusfoto van het rechter oog. Vlekkige depigmentatie nasaal onder in de maculastreek.

Patiënte G.V. - v.D. (12658/64), geboren april 1893, lijdt sinds 55 jaar aan reumatoïde arthritis. Zij gebruikt sinds november 2 maal daags 200 mg Plaquenil.

Onderzoek mei 1964: visus OD 10/10, visus OS 10/10 fout. De maculae laten fijne pigmentaties zien met op het rechter oog kleine gedepigmenteerde haardjes. De periferie vertoont een gestoord pigmentatiepatroon met depigmentaties er tussen. De chorioidaaltekening is meer uitgesproken door de anthracietgrijze intervasculaire pigmentatie. De gezichtsvelden zijn normaal. De donkeradaptatiecurve laat een gestoord adaptatievermogen zien (zie fig. 69). Het EOG vertoont grenswaarden (OD 189%, OS 181%). In het ERG vinden we een

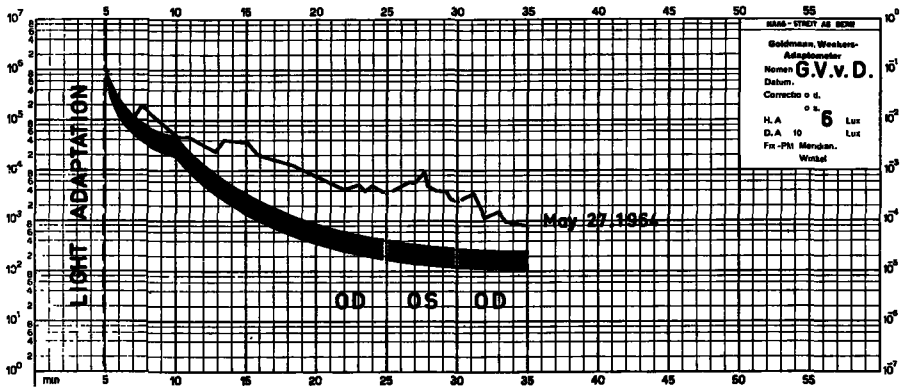


Fig. 69. Donkeradaptatiecurve. Gestoord adaptatievermogen in een geval van vroege Plaquenilretinopathie.

licht gestoorde functie van het scotopisch mechanisme (max. b potentiaal 170 resp. 190 μV). Het fotopische mechanisme respondeert normaal.

Onderzoek februari 1965: visus OD 7/10 met fouten, visus OS 7/10 met fouten. De maculaire veranderingen zijn toegenomen, terwijl de perifere afwijkingen nagenoeg hetzelfde beeld vertonen. Het EOG is nu sterk subnormaal (OD 136%, OS 150%). Hoewel de fotopische activiteit in het ERG op de enkele lichtflits normaal is (max. a/x potentiaal op beide ogen 65 μV), vertoont de scotopische activiteit op de enkele lichtflits een sterke daling op het linker oog (max. b potentiaal 120 μV). De kleurzin bepaald met de Panel D-15 van Farnsworth in augustus 1965 laat een duidelijke diffuse stoornis van de kleurzin zien (zie fig. 70). In februari werd de rheumatoloog het advies gegeven de therapie te staken.

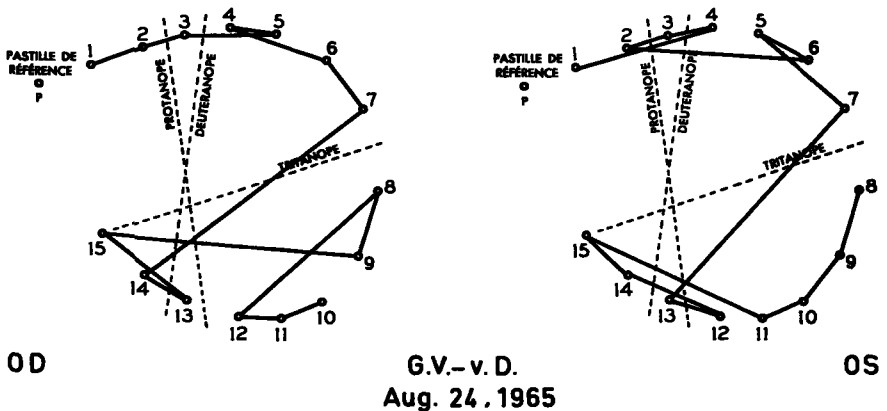


Fig. 70. Diffuse kleurzinstoornis bij een patiënte met Plaquenilretinopathie.

Epicrise: hoewel in tegenstelling tot de typische retinopathieën de diagnose niet met zekerheid gesteld mag worden op een iatrogene tapetoretinale degeneratie ten gevolge van het gebruik van Plaquenil, maakt de door ons gevonden hoge frequentie van dit soort afwijkingen, juist bij gebruik van chloroquinepreparaten, deze diagnose wel zeer waarschijnlijk. Het advies om de therapie te staken had bij deze patiënte op grond van de fundusafwijkingen, de grenswaarden van het EOG en het licht subnormale scotopische ERG naar ons gevoelen reeds in mei 1964 gegeven moeten zijn.

Een groot deel van ons patiëntenmateriaal laat zich onderverdelen in de volgende groepen:

Groep A. Controlegroep: 40 patiënten.

- géén rheumatoïde arthritis;
- géén chloroquine therapie.

Tabel A

Fundus	aantal gevallen	EOG "LP/DT ratio"			ERG		
		> 200%	200-185%	< 185%	scot. : nl fot. : nl	subnl nl	subnl subnl
vol ontwikkelde retinopathie	0	0	0	0	0	0	0
perifere pigmentdegeneratie	+ macula	1	0	1	0	1	0
	- macula	1	1	0	0	1	0
verdachte perifere pigmentaties	3	2	1	0	3	0	0
normaal	35	29	3	3	32	3*	0
totaal:	40	32	5	3	36	4	0

* Alle 3 met normaal EOG.

Deze groep bestaat uit patiënten, die voor de eerste maal onze polikliniek bezochten, hetzij met leesklachten, hetzij voor brilcontrole.

De gemiddelde leeftijd bedraagt 58,9 jaar (spreiding 44-72 jaar).

Groep B. Controlegroep: 32 patiënten,

lijdende aan reumatoïde artritis, echter

zonder dat een chloroquine therapie werd ingesteld.

Tabel B

Fundus	aantal gevallen	EOG			ERG		
		> 200%	200-185%	< 185%	scot.: nl fot. : nl	subnl nl	subnl subnl
vol ontwikkelde retinopathie	0	0	0	0	0	0	0
perifere pigmentdegeneratie	+ macula	0	0	0	0	0	0
	- macula	1	1	0	1	0	0
verdachte perifere pigmentatie	4	3	1	0	3	1 [□]	0
normaal	27	22	2	3	22	1*	0
totaal:	32	26	3	3	26	2	0

Deze groep bestaat uit patiënten, die behandeld worden door reumatologen die ofwel nooit chloroquinetherapie toepassen, ofwel met een behandeling met chloroquine willen beginnen.

Bij 28 patiënten werd een ERG gemaakt; de overige 4 zagen van het onderzoek af.

De gemiddelde duur van de reumatoïde artritis bedraagt 7,43 jaar (spreiding 2-23 jaar).

De gemiddelde leeftijd bedraagt 56,8 jaar (spreiding 43-69 jaar).

□ EOG normaal.

* EOG 200-185%.

Groep C. Een groep van 82 patiënten lijdende aan reumatoïde artritis, en behandeld met Resochin 250 mg per dag gedurende 2-3 jaar.

Tabel C

Fundus	aantal gevallen	EOG			ERG		
		>200%	200-185%	<185%	scot.: nl fot.: nl	subnl nl	subnl subnl
vol ontwikkelde retinopathie	0	0	0	0	0	0	0
perifere pigment-degeneratie	+ macula	2	0	1	1	1	0
	- macula	8	2	2	4	6	2
verdachte perifere pigmentatie	11	3	3	5	9	2	0
normaal	61	48	7	6	59	2	0
totaal:	82	53	13	16	75	7*	0

Deze groep bestaat uit ongeselecteerde patiënten uit de praktijk van dezelfde reumatoloog.

De gemiddelde duur van de reumatoïde artritis bedraagt 7,87 jaar (spreiding 3-34 jaar).

De gemiddelde leeftijd bedraagt 58,5 jaar (spreiding 36-81 jaar).

De gemiddelde therapieduur bedraagt 28,6 maanden (spreiding 17-38 maanden).

* In de 7 gevallen met een subnormale scotopische b-potentiaal vonden wij de volgende EOG's "LP/DT ratio".

"LP/DT ratio":

0	
1	<185%
2	<185%; 200-185%
2	<185%; >200%
2	200-185%; >200%
7	

Groep D. Groep met reumatoïde artritis.

Therapie: hetzij Nivaquine 2-3 maal 100 mg, hetzij Resochin 1-2 maal 250 mg per dag gedurende 4-5 jaar.

Tabel D

Fundus	aantal gevallen	EOG			ERG			
		>200%	200-185%	<185%	scot.: nl fot.: nl	subnl nl	subnl subnl	
vol ontwikkelde retinopathie	3	0	2	1	0	2	1	
perifere pigmentdegeneratie	+ macula	7	2	2	3	5	2	0
	- macula	7	2	1	4	3	4	0
verdachte perifere pigmentatie	10	6	1	3	7	3	0	
normaal	6	3	2	1	6	0	0	
totaal:	33	13	8	12	21	11	1	

Deze groep bestaat uit patiënten, geselecteerd op grond van de therapieduur, en - bij de 3 vol ontwikkelde retinopathiën - op de visusklachten. Alle patiënten zijn afkomstig uit dezelfde reumatologische praktijk.

De gemiddelde duur van de reumatoïde artritis bedraagt 8,1 jaar (spreiding 4-27 jaar).

De gemiddelde leeftijd bedraagt 58,3 jaar (spreiding 21-76 jaar).

De gemiddelde therapieduur bedraagt 53,5 maanden (spreiding 41-75 maanden).

In de 12 gevallen van subnormale ERG's treffen we de volgende EOG's aan:

"LP/DT ratio":

200-185%; 200-185%	2	1	<185%
200-185%; <185%	2	0	
>200%; 200-185%; <185%; <185%	4	0	
>200%; <185%; <185%	3	0	
	0	0	
	11	1	

Groep E. Groep van 28 patiënten lijdende aan reumatoïde artritis, aanvankelijk behandeld met chloroquine, gevolgd door Plaqueniltherapie.

Tabel E

Fundus	aantal gevallen	EOG			ERG			
		> 200%	200-185%	< 185%	scot.: nl fot. : nl	subnl nl	subnl subnl	
vol ontwikkelde retinopathie	1	0	0	1	1	0	0	
perifere pigmentdegeneratie	+ macula	7	3	1	3	4	2	1
	- macula	5	3	0	2	2	2	1
verdachte perifere pigmentatie	6	3	1	2	5	1	0	
normaal	9	5	2	2	7	2	0	
totaal:	28	14	4	10	19	7	2	

Deze groep is geselecteerd op grond van het chloroquinegebruik (Resochin 250 mg per dag of Nivaquine 3 maal daags 100 mg), gevolgd door hydroxychloroquinegebruik (Plaquenil 2 maal 200 mg, in een enkel geval 3 maal 200 mg per dag).

De gemiddelde leeftijd bedraagt 59,3 jaar (spreiding 33-79 jaar).

De gemiddelde duur van de reumatoïde artritis bedraagt 9,2 jaar (spreiding 3-35 jaar).

De gemiddelde therapieduur bedraagt 44,8 maanden (spreiding 22-97 maanden), waarvan gemiddeld 11 maanden (spreiding 3-27 maanden) Plaquenil.

In de 9 gevallen waarin een subnormaal ERG geregistreerd werd, is de verdeling van de EOG's als volgt:

"LP/DT ratio":

	0	0	
> 200%; < 185%	2	1	< 185%
> 200%; < 185%	2	1	< 185%
< 185%	1	0	
> 200%; 200-185%	2	0	
	7	2	

Groep F. Groep van 17 patiënten lijdende aan rheumatoïde artritis, behandeld met hydroxychloroquine.

Tabel F

Fundus	aantal gevallen	EOG			ERG			
		> 200%	200-185%	< 185%	scot.: nl fot. : nl	subnl nl	subnl subnl	
vol ontwikkelde retinopathie	1	0	0	1	1 *	0	0	
perifere pigmentdegeneratie	+ macula	3	0	2	1	2	1	0
	- macula	4	1	1	2	1	2	1
verdachte perifere pigmentatie	2	1	0	1	2	0	0	
normaal	7	4	1	2	6	1	0	
totaal:	17	6	4	7	12	4	1	

Deze groep is geselecteerd op grond van Plaquenilgebruik: in de meerderheid van de gevallen 3 maal 200 mg, een enkele maal 2 maal 200 of 4 maal 200 mg per dag.

De gemiddelde duur van de rheumatoïde artritis bedraagt 4,4 jaar (spreiding $1\frac{1}{2}$ - $9\frac{1}{2}$ jaar).

De gemiddelde leeftijd bedraagt 58,7 jaar (spreiding 39-75 jaar).

De gemiddelde therapieduur bedraagt 15,4 maanden (spreiding 3-37 maanden).

* Patiënte H.B. (pag.87). Bij het eerste onderzoek in april 1964 was het ERG normaal. Het laatste onderzoek in juli 1965 verricht, leverde echter een sterk gestoord ERG op. Deze tabel was echter reeds opgesteld, zoals deze nu door de statisticus bewerkt is.

In de 5 gevallen waarin een subnormaal ERG geregistreerd werd, is de verdeling van de EOG's als volgt:

"LP/DT ratio":

	0	0	
< 185%	1	0	
< 185%; < 185%	2	1	200-185%
	0	0	
< 185%	1	0	
	4	1	

ONDERZOEKRESULTATEN

Subjectieve bezwaren

Wanneer de patiënten oogklachten aangeven blijkt de aandoening meestal reeds in een gevorderd stadium te verkeren en blijkt de toestand irreversibel te zijn geworden.

De visusklachten zijn in hoofdzaak van drieërlei aard.

- 1) Stoornissen van het centrale zien. De patiënten geven aan dat zij wazig zien ("mist voor de ogen"), wat vooral bij het zien in de verte opvalt. Ook wordt wel de aanwezigheid aangegeven van een centrale donkere vlek. Het gezichtsveld vertoont dan een centraal scotoom - hetzij absoluut, hetzij relatief - Dit minder goed kunnen zien treedt zeer geleidelijk op.

In het merendeel van de gevallen blijft echter de centrale visus aanvaardbaar lange tijd redelijk goed, overeenkomende met een in het gezichtsveld aantoonbaar vrij blijven van de fovea. We hebben dan te maken met:

- 2) visusstoornissen ten gevolge van de aanwezigheid van peri(para)centrale scotomen in het gezichtsveld. Dit kan er toe leiden dat een voorwerp slechts gedeeltelijk gezien wordt. Deze toestand geeft moeilijkheden bij het besturen van bijv. een auto. De bestuurder durft zijn ogen niet af te houden van het voertuig dat hem tegemoet komt, omdat hij het anders niet meer terug vindt (aanwezigheid van een ringscotoom 3-7° om het fixatiepunt in een geval van Bureau et al., 1963; evenzo bij onze patiënt C.N.R.). De meest gehoorde klacht is echter moeite met lezen (missen van woorden of letters, vergissen in de regels). Zijn de gezichtsveldstoornissen meer uitgebreid, dan is het mogelijk dat iemand met een goede centrale visus (6/6) overal tegen opbotst (Wilson, 1961) of moet tasten om zich te oriënteren (Kleberger, 1964). Tunnel- of kokerzien wordt dan ook herhaalde malen in de literatuur aangegeven.
- 3) Hemeralopie. Deze klacht wordt, ook in een ver gevorderd stadium, zelden gehoord, hoewel ze bij navraag in deze laatste gevallen vaak wel blijkt te bestaan. Slechts door enkele auteurs wordt de hemeralopie expliciet aangegeven (Hobbs et al., waarneming 1, 1959; George en Mitchell, 1962; Sachs et al., 1962; Jansson, waarneming 1, 1962; Okun et al., waarneming 4 en 5, 1963).

Zowel in het begin van de therapie met chloroquine als later in het gevorderde stadium van de intoxicatie wordt een enkele maal het zien van lichtflitsen

(photopsieën) aangegeven (Rebello, 1961).

Het komt regelmatig voor dat asymptomatische patiënten objectief reeds zeer ernstige afwijkingen hebben. Dit verklaart de noodzaak dat voor een vroeg ontdekken van de retinopathie een geregeld oogonderzoek bij patiënten op langdurende therapie met chloroquinepreparaten een *conditio sine qua non* moet zijn.

Gezichtsscherpte

Wanneer de gezichtsscherpte ten gevolge van een retinaal lijden gestoord is, hebben we vrijwel reeds met het irreversibele, late stadium van de chloroquineretinopathie te maken. Daarom is de bepaling van de visus als onderdeel van het routine onderzoek niet voldoende om de vroege ontwikkeling van toxische retinaveranderingen uit te sluiten. In het vroege stadium is de visus meestal nog volkomen normaal. Zelfs wanneer de maculaire laesies in het oogspiegelbeeld zeer uitgesproken zijn kan nog lange tijd een relatief weinig gestoorde visus aanwezig zijn. Dit wijst er op, dat de foveale kegeltjesfunctie lang bewaard kan blijven. Door histopathologisch onderzoek is dit dan ook aangetoond (Bernstein en Ginsberg, 1964; Wetterholm en Winter, 1964).

Progressieve visusdaling echter wordt desondanks door vele auteurs genoemd (o.a. Hobbs, Sorsby en Freedman, 1959; Grupper; Brégeat en Juge, 1960; Joulia et al., 1960; Ormrod, 1962; Smith, in één geval zelfs na 6 maanden therapie: 2 maanden chloroquine gevolgd door 4 maanden hydroxychloroquine, 1962; Algvere et al., 1963; Bureau et al., 1963; Grupper et al., 1963; Tønjum, 1963; Kleberger, 1964).

In enkele gevallen wordt een verminderde gezichtsscherpte aangegeven bij overigens normale fundi (Sataline en Farmer, 1962; Reed en Campbell, 1962). Maar meestal is het zo, dat zichtbare maculalaesies aan het visusverlies vooraf gaan. Zelfs kan een nog goede centrale visus gevonden worden ten gevolge van de aanwezigheid van een kleine centrale gezichtsrest, terwijl het overige gezichtsveld geheel is uitgevallen.

