

Das phänotypische Spektrum bei Patienten mit Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Bryjová, Barbara
aus Poprad (Slowakei)

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Labor für molekulare Ophthalmologie
an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

1. Gutachter: PD Dr. M. Preising

2. Gutachter: Prof. Dr. Bräuninger

Tag der Disputation: 26. November 2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Hereditäre Netzhautdystrophien	1
1.2 Die Netzhaut	2
1.2.1 Photorezeptoren	3
1.2.1.1 Topografie der Photorezeptoren	4
1.2.2 Schichtung der Netzhaut.....	6
1.2.3 Signalübertragung in der Netzhaut.....	7
1.3 Okkulte Makuladystrophie.....	9
1.3.1 Klassifikation des okkulten Makula-Dysfunktionssyndroms.....	10
1.4 Das Retinitis pigmentosa 1-like 1 (<i>RP1L1</i>) Gen.....	11
1.5 Ziel der Studie.....	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Geräte und Untersuchungsmethoden	14
2.2.1 Optische Kohärenztomographie.....	14
2.2.1.1 OCT-Geräte der vierten Generation	15
2.2.1.2 Spectral-Domain-OCT und Datenanalyse	17
2.2.1.3 Aktuelle internationale OCT-Nomenklatur	18
2.2.1.4 DIOCTA (Device Independent OCT Analysis).....	21
2.2.2 Visusprüfung.....	24
2.2.3 Photographie des Augenhintergrundes.....	24
2.2.4 Fundusautofluoreszenz.....	25
2.2.5 Farbsinnprüfung.....	26
2.2.6 Perimetrie	27
2.2.6.1 Goldmann-Perimetrie	27
2.2.6.2 Mikroperimetrie	28
2.2.7 Elektrophysiologische Untersuchung	29
2.2.7.1 Ganzfeld Elektroretinogramm (Ganzfeld-ERG)	29
2.2.7.2 Multifokales ERG (mf-ERG)	30
2.2.8 Familienanamnese	31
3 Ergebnisse	32
3.1 Patientenkohorte.....	32
3.2 OCT-Daten.....	34

3.3 Auswertung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)	45
3.4 Augenhintergrund- und Fundusautofluoreszenz-Ergebnisse	48
3.4.1 Fundusphotographie und FAF der Gruppe I.....	48
3.4.2 Fundusphotographie und FAF der Gruppe II.....	51
3.4.3 Fundusphotographie und FAF der Gruppe III.....	52
3.5 Angaben zum Farbsehen.....	53
3.6 Perimetrie-Daten.....	55
3.6.1 Goldmann-Perimetrie.....	55
3.6.2 Mikroperimetrie (MP1)	57
3.7 Elektrophysiologische Daten.....	59
3.7.1 Ganzfeld-Elektroretinogramm (Ganzfeld-ERG).....	59
3.7.2 Multifokales Elektroretinogramm (mf-ERG).....	61
4 Diskussion.....	62
4.1 Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen	62
4.2 Überlegungen zur Definition und dem phänotypischen Spektrum der OMD	64
4.3 Variabilität der genetischen Veränderungen und ihrer Ausprägung.....	66
4.3.1 Anmerkungen zu asymptomatischen Fällen.....	69
4.4 Überlegungen zu morphologischen Netzhautveränderungen	70
4.4.1 Fundus und Fundusautofluoreszenz	70
4.4.2 Schichtung der Netzhaut.....	73
4.5 Überlegungen zu funktionellen Aspekten.....	80
4.5.1 Visus.....	80
4.5.2 Farbsehen	82
4.5.3 Perimetrie	83
4.5.4 Elektrophysiologie.....	85
4.6 Anmerkungen zur Gruppeneinteilung und zur phänotypischen Variabilität	88
4.7 Therapie.....	90
4.8 Schlussfolgerung	91
5 Zusammenfassung.....	92
6 Summary	94
7 Abkürzungsverzeichnis	96
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	98

8.1 Abbildungsverzeichnis	98
8.2 Tabellenverzeichnis	99
9 Literaturverzeichnis	100
10 Anhang	109
11 Publikationen	118
12 Ehrenwörtliche Erklärung	119
13 Danksagung	120

1 Einleitung

1.1 Hereditäre Netzhautdystrophien

Mit dem Begriff hereditäre Netzhautdystrophien bezeichnet man eine große heterogene Gruppe erblicher Erkrankungen der Netzhaut, die genetisch und phänotypisch variieren (Michaelides et al. 2006). Eine Gemeinsamkeit dieser Krankheitsgruppe ist die progressive Verschlechterung der Sehfunktion (Kellner et al. 2012). Hereditäre Netzhautdystrophien sind meistens monogene Erkrankungen, die durch eine genetische Sequenzveränderung in einem spezifischen Gen verursacht werden (Kellner et al. 2012; Kellner and Tillack et al. 2004; Kellner 2008). Seit 1990 wurden mehr als 200 Gene beschrieben, deren Sequenzveränderungen eine Netzhautdystrophie verursachen können. Diese Genmutationen beeinflussen verschiedene Funktionen in Photorezeptoren, retinalen Pigmentepithelzellen oder Bipolarzellen (Preising et al. 2014a). Die Gesamtprävalenz hereditärer Netzhautdystrophien wird auf circa 1:3000 geschätzt (Rüther and Leo-Kottler 2008). Retinitis pigmentosa ist die häufigste hereditäre Netzhautdystrophie und betrifft weltweit etwa eine von 5000 Personen (Rivolta et al. 2002).

Ein Klassifikationsvorschlag unterteilt die Dystrophien in generalisierte und lokal begrenzte Formen (Kellner et al. 2012). Die generalisierte Retinadystrophie betrifft die gesamte Netzhaut, wobei die Ausprägung in den verschiedenen Arealen unterschiedlich stark sein kann. Demzufolge kann die Erkrankung entweder in der Netzhautperipherie oder in der Makula beginnen. Regional begrenzte Formen sind zentral oder peripher limitiert (Kellner and Renner et al. 2004). Zu den lokal beschränkten zentralen Formen der Netzhauterkrankungen gehören die hereditären Makuladystrophien.

Die Diagnostik der hereditären Netzhautdystrophien ist aufgrund der klinischen und genetischen Heterogenität, der relativen Seltenheit und des variablen Phänotyps kompliziert. Infolgedessen kommt es oft zur Verzögerung der gezielten Beratung und Entscheidung über die weitere Therapie. Die heutzutage verfügbaren erweiterten Möglichkeiten in der molekulargenetischen Analyse und in den Verfahren der retinalen Bildgebung ermöglichen immer bessere Früh- und Differenzialdiagnostik (Kellner et al. 2012).

1.2 Die Netzhaut

Die Netzhaut stellt die innerste Wandschicht des Augapfels dar. Histologisch wird sie in zwei Bereiche unterteilt, die Pars optica und Pars caeca. Ihr Übergang ist die Ora serrata. Dorsal liegt die Pars optica retinae, der lichtempfindliche Teil. Hier befinden sich Zapfen und Stäbchen. In der lichtunempfindlichen (blinden) Pars caeca retinae ist aufgrund ihrer ventralen Lage kein Lichteinfall möglich. Pars optica und Pars caeca bestehen aus je einem inneren und einem äußeren Blatt. Das äußere Blatt der gesamten Netzhaut, sowohl der lichtempfindlichen als auch der lichtunempfindlichen Region, besteht aus dem retinalen Pigmentepithel (RPE). Im inneren Blatt der Pars optica erfolgt die Verarbeitung und Verschaltung der Lichtimpulse. Aufgrund der komplexen Struktur der Pars optica retinae wird diese im Querschnitt im Kapitel 1.2.2 ausführlich vorgestellt.

Histologisch gliedert sich die Pars optica retinae in mehrere Schichten. Spezifisch für die Netzhaut ist ihr inverser Aufbau. Dabei sind die Spitzen der Stäbchen und Zapfen zum Pigmentepithel gerichtet, während die Axone in die entgegengesetzte Richtung zeigen. Erst nach dem Durchdringen der einzelnen Netzhautschichten erreicht das Licht die Sinneszellen. Unter dem Pigmentepithel liegt das Stratum nervosum retinae, welches das einfallende Licht in elektrische Signale umwandelt. Hier befinden sich die ersten drei Neurone der Sehbahn. Dies sind die Photorezeptoren, Bipolarzellen und Ganglienzellen. Die Horizontalzellen, amakrine Zellen und Müller-Stützzellen dienen regulierend der Informationsverarbeitung innerhalb der Netzhaut. Da die Zellen des Stratum nervosum untereinander verbunden sind, können sie sich gegenseitig inhibieren und anregen. Informationen werden somit bereits auf einer niedrigen neuronalen Ebene verarbeitet.

Im Rahmen einer Augenspiegelung (Fundoskopie, Ophthalmoskopie) erkennt man die Heterogenität der menschlichen Netzhaut. Der nicht lichtempfindliche Austrittsort des Sehnervs am hinteren Pol wird als Papilla nervi optici (Sehnervenpapille bzw. blinder Fleck) bezeichnet und ist ca. 1,6 mm groß (Abbildung 1). Über den Nervus opticus werden die elektrischen Impulse den höheren visuellen Zentren im Gehirn zugeleitet. Temporal vom blinden Fleck befindet sich die ca. 3 mm große Macula lutea (gelber Fleck), die blutgefäßfrei ist. In ihrem Zentrum ist eine kleine trichterförmige Einsenkung, die Fovea centralis. Sie ist die Stelle des schärfsten Sehens mit einem Durchmesser von ca. 1,5 mm. Angesichts der Konvergenz bei der Verschaltung von Neuronen erkennt man an der Fovea centralis eine Verlagerung der inneren Netzhautschichten nach peripher. So entsteht im Vergleich zur restlichen Umgebung eine kleine Einbuchtung.