Meermalen wordt vanuit een volle visus (gecontroleerd door de oogarts) een daling van de visus waargenomen zowel bij voortzetten van de therapie (Penner en Somers, 1962), als zelfs na staken van de therapie (Jansen, 1962; Okun et al., 1963). Een verklaring voor het laatste wordt gevonden in de langdurige opslag en moeilijke afvoer van de chloroquinepreparaten of van de stofwisselingsproducten in de betrokken pigmenthoudende weefsels (pigmentepitheel

van de retina; chorioidea). De visus kan stationnair blijven na staken van de therapie (verscheidene auteurs, o.a. Wilson, 1961), maar bij langer vervolgen van deze patiënten zien we nagenoeg altijd een progressie optreden leidende tot een visus waarbij de patiënt als sociaal blinde dient te worden aangemerkt.

Wij zelf hebben dan ook regelmatig gezien dat patiënten maatschappelijk blind worden tijdens de behandeling of na het staken van de therapie. Een geval van totale blindheid wordt beschreven door Fox (1962). Ook onze eerste patiënte (G.D.-D.) wordt hiermee bedreigd.

Fundusafwijkingen

De veranderingen in fundus zijn bilateraal en vertonen een grote mate van symmetrie. Het is mogelijk dat het ene oog reeds aangedaan is, voor zich op het andere oog overeenkomstige veranderingen vertonen. De veranderingen bestaan uit pigmentatieverschuivingen (pigmentaties en depigmentaties) in de maculaire en perifere retina, met in sommige gevallen mogelijk een stadium van passagère oedeem. In het late stadium kan een bleekheid van de papil met of zonder vernauwing van de retinale arteriën optreden. De vroeg optredende geringe pigmentveranderingen, zowel perifeer als maculair, vormen met enkele functionele stoornissen van de retina de eerste symptomen van de retinopathie. Het aspect van de fundusveranderingen is identiek in alle gevallen van retinopathie en is onafhankelijk van de diagnose van het grondlijden.

1) Maculaire veranderingen

Het eerste zichtbare teken van de toxische werking van synthetische anti-malariamiddelen is het overdekt worden van de foveolairreflex - indien aanwezig - door een stippelvormige pigmentatie, die niet alleen geprononceerder (korreliger) is dan normaal, maar ook zeer vaak wat intensiever van kleur (anthracietgrijs). Deze pigmentverandering is aanvankelijk diffuus, kan zich over het gehele maculagebied uitstrekken, maar valt vooral op in de fovea. Hierop volgt vaak een verdere vergroving van de pigmentatie direct om de foveola heen (Hobbs et al., 1961; Ormrod, 1962; patiënte N.Q.-de W.) met een geleidelijk aan verdwijnen van de foveolairreflex. De afwezigheid van de foveolairreflex is verscheidene auteurs opgevallen (o.a. Rebello, 1961; Smith, 1962; Tónjum, 1963; Henkind et al., 1964). Een vlekkege depigmentatie, die meestal direct parafoveaal gelegen is, kan zich hierbij aansluiten. Ook de maculaire reflex zal geleidelijk verdwijnen, maar deze kan aanvankelijk juist nog meer uitgesproken zijn

dan normaal en zelfs bij oppervlakkige beschouwing de indruk geven van het bestaan van een gering retinooedeem. Een passagère oedeem van de macula wordt wel beschreven, o.a. door Hobbs et al. (1959), Richards en Wilson (1961), Wilson (1961), Mayer (1962), Tønjum (1963), Grupper et al. (1963), Kleberger (1964). Soms wordt ook oedeem van de 'intermaculopapillaire' zone aangegeven (Brégeat et al., 1965). De pigmentatie en depigmentatie zet zich nu verder voort, zodat een gedepigmenteerde rond de fovea gelegen ring of ovaal ontstaat. De fovea zelf vertoont nu meestal een fijn gekorreld aspect, met aanvankelijk nog pigment"uitwassen" die uitsteken in de gedepigmenteerde ring en zo de naam van "doughnut"-macula recht aandoen. Deze pigmentuitwassen zullen in de loop van de tijd verdwijnen, zodat dan een vrijwel gedepigmenteerde ring om de fovea zichtbaar wordt. Perifeer van deze ring zien we een verdichting van een over het algemeen zeer fijne pigmentatie. Op den duur vinden we in de peri-foveale gedepigmenteerde zone vaak weer wat grovere pigmentaties terug (zie bijv. patiënte A.J.v.d.D., figuur 32). De fovea tekent zich donkerder, soms zelfs donkerrood af.

Voor dit typische beeld wordt sinds de publicatie van Smith (1962) de naam "doughnut"-macula of "bull's-eye"-macula gebruikt; op de fundusfoto zijn deze veranderingen duidelijk waar te nemen. Rebello (1961) spreekt van 'annulaire maculopathie'. Een "doughnut" of "bull's-eye" macula heeft een centrale gehyperpigmenteerde zone, omgeven door een relatief gedepigmenteerde ring of ovaal, op zijn beurt weer omgeven door een gehyperpigmenteerde ring of ovaal.

Er kan een atrofie (volledig verlies van pigment) optreden van de fovea (zie patiënt K.v.d.G., figuur 40), zodat we het beeld kunnen aanduiden als een atrofische "bull's-eye" macula. Centrale depigmentatie, omgeven door een rand van dichte pigmentatie is o.a. beschreven door Sternberg en Laden (1959), Rebello (1961), Okun et al. (1963) en Bernstein en Ginsberg (1964).

De pigmentaties en depigmentaties worden geleidelijk aan meer uitgesproken.

De maculaire degeneratie kan over langere tijd stationnair blijven na staken van de therapie (zie patiënte A.J.v.d.D.), maar in de meeste gevallen zien we geleidelijk aan veranderingen optreden. De pigmentaties worden minder regelmatig en meer vergrofd, en er verschijnen atrofische haardjes, die witgrijs van kleur zijn, zodat sommige auteurs nu gaan spreken van een peper-en-zout aspect van de maculae (o.a. Braun-Vallon et al., 1963; Brégeat et al., 1965).

De progressie kan zo ver voort schrijden dat na verloop van tijd (hoewel dat waarschijnlijk zelden gebeurt) de typische iatrogene bilaterale maculadege-

neratie zijn karakter verliest en niet meer als zodanig valt te herkennen (patiënt C.N.R.).

Hobbs beschrijft ooknog cysteuze en disciforme veranderingen van de maculastreek, die echter door andere auteurs in de door hen beschreven gevallen niet worden vermeld.

De perimaculaire gebieden vertonen meestal geen of weinig veranderingen. Perifeer echter nemen de afwijkingen weer aan belangrijkheid toe.

2) Perifere veranderingen.

De meeste auteurs menen dat de perifere veranderingen zeer laat optreden en vooraf gegaan worden door de maculaire laesies. Dit is echter beslist niet het geval. Wel is het zo, dat de perifere veranderingen in het late stadium meer uitgesproken zijn, maar zeer vaak zijn al vroeg subtiele pigmentveranderingen in de periferie aanwezig, die samen kunnen gaan met de eerste maculaire veranderingen, maar in de meeste gevallen al optreden zonder dat er nog van maculaveranderingen sprake is. Deze pigmentveranderingen zijn aanvankelijk subtiel, maar voor de oplettende onderzoeker duidelijk aanwezig. Zij kunnen waargenomen worden door zorgvuldig te spiegelen bij verwijde pupil.

Bij het voortzetten van de behandeling treedt een pigmentatie op die korreliger van aspect en ook intensiever van kleur is dan de normale tekening. De anthracietgrijze korreling treedt diffuus of lokaal in velden op, en is vooral duidelijk in de equatorstreek en juist perifeer hiervan. Zonder dat noodzakelijkerwijze maculaire veranderingen aanwezig zijn, treedt er een vergroving op in dit perifere pigmentatiepatroon met ontstaan van gedepigmenteerde 'haardjes'. De pigmentaties kunnen sterk vergroven, waarbij een guirlandevormige rangschikking van het pigment ontstaat. Regelmatig troffen we bij patiënten behandeld met chloroquine of hydroxychloroquine grove pigmentaties aan in de periferie, terwijl van de maculae nog niets kwaads te zeggen viel.

Deze diffuse korrelige of vergrofte perifere pigmentaties komen veel frequenter voor bij patiënten onder langdurige chloroquinetherapie dan in een controlegroep van patiënten met of zonder reumatoïde arthritis, die niet behandeld werden met deze preparaten.

Abnorme perifere pigmentatie (zie tabellen A t/m F):

A controlegroep zonder reumatoïde arthritis	5 van de 40 = 12,5 %
B controlegroep met reumatoïde arthritis, niet behandeld met chloroquinepreparaten	5 van de 32 = 15,6 %

C patiëntengroep met 2-3 jaar therapie met Resochin 250 mg per dag	21 van de 82 = 25,6 %
D patiëntengroep, therapie 4-5 jaar (gemiddeld 53,5 maanden) Nivaquine 2-3 maal 100 mg of Resochin 1-2 maal 250 mg per dag	27 van de 33 = 81,8 %
E patiëntengroep, therapie chloroquine, gevolgd door hydroxychloroquine, gedurende gemiddeld 44,8 maanden	19 van de 28 = 68 %
F patiëntengroep, therapie hydroxychloroquine (Plaquenil) gedurende gemiddeld 15,4 maanden	10 van de 17 = 58,8 %

Er bestaat een duidelijke toename in frequentie bij vergelijk van de controlegroepen A en B en de patiëntengroep onder behandeling met chloroquine gedurende 2-3 jaar (groep C). Daarna treedt echter een zeer sterke stijging op van de frequentie van perifere pigmentveranderingen bij toenemende behandelingsduur (groep D en E). Bovendien valt de hoge frequentie op in groep F (Plaquenil 3 maal 200 mg per dag), ondanks een therapie van gemiddeld slechts 15,4 maanden. Wij mogen hieruit concluderen dat perifere fundusveranderingen bij gebruik van Plaquenil vroeger en frequenter voorkomen dan bij gebruik van chloroquine.

Ons patiëntenmateriaal leert ons dat de eerst zichtbare pigmentatiestoornissen veel vaker in de periferie dan in de macula voorkomen. Daarom is het letten op deze - in het begin nog subtiele - pigmentatieveranderingen zeer belangrijk voor het stellen van een vroege diagnose van deze iatrogene retinopathie.

In het late stadium kunnen de perifere veranderingen de indruk van een peper-en-zout fundus geven: fijne of grove pigmentaties, doorengemengd met gedepigmenteerde haardjes. De pigmentveranderingen zijn echter nooit te vergelijken met die, zoals bij de dystrophia retinae pigmentosa (retinitis pigmentosa) gezien worden, hoewel sommige auteurs wel dit suggereren (Hobbs et al., 1959; Price, 1961).

Perifere pigmentaties worden door enkele auteurs aangegeven: Ellsworth en Zeller, 1961; Okun et al., waarneming 4 en 8, 1963; Braun-Vallon et al., 1963; Kleberger, 1964 (deze spreekt over de 'kenmerkende pigmentkorreling in de periferie'); Brégeat et al., 1965. De pigmentatie is niet aan de vaten gebonden, hoewel bij onze patiënte G.D.-D. (echter pas in een zeer laat stadium) ook ophopingen van pigment langs de vaten zichtbaar werden.

Nylander (1963) is eigenlijk de eerste, die er op wijst dat in fundo reeds

vroeg aanwijzingen gevonden kunnen worden typisch voor het bestaan van vroege retina-afwijkingen ten gevolge van het gebruik van chloroquinepreparaten. Hij vindt fundusveranderingen in 7% na $\frac{1}{2}$ -1 jaar, 16% na 1-2 jaar, 22% na 2-3 jaar en 27% na 3-8 jaar therapie, dus een duidelijke percentuele toename met de duur van de medicatie.

Nozik et al. (1964) zien perifere retinale degeneratie in 11 van 50 gevallen bij een therapieduur van gemiddeld $2\frac{1}{2}$ jaar chloroquine. Hij stelt dat het fundusbeeld wel belangrijk is, maar toch van secundair belang bij de diagnose. Ook door mijzelf werd op de Vergadering van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap in april 1964 te Rotterdam op het belang van de perifere pigmentveranderingen bij de diagnose gewezen.

De pigmentatieveranderingen, zowel maculair als perifeer, zijn het gemakkelijkst waar te nemen in het indirecte beeld. In het directe beeld vallen ze het beste op door met de lichtbundel van de oogspiegel juist even naast de zone van onderzoek te schijnen of deze in roodvrij licht waar te nemen. We zien in het eerste geval dan duidelijk de abnormale korreling tegen de lichtrode achtergrond van de fundus. Met de drie-spiegel-contactlens blijkt dat het retinapigment oppervlakkiger ligt dan normaal; naar alle waarschijnlijkheid hebben we te maken met een migratie van het pigment vanuit het pigmentepitheel. Het in de literatuur vermelde histologische onderzoek steunt deze zienswijze.

De genoemde anthracietkleurige, fijnstippelige pigmentatie vinden we in sommige gevallen ook in de intervasculaire ruimten van de chorioidea. Daardoor ontstaat een groter contrast tussen pigmentatie en bloedvaten van de chorioidea en dit resulteert in een lokaal meer uitgesproken chorioidaaltekening. Deze kan daarom onder omstandigheden eveneens een aanwijzing vormen voor het bestaan van een toxische werking van chloroquine of hydroxychloroquine. Verder spreekt Kleberger (1964) over duidelijke tekenen van chorioretinale atrofie; Sachs et al. (1962) over chorioretinopathie en Wilson (1961) over een duidelijker waarnemen van de chorioidaalvaten.

We kunnen spreken van het optreden van een (chorio)retinale pigmentdegeneratie, ofwel een secundaire tapetoretinale (-chorioretinale) degeneratie, secundair aan de toxische werking van chloroquine of hydroxychloroquine. Door deze toxische werking ontstaan metabole stoornissen, die pigmentmigratie veroorzaken en een slechtere voeding van de retina geven, waardoor een vernauwing (spasme) van de vaten (gevolgd door bleekheid van de papil) en een verlies van celbestanddelen optreden.

3) Vernauwing van de arteriën en arteriolen van de retina.

In de meerderheid van de in de literatuur beschreven gevallen worden alle gradaties van vernauwing (tot draaddun) van de netvliesarteriën beschreven. Deze vernauwing is echter geen *conditio sine qua non*. We moeten rekening houden met het feit dat de casuïstiek tot 1964 meestal de gevallen in het late stadium geeft. Hoewel Hobbs et al. (1959) en Voipio (1963) de vernauwing van de retinale arteriële vaten als een vroeg kenmerk van de retinopathie zien, is dit zeker niet het geval. Integendeel, het is een kenmerk van het stadium van de gevorderde retinopathie.

Door Hollwich en Langhof (1963) wordt een vernauwing tot 30% waargenomen na 5-13 maanden therapie, maar hun publicatie is weinig overtuigend. Sommige auteurs vermelden de typische afwijkingen bij aanwezigheid van normale arteriën (Grupper, Brégeat en Juge, 1960; Jansen, 1962; Reed en Campbell, 1962; Penner en Somers, 1962; Smith, 1962; Algere et al., 1963; Brégeat et al., 1965; François en de Becker, 1965).

Sclerose van het chorioidale vasculaire net wordt aangegeven door Bureau et al. (1963).

De vernauwing van de arteriële vaten is veeleer het gevolg van dan de oorzaak van de retinopathie (Okun et al., 1963). Overigens moeten we wel bedenken, dat een zekere mate van vernauwing of nauwer lijken aanwezig kan zijn t.g.v. begeleidende aandoeningen (arteriosclerose, hypertensie). We hebben echter meermalen gezien dat de vernauwing van de arteriële vaten op den duur weer wat terug kan gaan, terwijl bij patiënte A. J. v. d. D. de vaten op den duur zelfs weer een normaal kaliber aangenomen hebben. De sterke progressie van de perifere pigmentatiestoornissen is waarschijnlijk aan de vernauwing van de arteriële vaten toe te schrijven.

4) Papilbleekheid.

Dit teken is eveneens een - secundair - kenmerk van de retinopathie in het laatste stadium. Indien een bleekheid van de papil optreedt, wordt deze aanvankelijk beschreven als een lichte wasachtige bleekheid (Kleberger, 1964), terwijl later de papillen duidelijk te bleek worden. De bleekheid kan partiëel (temporaal) (o.a. Grupper et al., 1960; Algere et al., 1963), doch ook totaal zijn (Fuld, 1959; Hobbs et al., 1959; Sachs et al., 1963; Okun et al., 1963; Wetterholm en Winter, 1964). Het is wel zeker, dat de bleekheid van de papil volgt op de vernauwing van de arteriële vaten.

Gezichtsvelden

De stoornissen in het gezichtsveld, die vrijwel steeds bilateraal aanwezig zijn, kunnen zich uiten in de vorm van:

a) een centraal scotoom, hetzij relatief, hetzij absoluut. Een dergelijke centrale gezichtsveldbeperking zien we in een minderheid van de gevallen in het late stadium optreden. Het gaat samen met een ernstige daling van de gezichtscherpte. Het perifere gezichtsveld blijft in deze gevallen meest (lang) intact. Min of meer uitgebreide centrale scotomen worden aangegeven door o.a. Grupper et al. (1960); Joulia et al. (1960); Smith, waarneming 1, 1962; Okun et al., waarneming 8, 1963; Brégeat et al., waarneming 1 met op OD absoluut en op OS relatief scotoom, 1965; onze patiënte T. V. -de B.

De centrale gezichtsveldafwijkingen gaan nagenoeg altijd samen met zichtbare macula-afwijkingen. Reed en Campbell (1962) geven echter een bilateraal centraal scotoom aan zonder de aanwezigheid van maculaveranderingen. Lewis (1964) is bij een patiënt niet in staat om een centraal scotoom aan te tonen, waarvan hij dacht dat het aanwezig moest zijn. Door Penner en Somers (1962) wordt een centraal scotoom aangegeven met rood testobject, terwijl het gezichtsveld, zoals dit als routine bepaald wordt, een pericentraal scotoom laat zien.

b) een pericentraal scotoom. Dit is een stoornis in het centrale gezichtsveld, met intact laten echter van een centrale rest van enkele graden doorsnede. In deze gevallen blijft de gezichtsscherpte lange tijd goed. De gezichtsveldstoornis begint met een paracentraal scotoom, dat in tegenstelling tot wat in de literatuur vermeld wordt is op te vatten als een teken dat de retinopathie zich reeds in een verder gevorderd stadium bevindt. Brégeat et al. (1965) vindt bij een meisje van 21 jaar met rheumatoïde arthritis na 1 jaar Nivaquine 3 maal 100 mg per dag, nasaal boven de macula een boogvormig defect op het rechter oog, en een paracentraal scotoom temporaal boven op het linker oog. Bilaterale paracentrale scotomen worden genoemd door Penner en Somers (1962), Mayer (1962) en Jansson (1962). In dit stadium blijken bij sommige patiënten maculair nog geen duidelijke fundusveranderingen opgetreden te zijn (Reed en Campbell, 1962; Sataline en Farmer, reeds na enkele maanden therapie opgetreden, 1962; bij verscheidene patiënten uit het eigen materiaal). Het paracentrale scotoom gaat via een incompleet ringscotoom (dat correspondeert met de perimaculaire laesie, die dan een C-vorm heeft) (Penner en Somers, 1962;

Scruggs, 1964; onze patiënte T.V. -de B.) over in een annulair pericentraal scotoom. Maculair vindt dan een sluiten van de C plaats; ook na staken van de therapie kan dit optreden (Penner en Somers, 1962; patiënte T.V.-de B.).

Een pericentraal scotoom, relatief of absoluut, wordt frequent aangegeven: Hobbs et al., 1959; Walter, 1961; Ormrod, 1962; Penner en Somers, 1962; Smith, 1962; Spillane, 1962; Algvere et al., 1963; Bureau et al., 1963, Okun et al., 1963; Tønjum, 1963; Lamers, 1964; Nozik et al., 1964; Wetterholm en Winter, 1964; e.a.

De centrale gezichtsveldrest breidt zich meestal tot 1-5° om het fixatiepunt uit. Het pericentrale scotoom kan geïsoleerd voorkomen of vergezeld gaan van een beperking van het perifere gezichtsveld. Het zal zich in de loop der tijd uitbreiden naar de periferie, nogal eens naar temporaal boven (Ormrod, 1962; Mayer, 1962; Bernstein, 1963; Okun et al., 1963). Het scotoom kan zich ook vergroten naar nasaal boven of naar nasaal en temporaal boven (Richards en Wilson, 1961). Op den duur kan het gezichtsvelddefect ook doorbreken naar de periferie. Dit komt in het bijzonder voor in het bovenste temporale kwadrant, maar is ook beschreven voor het bovenste nasale kwadrant (Kleberger, 1964).

Wanneer dit gebeurt, zal tevens de centrale gezichtsveldrest verloren gaan. De visus daalt dan tot vingers tellen. Uiteindelijk zullen slechts enkele perifere eilanden overblijven. Nagenoeg het gehele gezichtsveld kan zo verloren gaan (o.a. Lamers, 1964; onze patiënte G.D.-D.).

c) een perifere gezichtsveldbeperking. Deze kan als zodanig geïsoleerd voorkomen. Zij wordt soms bij voorkeur temporaal gevonden (Lewis, 1964). Door Sataline en Farmer (1962) wordt het optreden ervan aangegeven zonder dat er zichtbare veranderingen in fundus bestaan. De beperking kan naar centraal voortschrijden tot 5-10° van het fixatiepunt (Rebello, 1961; Wilson, 1961; Braun-Vallon et al., 1963; Grupper et al., 1963; Lewis, 1964; Brégeat et al., 1965) en bij voldoende uitbreiding tot een kokergezichtsveld aanleiding geven.

Buiten een perifere beperking van het gezichtsveld wordt nog genoemd de aanwezigheid van relatieve scotomen perifeer (Tønjum, 1963).

Normale gezichtsvelden bij ernstige schade van de maculae (bull's-eye) worden genoemd door Henkind, Carr en Siegel (1964).

In het vroege stadium blijken de gezichtsvelden steeds normaal. Het maken van een Bjerrum gezichtsveld heeft echter zin, om de vroege veranderingen (paracentraal scotoom) in het centrale gezichtsveld als symptomen van het

late stadium te kunnen ontdekken. Zoals reeds opgemerkt lenen de Amslerkaarten zich ook uitstekend voor dit doel.

Donkeradaptatie

Het donkeradaptatievermogen is merkwaardig weinig aangedaan - zelfs in het late stadium. Dit is dan ook de rede dat nachtblindheid als klacht zelden gehoord wordt. De oorzaak hiervan ligt volgens Bernstein (1963) aan de aard van de beschadiging van de retina, die eerder gedissemineerd, in velden, dan diffuus over de gehele retina verspreid gevonden wordt.

Richards en Wilson (1961) vinden een donkeradaptatiecurve waarin het scotopisch eindniveau $1\frac{1}{2}$ log E boven normaal gelegen is. Arden en Fojas (1962) vinden over het algemeen een weinig gestoorde donkeradaptatie. Echter in één geval vermelden zij een verhoogde scotopische einddrempel van bijna 1 log E na 1 jaar continu gebruik van chloroquine. Jansen (1962) nam een gestoorde donkeradaptatiecurve waar bij een ernstige retinopathie. Okun et al. (1963) zeggen dat in hun "vroeg" gevallen de donkeradaptatie zeer licht of in het geheel niet is aangedaan en dat in hun late gevallen een matige stoornis van de donkeradaptatie bestaat. Dit in tegenstelling tot 'retinitis' pigmentosa, alsook congenitale nachtblindheid. Grupper et al. (1963) vinden een sterk verhoogd scotopisch eindniveau en menen dat het onderzoek van de lichtzin in de vorm van registratie van de donkeradaptatiecurve van belang is, daar het staafjesmechanisme het eerst gelaedeerd is. Crews (1964) zegt daarentegen dat de donkeradaptatie slechts aangedaan wordt in een laat stadium van de aandoening en daarom van weinig waarde is voor het stellen van een vroege diagnose. Henkind, Carr en Siegel (1964) zien bij 1 van 14 patiënten met over het algemeen vroege retinopathie een lichte verhoging van de fotopische en scotopische drempels. Kleberger (1964) noemt een volledig verlies van donkeradaptatie bij een kind van 13 jaar. Ziv (1964) vindt daarentegen een nagenoeg normale adaptatiecurve bij afwezigheid van het ERG, zonder dat hij een verklaring geeft van dit ongewone feit. Brégeat et al. (1965) vinden adaptatiestoornissen bij verschillende van hun patiënten, o.a. een donkeradaptatiecurve waarvan het eindniveau $\pm 1\frac{1}{2}$ log E boven normaal ligt; bij een jongeman van 17 jaar met periarteriitis nodosa na 4 maanden gebruik van Plaquenil (1 g per dag) een verhoogd eindniveau van de donkeradaptatiecurve met een daling van de amplitudo van de scotopische b-golf tesamen met fotopische stoornissen in het ERG; en bij een meisje van 21 jaar lijdende aan rheumatoïde arthritis, een verhoogd scotopisch eindniveau op

een therapie met Nivaquine 3 maal 100 mg per dag gedurende 1 jaar.

Ons patiëntenmateriaal laat zien dat de donkeradaptatiecurve over het algemeen in het late stadium licht tot matig verhoogd is, maar zelfs dan - hoewel uitzondering - normaal kan zijn. In het vroege stadium vinden wij bij 8 van 69 patiënten, waarbij een donkeradaptatiecurve gemaakt werd, een verhoging van het eindniveau van $\frac{1}{2}-1 \log E$. Een verband tussen duur der therapie en adaptatiestoornis blijkt niet aan te tonen. Bij 3 van deze 8 patiënten zijn geen andere functionele retinastörungen of fundusafwijkingen te vinden.

Hoewel de registratie van de donkeradaptatiecurve in het algemeen als vroegdiagnosticum geen beslissende gegevens oplevert daar het eindniveau meest maar weinig verhoogd blijkt, kan het onderzoek naar de donkeradaptatie onder bepaalde omstandigheden van waarde zijn.

Kleurzin

Okun et al. (1963) zijn de eersten die een onderzoek naar de kleurzin instellen. Zij menen dat de pseudo-isochromatische platen het meest geschikt zijn om een retinopathie in het beginstadium te ontdekken. Zij beschouwen deze dan ook als een waardevolle screeningtest. Hierin hebben zij mijns inziens zeker géén gelijk. Zij vermelden zelf echter dat bij 2 patiënten met gezichtsvelddefecten - in wat zij het vroege retinopathiestadium noemen - foute uitkomsten verkregen werden bij het onderzoek met de H.R.R. pseudo-isochromatische kleurzinplaten, terwijl de antwoorden op de Panel D-15 kleurschijven van Farnsworth goed bleken! Zij interpreteren deze foute uitkomsten - nu mijns inziens terecht - als stoornissen in de vormperceptie ten gevolge van het aanwezige pericentrale of centrale scotoom (dus late stadium), en niet als een werkelijk centraal kleurzindexect, dat later optreedt. Algere et al. (1963) steunen echter deze opvatting niet en vinden testen van de kleurzin met behulp van pseudo-isochromatische platen een waardevolle methode. Brégeat et al. (1965) bevelen eveneens een studie van de kleurzin - naast die van donkeradaptatie en ERG - aan om de eerste symptomen van de retinopathie te kunnen ontdekken.

Foute antwoorden, zowel op de H.R.R.-test als op de Panel D-15, vinden we in ons eigen materiaal in nagenoeg alle voortgeschreden gevallen, maar obli-gaat zijn fouten zeker niet (zie bijv. patiënte A. J. v. d. D.). Ook Brégeat et al. (1965) vermelden bij een ernstige retinopathie bij een meisje van 12 jaar met visus OD 1/10, OS 3/10 een normaal kleuren zien. Henkind, Carr en Siegel (1964) vinden bij 14 patiënten met over het algemeen vroege retinopathie een normaal

kleurenzien. De tegenstelling tussen de bevindingen van Henkind, Carr en Siegel, en Okun et al. berust vermoedelijk op het verschil in stadium waarin de retinopathieën verkeren.

Crews (1964) meent dat de kleurzin slechts aangedaan is in een laat stadium en dat het onderzoek van het kleurenzien daarom van weinig waarde is voor het stellen van een vroege diagnose. Weinstock et al. (1964) daarentegen bevelen een geregeld onderzoek om de 3 maanden aan met pseudo-isochromatische platen tijdens de behandeling. Nozik et al. (1964) noemen de H.R.R.-test een eenvoudige screeningstest voor een vroege ontdekking van een chloroquineretinopathie. Evenals Okun et al. (1963) vinden Nozik et al. als regel een sterk gestoorde H.R.R.-test bij een normale Panel D-15 van Farnsworth. Door Brégeat et al. (1965) wordt aangegeven dat het kleurzindexect begint met een aandoening van de blauw-component (een tritandefect). Dit zelfde wordt door Grupper et al. (1963) en door Bureau et al. (1964) naar voren gebracht. Dit zou sterk wijzen op een verworven aandoening van de kleurzin - congenitale afwijkingen in de blauw-geel as zijn namelijk buitengewoon uitzonderlijk - waarvan de zetel gelegen is in de retina, in tegenstelling tot de verworven dyschromatopsie in de rood-groen as, welke afwijking zou wijzen op een kleurzinsaandoening gezeteld in de geleidingsbanen (N. opticus). François en de Becker (1965) namen in enkele gevallen van chloroquineretinopathie echter wél een verworven dyschromatopsie in de rood-groen as waar.

Uit het bovenstaande overzicht komt wel duidelijk naar voren, dat een onderzoek naar het kleuronderscheidingsvermogen niet veel bij kan dragen tot de vroege diagnose van de retinopathie. Ons inziens heeft het testen van de kleurzin als vroeg diagnosticum zelfs geen enkele betekenis. Slechts bij één van onze patiënten op chloroquinetherapie zonder retinopathie vonden wij een - aangeboren - kleurzinstoornis in de zin van een rood-groen blindheid, waarvoor hij vroeger reeds bij keuring voor de militaire dienst was afgekeurd. Bij onze 'vroege' gevallen blijkt over het algemeen het kleurenzien volkomen normaal. In de ver voortgeschreden gevallen van chloroquineretinopathie is de kleurzin meestal sterk diffuus gestoord (zie onder meer patiënte G.D. -D.).

Electroretinografie

Een voortreffelijk onderzoek aangaande de waarde van de electroretinografie voor de beoordeling van de chloroquineretinopathie leveren Schmidt en Müller-Limmroth (1961, 1962). Zij onderzoeken 59 patiënten die gedurende

verschillende perioden chloroquine gebruiken. Reeds na 1 jaar therapie vinden zij veranderingen in het ERG bij afwezigheid van klinische tekenen van retinopathie. Zij zien onder andere in de loop van de therapie de negatieve a-golf dieper worden. De meestopvallende bevinding is echter een daling van de positieve component van het ERG, waarbij de scotopische b-golf sterker wordt aangedaan dan de fotopische x-golf. Zij leggen een verband tussen de lengte van de chloroquinebehandeling en de genoemde bevindingen. Na staken van de therapie zien zij een herstel van het ERG optreden, maar het duurt minstens nog een jaar voordat het ERG genormaliseerd is. Zij schrijven de bevindingen toe aan een mogelijke remming van het adenosinetrifosfatase.

Okun et al. (1963) vermelden in 8 gevallen van overwegende "vroege" retinopathie ERG-waarden welke binnen normale grenzen liggen (slechts een lichte daling in de b-golf wordt aangegeven). Zij menen dat de fotopische componenten bij de ernstige retinopathie meer zijn aangedaan dan de scotopische componenten. Bovendien vinden zij in hun gevallen van ernstige retinopathie, waarvan alle duidelijk gestoorde ERG's hebben, bij sommige patiënten tevens perifere retinale degeneratie. Hun conclusie: eerder een kegeltjes dan een staafjes verlies, dit in tegenstelling tot de bevindingen bij de primaire tapetoretinale degeneratie, de 'retinitis' pigmentosa, wordt echter door vrijwel geen enkele auteur ondersteund.

Elenius en Mäntyjärvi (1963) onderzoeken 5 patiënten zonder oogklachten en fundusveranderingen, die reeds 'lang' chloroquine gebruiken. Bij alle patiënten vertoont het ERG waarden die binnen normale grenzen gelegen zijn. Zij geven de mening van Jansson (1962) weer, wanneer zij zeggen dat, waar het ERG goeddeels gegenereerd wordt in de structuren van het 1ste en 2de retinale neuron, de schade hieraan toegebracht daarom beschouwd moet worden als de voornaamste reden van de ERG veranderingen die optreden na langdurige chloroquinetherapie.

De meeste publicaties delen gevallen van ernstige retinopathie mee, waarbij in meerderheid een ernstig gestoord of afwezig ERG bestaat (Jouliat et al., 1960; Hobbs, Eadie en Somerville, 1961; Richards en Wilson, 1961; Wilson 1961; Jansson, waarneming 1, 1962; Braun-Vallon et al., 1963; Bureau et al., 1963; Grupper et al., 1963; Ziv, 1964; Brégeat et al., waarneming 2, 4 en 5, 1965; François en de Becker, 1965. In andere gevallen wordt een subnormale b-golf aangegeven: Jansson, waarneming 2, 1962; Jansen, 1962; Algvere et al., 1963. Brégeat et al. zien bij een 17-jarige jongeman met periarteriitis nodosa op 1 g Plaquenil per dag na 4 maanden een daling van de amplitudo van de

b-golf, naast fotopische stoornissen; staken van de therapie geeft verbetering van het ERG. In een ander geval zien zij een daling van de b-golf op het linker oog optreden na 1 jaar Plaquenil in een dosering van 2 maal 200 mg per dag (146 g in 1 jaar) en 4 maanden Quinercyl 2 maal 100 mg per dag (24 g in 4 maanden), waarop zij de therapie staken.

Braun-Vallon et al. (1963) zien vooral fotopische stoornissen optreden vóórdat er maculaire afwijkingen te zien zijn. In tegenstelling tot het hierboven genoemde, vermelden sommige auteurs ook bij een duidelijke retinopathie toch een normaal ERG (o. a. Jansen, 1962; François en de Becker, 1965).

In het eigen onderzoek laten de beide controlegroepen (A en B) nagenoeg een zelfde beeld zien; in 10% resp. 7,1% vinden we naar Rotterdamse maatstaven gemeten, een subnormaal ERG (scotopisch). Dit betekent een niet significant verschil. Hieruit kunnen we concluderen dat het ziekteproces van de rheumatoïde arthritis als zodanig geen invloed heeft op het ERG. Ook een behandeling van 2-3 jaar (groep C) met Resochin 250 mg per dag toont met betrekking tot de controlegroepen geen invloed op het ERG (8,6%), hoewel we in deze groep nogal wat b-potentialen aantreffen die volgens de Rotterdamse criteria net nog normaal zijn. Anders is het gesteld met de overige groepen. Groep D: 4-5 jaar chloroquine 250-300 mg per dag: 36,4% subnormale ERG-waarden. Groep E: gemiddeld 45 maanden, aanvankelijk chloroquine 250 mg, gevolgd door hydroxychloroquine 400 mg per dag: 32,1% subnormale ERG's. Het is wel duidelijk dat een behandeling langer dan 2 jaar, gepaard gaat met een duidelijke toename van het percentage stoornissen in het ERG. De conclusie die hieraan direct verbonden moet worden is, dat bij elke patiënt die langer dan 2 jaar op continue chloroquinetherapie staat, een ERG moet worden opgenomen en dat dit regelmatig, d. w. z. om de 6 maanden moet worden herhaald.

Groep F: Plaquenil 3-4 maal 200 mg gedurende gemiddeld 15 maanden: in 5 van de 17 (29,4%) gevallen een gestoord scotopisch ERG. Duidelijk is het dat een dosering die hoger ligt dan 400 mg per dag aanzienlijk eerder en frequenter retinale functiestoornissen te zien geeft dan gevonden worden na een overeenkomstige behandelingsduur met chloroquine. Dit zelfde vinden we ook terug bij de bespreking van het EOG en de perifere fundusveranderingen. Een Plaquenil dosering, die de 400 mg per dag overschrijdt, moet vermeden worden!