Die Foveola ist mit einem Durchmesser von 0,2 mm wiederum die zentrale Stelle der Fovea. Hier befinden sich, im Verhältnis eins zu eins mit Ganglienzellen verschaltete Zapfen und ermöglichen eine besonders gute Auflösung (Grehn 2019; Aumüller 2007; Ulfing 2009; Bommas-Ebert et al. 2006).

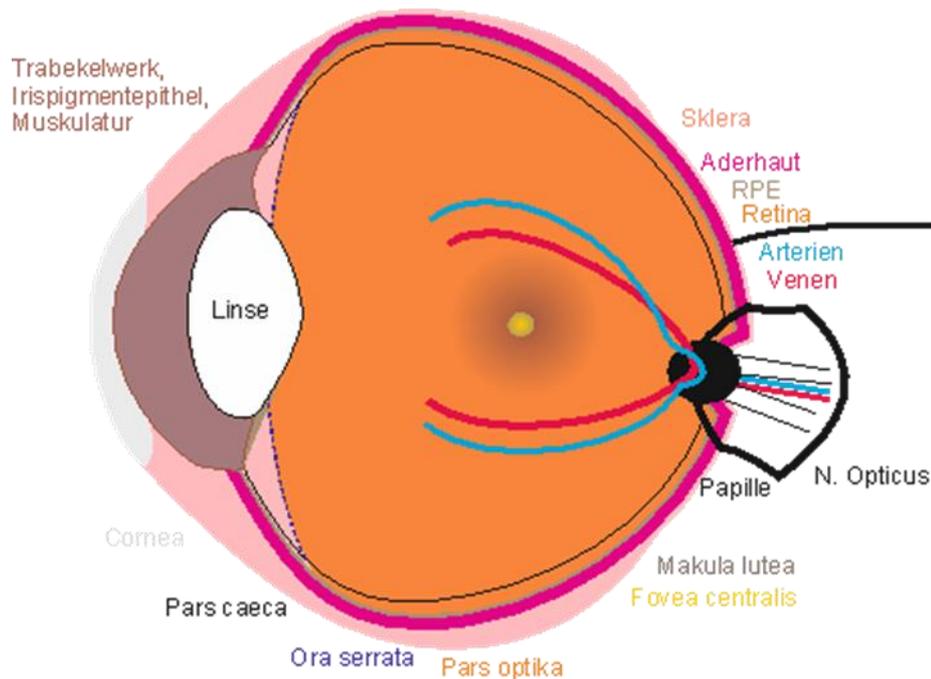


Abbildung 1: Das menschliche Auge im Querschnitt

(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Markus Preising).

1.2.1 Photorezeptoren

Im Stratum nervosum retinae befinden sich Rezeptoren, die entscheidend für das Hell-/Dunkelsehen und für das Farbsehen sind. Photorezeptoren sind bipolare lang gestreckte Nervenzellen. Sie können in Stäbchen und Zapfen unterteilt werden. Die helligkeitsempfindlichen Stäbchen sind für das skotopische Sehen (Dämmerungssehen) zuständig, wobei sie vornehmlich peripher in der Netzhaut zu finden sind. Die Anzahl von Stäbchen in der gesamten Netzhaut beträgt ca. 120 Millionen. Ca. 6 Millionen Rot-, Grün- und Blauzapfen ermöglichen das photopische Sehen (Tages- und Farbsehen).

Allgemein bestehen Sehzellen aus einem lichtempfindlichen Außensegment und einem metabolischen Innensegment, die über ein primäres unbewegliches Zilium verbunden sind (Abbildung 2). Das Außensegment wird in einem täglichen Rhythmus vom verbindenden Zilium her erneuert. Als Ort der Proteinbiosynthese unterteilt sich das

Innensegment in eine Myoid- und eine Ellipsoidzone. Das Außensegment enthält das lichtempfindliche Sehpigment (Opsin). Der Lichtsensor ist sowohl bei Stäbchen als auch bei Zapfen in den Membranen des Außensegments eingelassen. Allerdings enthalten die Zapfen eine Plasmamembran mit regelmäßigen Einstülpungen, in denen die verschiedenen Opsin-Typen gelagert sind. Die Einstülpungen verjüngen sich in Richtung Pigmentepithel und verleihen den Zapfen eine konische Form. Bei den Stäbchen differenziert man zwischen vielen intrazellulären, geldrollenförmig angeordneten Diskmembranen, in denen Rhodopsin lokalisiert ist, und der Plasmamembran (Aumüller 2007; Bommas-Ebert et al. 2006; Grehn 2019; Ulfing 2009).

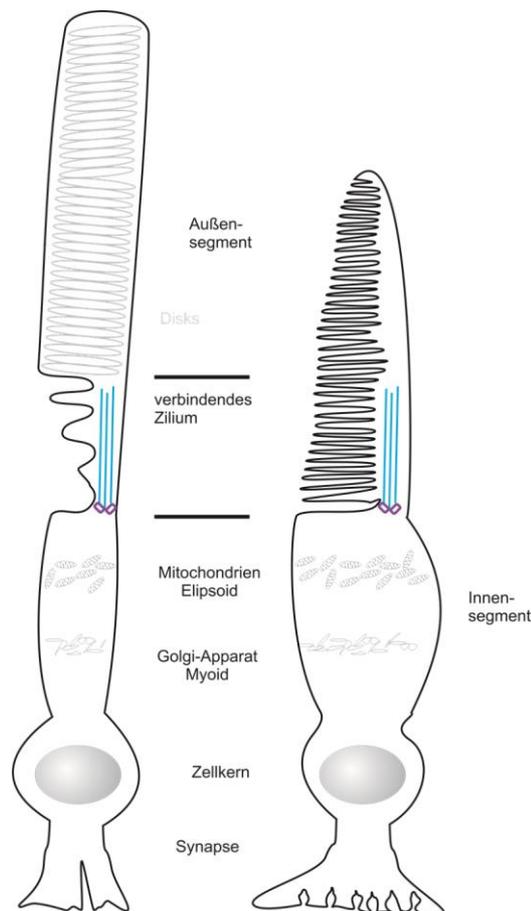


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Photorezeptoren

Links Stäbchen, rechts Zapfen (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Markus Preisung).

1.2.1.1 Topografie der Photorezeptoren

Zapfen und Stäbchen stehen sich quantitativ im Verhältnis von ca. 1 : 20 gegenüber. Demzufolge zeigt die kartographische Darstellung der Netzhaut eine inhomogene Verteilung der Sinneszellen (Abbildung 3). Im Zentrum der Netzhaut ist die Dichte der

Zapfen am höchsten, in der Peripherie überwiegen die Stäbchen. Im zentralen Bereich der Fovea, in der Foveola, sind ausschließlich Zapfen zu finden. Trotz der hohen Zapfendichte sind nur 10% aller Zapfen in der Fovea lokalisiert. Weiter in Richtung der Netzhautperipherie nimmt die Anzahl und somit auch die Dichte der Zapfen ab. Bereits 3 mm peripher der Foveola sinkt die Zapfendichte und in der Nähe der Ora serrata nimmt sie wieder zu. Die asymmetrische Verteilung der Zapfen im peripheren Bereich der Netzhaut zeigt nasal eine höhere Zapfendichte als temporal. Im Gegensatz dazu ist die höchste Stäbchendichte in einem ringförmigen Bereich lokalisiert. Dieser ist 3 – 5 mm von der Foveola entfernt. Von dort reduziert sich die Stäbchendichte in Richtung Foveola rasch und in Richtung Peripherie allmählich. In der Foveola befinden sich weder Ganglienzellen noch Bipolarzellen oder verbindende Zellen. Dementsprechend ist dies die dünnste Stelle der Netzhaut (Curcio et al. 1990; Collins and Augustin 2013; Jonas et al. 1992; Aumüller 2007; Bommas-Ebert et al. 2006).

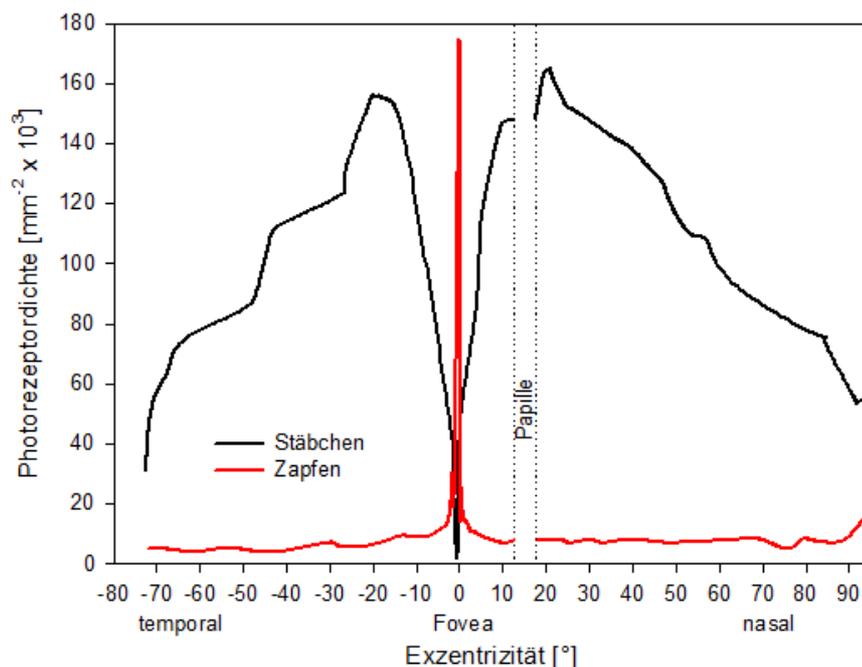


Abbildung 3: Topografie der Photorezeptoren

(nach Osterberg, G. 1935; mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Markus Preising).