De waarde van een herhaald ERG onderzoek wordt onder meer onderstreept door het volgende geval:

Patiënte M. de H.-v. S. (9965/64), geboren mei 1907, lijdt aan rheumatoïde

arthritis. Zij gebruikt Plaquenil 3 maal daags 200 mg. Visus is op beide ogen 10/10. De fundi vertonen een overdekte foveolairreflex; licht vergrofd tot motige pigmentaties perifeer. Op fundusbeeld wordt de diagnose gesteld van een vroeg stadium van retinopathie. Functionele retina-afwijkingen zijn niet aantoonbaar. Therapie wordt daarom voortgezet, totdat het ERG subnormaal blijkt te zijn geworden. Ook de EOG bevindingen blijken steeds normaal.

ERG: april 1964	december 1964	maart 1965			
scot. b-golf: 200 μ V	210 μ V	185 μ V	175 μ V	165 μ V	170 μ V

Het fotopisch mechanisme blijft intussen normale waarden opleveren.

In de loop van de medicatie met chloroquinepreparaten treedt een daling van de scotopische b-golf op, die na een continue therapie van meer dan 2 jaar steeds lager blijkt te worden.

Dat de eerste beschadiging het scotopisch mechanisme betreft is niet verwonderlijk. Immers, het scotopisch retinale mechanisme stelt hogere eisen aan de retinale stofwisseling dan het fotopisch mechanisme. Hierdoor is dit eerste systeem dan ook gevoeliger voor noxen (in de ruimste zin van het woord) en zal het ook als eerste een afwijkend gedrag opleveren. Het minder kwetsbare fotopische retinale systeem wordt dan ook meestal pas in een verder gevorderd stadium beschadigd. In de ernstigste gevallen kan zelfs het hele ERG verdwijnen.

Het registreren van een subnormaal scotopisch ERG is een zekere indicatie om de therapie te staken, ook al moeten wij bedenken dat in een zeker percentage (zie controlegroepen) deze verlaagde responsie niet het gevolg hoeft te zijn van de ingestelde therapie met chloroquinepreparaten. Staken van de therapie leidt in lichte gevallen vaak tot een gedeeltelijk herstel, of zelfs tot een normalisatie van het ERG. In de ernstig gestoorde gevallen zien we over het algemeen slechts weinig neiging tot herstel optreden. Indien al enig herstel optreedt, dan is dit van het scotopisch mechanisme en meestal niet van het eventueel gestoorde fotopisch mechanisme. Bij verder voortschrijden van de retinopathie wordt de elektrische reactie op lichtprikkelers steeds zwakker zodat ten slotte het ERG volledig kan verdwijnen. Overigens bestaat in het vroege stadium geen duidelijke betrekking tussen de mate van retinopathie en de beschreven functionele stoornissen.

Wij hebben in de loop van het onderzoek de mogelijkheid onderzocht of met behulp van het ERG objectief kon worden vastgesteld of een therapie met vasodilatatoire middelen enige verbetering zou kunnen geven van de retinopathie. Hiertoe werd intraveneus Ronicol gegeven terwijl continu de elektrische activi-

teit van de retina werd geregistreerd. Het blijkt dat slechts bij één patiënt (K. v. d. G.; figuur 37) een toeneming van het overall-activiteitsniveau kon worden bereikt. Hiermee in overeenstemming is dat wij bij onze patiënten op therapie met Ronicol of nicotinezuur geen verbetering zagen, over het algemeen zelfs een verdere progressie van het proces. Hiernaast hebben wij een poging gedaan aan te tonen of mogelijk een verhoging van de bloedsuiker tot verbetering van de retinale functie zou kunnen leiden. In normale proefpersonen zien wij geen wijziging in de retinale activiteit optreden na een glucosebelasting. Maar wel hebben wij kunnen aantonen (van Poppel en Butler, 1964), dat bij diabetici met of zonder retinopathie, de retinale activiteit op toediening van glucose stijgt. De activiteitstoename beoordeeld op de amplitudovergroting van het flikkerERG blijkt des te frequenter naarmate de diabetische veranderingen meer uitgesproken zijn. Hieruit is geconcludeerd dat althans in deze gevallen, de mogelijkheid van een betere voeding ten gevolge van de toediening van glucose openstaat. Met betrekking tot patiënten met chloroquineretinopathie blijkt dit nu echter niet het geval, behoudens ook weer patiënt K. v. d. G. bij wie een aanmerkelijke activiteitstoename onder invloed van 500 ml intraveneus gegeven glucose 30% gevonden werd (zie: figuur 35 en 36).

Een therapie gebaseerd op een verhoging van de bloedsuikerwaarden is op grond van de overigens negatieve resultaten bij onze chloroquineretinopathiepatiënten niet tot uitvoering gebracht.

Electro-oculografie

Arden, Friedmann en Klob vermelden in 1962 het geval van een patiënt met discoidale lupus erythematoses, die gedurende enkele jaren chloroquine heeft gebruikt. Bij deze patiënt ligt de EOG-curve aanvankelijk binnen normale grenzen, maar wordt subnormaal in het verloop van de therapie. Na staken van de therapie zien zij na verloop van 5 weken een herstel intreden, zodat na ongeveer een jaar weer een normaal EOG afgeleid wordt. De verdere gezichtsfuncties en de oogfundi zijn normaal. Deze waarneming zou er op wijzen dat de chloroquine al vroeg een intoxicatie van de retina en chorioidea veroorzaakt, die eerder in het EOG dan in het ERG tot uitdrukking gebracht wordt. Arden meent dan ook dat het EOG de gevoeligste methode is om de eerste verschijnselen van een chloroquineretinopathie te ontdekken, voordat er van definitieve schade sprake is. Bij de overige patiënten van zijn groep neemt Arden bij allen een lichte maar significante stoornis in het EOG waar (Arden, 1962). In het

EOG is de verhouding: maximum potentiaal variatie tijdens lichtadaptatie tot minimum potentiaal variatie tijdens donkeradaptatie belangrijker dan de absolute waarden van de potentiaalveranderingen.

Elenius en Mäntyjärvi (1963) vinden bij hun 5 patiënten op langdurige chloroquinetherapie (die overigens geen ERG afwijkingen vertonen) 1 patiënt met een subnormaal EOG. Echter, zij gebruiken een dermate laag retinaal verlichtingsniveau (1000 trolands), dat de gemiddelde waarde ('LP/DT ratio') van hun controlegroep 165% is (spreiding 150%-200%), zodat een juiste waardering van de gevonden waarden niet mogelijk is.

Gouras en Gunkel (1963) vinden in 3 ernstige gevallen van chloroquine-retinopathie een duidelijk abnormaal EOG, terwijl zij in 5 lichte gevallen een EOG binnen normale grenzen zien. Zij komen tot de conclusie dat het EOG geen waardevolle electrodiagnostische test is voor vroege gevallen. Zij baseren hun oordeel echter op een éénmalige afleiding van het EOG en deze bovendien nog in alle gevallen minstens 1 jaar na het laatste gebruik van chloroquine! In deze omstandigheden vinden zij wel een paralleliteit tussen EOG en ERG bevindingen.

Henkind, Carr en Siegel (1964) zien in een groep van 23 patiënten zonder retinopathie na een therapie met chloroquine gedurende tenminste $2\frac{1}{2}$ jaar, bij 1 patiënt een subnormaal ERG bij een normaal EOG; bij 3 andere patiënten een normaal ERG bij een subnormaal EOG in 2 en een twijfelachtig normaal EOG (185%) bij de 3e patiënt. Bij 11 patiënten met retinopathie vinden zij in 6 gevallen een subnormaal EOG (resp. 180, 163, 141, 166, 172 en 146%).

Maguire en Kolb (1964) leiden EOG's af bij 5 patiënten met discoidale lupus erythematoses. Zij zien bij 4 van hun patiënten een significante daling van de EOG waarden optreden binnen één maand na starten van de therapie, met een volledig herstel van de rustpotentiaal binnen 2 maanden na staken van de therapie.

Monckton Copeman et al. (1964) geven de electro-oculografie aan als de enig betrouwbare methode om een vroege retinopathie veroorzaakt door chloroquine en verwante stoffen te ontdekken.

Wanneer we in ons eigen patiëntenmateriaal de tabellen A t/m F bekijken, zien we dat in de controlegroepen A en B geen significante verschillen bestaan met betrekking tot het EOG (20% resp. 18,8% subnormale EOG's). Het blijkt dus dat in beide groepen subnormale EOG's kunnen voorkomen. Hoewel onze techniek identiek is aan die welke beschreven is door Arden, met hetzelfde retinale verlichtingsniveau, kan het optreden van een subnormaal EOG in een be-

paaldpercentage misschien verklaard worden uit de leeftijdsgroep waaruit deze patiënten gerecruteerd zijn. Arden en Barrada (1962) wijzen reeds op de mogelijkheid van een significante negatieve correlatie tussen de 'light peak /dark trough ratio' en de leeftijd.

Groep	Aantal gevallen	EOG $\frac{\text{grens}}{\text{subnl}}$	%	
A	40	$\frac{5}{3}$	12,5 7,5	> 20 %
B	32	$\frac{3}{3}$	9,4 9,4	> 18,8%
C	82	$\frac{13}{16}$	15,9 19,5	> 35,4%
D	33	$\frac{8}{12}$	24,2 36,4	> 60,6%
E	28	$\frac{4}{10}$	14,3 35,7	> 50 %
F	17	$\frac{4}{7}$	23,5 41,2	> 64,7%

Ten opzichte van de controlegroepen vertonen de groepen C t/m F een significant grotere frequentie van subnormale + grenswaarde EOG's. Vooral valt op de grote frequentie van sub- en laagnormale EOG's in de groep van patiënten behandeld met 3 maal 200 mg per dag Plaquenil (tabel F). Evenals het ERG-onderzoek wijst ook het EOG-onderzoek uit dat stoornissen ten gevolge van Plaquenilgebruik in de dosering van 600 mg per dag, vroeger en frequenter optreden dan stoornissen ten gevolge van Resochingebruik in de dosering van 250 mg per dag.

Een statistisch zekere betrekking tussen EOG en ERG wordt bij onze patiënten niet gevonden, hoewel het duidelijk is dat bij een gestoord ERG zeer vaak een gestoord EOG optreedt. Omgekeerd is dit meestal niet het geval.

Het EOG is, evenals het ERG, in de meeste gevallen niet een test die voldoende is om een chloroquineretinopathie in het vroege stadium te diagnostiseren. Hoewel sommige patiënten eerder veranderingen in het ERG dan in het EOG, en anderen juist eerder EOG dan ERG veranderingen vertonen, zien we tijdens de therapie met chloroquinepreparaten, dat het EOG over het algemeen eerder en vaker gestoord raakt dan het ERG. Het is zeker dat het geregeld controleren van EOG het ontstaan van een retinopathie in het late stadium vroegtijdig zal kunnen signaleren. Een normaal EOG wil echter niet impliceren dat

er geen schade aan de retina is aangericht ten gevolge van de chloroquinepreparaten. Dit is te begrijpen wanneer we bedenken, dat de retina niet diffuus beschadigd hoeft te zijn, maar dat deze beschadiging bijvoorbeeld lokaal, in velden kan zijn opgetreden. De registratie van een EOG vóórdat een chloroquinepreparaat gegeven wordt, zou uiterst gewenst zijn. Voor een juiste interpretatie van een eventuele EOG-stoornis, is geregelde registratie nodig.

Een subnormaal EOG op zich is nog geen absolute indicatie om de therapie te staken. De hoge frequentie van subnormale EOG's in de groepen C t/m F maakt het wel waarschijnlijk dat de eerste aanval op de retina zich in hoofdzaak in het pigmentepitheel afspeelt; verdere gegevens zijn echter nodig om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Indien een tevoren normaal EOG subnormaal wordt, dan is dit wel een absolute indicatie om de therapie te staken. Verder moeten we wel bedenken dat in de controlegroep subnormale EOG's kunnen optreden als aanwijzing dat de retina ten gevolge van aan de leeftijd inhaerente veranderingen een gestoorde functie kan opleveren. Grote voorzichtigheid is bij de beoordeling daarom zeker geboden.

Bij patiënten met een subnormaal EOG (zonder verdere afwijkingen) waarbij we de therapie voor de zekerheid staakten, zien wij in de loop van de volgende maanden vaak een geleidelijk tot volledig herstel van de rustpotentialaals plaats vinden.

In de controlegroepen (A en B) vinden we geen samengaan van subnormaal ERG en subnormaal EOG. Dit is in de groepen C t/m F wel degelijk het geval. Een subnormaal ERG gecombineerd met een subnormaal EOG is ons inziens een absolute indicatie tot staken van de therapie.

Chloroquine-Hydroxychloroquine

Door Pameijer wordt in een voordracht voor de Heberden Society (Annals of the rheumatic diseases 22, 363, 1963) geschat, dat het aantal patiënten in Nederland dat met chloroquinezouten behandeld wordt 10.000 bedraagt. Het aantal dat met hydroxychloroquine alleen (?) behandeld wordt zou 1000 bedragen. Zonder nader onderzoek is het niet mogelijk de juistheid van deze aantallen te verifiëren. Op grond echter van deze getallen, bij een aanwezigheid van 62 retinopathieën op chloroquine en 0 retinopathieën op hydroxychloroquine, wordt door Drion, statisticus van de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. (naar aanleiding van vraag 64 in het N.T.v.G. no 49 van 7 december 1963 over bijwerking van chloroquinepreparaten), berekend dat de veronder-

stelling dat beide middelen even schadelijk zijn waarschijnlijk onjuist is. Hij stelt dat, indien 2 gevallen van retinopathie ten gevolge van gebruik van Plaquenil bekend zouden zijn, er van statistische significantie geen sprake meer is.

Hierbij moet opgemerkt worden dat 1) Plaquenil een aantal jaren later in routinegebruik gekomen is dan de chloroquinezouten, waardoor a) de gemiddelde behandelingsduur met Plaquenil aanzienlijk korter is dan met chloroquinezouten, en b) de meeste patiënten die Plaquenil krijgen aanvankelijk behandeld zijn met chloroquine. Hoewel er patiënten zijn met fundusafwijkingen van wie bekend is dat zij aanvankelijk korte tijd chloroquine maar hierna relatief lang Plaquenil gebruikt hebben, werden deze patiënten uit het materiaal geëlimineerd! 2) Naar aanleiding van de gestelde verhouding 10:1 leert het patiëntenmateriaal uit 2 grote Rotterdamse reumatologenpraktijken ons dat deze verhouding, bezien naar midden 1964 eerder de 20:1 benadert.

In vele publicaties over retinopathie wordt het chloroquine als oorzakelijk middel aangegeven. Echter wordt in sommige van deze publicaties gemeld dat tevens hydroxychloroquine gegeven is over een tijdsduur wisselend van 4 maanden tot 4 jaar (Cambiaggi, 1957; Smith, waarneming 1, retinopathie bij een 52 jarige man met scleroderma na 2 maanden chloroquine 400 mg per dag gevolgd door Plaquenil 2 maanden 400 mg en 2 maanden 800 mg per dag, 1962; Jansson, waarneming 1, 1962; Braun-Vallon et al., 1963; Grupper et al., 1963; Henkind, Carr en Siegel, 1964.

De eerste gevallen van retinopathie zuiver door Plaquenil worden aangegeven door Bernstein (1963) en Nylander (1963). Braun-Vallon et al. (1963) vinden bij een 17 jarige jongeman met periarteriitis nodosa na 4 maanden Plaquenil 1 g per dag een sterk gestoord ERG dat verbetert na staken van de therapie. Verder vinden zij bij een vrouw van 59 jaar met het syndroom van Sjögren na 1 jaar Plaquenil 400 mg en 4 maanden Quinercyl 200 mg een subnormaal ERG op één oog. Eveneens vinden zij een 'maculadegeneratie van het peper-en-zout type' bij een man met de ziekte van Horton na 1 jaar Plaquenilgebruik (totaal: 200 g) en bij een andere patiënt een gestoord ERG na 5 maanden Plaquenil 600 mg per dag.

Brégeat et al. (1965) die een vroegtijdige ontdekking van functionele stoornissen door middel van routine ERG aanbevelen, vermelden het geval van een jongen van 12 jaar met een ernstige retinopathie, die na aanvankelijk Nivaquine vervolgens in 5 jaar tijds meer dan 1 kg Plaquenil gebruikt.

Zoals reeds besproken werd, geeft het eigen patiëntenmateriaal duidelijk

een vroeger en frequenter optreden van retinopathie aan na Plaquenilgebruik, en wel treden hierbij op zowel perifere fundusveranderingen als EOG- en ERG-stoornissen. Bovendien vonden we het reeds bestaan van een typische retinopathie (patiënte H. B.) na 1 jaar van Plaqueniltherapie. De conclusie is daarom alleszins gerechtvaardigd dat het Plaquenil in de voorgeschreven dosering zelfs méér retinotoxisch werkt dan het chloroquine.

Histopathologie

Ongeveer terzelfder tijd en onafhankelijk van elkaar verschenen de eerste publicaties over de histologie van de chloroquineretinopathie bij de mens (Wetterholmen Winter, 1964; Bernstein en Ginsberg, 1964; Monahan en Horns, 1964). Later beschreven François en Maudgal (1964) de histopathologische veranderingen van de experimentele chloroquineretinopathie bij de albino rat.

1. Wetterholm en Winter. Deze publicatie beschrijft de casuïstiek van een 51 jarige vrouw, lijdende aan discoïde lupus erythematoses. Na enkele jaren tevoren ongeveer 6 maanden behandeld te zijn geweest met quinacrine (Atabrine) - gestaakt wegens verkleuring der huid - gevolgd door een korte chloroquinekuur, kreeg zij vanaf 1956 gedurende ruim 6 jaar 4-6 tabletten Triquin of 2 tabletten chloroquine per dag.

In januari 1963 consulteerde zij een oogarts met klachten over wazig zien sinds 6 maanden, fotofobie, lichtflitsen en occipitale hoofdpijnen links.

Onderzoek: gecorrigeerde gezichtsscherpte 20/20; geen afzettingen in de cornea te zien met de spleetlamp; iets wasachtig gele papillen; duidelijk vernauwde arteriolen van de retina; vage foveolairreflex; geen maculaire of perifere pigmentveranderingen. De gezichtsvelden vertoonden een sterke perifere beperking en een pericentraal ringscotoom. De behandeling werd gestaakt. Onderzoek 3 maanden later liet een wat donkere perifoveale zone zien, terwijl het pericentrale scotoom vergroot was met doorbraak naar boven perifeer op het rechter oog. Het ERG vertoonde duidelijk verlaagde fotopische en scotopische activiteit.

Histologisch onderzoek (Division of Ophthalmology, Stanford University, Calif.) van beide ogen na overlijden gaf de volgende resultaten:

- a. De chorioidea vertoonde geen afwijkingen van vasculaire of inflammatoire aard; de choriocapillaris leek normaal te zijn.
- b. Het pigmentepitheel vertoonde eveneens een normaal aspect.
- c. De staafjes en kegeltjes met hun kernen waren in aantal sterk verminderd

- over de gehele retina, met uitzondering van de fovea centralis, circumpapillaire retina en enkele kleine gebieden van de temporale retina.
- d. De aanwezigheid van grote cellen, beladen met pigmentkorrels, in de buitenste nucleaire en buitenste plexiforme laag in sommige gebieden met vellen van staafjes en kegeltjes.
 - e. De retinavaten, ganglioncellen en binnenste nucleaire laag van de retina waren normaal, evenals de papil; de nervus opticus was niet atrofisch.

2. Bernstein en Ginsberg. Deze publicatie bevat een heronderzoek van de histologische coupes van een 38 jarige vrouw, die leed aan gedissemineerde lupus erythematodes, bij wie Cambiaggi (1957) een ongewone macula afwijking had beschreven, die tertijs niet herkend was als chloroquineretinopathie. Cambiaggi meende dat de veranderingen mogelijk het gevolg waren van de lupus erythematodes omdat de retina niet verbeterde nadat het geneesmiddel gestaakt was.

Vanaf november 1953, toen met chloroquine 500 mg per dag begonnen werd, tot aan haar dood in november 1956 gebruikte zij ongeveer 545 gram in totaal; een klein jaar hiervan kreeg zij hydroxychloroquine, nadat de therapie ruim 3 maanden gestaakt was geweest. In maart 1955 consulteerde zij een oogarts wegens wazig zien.

Onderzoek: gecorrigeerde gezichtsscherpte 20/20 OD, 20/25 OS; duidelijk algehele vernauwing van de arteriolen van de retina; grijsachtig bruine maculae met verdwijnen van de foveolairreflex. De chloroquine werd gestaakt. Juni 1955: duidelijke toename van de pigmentatie in beide fundi; de maculae vertoonden nu een zwartachtige zone, waarbinnen witachtige plekken van atrofie. De therapie werd hervat met hydroxychloroquine. Juli 1955 was de pigmentatie van de maculaire laesies meer langs de periferie gelocaliseerd, terwijl het centrum een roodachtig witte kleur had; een cotton-wool exsudaat, dat later verdween, werd inferotemporaal gevonden; in het linker oog waren kleine pigmentafzettingen te zien even onder de papil, evenals perifeer.

Verdere progressie van de maculaire dystrofie trad op, met beperking van het perifere gezichtsveld tot uiteindelijk niet meer dan een centraal eilandje van ongeveer 10 graden overbleef. September 1956: gezichtsscherpte 20/50 OD, 20/70 OS; bleekheid van de papillen.

Histologisch onderzoek van beide ogen na overlijden (Ginsberg, Department of Pathology, University of Cincinnati, Cincinnati) gaf de volgende resultaten:

- a. De chorioidea vertoonde talrijke kleine lymfocytenophopingen en een min of meer uitgesproken hyperplastische sclerose van de arteriën. De choriocapillaris langs de membraan van Bruch liet een wat wisselende verdikking zien.
- b. Het pigmentepitheel, dat met uitzondering van een enkele zone van amelanotische hyperplasie een vrij normaal maar gedepigmenteerd aspect vertoonde, had gedeeltelijk zijn intracellulair pigment verloren. Een migratie van dat pigment had plaats gevonden in de vorm van klompjes tot in de binnenste nucleaire laag. Er bestond geen duidelijke ophoping of proliferatie van pigment langs de vaten.
- c. Het grootste deel van de retina liet een volledige destructie zien van staafjes, kegeltjes en buitenste nucleaire laag. In de periferie bestond een overgang naar een meer normaal lijkende retina; de nucleaire laag en de staafjeslaag waren duidelijk te onderscheiden, hoewel de staafjes hun buitenste segmenten verloren hadden en sommige pigmentklompen eraan adhaereerden.

De maculastreek vertoonde een redelijke staat van de foveale kegeltjes terwijl in de aangrenzende zone een pigmentproliferatie bestond.

- d. De arteriën en arteriolen van de retina vertoonden een zekere mate van hyperplastische sclerose; sommige waren volledig afgesloten. De lagen met ganglioncellen en bipolaire cellen waren normaal, evenals de papil en de nervus opticus.

3. Monahan en Horns. Zij beschrijven de casuïstiek van een 47 jarige vrouw, die september 1956 een oogarts consulteerde met klachten over wazig zien sinds een $\frac{1}{2}$ jaar. In de 2 jaren die hieraan voorafgingen gebruikte zij chloroquine, Camoquin, Primoquin en kinine in onbepaalde hoeveelheden "wanneer zij zich niet goed voelde" als zelfbehandelingskuur voor malariapreventie.

Onderzoek: gecorrigeerde gezichtsscherpte 20/50 op beide ogen; grijsachtig waas en uitstralende lijnen in de oppervlakkige lagen van de corneae; lichte punctata kleuring van de corneae. De gezichtsvelden waren beperkt en vertoonden een relatief centraal scotoom met een ring tussen 25 en 35 graden, die het bovenste temporale kwadrant miste. Ondanks de duidelijke veranderingen in de gezichtsscherpte en in het gezichtsveld toonde het fundusonderzoek geen duidelijk zichtbare pigmentveranderingen in de retina aan. Wel bestond er een vernauwing van de arteriolen.

Daar de chloroquineretinopathie toen nog niet bekend was, werd de diag-

nose gesteld op interstitiële keratitis met retinitis pigmentosa sine pigmento; na consultatie van andere oogartsen werd op basis van de vernauwde arterioliën en de beperkte gezichtsvelden de diagnose gesteld op een of andere vorm van retinitis pigmentosa of kinine-intoxicatie. Na overlijden aan compleet hartblock werd het rechter oog naar het pathologisch laboratorium gestuurd met de werkdiaanse retinitis pigmentosa. Deze diagnose werd bevestigd, hoewel het pigment niet met de arterioliën verbonden was. De ongewone pigmentmigratie werd toegeschreven aan de autolysis post mortem. In verband met het chloroquine-verhaal werden de histologische coupes begin 1963 heronderzocht (Eye Pathology Laboratory, Department of Ophthalmology, University of Minnesota, Minneapolis), wat de volgende resultaten gaf:

- a. Een verdwijnen van staafjes en kegeltjes.
- b. De retina verkeerde bijna volledig in ontredderende toestand. Er bestond een uitgesproken pigmentmigratie in een duidelijk patroon van buiten naar binnen en een afzetting van pigment, dat niet verbonden was met de vaten. Nabij de papil penetreerde het pigment de retina tot de buitenste membrana limitans. Nabij de equator vond de pigmentpenetratie nagenoeg door de gehele retinadikte plaats en werd wat minder duidelijk naar de periferie toe.
- c. De ganglioncellaag vertoonde een duidelijke destructie van ganglioncellen met vervanging door gliacellen. De weinige ganglioncellen die nog aanwezig waren, waren gezwollen en vertoonden een korrelig cytoplasma.
- d. De arterioliën van de retina bleken in aantal te zijn afgenomen, terwijl vele volledig waren afgesloten.

4. François en Maudgal. Zij gaven aan albino ratten (gewicht 225-250 gram) 3 maal per week gedurende 3-7 maanden 6,25-12,5 mg chloroquinesulfaat (Nivaquine) door intramusculaire injectie in de dijspieren.

De eerste 6 maanden was de enige afwijking die men zag een congestie van de chorioidaalvaten, in het bijzonder van de choriocapillaris, en van de retinale arteriën. Er waren geen duidelijke intracellulaire pigmentkorrels (albino's).

Na 7 maanden toediening van chloroquine waren er in het vlakke preparaat fluorescerende vlekjes te zien na bestraling met UV; het pigmentepitheel was te zien als een fluorescerende strook. De volgende afwijkingen werden nu gevonden:

- a. De chorioidea was verdund (atrofie). De vaten, met endotheliale hyperplasie en hypertrofie van de wand, vertoonden sclerose, fibrose en waren verminderd in aantal. Er bestond een obliteratie van de choriocapillaris.

Er waren 2 afwijkende typen cellen aanwezig; grote cellen, met overvloedig cytoplasma en korrels nabij en om de kern, van onbekende aard en grote cellen, die bijna geheel gevuld werden door de kern, waarschijnlijk monocyten. De membraan van Bruch, die over het algemeen een normaal aspect had, vertoonde plaatselijke desintegratie.

- b. Het pigmentepitheel vertoonde duidelijke morfologische veranderingen, soms was het zelfs afwezig. De cellen waren meer bolvormig, groter en vertoonden migratie naar de basale lagen van de retina, evenals naar de meer naar binnen gelegen lagen, terwijl sommige van deze vergrote epitheelcellen zelfs in de zenuwvezellaag te zien waren om de capillairen. Een ophoping van deze pigmentcellen in klompjes liggend op de membraan van Bruch was vooral te zien op plaatsen in de equatorstreek.
- c. De basale laag van de retina vertoonde verdunning waar de sclerose en de pigmentdegeneratie het meest uitgesproken was; de buitenste segmenten van de zintuigcellen leden de meeste schade. Verder waren er degeneratieve veranderingen in de ganglioncellaag, de zenuwvezellaag en de buitenste plexiforme laag (oedeem en vacuolisatie) met endotheliale hyperplasie in de capillairen van deze lagen. De buitenste en binnenste korrelaag vertoonden weinig afwijkingen.

Deze publicaties maken wel duidelijk dat de schade aangericht door chloroquinepreparaten zich voornamelijk afspeelt op het niveau van het pigmentepitheel en dat van de staafjes en kegeltjes. Er bestaat een verlies van de zintuigcellen en een migratie van pigment vanuit het pigmentepitheel tot in de binnenste korrelaag toe.

Eerdere pogingen om een experimentele retinopathie ten gevolge van het gebruik van chloroquine teweeg te brengen mislukten (Hobbs et al., 1959; Okun et al., 1963; McConnell et al., 1964). Wel vinden McConnell et al. een daling van de amplitudo zowel van de a- als van de b-golf (van 10-24%) in het ERG, wat zij een statistisch significant verschil noemen.

Klinisch verloop van de retinopathie

Continuering van de therapie geeft onverbiddeijk een voortschrijden van de retinopathie en leidt tot een gegeneraliseerde retinale degeneratie. Staken van de therapie kan in het allereerste begin van de retinopathie een zekere teruggang van de fundusafwijkingen geven. Een teruggang van functionele retinale

stoornissen wordt na staken van de therapie in het beginstadium vaker waargenomen.

Crews (1964) vermeldt bij 3 patiënten een normaal worden van de afwijkende maculae in het oogspiegelbeeld na staken van de therapie, terwijl bij 2 van hen tevens de aanwezige scotomen in het gezichtsveld verdwenen. Vaak wordt aangegeven in late gevallen dat de toestand stationnair blijft (Hobbs et al., 1959; Walter, 1961; Wilson, 1961; Mayer, 1962; Ormrod, 1962 e. a.). Het is echter de vraag of deze gevallen voldoende lang vervolgd zijn; in onze gevallen blijkt na staken toch een langzame progressie gedurende jaren op te treden. Dit laatste wordt ook aangegeven door Rebello (1961), Jansen (1962), Okun et al. (1963), Pameijer (1963), Zvaifler et al. (1963), Brégeat et al. (1965). Het proces moet in essentie als irreversibel gezien worden. Het feit dat verslechtering optreedt zelfs na stoppen van het middel maakt dat we met deze middelen uiterst voorzichtig moeten zijn.

Daar de chloroquine accumuleert in de oogweefsels en daar zij - ook na staken - gedurende verscheidene jaren nog aanwezig is ten gevolge van een buitengewoon langzame eliminatie, is het te begrijpen dat een progressie van de retinopathie na staken kan plaats vinden (Rubin et al., 1963). Zelfs ruim 5 jaar na staken van het middel kunnen het chloroquine en zijn metaboliëten nog aangehouden worden o.a. in erythrocyten en urine. Dit wijst er op dat de chloroquine-retinopathie blijkbaar het gevolg is van een langdurig inwerkend toxisch effect en niet van een geneesmiddel idiosyncrasie. Het ERG-onderzoek steunt eveneens deze zienswijze (Schmidt en Müller-Limmroth).

In 1959 suggereren Hobbs et al. de mogelijkheid van een directe betrekking tussen ontwikkeling van de retinopathie en de dosering van de chloroquine, evenals duur van behandeling. Deze betrekking is echter niet zo duidelijk. Enerzijds worden al retinopathieën na korte behandelingsduur aangegeven (Caffi na 5 maanden; Smith na 6 maanden; Reed en Campbell na 12 maanden; Sataline en Farmer na 15 maanden; Rebello na 16 maanden; Carlberg na 18 maanden; in de meeste gevallen echter na 2-5 jaar), anderzijds worden retinopathieën aangegeven op relatief lage dosering (François en de Becker na 100 mg chloroquine per dag; Brégeat et al. na 300 mg per dag; Lamers na 100-300 mg per dag; Kleberger, Nozik et al. en Tønjum, e. a. na 250 mg per dag).

Hoewel het merendeel der gepubliceerde retinopathieën een dosering van meer dan 250 mg per dag gekregen heeft, mag hieruit niet zomaar worden geconcludeerd dat 250 mg per dag een veilige dosering is. We moeten hierbij bedenken dat men over het algemeen gewend was een dosering te geven in de orde

van 2 maal 250 mg per dag. Ondanks de enkele gevallen van retinopathie ontstaan na kortdurend gebruik van chloroquine is het duidelijk dat een langdurige toediening toch de belangrijkste factor is.

Vroege diagnostiek vind plaats:

1. op de retina-pigmentatie (vooral op de perifere pigmentveranderingen), en
2. op de resultaten van de electro-diagnostiek, (ERG en EOG), en
3. op andere methoden van onderzoek, die echter slechts incidentele waarde hebben (bijv. donkeradaptatiecurve).

In verband met de zeer reële kans op het krijgen van een retinopathie mogen wij de patiënten niet aan onverantwoorde risico's bloot stellen (wanneer men iemand door een iatrogene bewerking van zijn visus berooft, is dit dikwijls erger dan de aandoening die hij heeft) en moeten alle patiënten die gedurende langere tijd antimalariapreparaten krijgen regelmatig onderzocht worden.

Het onderzoek houdt in:

- a) routine oogheelkundig onderzoek waarbij vooral wordt gelet op de pigmentatie van de fundus, zowel maculair als perifeer. Gewenst is dat dit onderzoek voor de eerste maal als basis onderzoek plaats vindt.
- b) de afleiding van een EOG.
- c) een follow-up om het $\frac{1}{2}$ jaar (inclusief de Amsler kaarten).
- d) een ERG-onderzoek 2 jaar na het begin van de therapie met chloroquine 250 mg per dag; 1 jaar na het begin van de therapie met Plaquenil, 2 maal 200 mg per dag of hoger.
- e) eveneens na 2 jaar: een geregeld onderzoek volgens Bjerrum (gezichtsveld) waarbij een donkeradaptatiecurve wordt gemaakt.

Het gebruik van synthetische antimalariamiddelen is niet gecontraïndiceerd als voldoende oogheelkundige controle gewaarborgd is. Het is wenselijk zo laag mogelijk te doseren en eventueel de dosering intermitterend toe te passen. Wel is het zaak dat de rheumatoloog, die tenslotte een groot deel van deze patiënten behandelt, zijn indicatie om de therapie in te stellen, zo scherp mogelijk stelt.

S A M E N V A T T I N G

Hoofdstuk I - In het eerste hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de voornaamste synthetische antimalariamiddelen die achtereenvolgens in gebruik gekomen zijn. Enkele hypothesen over de werkwijze van de synthetische antimalariamiddelen worden vermeld. Bijwerkingen op organen buiten het oog worden genoemd; die op huid en slijmvliezen zijn interessant in verband met een mogelijk overeenkomstig aangrijpingspunt op het pigment zoals dit bij de retina het geval is. Belangrijke farmacologische gegevens zijn, dat na staken van de therapie chloroquinepreparaten nog jaren aan te tonen zijn; dat een hogere dosering een meer dan evenredige weefselopname te zien geeft en dat de toxische werking op het uveapigment zeer waarschijnlijk overeenkomt met die van de phenothiazinederivaten.

Hoofdstuk II - In het tweede hoofdstuk worden de bijwerkingen op het oog uitvoerig vermeld. Dit zijn de dubieuze accommodatieparese, de keratopathie en als belangrijkste de retinopathie.

De keratopathie blijkt reversibel van aard; de frequentie van de corneaafzettingen ligt bij gebruik van hydroxychloroquine duidelijk lager dan bij gebruik van chloroquine; waarschijnlijk wordt de frequentie bepaald door de aard van de ziekten van het gebruikte antimalariamiddel. Schrijver meent dat het optreden van een diplopie het gevolg is van afzettingen in de cornea en niet van een parese van de n. abducens; daling van de visus ten gevolge van afzettingen in de cornea is mogelijk; deze blijkt eveneens reversibel. Een indeling van de keratopathie in verschillende stadia wordt gegeven.

Retinopathie - Allereerst wordt een overzicht van literatuurgegevens en een verantwoording van deze onderzoekmethoden gegeven. Er is sprake van een

chronische intoxicatie. Een casuïstiek laat aan de hand van fundusfoto's zien dat er sprake is van een voor gebruik van chloroquinepreparaten specifieke retinopathie (zie fig. 14, 20, 32, 40, 47 en 57). Aan de hand van tabellen wordt aangetoond dat funduspigmentatieveranderingen (voornamelijk in de periferie), EOG- en ERG-stoornissen in frequentie toenemen naarmate het middel langer gebruikt wordt. Tevens wordt gewezen op de belangrijke rol van ophthalmoscopisch (in het bijzonder van de perifere pigmentatieveranderingen) en electrodiagnostisch onderzoek voor het opsporen van de retinopathie in een vroeg stadium. Een waardering van de toegepaste onderzoeksmethoden wordt gegeven. Maatschappelijke blindheid treedt regelmatig op. Progressie na staken van de therapie vindt in het algemeen plaats.