1.2.2 Schichtung der Netzhaut

Im Stratum nervosum retinae werden die optischen Signale von Photorezeptoren in elektrische Impulse umgewandelt und weiterverarbeitet. Es besteht aus mehreren definierten Schichten. Diese sind histologisch oder in vivo mithilfe bildgebender Verfahren erkennbar. Mit der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie (spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT) sind im Querschnitt der Netzhaut bis zu 18 Schichten der Netzhaut und Aderhaut zu erkennen (Aumüller 2007; Staurenghi et al. 2014).

Im Lichtweg des Auges betrachtet, werden folgende Schichten abgebildet (Abbildung 4): Die innere Grenzmembran (ILM) enthält die langen Endfortsätze der Müller-Gliazellen. Es folgt die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), bestehend aus den nichtmyelinisierten Ganglienzellaxonen. Konvergierend zur Sehnervpapille, bündeln sich diese zum Nervus opticus. Die Ganglienzellschicht (GCL) wird aus den Kernen der multipolaren Opticus-Ganglienzellen gebildet. In der inneren plexiformen Schicht (IPL) befinden sich die Zellfortsätze der Bipolar-, Amakrin- und Ganglienzellen und deren Synapsen. Deshalb zeichnet sich diese Schicht durch eine hohe Synapsendichte aus. Die nachfolgende innere Körnerschicht (INL) ist aus den Perikarya der Bipolar-, Amakrin- und Horizontalzellen aufgebaut. Die äußere plexiforme Schicht (OPL) wird aus den Synapsen zwischen Bipolar-, Horizontal- und Photorezeptorzellen zusammengesetzt. Daran anschließend findet sich die äußere Körnerschicht (ONL), die die Zellkerne der Photorezeptorzellen enthält. In der äußeren Grenzmembran (ELM) liegen die Endplatten der Müller-Gliazellen. Es folgen die inneren (PIS) und die äußeren (POS) Segmente der Photorezeptorzellen. Die beiden Segmente sind durch ein Verbindungselement, ein Zilium, miteinander verbunden. Das Innensegment teilt sich in eine Ellipsoidzone und in eine Myoidzone. Das Myoid enthält das endoplasmatische Retikulum, freie Ribosomen und den Golgi-Apparat. Die Ellipsoidzone (ISe) ist im OCT von der Myoidzone differenzierbar und zeichnet sich durch eine hohe Mitochondriendichte aus. Das Innensegment ist der Ort der Proteinbiosynthese. Die Außensegmente erstrecken sich interdigitierend bis zu den Membranfalten des retinalen Pigmentepithels (RPE). Daraus resultiert eine enge Verbindung zwischen RPE und POS (Interdigitationszone). Die Schicht des retinalen Pigmentepithels bildet eine einzellige Verbindung der Photorezeptoren mit der Aderhaut (Bruch-Membran) (Aumüller 2007; Preising and Lorenz 2009; Staurenghi et al. 2014; Trepel and Dalkowski 2017).

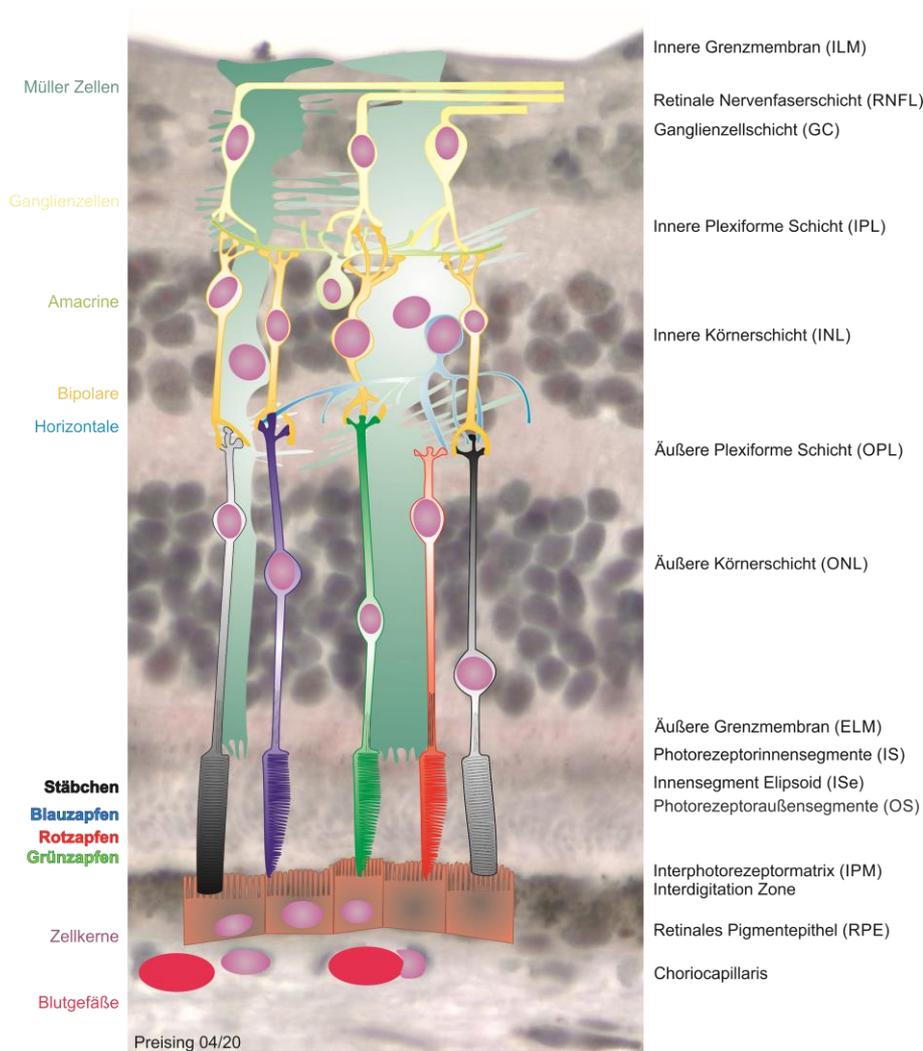


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Netzhautschichten
(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Markus Preising).

1.2.3 Signalübertragung in der Netzhaut

In der Netzhaut wird die elektromagnetische Strahlung in Form des Lichts in Membranpotenziale umgewandelt. Daraufhin erfolgt die erste neuronale Verarbeitung der optischen Information und deren Weiterleitung. Die Bahn des elektrochemischen Impulses startet bei vielen Photorezeptoren und folgt unter Konvergenz über die Bipolarzellen bis zu einigen wenigen Ganglienzellen.

Der Phototransduktionsprozess findet in den Außensegmenten der Stäbchen und Zapfen statt. Ohne jeglichen Lichtimpuls sind die Photosensoren depolarisiert, wobei das Ruhemembranpotenzial bei ca. -30 mV liegt. Infolge der im Dunklen geöffneten cGMP-abhängigen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Kanälen herrscht unter Ruhebedingungen in den Stäbchen

und Zapfen eine hohe $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Leitfähigkeit. In der Dunkelheit kommt es zur Ausschüttung vom Neurotransmitter (Glutamat) zur Bipolarzelle. Bei auftretendem Lichtimpuls kommt es zur Aktivierung der Sehkaskade. Dies resultiert in einem Schließen der cGMP-abhängigen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Kanäle, einer Hyperpolarisation der Photosensoren und einer Hemmung der Glutamat-Freisetzung.

Die Sehkaskade an den Stäbchen startet mit der Absorption eines Lichtquants durch den Sehfärbstoff Rhodopsin. Dieser besteht aus 11-cis Retinal (Vitamin-A-Abkömmling) und Opsin (Proteinkomponente). Es folgt die Stereoisomerisation des Retinals von der 11-cis zur all-trans-Form. Über mehrere Zwischenschritte kommt es zur Entstehung des Meta-Rhodopsin II. Dadurch wird das G-Protein Transducin aktiviert, welches wiederum die Phosphodiesterase beeinflusst. Sie spaltet im aktivierten Zustand das zyklische cGMP in GMP. Der Abfall des cGMP Spiegels bewirkt das Schließen der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Kanäle in der Membran der Außensegmente. Dementsprechend kommt es zu einer Verminderung der Permeabilität für Kationen (Na^+ und Ca^{2+}) in der Außenmembran, zur Senkung der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Leitfähigkeit und zur anschließenden Hyperpolarisation der Stäbchenzelle. Am Ende der Lichtreaktion wird das Ca^{2+} -empfindliche Enzym Guanylatzyklase durch den niedrigen intrazellulären Kalziumspiegel aktiviert. Die Guanylatzyklase ermöglicht die Neusynthese des intrazellulären Botenstoffs cGMP aus freiem GTP. Dank des Botenstoffs können die Kanäle wieder geöffnet werden und die Zelle depolarisiert, bis sie ihr Dunkelpotenzial erreicht hat. So herrscht nach dem Phototransduktionsprozess in der Photorezeptorzelle wieder ein Gleichgewicht. Im Pigmentepithel kommt es zu einer enzymatischen Umwandlung von all-trans-Retinal zu 11-cis-Retinal. Nach der Umwandlung erreicht 11-cis-Retinal wieder eine Stäbchenzelle, wo es mit Opsin zu Rhodopsin zusammengeführt wird.