Voor het ontdekken van de retinopathie in het vroege stadium is de methode van het EOG (bij continu gebruik van chloroquinepreparaten) gevoeliger dan die van het scotopisch ERG. Voor een juiste waardering is een registratie met regelmatige tussenpoze (ieder half jaar, van het begin van de therapie af) aan te raden. Voor statistische bewerking is de vraag van belang in hoeverre de grensgroep van het EOG (200%-185%) abnormaal is, om hiermede de voorkeur van het registreren van een EOG boven het gebruik van andere methoden van onderzoek tot uitdrukking te kunnen brengen.

S U M M A R Y

Chapter I - Chapter I gives a survey of the most important synthetic anti-malarial drugs that came into use successively.

Some hypotheses about the effect of the synthetic antimalarials are mentioned. Side effects on organs other than the eye are indicated; those on skin and mucous membranes are interesting in view of a possible similar effect on melanine pigment, as is the case with the retina.

Important pharmacological facts are: that after cessation of the therapy chloroquine preparations can be detected years after; that the tissue uptake does not have a linear relation to the dosage of chloroquine: increase in dosage is followed by markedly enhanced tissue deposition; that the toxic effect on the uvea-pigment very probably tallies with that of the phenothiazinederivatives.

Chapter II - In the second chapter the side effects on the eye are mentioned in detail. They are: dubious paresis of the accommodation, keratopathy, and most important, retinopathy.

The keratopathy appears to be reversible; the frequency of the corneal deposits is obviously lower when using hydroxychloroquine than when chloroquine is given; probably the frequency is determined by the structure of the side chain of the antimalarial drug under discussion.

The author is of opinion that the appearance of diplopia is a consequence of deposits in the cornea and not of a paresis of the n. abducens.

A decrease of visual acuity caused by deposits in the cornea is possible, but is also reversible.

A classification of the keratopathy is given.

Retinopathy - In the first place is given a survey of facts of literature and an account of our methods of investigation.

We have to do with a chronic intoxication. A series of case histories shows the existence of a specific retinopathy following the use of chloroquine and allied substances. This is illustrated by fundus photographs (see figures 14, 20, 32, 40, 47 and 57).

Tables show that changes in pigmentation of the fundus (especially in the periphery), as well as EOG- and ERG-disturbances, occur more frequently when using the drug for a longer period. It is pointed out that ophthalmoscopic investigation (in particular of the peripheral pigmentation) and electro-diagnostic methods are of great importance for the identification of retinopathy in an early stage.

Generally progression occurs after cessation of therapy. Social blindness appears regularly.

An evaluation is given of various methods of investigation.

To identify retinopathy in an early stage (when treatment with chloroquine substances is continued) the EOG is more sensitive than the scotopic ERG. For an exact evaluation a registration at regular intervals (every six months from beginning of therapy) is advisable.

From a statistical point of view the question how far the borderline group of the EOG (LP/DT ratio: 200%-185%) has to be considered abnormal, is of importance in order to advocate the preference of an EOG over other methods aiming at an early diagnosis of chloroquine retinopathy.

B I B L I O G R A F I E

- Abels, D.J., O'Keefe, T.N., Smith, D., Gutow, R., Falls, H.F. en Duff, I. F. Antimalarials and their ocular complications. *Arthr. Rheum.* 6, 258, 1963.
- Agress, C.M. Atabrine as a cause of fatal exfoliative dermatitis and hepatitis. *J. Amer. Med. Ass.* 131, 14, 1946.
- Ahuja, Berufsschädigung des Auges bei Arbeitern in Hydrochinon-Betrieben. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 113, 177, 1948.
- Algvere, P., Carlberg, O. en Ericson, L. Retinal damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthal.*, Kbh. 41, 469-472, 1963.
- Alving, A.S., Eichelberger, L., Craige Jr., B., Jones Jr., R., Whorton, C.M. en Pullman, T.N. Studies on the chronic toxicity of chloroquine (SN-7618). *J. Clin. Invest. Malaria-supplement* 27, 60-65, 1948.
- Andersen, T. Warning: Chloroquine-retinal changes. *Ugeskr. Laeg.* 123, 171, 1961.
- Anderson, B. Corneal and conjunctival pigmentation among workers engaged in manufacture of hydroquinone. *A.M.A. Arch. Ophth.* 38, 812-826, 1947.
- Anderson, B. en Oglesby, F. Corneal changes from Quinone-Hydroquinone exposure. *A.M.A. Arch. Ophth.* 59, 495-501, 1958.
- Appelmans, M., Lebas, P., Hofkens, M^{me} R. en Kuypers, M.C. Altérations oculaires au cours du traitement aux antipaludiques de synthèse. *Bull. Soc. Belge Opt.* 128, 260-272, 1961.
- Arden, G.B. Alterations in the standing potential of the eye associated with retinal disease. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 82, 63-72, 1962.
- Arden, G.B. en Barrada, A. Analysis of the electro-oculograms of a series of normal subjects. *Brit. J. Ophth.* 46, 468-482, 1962.
- Arden, G.B., Barrada, A. en Kelsey, J.H. New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Brit. J. Ophth.* 46, 449-467, 1962.
- Arden, G.B. en Fojas, M.R. Electrophysiological abnormalities in pigmentary degenerations of the retina. *A.M.A. Arch. Ophth.* 68, 369-389, 1962.
- Arden, G.B., Friedmann, A. en Kolb, H. Anticipation of chloroquine retinopathy. *Lancet* 1, 1164-1165, 1962.
- Arden, G.B. en Kelsey, J.H. Changes produced by light in the standing potential of the human eye. *J. Physiol.* 161, 189-204, 1962.
- Arden, G.B. en Kelsey, J.H. Some observations on the relationship between the standing potential of the human eye and the bleaching and regeneration of visual purple. *J. Physiol.* 161, 205-226, 1962.
- Ashton, N. Degeneration of the retina due to 1:5-di (p-aminophenoxy) pentane dihydrochloride. *J. Path. Bacter.* 74, 103-112, 1957.
- Babel, J. en Meyer, E. Fréquence et prévention des lésions rétiniennees dues à la chloroquine. *Schweiz. Med. Wschr.* 95, 1125-1130, 1965.

- Bagby, J. W. A tropical lichen planus-like disease. *A. M. A. Arch. Derm.* 52, 1-5, 1945.
- Bagnall, A. W. The value of chloroquine in rheumatoid arthritis; four-year study of continuous therapy. *Canad. Med. Ass. J.* 77, 182-194, 1957.
- ter Bals, B. J. Chloroquine retinopathy and its incidence in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Rheum. Scand.* 10, 227-240, 1964.
- Barr, J. F. Subungual pigmentation following prolonged Atabrine therapy. *US Nav. Med. Bull.* 43, 929, 1944.
- Basmakova, S. M. en Rapaport, D. M. Eine neue Methode der Behandlung des Lupus erythematoses. *Zbl. Haut- u. Geschl. Kr.* 66, 650, 1941.
- Bäumer, A., Pau, H. en Conrads, H. Darstellung von Resochin bzw. Resochinderivaten in Geweben. *Ztschr. Rheumaforsch.* 18, 433-440, 1959.
- Bellet, S. Chloroquine in the management of cardiac arrhythmias. *Practitioner* 186, 19-21, 1961.
- Bennett, J. H. en Rees, R. B. Plaquenil sulfate in treatment of lupus erythematosus and light-sensitivity eruptions. Presented at California Medical Association Meeting, Los Angeles, 1956. *A. M. A. Arch. Derm.* 75, 181-183, 1957.
- Bennett, J. H. en Rees, R. B. Triquin (triple synthetic antimalarial) in dermatology. Response of chronic discoid lupus erythematosus, light-sensitivity eruptions and miscellaneous dermatoses. *A. M. A. Arch. Derm.* 80, 339, 1959.
- Berggren, L. en Rendahl, I. Quinine amblyopia: report of 4 cases, 2 of them studied with electroretinography. *Acta Ophthalm., Kbh.* 33, 217-228, 1955.
- Bergmeister, R. Ueber primäre und miliäre Tuberkulose der Retina. *Wiener Med. Woch.* 79, 1116-1119, 1929.
- Berliner, R. W., Earle, D. P., Taggart, J. V., Zubrod, C. G., Welch, W. J., Conan, N. J., Bauman, E., Scudder, S. T. en Shannon, J. A. Studies on the chemotherapy of the human malarial: VI The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *J. Clin. Invest.* 27, 98-107, 1948.
- Bernstein, H. N. The ocular toxicity of chloroquine. *Sight-Saving Review* 33, 200-207, 1963.
- Bernstein, H. N. en Ginsberg, J. The pathology of chloroquine retinopathy. *A. M. A. Arch. Ophthalm.* 71, 238-245, 1964.
- Bernstein, H. N., Okun, E., Gouras, P., Gunkel, R. D., Zvaifler, N. en Rubin, M. Chloroquine retinopathy: A clinical and metabolic study. - Scientific exhibit at the 67th annual meeting of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. Las Vegas (Nev.), nov. 4-8, 1962.
- Bernstein, H., Zvaifler, N., Rubin, M. en Mansour, A. M. The ocular deposition of chloroquine. *Invest. Ophthalm.* 2, 384-392, 1963.
- Bettley, F. R. en Page, F. The effect of mepacrine on light sensitivity in lupus erythematosus. *Brit. J. Derm.* 66, 287, 1954.
- Bispham, W. N. Toxic reactions following the use of Atabrine in malaria. *Amer. J. Trop. Med.* 24, 455, 1941.
- Blach, W. en Gerlach, U. Zum Wirkungsmechanismus des Resochin beim Erythematoses. *Hautarzt* 6, 267, 1955.

- Bleil, D.C. Unusual toxic manifestations to amodiaquin (Camoquin).
A.M.A. Arch. Derm. 77, 106-107, 1958.
- Blumenthal, C.J. Chloroquine and the eye. Brit. Med. J. 2, 707, 1961.
- Boureau, M. Antipaludéens de synthèse et appareil oculaire.
Ann. Oculist., Paris 194, 737-738, 1961.
- Bovarnick, M.R., Lindsay, A. en Hellerman, L. Metabolism of the malarial parasite with reference particularly to the action of antimalarial agents, Atabrine (quinacrine) inhibition of glucose oxidation in parasites initially depleted of substrate.
Reversel by adenyil acid. J. Biol. Chem. 163, 535, 1946.
- Braun-Vallon, M^{me} S., Perdriel, G. en Aron, J.-J. Altérations de la rétine au cours du traitement par les antipaludéens de synthèse.
Bull. Soc. Ophthal. Fr. 63, 397-403, 1963.
- Brégeat, P. Zie discussie Braun-Vallon, Perdriel en Aron.
Bull. Soc. Ophthal. Fr. 63, 397-403, 1963.
- Brégeat, P., Grupper, Ch., Juge, P., Coscas, G. en Dorlencourt, M.
Complications oculaires des antipaludéens de synthèse.
Arch. Ophthal., Paris 25, 417-444, 1965.
- Brodie, B.B., Udenfriend, S., Dill, W. en Chenkin, T. The estimation of basis organic compounds in biological material. III. Estimation by conversion to fluorescent compounds. J. Biol. Chem. 168, 319-325, 1947.
- Bureau, Y., Hervouet, F., Barrière, H. en Collier, M. Les rétinopathies de la chloroquine. A propos de deux observations inédites.
J. Méd. Nantes 4, 15-34, 1964.
- Bureau, Y., Hervouet, F., Barrière, H., Hermann, P. en Collier, M.
Deux cas de rétinopathies graves de la chloroquine chez des malades atteints de lupus érythémateux.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 70, 832-837, 1963.
- Burian, H.M. en Fletcher, M.C. Visual functions in patients with retinal pigmentary degeneration following the use of NP 207.
A.M.A. Arch. Ophth. 60, 612-629, 1958.
- Butler, I. Retinopathie ten gevolge van het gebruik van chloroquine en aanverwante stoffen. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 109, 677-679, 1965.
Retinopathy following the use of chloroquine and allied substances.
Ophthalmologica 149, 204-208, 1965.
- Caffi, M. Le alterazioni retiniche de chlorochina.
Ann. Ottal. 87, 601-607, 1961.
- Cahn, M.M. en Maibach, H.I. Corneal infiltrate secondary to antimalarial therapy. A.M.A. Arch. Derm. 81, 1050, 1960.
- Calkins, L.L. Corneal epithelial changes occurring during chloroquine (Aralen) therapy. A.M.A. Arch. Ophth. 60, 981-988, 1958.
- Cambiaggi, A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. A.M.A. Arch. Ophth. 57, 451-453, 1957.
- Campbell, C.H. Pigmentation of the nail-beds, palate, and skin occurring during malarial suppressive therapy with "Camoquin".
Med. J. Austr. 1, 956-957, 1960.
- Campbell, D.A. Industrial ocular injuries. Medical Press 6009, 12-18, 1954.

- Cann, H.M. en Verhulst, H.L. Fatal acute chloroquine poisoning in children. *Pediatrics* 27, 95, 1961.
- Carlberg, O. en Ericson, L.A. Retinala komplikationer efter chlorokvinbehandling. *Svenska Läk.-Tidn.* 58, 2356-2359, 1961.
- Chamberlain, W.P. en Boles, D.J. Edema of the cornea precipitated by quinacrine.(Atabrine). *A.M.A. Arch. Ophth.* 35, 120-134, 1946.
- Chavanne, H., Jeantet, R. en Demilliere, B. Kératopathie ches des ouvriers travaillant à la fabrication de la chloroquine. *Ann. Oculist.*, Paris 197, 1056-1065, 1964.
- Cibis, P.A. en Noell, W.K. Cataract induced by iodoacetic acid. *Amer. J. Ophthal.* 40, 379-382, 1955.
- Clark, H.C. The suppressive treatment of malaria in a rural village with primaquine and Plaquenil. *Amer. J. Trop. Med.* 3, 250, 1954.
- Cohen, A.S. en Calkins, E. A controlled study of chloroquine as an antirheumatic agent. *Arthr. Rheum.* 1, 297, 1958.
- Conan, N.J. The treatment of hepatic amebiasis with chloroquine. *Amer. J. Med.* 6, 309, 1949.
- Conan, N.J., Head, J.A. en Brewer, A.E. Pleural and hepatic amebiasis treated with chloroquine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 43, 659, 1950.
- Cornbleet, Th. Discoid lupus erythematosus treated with Plaquenil. *A.M.A. Arch. Derm.* 73, 572-575, 1956.
- Crews, S.J. Toxic effects in the eye and visual apparatus resulting from the systemic absorption of recently introduced chemical agents. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 82, 387-406, 1962.
- Crews, S.J. Chloroquine retinopathy with recovery in early stages. *Lancet* 2, 436-438, 1964.
- Crissey, J.T. en Murray, Ph.F. A comparison of chloroquine and gold in the treatment of lupus erythematosus. *A.M.A. Arch. Derm.* 74, 69-72, 1956.
- Dall, J.L.C. en Keane, J.A. Disturbances of pigmentation with chloroquine. *Brit. Med. J.* 1, 1387-1389, 1959.
- Dame, L.R. The effects of Atabrine on the human visual system. *Amer. J. Ophthal.* 29, 1432-1434, 1946.
- Dannheim, R. en Ortbauer, R. Komplikationen am Auge bei Behandlung mit Chloroquin (Resochin). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 146, 708-713, 1965.
- Drew, J.F. Concerning the side effects of antimalarial drugs used in the extended treatment of rheumatic disease. *Med. J. Austr.* 2, 618-620, 1962.
- Duke-Elder, S. *System of Ophthalmology. Vol. VII: The foundations of Ophthalmology.* London Henry Kimpton 1962, 450-454.
- Editorial. Ocular complications from chloroquine. *Lancet* 1, 1334, 1961.
- Editorial. Retinal damage from drugs. *Brit. Med. J.* 1, 929-930, 1962.
- Editorial. Ocular complications of treatment with chloroquine and related antimalarial drugs. *Canad. Med. Ass. J.* 88, 530-532, 1963.

- Egelius, N. en Lindstedt-Johnsson, E. Ogonkomplikationer vid behandling med klorokinpreparat. *Nord. Med.* 68, 1399, 1962.
- Egelius, N. en Lindstedt-Johnsson, E. Klorokinbehandling vid reumatiska sjukdomar. Corneala och andra komplikationer. *Nord. Med.* 69, 539-541, 1963.
- Eichenlaub, F.H. Plaquenil therapy for discoid lupus erythematosus. *Bull. Georgetown Univ. Med. Center* 10, 46, 1956.
- Elenius, V. en Mäntyjärvi, M. Electro-oculographic and electroretinographic evaluation of retinal function in subjects undergoing chloroquine treatment. *Acta Ophthalmol.*, Kbh. 41, 488-496, 1963.
- Elliott, J.H. en Mills, J.B. Chloroquine retinopathy. *J. Okla. Med. Ass.* 56, 391-396, 1963.
- Ellsworth, R.J. en Zeller, R.W. Chloroquine (Aralen)-induced retinal damage. *A.M.A. Arch. Ophthalmol.* 66, 269-272, 1961.
- Findlay, G.M. Recent advances in chemotherapy. Philadelphia, The Blakiston Company Vol. 2, 233, 236, 1951.
- Fleischer, Über eine eigenartige bisher nicht bekannte Hornhauttrübung (ein Hinweis auf die normale Struktur der Hornhaut?). *v. Graefes Arch. Ophthalmol.* 77, 136-140, 1910.
- Fox, P.B. Chronic discoid lupus erythematosus - blindness due to chloroquine therapy. *Austr. J. Dermat.* 6, 183, 1962.
- François, J. en de Becker, L. Les manifestations oculaires de l'intoxication chloroquinique. *Ann. Oculist.*, Paris 198, 513-544, 1965.
- Freedman, A. Chloroquine and rheumatoid arthritis: A short-term controlled trial. *Ann. Rheumat. Dis.* 15, 251-257, 1956.
- Freedman, A. en Steinberg, V.L. Chloroquine in rheumatoid arthritis; a double blindfold trial of treatment for one year. *Ann. Rheumat. Dis.* 19, 243, 1960.
- Führmann, G. en Koenig, K. Untersuchungen über die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse von Resotren, Resochin, und Yatren. *Ztschr. Tropenmed. Parasitol.* 4, 155-161, 1953.
- Führmann, G. en Koenig, K. Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung der oral anwendbaren Resochin (Chloroquin) - Salze. *Ztschr. Tropenmed. Parasitol.* 6, 431-437, 1955.
- Fuld, H. Chloroquine and bleaching of hair. *Brit. Med. J.* 2, 300, 1956.
- Fuld, H. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 2, 617-618, 1959.
- Fuld, H. en Horwich, L. Treatment of rheumatoid arthritis with chloroquine. *Brit. Med. J.* 2, 1199, 1958.
- Gabinus, O., Kalldal, A., Åborg, C.G. en Merner, J. Corneal complications during chloroquine treatment. *Svenska Läk.-Tidn.* 58, 1180-1183, 1961.
- Gabinus, O., Kalldal, A., Åborg, C.G. en Jonköping, J.M. Corneala komplikationer vid chloroquinbehandling. *Svenska Läk.-Tidn.* 56, 1971-1973, 1959.
- George, J.B. en Mitchell, P.C. Chloroquine retinopathy. *J. Roy. Trop. Med. Hyg.* 6, 654, 1961.

- George, J.B. en Mitchell, P.C. Chloroquine retinopathy. A further case. *J. Roy. Army Med. Corps* 108, 87-90, 1962.
- Glockin, V. en Fotts, A. The metabolism of retinal pigment cell epithelium. *Invest. Ophthal.* 1, 111, 1962.
- Goddard, S.J. Corneal oedema due to chloroquine. *Med. J. Austr.* 1, 308-309, 1960.
- Golden, S. en van Donge, N. Ocular complications induced by chloroquine therapy. *Calif. Med.* 98, 338-339, 1963.
- Goldman, L., Cole, D.P. en Preston, R.H. Chloroquine diphosphate in the treatment of discoid lupus erythematosus. *J. A. M. A.* 152, 1428-1429, 1953.
- Goldman, L. en Preston, R.H. Reactions to chloroquine observed during the treatment of various dermatologic disorders. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 6, 654-657, 1957.
- Goodman, L.S. en Gilman, A. The pharmacological basis of therapeutics. New York Macmillan Company ed. 2, 1173-1177, 1955.
- Gouras, P. en Gunkel, R.D. The EOG in chloroquine and other retinopathies. *A. M. A. Arch. Ophth.* 70, 629-639, 1963.
- de Graciansky, P. en Grupper, Ch. Pigmentation anormale cutanéomuqueuse et sous-unguéale au cours du traitement par la nivaquine et la flavoquine de deux cas de lupus érythémateux chronique. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 63, 444-446, 1956.
- de Graciansky, P., Grupper, Ch., Brégeat, P. en Juge, P. Kératopathies des antipaludiques de synthèse. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 67, 937-941, 1960.
- Grant, W.M. *Systemic Ophthalmology*. 2nd ed. edit. A. Sorsby 1958 London.
- Grant, W.M. *Toxicology of the eye*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, Publisher 1962 pp. 39-40, 130-133, 274, 450-452, 452-456 en 456-460.
- Grósz, I. A chloroquin toxikológiája. *Szemtünetek. Szemészet* 101, 86-89, 1964. *Vermeld in Ophth. Lit.* 18, 1011, 1964.
- Gruber, M. "Cornea verticillata" *Ophthalmologica* 111, 120-129, 1946.
- Gruber, M. "Cornea verticillata" *Ophthalmologica* 112, 88-91, 1946.
- Grupper, Ch. Lupus érythémateux et anti-paludiques de synthèse. Expérience personnelle avec la nivaquine. Ses avantages sur la quinacrine. A propos de 36 cas. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 60, 423, 1953.
- Grupper, Ch. Lupus érythémateux et anti-paludiques de synthèse. Expérience personnelle avec la nivaquine. Ses avantages sur la quinacrine. A propos de 41 cas. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* 69, 1077, 1953.
- Grupper, Ch., Brégeat, P. en Juge, P. Un cas de rétinopathie nivaquino-tabagique chez une malade atteinte de lupus érythémateux subaigu. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 67, 234-238, 1960.
Un cas de rétinopathie nivaquine-tabac chez une malade atteinte de lupus érythémateux subaigu. *Sem. Hôp. Paris* 36, 1615, 1960.
- Grupper, Ch., Brégeat, P. en Juge, P. Rétinopathie grave au cours du traitement du lupus érythémateux par les antimalariques de synthèse (deuxième cas). *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 70, 824-832, 1963.

- Hamilton, E.B.D. en Scott, J.T. Hydroxychloroquine sulfate ("Plaquenil") in treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 5, no 5, 1962.
- Harrington, D.O. *The visual fields.* St. Louis Mosby 1956, p. 199.
- Harvey, G. en Cochrane, Th. The treatment of lupus erythematosus with mepracrine (Atabrine). *J. Invest. Derm.* 21, 99, 1953.
- Haydu, G.G. Rheumatoid arthritis therapy: A rationale and the use of chloroquine diphosphate. *Amer. J. Med. Sci.* 225, 71-75, 1953.
- Henkes, H.E. The use of electroretinography in measuring the effect of vasodilation. *Angiology* 2, 125-131, 1951.
- Henkes, H.E. De huidige stand van de klinische elektroretinografie. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 105, 1710-1721, 1961.
- Henkes, H.E. Chloroquine-retinopathie. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 109, 457-459, 1965.
- Henkes, H.E. en van Balen, A.Th.M. Periodical integration of retinal responses following repetitive lightstimuli. *Acta Ophthal., Kbh. Suppl.* 70, 147-155, 1962.
- Henkind, P. Iatrogenic eye manifestations in rheumatic disease. *Geriatrics* 20, 12-19, 1965.
- Henkind, P., Carr, R.E. en Siegel, I.M. Early chloroquine retinopathy: clinical and functional findings. *A.M.A. Arch. Ophth.* 71, 157-165, 1964.
- Henkind, P. en Rothfield, N.F. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *New Engl. J. Med.* 269, 433-439, 1963.
- Hermann, P. en Sourdille, P. Lésions oculaires provoquées par un antipaludéen de synthèse. *Ann. Oculist., Paris* 196, 1004-1011, 1963.
- Hertzberg, R. Corneal oedema due to "chloroquine". *Med. J. Austr.* 1, 131-132, 1960.
- Hjorth, N. en Vesterdal, E. Øjenkomplikationer ved klorokinbehandling. *Ugeskr. Laeg.* 123, 278, 1961.
- Hobbs, H.E. en Calnan, C.D. The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet*, 1, 1207-1209, 1958. *Surv. Ophthal.* 3, 536-538, 1958.
- Hobbs, H.E. en Calnan, C.D. Visual disturbances with antimalarial drugs, with particular reference to chloroquine keratopathy. *A.M.A. Arch. Derm.* 80, 557-563, 1959.
- Hobbs, H.E., Eadie, S.P. en Somerville, F. Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Brit. J. Ophthal.* 45, 284-297, 1961.
- Hobbs, H.E., Sorsby, A. en Freedman, A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 2, 478-480, 1959.
- Hoekenga, M.T. The treatment of malaria with oral or intravenous Plaquenil - a preliminary report. *Amer. J. Trop. Hyg.* 2, 805, 1953.
- Hoekenga, M.T. The treatment of acute malaria with single oral doses of amodiaquin, chloroquine, hydroxychloroquine and pyrimethamine. *Amer. J. Trop. Med.* 3, 833-838, 1954.
- Hoekenga, M.T. The treatment of malaria with hydroxychloroquine. *Amer. J. Trop. Med.* 4, 221, 1955.

- Holländer, E. Der Lupus erythematodes.
Berl. Klin. Wschr. 39, 905, 1902.
- Hollwich, F. en Langhof, H. Augenveränderungen nach Chloroquin.
Med. Klin. 58, 1625-1626, 1963.
- Hopkinson, L. en Jackson, F.L. Effects of chloroquine on growth and metabolism. Nature 202, 27-29, 1964.
- Irvin, J.L., Irvin, E.M. en Parker, F.S. The interaction of antimalarials with nucleic acids. Science 110, 426, 1949.
- Jailer, J.W., Rosenfeld, M. en Shannon, J.A. The influence of orally administered alkali and acid on the renal excretion of quinacrine, chloroquine, and santoquine. J. Clin. Invest. 26, 1168-1172, 1947.
- Janbon, M., Brunel, D., Philippot, M. en Mion, C. Accidents oto-neuro-ophthalmologiques des antipaludéens de synthèse.
Sem. Hôp. Paris 38, 2339, 1962.
- Jansen, L.M.A.A. Retinopathie na gebruik van chloroquine (nivaquine).
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 106, 829-833, 1962.
Retinopathy after Nivaquine treatment.
Ophthalmologica 144, 438-444, 1962.
- Jansen, L.M.A.A. Retinopathie na chloroquine (Nivaquine)-therapie.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 106, 1575-1576, 1962.
- Jansson, F. Electroretinographic changes in chloroquine therapy.
Acta Ophthal., Kbh. 40 (suppl. 70), 252-257, 1962.
- Jess, A. Die Gefahren der Chemotherapie für das Auge, insbesondere über eine das Sehorgan schwer schädigende Komponente des Chinins und seiner Derivate. v. Graefe's Arch. f. Ophth. 104, 48-74, 1921.
- Jess, A. Die Retinopathie nach Resochinbehandlung.
Klin. Mbl. Augenheilk. 139, 396, 1961.
- Joulia, Bessière, Maleville, Laubie en M^{me} Pellegris. Dégénérescence maculaire bilatérale au cours d'un traitement par la nivaquine pour lupus érythémateux chronique. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 67, 971, 1960.
- Jünemann, J., Verdaguer, J., Perales, J., Lira, C., Dominguez, J.P. en Orozco R. Lesiones corneales asociadas con la administración de cloroquina y otros antimaláricos. Rev. Méd. Chile 90, 344-347, 1962.
- Kalsbeek, F. Beiderzijdse abducensparese als oorzaak van de diplopie bij het gebruik van chloroquine. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 104, 1414-1415, 1960.
- Kaplan, J.D. Über die Wirkung des Akrichins.
Soviet Vestn. Oftalm. 8, 73-78, 1936.
- Karo, T. en Mäntyjärvi, M. Eye complications caused by chloroquine in patients with rheumatoid arthritis. Acta Ophthal., Kbh. 41, 189-192, 1963.
- Kersley, G.D. The value and dangers of antimalarial therapy in arthritis with special relation to the ophthalmic complications.
Proc. Roy. Soc. Med. 57, 669-671, 1964.
- Kersley, G.D. en Palin, A.G. Amodiaquine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. Lancet, 2, 886-888, 1959.
- Kjaer, K. Effects of overdose of chloroquine in pregnant woman.
Amer. J. Trop. Med. 4, 259-262, 1955.

- Kleberger, E. Zur Schädigung der Netzhaut durch Chloroquin (Resochin).
Klin. Mbl. Augenheilk. 145, 394-406, 1964.
- Kraak, J.H. De behandeling van chronische discoïde erythematoses met hydroxychloroquine. Academisch Proefschrift, Amsterdam 1964.
- Krahnstöver, M. Schwere Spätschädigung eines Auges durch Hydrochinon.
Klin. Mbl. Augenheilk. 126, 340-341, 1955.
- Kuipers, R.K.W. L'emploi d'antipaludiques synthétiques dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive.
J. Belge Méd. Phys. Rhumat. 14, 89-93, 1959.
- Kurachi, Y. en Yonemura, D. Chloroquine retinopathy in an epileptic patient.
J. Paediat. Ophthalm. 1, 51-54, 1964.
- Kurnick, N.B. A rational therapy of systemic lupus erythematosus.
A.M.A. Arch. Intern. Med. 79, 562, 1956.
- Kurnick, M.B. en Radcliffe, I.E. Reaction between DNA and quinacrine and other antimalarials. J. Lab. Clin. Med. 54, 669, 1962.
- Kuroda, K. Detection and distribution of chloroquine metabolites in human tissues. J. Pharmacol. Exp. Therap. 137, 148, 1962.
- Lamb, J.H., Jones, P.H. en Maxwell, T.B. Solar dermatitis.
A.M.A. Arch. Dermat. 75, 171, 1957.
- Lamers, W.P.M.A. Retinopathy resulting from prolonged use of Nivaquine.
Ophthalmologica 148, 188-195, 1964.
- Leeper, R.W. en Allende, M.F. Antimalarials in the treatment of discoid lupus erythematosus. A.M.A. Arch. Dermat. 73, 50-56, 1956.
- Leopold, I.H. Zie: Hobbs en Calnan Suv. Ophthalm. 3, 538, 1958.
- Leopold, I.H. Chloroquine and ocular damage. J.A.M.A. 179, 476, 1962.
- Lewis, G.M. Diagnosis: Ocular reaction to antimalarial drugs.
A.M.A. Arch. Dermat. 82, 145-146, 1960.
- Lewis, Ph.M. Chloroquine blindness. Am. J. Ophth. 57, 677, 1964.
- Lewis, H.M. en Frumess, G.M. Plaquenil in the treatment of discoid lupus erythematosus, a preliminary report.
A.M.A. Arch. Dermat. 73, 576-581, 1956.
- Logan, C.E., Schmid, F.R., Kruger, S., Oer, J.H. en Stocks, J.W. Double-blind study of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. Atti del X Congress della Lega Internazionale contro il Reumatismo. 2, 1442, 1961.
- Lutterloh, C.H. en Shallenberger, P.L. Unusual pigmentation developing after prolonged suppressive therapy with quinacrine hydrochloride.
A.M.A. Arch. Dermat. 53, 349-354, 1946.
- Maguire, A. Amodiaquine hydrochloride: Corneal deposits and pigmented palate and nails after treatment of chronic discoid lupus erythematosus. Lancet 1, 667, 1962.
- Mandel, E.H. New local anesthetic with anticoagulant properties, chloroquine (Aralen) dihydrochloride. A.M.A. Arch. Dermat. 81, 260-263, 1960.
- Mann, I. "Blue haloes" in atebtrin workers. Brit. J. Ophth. 31, 40-46, 1947.

- Manschot, W. A. The eye in collagen diseases. *Adv. Ophthalm.* 11, 1-87, 1961.
- Martenstein, H. Lupus erythematoses subacutus + tuberkulöse Halslymphdrütsenschwellungen. Behandlung mit Plasmochin. *Zbl. Haut- u. GeschlKr.* 27, 248, 1928.
- Marx, R., Brech, P. en Meisner, T. Über Sehstörungen und Augenveränderungen bei der Chinolin Therapie des primäre chonischen Gelenkrheumatismus. *Klin. Wschr.* 38, 443-447, 1960.
- Maumenee, A. E. Retinal lesions in lupus erythematosus. *Amer. J. Ophth.* 23, 971-981, 1940.
- Mayer, W. Chloroquine retinopathy. *Am. J. Ophth.* 53, 769-774, 1962.
- McChesney, E. W., Banks Jr., W. P. en McAuliff, J. P. Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials: Plasma levels of chloroquine and hydroxychloroquine in man after various oral dosage regimens. *Antibiot. Chemother.* 12, 583, 1962.
- McChesney, E. W. em McAuliff, J. P. Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials: I. Some biochemical characteristics of chloroquine, hydroxychloroquine, and SN-7718. *Antibiot. Chemother.* 11, 800-810, 1961.
- McChesney, E. W., Nachod, F. C. en Tainter, M. L. Rationale for the treatment of lupus erythematosus with antimalarials. *J. Invest. Dermat.* 29, 97-104, 1957.
- McChesney, E. W., Wyzan, H. S. en McAuliff, J. P. The determination of 4-aminoquinoline antimalarials; reevaluation of the induced fluorescence method with specific application to hydroxychloroquine analysis. *J. Amer. Pharm. Ass.* 45, 640-645, 1956.
- McConnell, D. G., Wachtel, J. en Havener, W. H. Observations on experimental chloroquine retinopathy. *A. M. A. Arch. Ophth.* 71, 552-553, 1964.
- McGuinness, A. E. Chloroquin and rheumatoid arthritis. *Trans. Ophthal. Soc. Austr.* 21, 42-43, 1961.
- Merwin, Ch. F. en Winkelmann, R. K. Dermatologic clinics. 2. Antimalarial drugs in the therapy of lupus erythematosus. *Proc. Staff Meet., Mayo Clin.* 37, 253-268, 1962.
- Monahan, R. H. en Horns, R. C. The pathology of chloroquine in the eye. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* 68, 40-44, 1964.
- Monckton Copeman, P. W., Cowell, T. K. en Dallas, N. L. Screening test for chloroquine retinopathy. *Lancet* 1, 1369-1370, 1964.
- Mullins, J. F., Watts, F. L. en Wilson, C. J. Plaquenil in the treatment of lupus erythematosus. *J. Amer. Med. Ass.* 161, 879-881, 1956.
- Muntendam-Evenhuis, J. D. en de Vries, S. Cornea-afwijkingen na het gebruik van chloroquine en amodiaquine. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 105, 484, 1961.
- Murphy, J. C. en Petty, S. Aralen and Plaquenil in treatment of the common wart. *Rocky Mountain Med. J.* 58, 30, 1961.
- Mustakallio, K. K. Distribution of quinacrine (Atabrine, Mepacrine) in human tissues as visualized by fluorescent microscopy. *Acta Derm.-Vener. (Stockh.)* 34, 93, 1954.