Ähnlich verläuft der Phototransduktionsprozess auch an den farbempfindlichen Zapfen. Mit dem Unterschied, dass die in den Zapfen lokalisierten Proteine als Zapfen-Opsine beschrieben werden. Es gibt drei unterschiedliche Zapfentypen mit drei verschiedenen Arten von Zapfen-Opsinen, deren Absorptionsmaxima in unterschiedlichen Wellenlängenbereichen liegen.

Die geschichtete Struktur der Netzhaut ist entscheidend und bezeichnend für die komplexe Signaltransduktion in der Netzhaut. Durch die Hyperpolarisation der Photorezeptoren (1. Neuron) wird die Freisetzung von Neurotransmittern an den Synapsen gehemmt. Die Signalweiterleitung erfolgt über Synapsen oder Gap Junctions weiter zu den Bipolarzellen (2. Neuron), Horizontalzellen und amakrinen Zellen. Es

werden zwei unterschiedliche Bipolarzellen unterschieden (An-Zentrum-/Aus-Zentrum-Bipolarzellen), die die Informationen an die Ganglienzellen weiterleiten. Als Reaktion auf einen Lichtimpuls in den Photorezeptoren entstehen in den Ganglienzellen Aktionspotenziale. Durch verschiedene Typen von Ganglienzellen erfolgt die Signalweiterleitung an die Sehrinde im Gehirn. Die Axone der großen multipolaren Ganglienzellen (3. Neuron) bilden den N. opticus. (Aumüller 2007; Brenner 2018; Huppelsberg and Walter 2009).

1.3 Okkulte Makuladystrophie

Okkulte Makuladystrophie (OMD) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte makuläre Dystrophie, die zum ersten Mal im Jahr 1989 beschrieben wurde (Miyake et al. 1989). Klassifiziert wird die OMD als eine Subgruppe des okkulten Makuladysfunktionssyndroms (s. Kap. 1.3.1). Die OMD wird durch eine progressive Reduktion der zentralen Sehschärfe charakterisiert, wobei die Geschwindigkeit des Fortschreitens und das Alter des Ausbruches (6 – 81 Jahre) stark variieren (Miyake et al. 1996b; Akahori et al. 2010). Aufgrund des sogar in fortgeschrittenen Stadien normal erscheinenden Augenhintergrundes wird diese häufig als Normdruckglaukom, Retrobulbärneuritis oder Amblyopie eingeschätzt (Wildberger et al. 2003).

OMD-Patienten zeigen im Rahmen der multifokalen Elektroretinographie (mf-ERG) und der optischen Kohärenztomographie (OCT) Auffälligkeiten in der Funktion und in der Struktur der Netzhaut. Wohingegen bei der Ophthalmoskopie (Fundoskopie), der Fluoreszenzangiographie (FA) und dem Ganzfeld-Elektroretinogramm (Ganzfeld-ERG) keine Abnormitäten zu erkennen sind (Miyake et al. 1996a; Tsunoda et al. 2012; Park et al. 2010; Nakanishi et al. 2015; Akahori et al. 2010). Sequenzveränderungen im *RP1L1* Gen wurden als Ursache der OMD beschrieben (Akahori et al. 2010; Conte et al. 2003; Bowne et al. 2003). Die häufigste heterozygote Sequenzveränderung c.133C>T (p.Arg45Trp) wird mit der autosomal dominanten OMD assoziiert (Akahori et al. 2010; Fujinami et al. 2016; Zobor et al. 2018; Ahn et al. 2013; Bowne et al. 2003).

1.3.1 Klassifikation des okkulten Makula-Dysfunktionssyndroms

Laut der Klassifikation nach Fujinami et al. wird das okkulte Makula-Dysfunktionssyndrom in zwei Hauptkategorien anhand der Heredität unterteilt (Abbildung 5).

Unterschieden werden die vererbte okkulte Makuladystrophie (OMD, OCMD) und das nicht vererbte okkulte Makula-Dysfunktionssyndrom. Weiterhin sind für die OMD zwei Subgruppen beschrieben: *RP1L1*-assoziierte OMD (Miyake-Krankheit) und OMD verursacht durch Veränderungen in anderen Genen. Patienten der zweiten Hauptkategorie mit dem nicht vererbten OMD-ähnlichen Syndrom zeigen klinische Symptome der OMD, weisen aber keine genetischen Abnormitäten auf (Fujinami et al. 2016; Zobor et al. 2018).

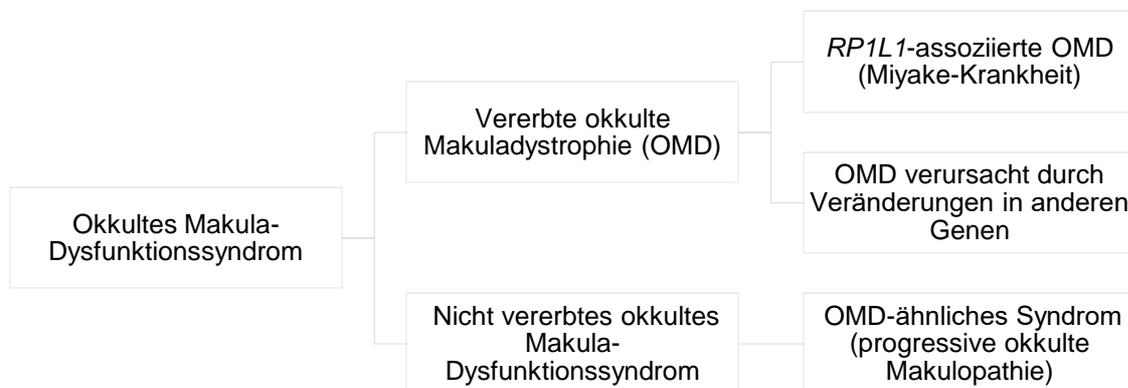


Abbildung 5: Klassifikation des okkulten Makula-Dysfunktionssyndroms nach Fujinami (Fujinami et al. 2016).

Bei der Bestätigung der Miyake-Krankheit gibt es außer den ausschlaggebenden diagnostischen Merkmalen, einem unauffälligen Fundus und einer makulären Dysfunktion, noch zwei zusätzliche Merkmale. Dies sind Strukturveränderungen der Photorezeptoren und eine Genvariante des *RP1L1*-Gens in einem der zwei bekannten Hotspots (Fujinami et al. 2019).

Außer der OMD existieren andere Phänotypen, die mit *RP1L1*-Sequenzveränderungen assoziiert sind. Zu diesen gehören Retinitis pigmentosa (RP) und Zapfendystrophie (Davidson et al. 2013; Kikuchi et al. 2015; Liu et al. 2017; Zobor et al. 2018).

1.4 Das Retinitis pigmentosa 1-like 1 (*RP1L1*) Gen

Im Jahr 2003 wurde im Säuger genom das Gen für das Retinitis pigmentosa 1-like 1 Protein (*RP1L1*, OMIM 608581) identifiziert und charakterisiert. Das *RP1L1*-Gen hat eine Größe von 50 kb und liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 8. Es besteht aus vier Exons. Durch dieses Gen wird ein großes, hochpolymorphes, netzhautspezifisches Protein kodiert (Bowne et al. 2003; Conte et al. 2003).

Gleichzeitig besteht eine bedeutsame Sequenz-Ähnlichkeit mit dem Retinitis Pigmentosa 1-Gen (*RP1*, OMIM 180100). Durch die Sequenzveränderungen im photorezeptorspezifischen-Gen *RP1* auf Chromosom 8 wird die autosomal-dominant vererbte Retinitis pigmentosa verursacht (Pierce et al. 1999; Sullivan et al. 1999). Aus der Sequenz-Ähnlichkeit resultiert der Namen des neueren *RP1L1*-Gens. Zwischen dem *RP1*- und dem *RP1L1*-Protein besteht eine Sequenzhomologie der N-terminale-Region mit den DC-Domänen, einschließlich der ersten 350 Aminosäuren (Conte et al. 2003).

Aufgrund der Beschränkung der *RP1L1*-Expression auf die Retina und der Sequenzhomologie zu *RP1*, wurde auf einen möglichen Zusammenhang des Gens mit vererbten Netzhauterkrankungen und mit der Pathogenese von Netzhaut-Degenerationen hingewiesen (Conte et al. 2003). In einer genetischen Studie aus dem Jahr 2010 wurde die Beziehung zwischen dem *RP1L1*-Gen und der okkulten Makuladystrophie (OMD) beschrieben (Akahori et al. 2010). Zwei Jahre später wurde die Verbindung von *RP1L1*-Sequenzveränderungen und den Strukturveränderungen der Photorezeptoren bestätigt. Allerdings wurde in der Arbeit vorgeschlagen, die OMD nicht als einzelne Erkrankung, sondern als einen Sammelbegriff für unterschiedliche Erkrankungen mit ähnlichen Netzhautdysfunktionen zu sehen (Tsunoda et al. 2012).

Das photorezeptorspezifische Protein *RP1L1* ist in Mäusen im Photorezeptor-Außensegment und im Zilium der Stäbchen lokalisiert (Yamashita et al. 2009). 2010 wurde bei *Cynomolgus*-Affen die Gen-Expression in retinalen Stäbchen und Zapfen beschrieben (Akahori et al. 2010). Hier zeigte die Immunohistochemie, im Kontrast zu der vorherigen Studie an Mäusen aus dem Jahr 2009, ein unterschiedliches Expressionsmuster des Gens. Die funktionellen Unterschiede in der Netzhaut eines Primaten und in der von Mäusen wurden durch das kürzere *RP1L1*-Protein einer Maus erklärt (Akahori et al. 2010). Die humane Aminosäuresequenz ist zu 39% mit der der Maus identisch (Conte et al. 2003; Makalowski et al. 1996).

Das RP1L1-Protein spielt eine wichtige Rolle in der Struktur und der Funktionalität der Photorezeptoren (Miyake and Tsunoda 2015; Fujinami et al. 2016). Wie bereits beschrieben, bestehen die lichtempfindlichen Photorezeptoren der Netzhaut aus mehreren Bestandteilen (Kapitel: 1.2.1): dem Kern, der Synapse, dem Innensegment (PIS) und dem Außensegment (POS). Das Außensegment wird als eine hoch spezialisierte Region der Photorezeptorzelle bezeichnet und dient dem Umwandeln des Lichtes in elektromagnetische Strahlung. Für die eigentliche Phototransduktion ist ein kontinuierlicher Materialtransport in Richtung POS essenziell. Dies ermöglicht das verbindende Zilium, die Verbindung zwischen PIS und POS. Das *RP1L1*-Gen kodiert ein Protein in der Kernstruktur des verbindenden Ziliums, im Axonem (Kennedy and Malicki 2009; Pearing et al. 2013; Yamashita et al. 2009). Zusätzlich zur Netzhaut befinden sich Zilien in unterschiedlichen Organen des menschlichen Körpers (Nase, Ohr, Niere, Eileiter, Hoden, Lunge). Die genetisch bedingten Erkrankungen der Zilien werden unter dem Begriff Ziliopathien zusammengefasst (Preising et al. 2014a). Für eine normale Funktion der Zilie im Photorezeptor ist eine Vielfalt an Proteinfunktionen notwendig. In der Literatur wurden mindestens 36 Gene beschrieben, deren Sequenzveränderungen Ziliopathien bzw. Retinopathien verursachen. Zu dieser Gruppe gehört auch das *RP1L1*-Gen (Bujakowska et al. 2017).

Die Komplexität des Proteins lässt sich durch diverse Funktions- und Strukturvarianten erklären. Das Vorkommen von unterschiedlichen *RP1L1*-Varianten wurde in mehreren Studien beschrieben (Akahori et al. 2010; Kabuto et al. 2012; Ahn et al. 2013; Davidson et al. 2013; Takahashi et al. 2014; Kikuchi et al. 2015; Fujinami et al. 2016; Saffra et al. 2017; Liu et al. 2017; Zobor et al. 2018; Fujinami et al. 2019; Noel and MacDonald 2020; Fu et al. 2019; Tsunoda et al. 2012; Qi et al. 2017; Ruan et al. 2019; Ziccardi et al. 2015; Miyake and Tsunoda 2015; Nakanishi et al. 2015; Piermarocchi et al. 2016; Kato et al. 2017; Nakamura et al. 2019). In einer Untersuchung einer deutschen Kohorte mit unterschiedlichen *RP1L1*-Sequenzveränderungen zeigte sich, vergleichbar mit asiatischen Studien, dass c.133C>T (p.R45W) die häufigste heterozygote Sequenzveränderung ist (Zobor et al. 2018; Akahori et al. 2010; Ahn et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Fujinami et al. 2019).

Im *RP1L1*-Gen sind insgesamt zwei Hotspots für pathogene Varianten bekannt. Zusätzlich zu der häufigsten Sequenzveränderung c.133C>T (p.R45W) wurde ein zweiter Hotspot in einem Sequenzmotiv mit 6 Aminosäuren (1196 – 1201) beschrieben (Fujinami et al. 2016; Fujinami et al. 2019; Zobor et al. 2018).

1.5 Ziel der Studie

Anhand der zunehmenden Menge an Publikationen ist zu erkennen, dass das *RP1L1*-Gen in der Forschung einen immer größeren Stellenwert einnimmt. Da die Diagnostik der OMD im klinischen Alltag aus mehreren Gründen eine Herausforderung darstellt, ist die Forschung in diesem Themenbereich mit steigendem Interesse verbunden.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist, das phänotypische Spektrum bei Patienten mit Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen zu charakterisieren. Dafür wurde ein Patientenkollektiv aus der Datenbank mit hereditären Netzhauterkrankungen der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der JLU Gießen ausgewählt.

Zuerst wurde das Patientenkollektiv anhand der *RP1L1*-Variante in drei Gruppen verteilt. Daraufhin wurden die gewonnenen funktionellen und morphologischen Befunde miteinander verglichen. Zu den funktionellen Daten wurden die Ergebnisse der Visusprüfung, der Farbsinnprüfung, der Perimetrie-Untersuchung (Goldmann-Perimetrie und Mikroperimetrie) und der elektrophysiologischen Untersuchung (Ganzfeld-ERG und mf-ERG) zugeordnet. Die morphologischen Daten wurden mithilfe der optischen Kohärenztomographie, der Fundusautofluoreszenz und der Photographie des Augenhintergrundes erlangt.

Im Vordergrund der Diagnostik bei Personen mit der vererbten okkulten *RP1L1*-assoziierten Makula-Dystrophie stehen nicht einzelne Befunde, sondern die Zusammenschau multipler Untersuchungen. Aus diesem Grund ist es wichtig, das phänotypische Spektrum bei Patienten mit unterschiedlichen *RP1L1*-Variationen zu kennen. Ziel dieser Arbeit ist es, ein Bewusstsein für die *RP1L1*-assoziierte OMD zu schaffen, die Diagnostik zu vereinfachen und die Quote der Früherkennung zu erhöhen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 22 Patienten analysiert. Die in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der JLU Gießen untersuchten Patienten wurden aus der Datenbank mit hereditären Netzhauterkrankungen ausgewählt. Als Einschlusskriterium war das Vorliegen einer *RP1L1*-Sequenzveränderung definiert. Die 22 Patienten stammten aus acht Familien. Die relevanten Untersuchungsbefunde der Patienten wurden im Zeitraum von der Erstvorstellung der Patienten bis Dezember 2019 gesammelt. In unterschiedlichen Zeitabständen wurden ophthalmologische Untersuchungen wie die Prüfung der Sehschärfe, die Farbsinnprüfung, Untersuchung des Gesichtsfeldes, Untersuchung der vorderen Augenabschnitte sowie des Augenhintergrundes oder elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt. Nach der Erfassung und Digitalisierung der Daten wurden diese in Zusammenhang mit den identifizierten genetischen Veränderungen im *RP1L1*-Gen gebracht. Für die retrospektive Analyse der bereits vorliegenden Patientendaten lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der JLU Gießen vor (Az.: 233/20).

2.2 Geräte und Untersuchungsmethoden

2.2.1 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine medizinische bildgebende Technologie, die eine nicht invasive, kontaktlose Beurteilung der Gewebemikrostruktur in situ und in Echtzeit ermöglicht. Sie ähnelt einer Biopsie mit dem Unterschied, dass die Informationen über das untersuchte Gewebe direkt zur Verfügung stehen und keine Exzision oder histologische Analyse erforderlich ist (Fujimoto et al. 2000; Fujimoto and Swanson 2016).

Die OCT-Technik ähnelt der Ultraschalltechnik, verwendet aber Laserlicht anstelle von Schallwellen. Dank der optischen Inhomogenität des biologischen Gewebes entstehen an den Grenzflächen von Gewebeschichten reflektierte Lichtwellen (Drexler and Fujimoto 2008). Prinzipiell unterteilen sich die OCT-Geräte in zwei Kategorien. Man unterscheidet OCT-Verfahren basierend auf der Time-Domain-Technologie (TD-OCT)

und der Spectral-Domain-Technologie (SD-OCT). Sie variieren in der Art der Bestimmung der Reflektionsstelle (Schuman 2008). Mithilfe der ursprünglichen Methode der TD-OCT gewinnt man die Reflektionsstelle durch eine Zeitinformation. Es wird anhand eines bewegenden Reflexspiegels die Zeit gemessen, die die Reflektion des Lichtstrahls benötigt (Huang et al. 1991; Fercher et al. 1993; Schuman 2008). Die neuere SD-OCT nutzt die Fourier-Transformation Methode. Dabei wird die Interferenz des Frequenzspektrums zwischen dem reflektierten Licht und dem stationären Referenzspiegel gemessen und analysiert. Die Erfassung aller Informationen erfolgt gleichzeitig in einem axialen Scan durch das Gewebe. Mithilfe der SD-OCT wird ein höheres Auflösungsvermögen und eine schnellere Aufnahmezeit ermöglicht. Dies führt zu einer Zunahme der Datenmenge während einer bestimmten Scan-Dauer (Fujimoto 2003; Wojtkowski et al. 2004; Drexler 2004; Wojtkowski and Leitgeb et al. 2002; Schuman 2008; Wojtkowski and Kowalczyk et al. 2002; Drexler and Fujimoto 2008).