- Mustakallio, K., Putkonen, T. en Fihkanen, T. Chloroquine psychosis?
Lancet 2, 1387-1388, 1962.
- Nakano en Hirayama A case of chloroquine retinopathy. Ganka Rinsho Iho 56,
18-21, 1962. Vermeld in Ophth. Lit. 16, 2844, 1963.
- Nelson, A.A. en Fitzhugh, O.G. Chloroquine (SN-7618). Pathologic changes
observed in rats which for two years had been fed various proportions.
A.M.A. Arch. Pathol. 45, 454-462, 1948.
- Nozik, R.A., Weinstock, F.J. en Vignos Jr., P.J. Ocular complications of
chloroquine. A series and case presentation with a simple method for
early detection of retinopathy. Am. J. Ophth. 58, 774-778, 1964.
- Nylander, U., Sjöqvist, F. en Strandberg, I. Retinopati efter långtidsbehan-
dling med klorokinderivat - ett memento till empirisk förändring av
läkemedels användning. Opuscula Medica 8, 240-244, 1963.
- Okun, E., Gouras, P., Bernstein, H. en von Sallmann, L. Chloroquine reti-
nopathy: A report of eight cases with ERG and dark-adaptation findings.
A.M.A. Arch. Ophth. 69, 59-71, 1963.
- Ormrod, J.N. Two cases of chloroquine-induced retinal damage.
Brit. Med. J. 1, 918-919, 1962.
- Osmond, A.H. Chloroquine and the eye. Brit. Med. J. 2, 177, 1961.
- Ottolenghi-Lodigiani, F. Terapia del lupus eritematoso fisso con iniezioni
intradermiche di derivati acridinici (Atebrin, Italchina).
Rass. Derm. Sif. 1, 415, 1948.
- Ottolenghi, Lodigiani, F. Risultati col trattamento del lupus eritematoso fisso
con iniezioni intradermiche di derivati acridinici.
Ref. Excerpta Med., Sect. XIII, 4, 384, 1950.
- Page, F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine.
Lancet 2, 755-758, 1951.
- Pameijer, J.K. Chloroquine. Lancet 1, 1357, 1963.
- Pameijer, J.K. en Lamers, W.P.M.A. Oogcomplicaties tengevolge van the-
rapie met chloroquine en hydroxychloroquine.
Huisarts en Wetenschap 7, 62, 1964.
- Parker, F. en Irvin, J. The interaction of chloroquine with nucleic acids and
nucleoproteins. J. Biol. Chem. 199, 897, 1952.
- Patel, J.C. Chloroquine in the treatment of amebic liver abscess.
Brit. Med. J. 1, 811, 1953.
- Pau, H. Resochineinlagerungen in der Hornhaut.
Berl. Deutsch. Ophth. Ges. 62, 285-294, 1959.
- Pau, H. en Bäumer, A. Resochineinlagerungen in der Kornea.
Klin. Mbl. Augenheilk. 135, 362-377, 1959.
- Penner, R. en Somers, K. Bilateral macular degeneration associated with
chloroquine therapy. Am. J. Ophth. 54, 381-385, 1962.
- Pillsbury, D.M. en Jacobson, C. Treatment of chronic discoid lupus erythe-
matusus with chloroquine (Aralen). J.A.M.A. 154, 1330, 1954.
- Pillsbury, D.M., Shelley, W.B. en Kligman, A.M.
Dermatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 881, 1956.

- Polano, M.K. Erythematodes.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 109, 1329-1337, 1965.
- Popert, A.J., Meijers, K.A.E., Sharp, J. en Bier, F.
Chloroquine diphosphate in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheumat. Dis. 20, 18, 1961.
- Popoff, L. en Kutintscheff, M. Demonstration Universitäts-Hautklinik Sofia.
Derm. Wschr. 116, 186, 1943.
- van Poppel, A.L.A. en Butler, I. The use of Flicker-electroretinography in the judgment of the retinal metabolic condition in diabetes mellitus.
Flicker. Documenta Ophthalmologica 18, 404-411, 1964.
- Potts, A.M. Retinotoxic and choroidotoxic substances. (The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture) Invest. Ophthalm. 1, 290-303, 1962.
- Potts, A.M. The concentration of phenothiazines in the eye of experimental animals. Invest. Ophthalm. 1, 522-530, 1962.
- Potts, A.M. Further studies concerning the accumulation of polycyclic compounds on uveal melanin. Invest. Ophthalm. 3, 399-404, 1964.
- Potts, A.M. The reaction of uveal pigment in vitro with polycyclic compounds. Invest. Ophthalm. 3, 405-416, 1964.
- Prakken, J.R. Het moeilijke oordeel over de waarde van een therapie.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 105, 971, 1961.
- Prakken, J.R. Tekortkomingen van het klinische geneesmiddelenonderzoek en gevaren van de industriële propaganda.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 105, 1569, 1961.
- Prakken, J.R. en Molhuysen-van der Walle, S.M.C. De behandeling van lupus erythematodes met chloroquine.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 98, 1653, 1954.
Treatment of chronic lupus erythematosus with chloroquine.
Dermatologica 108, 198, 1954.
- Price, L. Retinopathy associated with chloroquine.
Trans. Ophth. Soc. Austr. 21, 35-38, 1961.
- Prokopchuk, A.I.A. Introduction of quinacrine in treatment of lupus erythematosus. Vertaling door Zakon, S.J. en Gershenson, J.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 71, 520, 1955.
Vestnik veneral. i dermat. 2, 23, 1940.
- Prouty, R.W. en Kuroda, K. Spectrophotometric determination and distribution of chloroquine in human tissues.
J. Lab. Clin. Med. 52, 477-480, 1958.
- Rebello, D.J.A. Ocular reactions to antimalarial drugs.
A.M.A. Arch. Dermat. 83, 785-789, 1961.
- Reed, H. en Campbell, A.A. Central scotomata following chloroquine therapy.
Canad. Med. Ass. J. 86, 176-178, 1962.
- Rees, R.B. en Maibach, H.I. Chloroquine. A review of reactions and dermatologic indications. A.M.A. Arch. Derm. 88, 280-289, 1963.
- Reese, F.M. Edema of the corneal epithelium caused by Atabrine: Observation on 3 patients.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 78, 325-332, 1946.

- Reh fuss, M.E. en Frice, A.H. A course in practical therapeutics. Baltimore, The Williams & Wilkins Company Ed. 2, 580, 1951.
- Rein, Ch.R. en Fleischmajer, R. The treatment of lupus erythematosus and lymphocytic infiltration of the skin with A. P. A. 5533. Brit. J. Derm. 69, 174, 1957.
- Richards, R.D. en Wilson, W.R. Retinopathy associated with chloroquine phosphate therapy. Amer. J. Med. 31, 140-143, 1961.
- Rinehart, R.E., Rosenbaum, E.E. en Hopkins, C.E. Chloroquine therapy in rheumatoid arthritis. Northwest Med. 56, 703-705, 1957.
- Robinson, R.C.V. en Smith, G.C. Triquin in the treatment of discoid lupus erythematosus and light sensitive eruptions. Bull. Sci. Med. Maryland 43, 97, 1958.
- Rogers, P.A. The cornea and chloroquine. Austr. J. Derm. 5, 10-11, 1959.
- Rubin, M., Bernstein, H.N. en Zvaifler, N.J. Studies on the pharmacology of chloroquine (with recommendations for the treatment of chloroquine retinopathy). A.M.A. Arch. Ophth. 70, 474-481, 1963.
- Ryckewaert, A., Kahn, M.F. en Debeyre, N. Résultats d'un essai de traitement de la polyarthrite rhumatoïde (126 cas) par l'hydroxychloroquine. Sem. Hôp. 39, 319-324, 1963.
- Sachs, D.D., Hogan, M.J. en Engleman, E.P. Chorioretinopathy induced by chronic administration of chloroquine phosphate. Arthritis Rheum. 5, 318-319, 1962.
- von Sallmann, L. en Bernstein, H.N. Adverse effects of chloroquine and related antimalarial drugs on ocular structures. Arthr. and Rheum. Foundation, Ed. J.J. Bunim. 14, no. 4, december 1963.
- Sandvig, K. Corneal changes during chloroquine treatment. An investigation of 70 patients with chronic rheumatoid arthritis receiving chloroquine treatment. Acta Rheum. Scand. 9, 150-156, 1963.
Hornhinne-forandringer ved bruk av chloroquin (resochin). En undersøkelse av 70 pasienter med polyarthriti chronica behandlet med chloroquin. T. Norske Laegeforen. 83, 1129-1131, 1963.
- Sataline, L.R. en Farmer, H. Impaired vision after prolonged chloroquine therapy. New Engl. J. Med. 266, 346-347, 1962.
- Scales, W.T.H. Corneal changes during therapy with an antimalarial drug, "Camoquin". Med. J. Austr. 1, 294-295, 1960.
- Scherbel, A.L., Harrison, J.W. en Atdjian, M. Further observations on the use of 4-aminoquinoline compounds in patients with rheumatoid arthritis or related diseases. Cleveland Clin. Quart, 25, no. 2, 95-111, 1958.
- Scherbel, A.L., Schuchter, S.L. en Harrison, J.W. Comparison of effects of two antimalarial agents, hydroxychloroquine sulfate and chloroquine phosphate, in patients with rheumatoid arthritis. Cleveland Clin. Quart. 24, 98-104 (april), 1957.
- Schievink, W.I. Drie gevallen van polyneuritis, ontstaan na het gebruik van amodiaquine. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 104, 219, 1960.

- Schmidt, B. en Müller-Limmroth, W. Elektoretinographische Untersuchungen nach Resochinanwendung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 139, 397-398, 1961.
- Schmidt, B. en Müller-Limmroth, W. Electoretinographic examinations following the application of chloroquine. *Acta Ophthalm.*, Kbh. 40 (suppl. 70), 245-251, 1962.
- Schmidt, B., Müller-Limmroth, W., Heinmüller, G., Böke, W. en Bäumer, A. Veränderungen im Elektoretinogramm des Menschen im Verlauf der Resochin-Langzeit-Therapie. *Klin. Wschr.* 39, 132-137, 1961.
- Schmidt, L. H., Hughes, H. B. en Schmidt, I. G. The pharmacological properties of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim). *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 107, 92-130, 1953.
- Schmitt, C. L., Alpins, O. en Chambers, G. Clinical investigation of a new cutaneous entity. *A. M. A. Arch. Dermat.* 52, 226-238, 1945.
- Scruggs, J. H. Ocular complications from chloroquine therapy. *Texas Medicine* 60, 362-365, 1964.
- Scull, E. Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheumat.* 5, 30, 1962.
- Senn, A. Typische Hornhauterkrankung bei Anilinfärbern. *Kor.-bl. f. Schweiz. Aerzte* p. 161, 1897.
- Shaffer, B., Cahn, M. M. en Levy, E. J. Absorption of antimalarial drugs in human skin; spectroscopic and chemical analysis in epidermis and corium. *J. Invest. Dermat.* 30, 341-345, 1958.
- Shookhoff, H. B. Amebic dysentery. *Rev. Gastroenterol.* 19, 48, 1952.
- Smith, J. L. Ocular complications of rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Am. J. Ophthalm.* 43, 575-582, 1957.
- Smith, J. L. Chloroquine macular degeneration. *A. M. A. Arch. Ophthalm.* 68, 186-190, 1962.
- Sorsby, A. en Nakajima, A. Experimental degeneration of the retina. *Brit. J. Ophthalm.* 42, 563, 1958.
- Spillane, J. D. Retinal damage from drugs. *Brit. Med. J.* 1, 1144, 1962.
- Sternberg, T. H. en Laden, E. Discoid lupus erythematosus: Bilateral macular degeneration due to chloroquine. *A. M. A. Arch. Dermat.* 79, 116-118, 1959.
- Surrey, A. R. en Hammer, H. F. The preparation of 7-chloro-4-[4-(N-ethyl-N- β -hydroxy ethylamino)-1-methylbutylamino]-quinoline and related compounds. *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1814, 1950.
- Svec, V. en Vykydal, M. New antimalarial compounds in ophthalmology. *Acta Univ. Palack. Olomucensis* 35, 209-213, 1964.
- Taylor, J. L. en Coles, R. B. Plaquenil in discoid lupus erythematosus. *Trans. St. John's Hosp. Derm. Soc.* 41, 69-72, 1958.
- Thorp, R. H. The pharmacology and toxicology of chloroquine. *Trans. Ophthalm. Soc. Austr.* 21, 39-40, 1961.
- Tønjum, A. M. Eye complications following treatment with Resochin (chloroquine). *T. Norske Laegeforen.* 83, 1127-1129, 1963.

- Trnka, P. en Vachtenheim, J. Eye changes during antimalarial treatment. *Čs. Oftal.* 18, 297-303, 1962. Ref.: *Ophth. Lit.* 16, 980, 1962.
- Tuffanelli, D., Abraham, R.K. en Dubois, E.I. Pigmentation from antimalarial therapy. Its possible relationship to the ocular lesions. *A.M.A. Dermat.* 88, 419-426, 1963.
- Tye, M.J., Ansell, H.B., Wolf, M., Appel, B. en Schiff, B. Treatment of chronic lupus erythematosus: effectiveness of Plaquenil and APA (Aralen 65 mg, Plaquenil 50 mg, Atabrine 25 mg) as compared with Aralen, with observations on side-reactions and toxicity. *A.M.A. Arch. Derm.* 77, 454, 1958.
- Tye, M.J., Schiff, B.L., Collins, S.F., Baler, G.R. en Appel, B. Chronic discoid lupus erythematosus: Treatment with Daraprim and chloroquinodiphosphate (Aralen). *New Engl. J. Med.* 251, 52, 1954.
- Tye, M.J. et al. Lupus erythematosus treated with a combination of quina-crine, hydroxychloroquine and chloroquine. *New Engl. J. Med.* 260, 63, 1959.
- Velhagen jun., K. Chinonverfärbung der Lidspaltenzone als Gewerbekrankheit in der Hydrochinonfabrikation. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 86, 739-752, 1931.
- Voipio, H. Ocular manifestations due to chloroquine therapy. *Acta Ophthal.*, Kbh. 41, 99, 1963.
- Voipio, H. en Reissel, P. Chloroquine induced retinopathy (in Finnish). *Suom. Lääk.-L.* 18, 189-192, 1963.
- Voisin Zie: discussie Braun-Vallon, Perdriel en Aron. *Bull. Soc. Ophthal. Fr.* 63, 397-403, 1963.
- Walter, C.J. Retinopathy following chloroquine therapy. *Med. J. Austr.* 1, 741-742, 1961.
- Weinstock, F.J., Nozik, R.A. en Vignos, P.I. Chloroquine ocular toxicity: early diagnosis and reversibility of retinopathy. *Arthr. Rheum.* 7, 3, 1964.
- Weiser, N.J., Spiotta, E. en Ekman, P. Experiences in the diagnosis and antibiotic therapy of amebiasis: An analysis of 50 cases. *Ann. Int. Med.* 38, 1002, 1953.
- Wetterholm, D.H. en Winter, F.C. Histopathology of chloroquine retinal toxicity. *A.M.A. Arch. Ophth.* 71, 82-87, 1964.
- Wilkinson, J. The toxicity of chloroquine in hepatic amebiasis in Africans. *East. African Med. J.* 30, 403, 1953.
- Wilson, W. Retinopathy during chloroquine therapy. *Brit. J. Ophthal.* 45, 756-758, 1961.
- Winkelmann, R.K., Merwin, C.F. en Brunsting, L.A. Antimalarial therapy of lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.* 55, 772-776, 1961.
- Wiselogle, F.Y. A survey of antimalarial drugs 1941-1945. *J.W. Edwards, Inc. Ann Arbor, Mich. Vol. 1*, 388-392, 1946.
- Wiskeman, A. en Koch, H. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Atebrine und Resochin beim chronische Erythematodes. *Hautartz* 9, 215, 1958.

- Wright, F. J. Chloroquine and visual disturbances.
Practitioner 190, 157, 1963.
- Young, E. Melanosis caused by Camoquin.
Dermatologica 116, 389-395, 1958.
- Zeller, R. W. Correspondence. Chloroquine retinopathy.
Am. J. Opth. 54, 321, 1962.
- Zeller, R. W. en Deering, D. Corneal complication of chloroquine (Aralen) phosphate therapy. *J.A.M.A.* 168, 2263-2264, 1958.
- Ziv, B. Contradictory findings in chloroquine-treated patients.
Am. J. Opth. 57, 311-312, 1964.
- Zvaifler, N.J., Bernstein, H. en Rubin, M. Chloroquine deposition in ocular tissues. *Clin. Research* 11, 50, 1963. Presented at meeting of American Rheumatism Association, Richmond, Virginia, December 7, 1962.
- Zvaifler, N.J., Bernstein, H. en Rubin, M. Chloroquine deposition in ocular tissue. *Arthritis Rheum.* 5, 667, 1962.
- Zvaifler, N.J., Rubin, M. en Bernstein, H. Chloroquine metabolism - drug excretion and tissue deposition.
Arthritis Rheum. 6, 799-800, 1963.

I N H O U D

	blz.
WOORD VOORAF	7
HOOFDSTUK I SYNTHETISCHE ANTIMALARIAMIDDELEN	9
Algemeen overzicht	9
Werkingswijze	17
Bijwerkingen	19
Pharmacologie	22
HOOFDSTUK II BIJWERKINGEN OP HET OOG VAN DE SYNTHETISCHE ANTIMALARIAMIDDELEN, IN HET BIJZONDER VAN CHLOROQUINE EN HYDROXYCHLOROQUINE	26
A. Accommodatieparese	26
B. Keratopathie	28
Historisch overzicht	28
Spleetlampbevindingen	31
Subjectieve symptomen	36
Verschijnen en verdwijnen van de cornea- afzettingen	39
Frequentie	41
Histopathologie. Mechanisme van ontstaan	45
C. Retinopathie	48
Aanleiding tot het onderzoek	48
Inleiding	49
Historisch overzicht	53
Onderzoekmethoden	61
Casuïstiek	64
Patiënten: G. D. -D.	64
A. J. v. d. D.	71
K. v. d. G.	80
H. B.	87
C. N. R.	91
T. V. -de B.	95
N. Q. -de W.	99
J. M. G. -de B.	102
M. B.	104
C. M. C. -S.	105
M. T. G. -S.	106
G. V. -v. D.	107

	blz.
Groep A t/m F	109
Onderzoekresultaten	115
Subjectieve bezwaren	115
Gezichtsscherpte	116
Fundusafwijkingen	117
Gezichtsvelden	123
Donkeradaptatie	125
Kleurzin	126
Electroretinografie	127
Electro-oculografie	131
Chloroquine - Hydroxychloroquine	134
Histopathologie	136
Klinisch verloop van de retinopathie	140
SAMENVATTING	144
SUMMARY	146
BIBLIOGRAFIE	149
INHOUD	165

CURRICULUM VITAE

Butler, Izaäk. Geboren te Rotterdam 26 juli 1933.

Middelbare schoolopleiding: Marnix Gymnasium afd. β te Rotterdam.

Ingeschreven als student in de medische faculteit aan de Rijks-Universiteit te Leiden: Doctoraal-examen 12 december 1958. Post-doctoraal studie aan de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs te Rotterdam: Arts-examen 8 februari 1961.

Opleiding tot oogarts (maart 1961 - september 1965):

Inrichting voor Ooglijders te 's-Gravenhage (Directeur: Dr J. Obbink),
Stichting Klinisch Hoger Onderwijs afd. Oogheelkunde te Rotterdam
(Hoofd: Prof. Dr H.E. Henkes).

Sinds oktober 1965 werkzaam als oogarts te Delft.