Aufgrund der dreidimensionalen Darstellung der Informationen ist es möglich, Querschnittsbilder herzustellen und somit die konkrete Lokalisation bestimmter Strukturen zuzuordnen (Drexler 2004; Drexler and Fujimoto 2008).

2.2.1.1 OCT-Geräte der vierten Generation

Die vierte Generation der OCT-Technik stützt sich auf das Prinzip der Fourier-Transformation und soll hier näher vorgestellt werden. Synonym werden Geräte der neusten Generation als Frequency-Domain-, Fourier-Domain- oder Spectral-Domain-OCT bezeichnet (Heimann 2010). Sie basieren auf dem Prinzip der spektralen Interferometrie. Dabei wird die Interferenz (Überlagerung) der Lichtwellen anhand eines Spektrometers (Detektors) registriert (Wojtkowski and Leitgeb et al. 2002). Im Vergleich zu der Time-Domain-Technologie (TD-OCT) haben die Fourier-Domain-OCT (FD-OCT) Geräte eine höhere Sensitivität (Choma et al. 2003). Demzufolge steigert sich die Effektivität beim Monitoring der Krankheitsverläufe (Leung et al. 2008). Ein weiterer Vorteil der SD-OCT im Vergleich zum TD-OCT liegt in der höheren Untersuchungsgeschwindigkeit (Wojtkowski et al. 2005).

Anhand einer Beschreibung und einer vereinfachten Skizze (Abbildung 6) wird hier das Messprinzip der OCT-Systeme der vierten Generation erläutert:

Ein Lichtstrahl, gesendet aus einer Lichtquelle, wird auf ein Trennelement (Splitter) gerichtet. Beim Spectral-Domain-OCT ist die Lichtquelle eine Superlumineszenzdiode (Heimann 2010). Am Splitter wird der ankommende Lichtstrahl in zwei Komponenten

geteilt (Gramatikov 2014). Das erste Strahlbündel durchdringt das Objekt, in diesem Fall das Gewebe des Augenhintergrundes, und wird reflektiert. Der zweite Strahl wird vom Referenzspiegel reflektiert (Wojtkowski and Leitgeb et al. 2002). Im Kontrast zur TD-OCT ist in der Spectral-Domain Technologie der Referenzspiegel stationär (Helb et al. 2010). Die beiden reflektierten Lichtstrahlen werden zusammengeführt, interferieren und treffen auf ein Gitter. Anschließend folgt die Separation der Wellenzüge nach ihren Frequenzen und die Registrierung durch eine CCD-Detektorleiste (charged-coupled device). Nach der Weiterverarbeitung gewinnt man eine Zeitinformation, die vergleichbar mit der Information aus der TD-OCT ist (Heimann 2010).

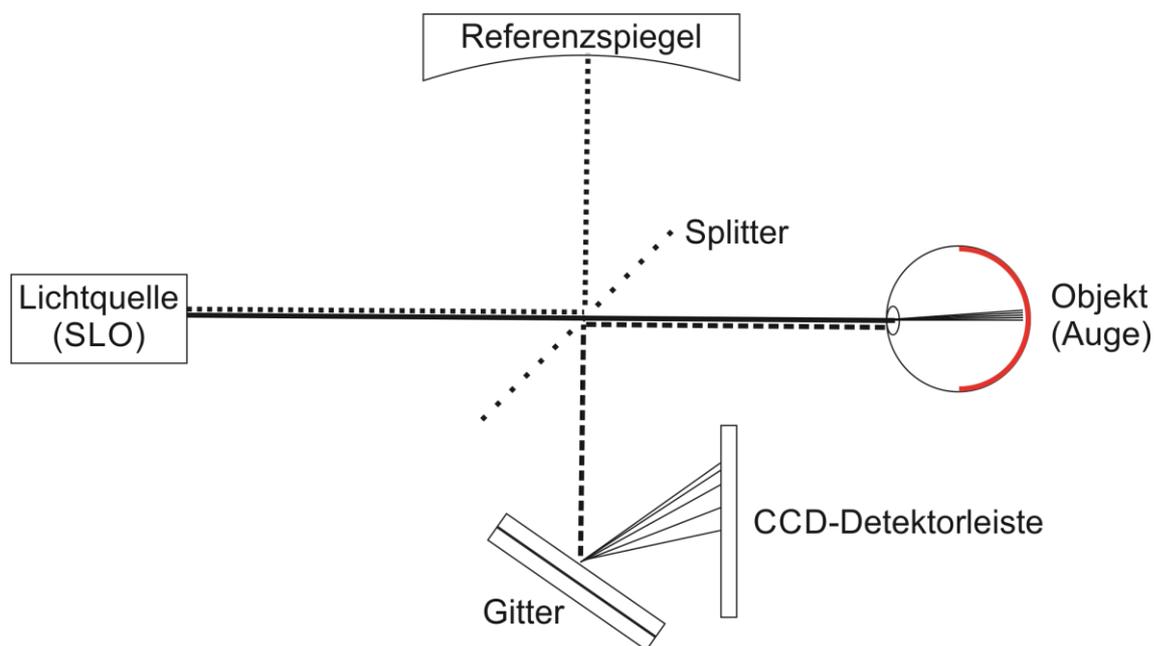


Abbildung 6: Vereinfachte Skizze des Messprinzips der OCT-Systeme der vierten Generation

SLO: scanning laser ophthalmoscope, CCD: charged-coupled device

(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. M. Preisung).

Die OCT-Messung an einer Stelle wird als A-Scan bezeichnet. Bewegt man den Messpunkt entlang einer Linie, entsteht ein B-Scan. Dieser entspricht einer Zusammensetzung von mehreren parallel abgebildeten vertikalen A-Scans. Vorteilhaft für die SD-OCT Technik ist, dass die A-Scans schneller generiert werden. Somit kommt es zur Eliminierung der Bewegungsartefakte im B-Scan. Durch die Kombination paralleler B-Scans wird ein Volumenscan (3D, C-Scan) erzeugt (Abbildung 7) (Heimann 2010). Die 3D OCT-Daten beinhalten volumetrische Informationen über die retinalen Strukturen. Demzufolge sind die OCT-Bilder von unterschiedlichen Scan-Mustern, Richtungen und Positionen generierbar. Dies ermöglicht eine komplexe Visualisierung

der Netzhaut (Wojtkowski et al. 2005). Dank der höheren Scan-Geschwindigkeit, der besseren Sensitivität und der höheren Auflösung wurde die SD-OCT-Technik in den letzten Jahren kontinuierlich verbreitet (Gabriele et al. 2011).

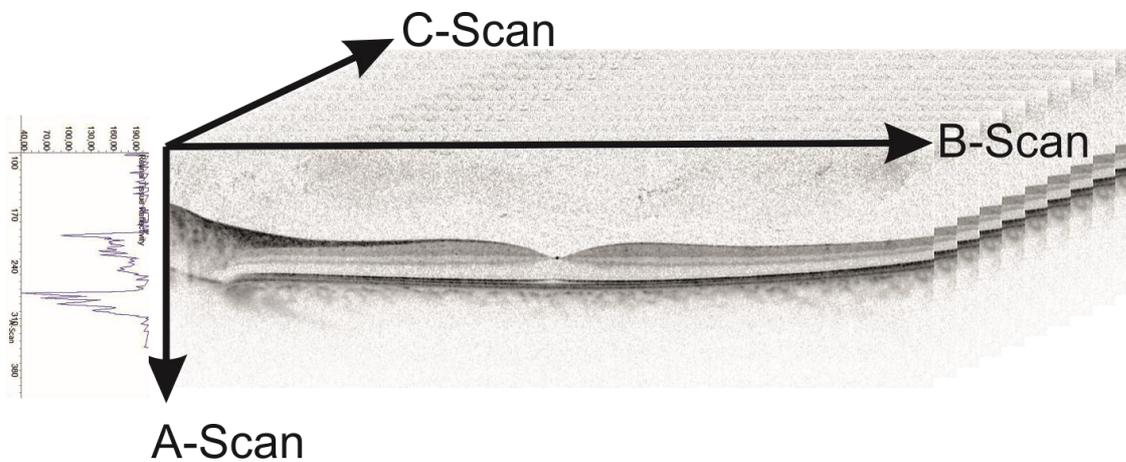


Abbildung 7: Prinzip der Zusammensetzung der OCT-Bilder

(Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. M. Preising).

2.2.1.2 Spectral-Domain-OCT und Datenanalyse

Alle für diese Arbeit ausgewählte Patienten absolvierten einmal oder mehrmals OCT-Untersuchungen an beiden Augen mit unterschiedlichen zeitlichen Abständen der Wiedervorstellung. Die Augen der Patienten wurden mit dem Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) der Firma Heidelberg Engineering untersucht (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Dieses Gerät arbeitet bei einer zentralen Wellenlänge von 870 nm. Dabei beträgt die axiale Auflösung im Gewebe 4 μm und die transversale Auflösung 14 μm bei 40.000 A-Scans pro Sekunde. Die relevanten technischen Daten des Spectral-Domain basierten Tomographen sind in der Tabelle 1 aufgelistet.

Die gewonnenen Netzhautschichtaufnahmen wurden als Rohdaten aus der Bilddatenbank Heidelberg Eye Explorer exportiert und in der DIOCTA-Software (Device Independent OCT Analysis) ausgewertet. DIOCTA ist eine in der Universitätsaugenklinik Gießen entwickelte Software, die eine automatisierte Datenanalyse und Segmentierung der einzelnen Netzhautschichten ermöglicht. Durch das geräteunabhängige Programm konnten die Dicken der Netzhautschichten gemessen und mit den Dicken von Normprobanden verglichen werden (Ehnes et al. 2014).

Tabelle 1: Zusammenfassung der technischen Eigenschaften des in der Arbeit verwendeten SD-OCT Gerätes.

Hersteller	Heidelberg Engineering
Produkt	Spectralis HRA+OCT
Aufnahmeprinzip	SD-OCT
Bildgebung	Scanner
Lichtquelle	Superlumineszenzdiode (SLD)
Detektor	Spectrometer
Wellenlänge	870 nm
axiale Auflösung	4 µm
transversale Auflösung	14 µm
A-Scans/Sekunde	40.000

HRA: Heidelberg Retina Angiograph

Die verschiedenen Formen der Netzhautdegeneration spiegeln sich in Dickenänderungen der einzelnen Netzhautschichten wider. Mit der detaillierten Analyse der morphologischen Veränderungen ist es möglich, für sich oder zusammen mit funktionellen Daten eine ausführliche Charakteristik der einzelnen Erkrankungen zu definieren (Preising et al. 2014b).

2.2.1.3 Aktuelle internationale OCT-Nomenklatur

Die Pathophysiologie dient als Grundlage für das Verständnis von Krankheitsprozessen, für die Beobachtung des Krankheitsverlaufs und für die Beurteilung der Krankheitsprogression. Im Kontrast zu den anderen medizinischen Fachbereichen ist eine Biopsie in der Augenheilkunde problematisch. Aus diesem Grund beruht die Beurteilung der Netzhautveränderungen in der Wissenschaft oder im klinischen Alltag auf bildgebenden Verfahren (Staurenghi et al. 2014).

Im Jahr 2014 definierte ein Expertenkonsensus eine standardisierte Nomenklatur zur Klassifikation der Netzhaut- und Aderhautschichtung. Die internationale Nomenklatur für optische Kohärenztomographie soll die Einheitlichkeit der Begriffe garantieren. Gleichzeitig gilt sie als eine Basis für Studien und Publikationen. Die internationale Nomenklatur basiert auf unterschiedlichen hyper- und hyporeflektiven Strukturen, die in den SD-OCT Scans normaler Augen zu erkennen sind. Laut der Literatur war die Zuordnung von bestimmten in der OCT erkennbaren Schichten zu ihrem anatomischen

Korrelat disputabel (Starengi et al. 2014). An dieser Stelle werden die relevanten Zonen ausführlicher vorgestellt:

Die äußere Körnerschicht (ONL) und die Schicht der Henleschen Fasern sind zwei Bereiche der hyporeflektiven Zone Nr. 8, die sich zwischen ELM und OPL befindet. Die Henlesche Faserschicht zeigt sich wie eine subtile Region, bestehend aus Axonen der Photorezeptoren. In der zentralen Fovea bilden die Zapfenaxone und die Müllerzellen zusammen mit Ganglienzellen aus dem perifovealen Areal Synapsen. Diese Struktur wurde als „the central bouquet of Rochon-Duvigneaud“ beschrieben. Deswegen tritt die Henlesche Faserschicht exklusiv in der Makula auf. Durch die senkrechte Positionierung des OCT-Messstrahls lässt sich ihre genaue Abbildung erzeugen (Otani et al. 2011). Die Henlesche Faserschicht wird in der Routineaufnahme nicht erfasst. Der zweite Bereich der Zone 8 ist die eigentliche äußere Körnerschicht (Starengi et al. 2014).

Die Hyporeflektivität der Myoidzone (Schicht Nr. 10) der Photorezeptorinnensegmente ist der niedrigen Mitochondriendichte in dieser Region zuzuschreiben. Sie befindet sich zwischen ELM und der Ellipsoidzone (Starengi et al. 2014).

Durch die histologische Analyse der in den OCT-Aufnahmen erkennbaren Schicht, wurde ein Zusammenhang mit der Ellipsoid-Region der Photorezeptorinnensegmente festgestellt (Spaide and CURCIO 2011). Im Gegensatz zu der Myoidzone zeichnet sich die Ellipsoidschicht (Schicht Nr. 11) durch eine hohe Mitochondriendichte aus. Diese ist für die starke Reflektivität verantwortlich (Starengi et al. 2014).

Die in den OCT-Aufnahmen kaum differenzierbare hyperreflektive Region (Schicht Nr. 13) besteht aus den Spitzen der äußeren Photorezeptor-Segmenten. Die Photorezeptorspitzen und der apikale Teil des RPE greifen lichtabhängig ineinander (Srinivasan et al. 2008). An der Verzahnung sind ausschließlich die Zapfen beteiligt. Entsprechend der Überlagerung dieser beiden Strukturen wird die 13. Zone als Interdigitationszone bezeichnet (Starengi et al. 2014).

Der RPE/Bruchsche Membran-Komplex (Schicht Nr. 14) ist als eine oder zwei hyperreflektive Schichten charakterisiert. Unter normalen Bedingungen sind die zwei Schichten nicht voneinander differenzierbar. Falls aber zwei Komponenten erkennbar sind, trennt diese ein hyporeflektiver Bereich (Starengi et al. 2014).

Tabelle 2: International anerkannte Nomenklatur und definierte Reflektivität der einzelnen OCT-Schichten laut dem IN-OCT Konsensus aus dem Jahr 2014 (Starengi et al. 2014).

Schicht Nr.	Internationale Nomenklatur	OCT Reflektivität
1	Posterior cortical vitreous	Hyperreflektiv
2	Pre-retinal Space	Hyporeflektiv
3	Nerve fiber layer (RNFL)	Hyperreflektiv
4	Ganglion cell layer (GCL)	Hyporeflektiv
5	Inner plexiform layer (IPL)	Hyperreflektiv
6	Inner nuclear layer (INL)	Hyporeflektiv
7	Outer plexiform layer (OPL)	Hyperreflektiv
8	Inner half: Henle`s nerve fiber; outer half: outer nuclear layer (ONL)	Hyporeflektives Band
9	External limiting membrane (ELM)	Hyperreflektiv
10	Myoid zone of the photoreceptors (PIS)	Hyporeflektiv
11	Ellipsoid zone of the photoreceptors (ISe)	Hyperreflektiv
12	Outer segments of the photoreceptors (POS)	Hyporeflektiv
13	Cone interdigitation with RPE	Hyperreflektiv
14	RPE/Bruch`s membrane complex (RPE)	Hyperreflektives Band
15	Choriocapillaris	Dünne Schicht mit einer mäßigen Reflektivität in der inneren Choroidea
16	Sattler`s layer	Dicke Schicht in der mittleren Choroidea mit runden oder ovalen hyperreflektiven Strukturen, wobei das Zentrum der Strukturen hyporeflektiv ist
17	Haller`s layer	Dicke Schicht in der äußeren Choroidea mit ovalen hyperreflektiven Strukturen, wobei das Zentrum der Strukturen hyporeflektiv ist
18	Choroidal-scleral juncture	Zone an der äußeren Choroidea mit großen kreisförmigen oder ellipsoiden Strukturen unterschiedlicher Reflektivität

Die Schichten Nr. 1, 2 und 15-18 wurden für die Vollständigkeit der Übersicht aufgelistet, sind aber für die Auswertung dieser Arbeit irrelevant. In Klammern sind die in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen der einzelnen Schichten eingefügt. RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, INL: innere Körnerschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL: äußere Körnerschicht, ELM: äußere Grenzmembran, PIS: Photorezeptor-Innensegment, ISe: Innensegment-Ellipsoidschicht, POS: Photorezeptor-Außensegment, RPE: Retinales Pigmentepithel.

Diese Arbeit bezieht sich auf die international anerkannte Nomenklatur aus dem Jahr 2014 (Starengi et al. 2014). In der Tabelle 2 befindet sich eine Übersicht der anhand der OCT-Technik dargestellten Strukturen. Die internationale Nomenklatur der

erkennbaren Zonen ist um die charakteristische Reflektivität und die typischen Merkmale der bestimmten Schichten ergänzt.

Um die OCT-Bilder auswerten zu können, ist außer der Erkennung von bestimmten Zonen die Dickenmessung der einzelnen Schichten relevant. Für das Messen der Netzhautschichten in dieser Arbeit wurde die Device Independent OCT Analysis-Software (DIOCTA) verwendet. Sie basiert auf dem Vergleich der OCT-Bilder mit der histologischen Darstellung der Netzhaut und ermöglicht eine automatisierte Segmentierung der menschlichen Netzhaut in 11 Schichten (Ehnes et al. 2014). Dieses Auswertungsprogramm wird im nächsten Kapitel ausführlicher vorgestellt. In der DIOCTA-Software verzichtet die 11-schichtige Einteilung der Netzhaut auf die Zonen 1, 2 und 13. Im Gegensatz zur internationalen Klassifikation werden die beiden Bereiche der Zone 8 in dieser Arbeit als äußere nukleäre Schicht zusammengefasst (ONL). Die Zonen 15 bis 18 sind hier als Aderhaut definiert und werden nicht ausgewertet (Abbildung 8: OCT B-Scan mit der Beschriftung der einzelnen Netzhautschichten. Das Infrarotbild gibt die Position des B-Scans auf der Netzhaut an. (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. M. Preisung).).

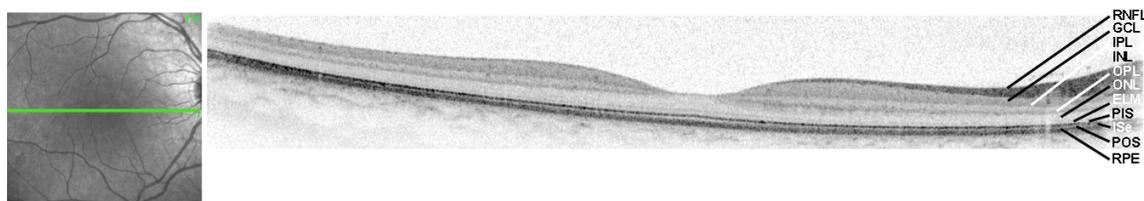


Abbildung 8: OCT B-Scan mit der Beschriftung der einzelnen Netzhautschichten

Das Infrarotbild links gibt die Position des B-Scans auf der Netzhaut an. (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. M. Preisung). RNFL: retinale Nervenfaserschicht, GCL: Ganglienzellschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, INL: innere Körnerschicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, ONL: äußere Körnerschicht, ELM: äußere Grenzmembran, PIS: Photorezeptor-Innensegment, ISe: Innensegment-Ellipsoidschicht, POS: Photorezeptor-Außensegment, RPE: Retinales Pigmentepithel.

2.2.1.4 DIOCTA (Device Independent OCT Analysis)

Im Jahr 2014 wurde in der Gießener Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Justus-Liebig-Universität die Device Independent OCT Analysis-Software (DIOCTA) zur automatisierten Einteilung der im B-Scan erkennbaren Netzhautschichten entwickelt (Ehnes 2014). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde das eigens entwickelte Auswertungsprogramm verwendet.

einen Durchmesser von 6 mm. Allerdings sind der innere und der äußere Kreis in vier Quadranten, und zwar in den nasalen, temporalen, superioren und inferioren aufgeteilt (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1991). Mithilfe des ETDRS-Grids wird in der DIOCTA ein Auswertenetz erstellt. Für die im Zeitverlauf übersichtliche Auswertung der Messwerte wurde in dieser Arbeit eine Ringbezogene Dickenbestimmung der Netzhautschichten gemittelt (Abbildung 10).

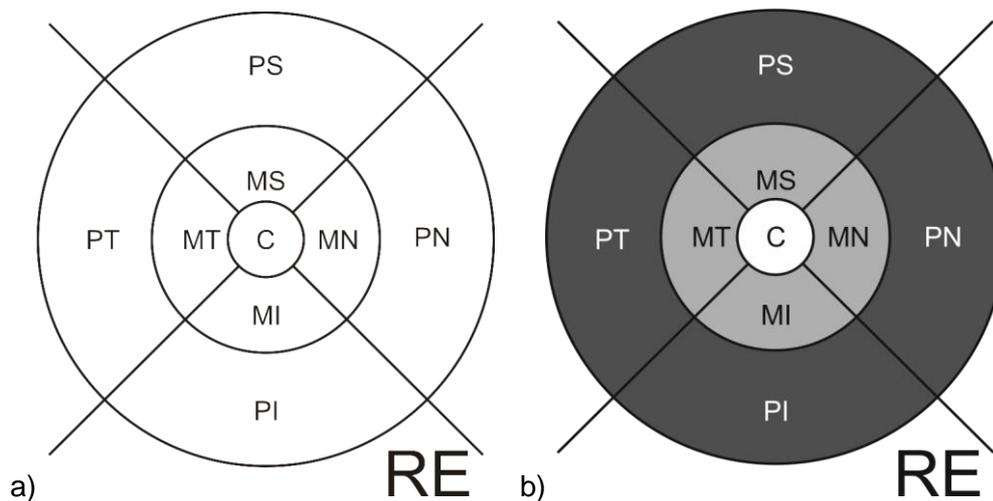


Abbildung 10: ETDRS-Auswertegitter

a) zeigt eine Quadranten-bezogene Darstellung, in b) sind die zusammengefassten Auswerterringe, zentral (weiß), makulär (hellgrau) und peripher (dunkelgrau) unterschieden (Mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. M. Preising). C: Zentrum (Fovea), MS: makulär superior, MN: makulär nasal, MI: makulär inferior, MT: makulär temporal, PS: peripher superior, PN: peripher nasal, PI: peripher inferior, PT: peripher temporal, RE: right eye.

Die Volumenscans wurden mithilfe der SD-OCT hergestellt, exportiert und im DIOCTA-Programm bearbeitet. Dabei wurde die automatische Segmentierung der B-Scans durch eine manuelle Korrektur ergänzt. Diese war notwendig in den Bereichen, wo die Erkennung der einzelnen Schichten durch den Algorithmus nicht eindeutig war. Anschließend ermöglichte die Anwendung der Thickness-Map-Funktion im ETDRS-Grid eine lokale Messung und Auswertung der Netzhautschichtdicken oder der Gesamtdicke der Netzhaut. Dafür wurde die Fovea manuell als Zentrum des Auswertenetzes in jedem Volumenscan bestimmt.

2.2.2 Visusprüfung

Grundsätzlich beschreibt der Visus (Sehschärfe) die Fähigkeit eines Lebewesens, durch das Sehorgan die Strukturen der Außenwelt visuell zu erkennen und diese wahrzunehmen (Kaufmann and Steffen 2012). Durch den Visus wird das räumliche Auflösungsvermögen des Auges definiert. Somit wird die Sehschärfe als die Fähigkeit des Auges bezeichnet, zwei Punkte gerade noch als getrennt wahrnehmen zu können (Huppelsberg and Walter 2009). Die Auflösungssehschärfe wurde als der Kehrwert des minimalen Auflösungswinkels (Minimum separabile) in Form eines Dezimalbruchs charakterisiert (Kaufmann and Steffen 2012). Für die statistischen Berechnungen und um einen Vergleich mit der wissenschaftlichen Literatur zu ermöglichen, wird der dekadische Logarithmus des Minimum separabile als log MAR (MAR = minimum angle of resolution) verwendet (Gräf 2004).

In dieser Studie erfolgte die Visusbestimmung der Patienten unter photopischen Bedingungen mit Raumbelichtung. Für die Visusprüfung wurden entweder Sehzeichenprojektoren oder Sehprobentafeln verwendet. Der Fernvisus wurde im Abstand von fünf Metern durchgeführt. Alternativ, bei den Patienten mit einem Visus außerhalb der Projektionsmöglichkeiten, wurde der Visus in mittlerer Distanz oder Nahdistanz mithilfe von Sehprobentafeln bestimmt. Als Sehzeichen (Optotypen) wurden den Patienten Landolt-Ringe oder Zahlen präsentiert. Jedes Sehzeichen musste benannt werden (Forced-Choice-Strategie). Laut dieser Methode stellen die richtigen Antworten im Schwellenbereich eine Kombination aus Erkennen und Raten dar (Gräf 2004). Um eine Visusstufe zu erreichen, mussten drei von fünf angebotenen Sehzeichen korrekt benannt werden. Zur Sehschärfebestimmung bei Kindern diente bis zu 3 Jahren der Test mit Teller Acuity Cards (TAC) im Abstand von 55 cm und zwischen 2 und 7 Jahren der Lea-Test im Abstand von 5 Metern.

2.2.3 Photographie des Augenhintergrundes

Der Dokumentation von erkennbaren Veränderungen des Augenhintergrundes dient die Fundusphotographie. Dafür wurden die Funduskamera FF 450 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) und der Ultra-Weitwinkel-Bildgebungssystem CLARUS™ 500 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) verwendet. Diese Kameras sind zur Durchführung von Farbaufnahmen, Rotfrei-Aufnahmen oder Fluoreszenz-Angiographie geeignet.

2.2.4 Fundusautofluoreszenz

Ein nicht invasives Verfahren zur Beurteilung des Zustandes der RPE-Zellschicht stellt die Fundusautofluoreszenz (FAF) dar. Im Rahmen der FAF wird, ohne Anwendung eines externen Farbstoffes, die Verteilung des Speicherprodukts Lipofuscin in den RPE-Zellen dokumentiert (Delori et al. 1995; Eldred and Katz 1988). Das Stoffwechselabbauprodukt Lipofuscin entsteht bei der Phagozytose der Photorezeptorenaußensegmente in den Lysosomen. Weiter wird es in Lipofuscingranula in den RPE-Zellen eingelagert (Rückmann et al. 1995; Heimann 2010).

Generell beschreibt der Begriff Autofluoreszenz das Phänomen der spontanen Emission von Licht bestimmter Wellenlänge kurz nach der Anregung einer Substanz mit einer anderen Wellenlänge. Bei Lipofuscin beobachtet man die Autofluoreszenz bei Anregung mit Licht einer Wellenlänge von 480 – 510 nm. Dabei liegt das Emissionsmaximum bei 600 – 640 nm (Heimann 2010).

Das Pigment Lipofuscin ist ab dem 6. Lebensmonat nachweisbar. Bestimmte angeborene oder erworbene Erkrankungsprozesse der Netzhaut sind durch eine Akkumulation oder einen verstärkten Abbau des Lipofuscins gekennzeichnet (Boulton and Wassell 1998; Rückmann et al. 1995; Ly et al. 2017; Heimann 2010). Aus diesem Grund bietet die FAF anhand der Verteilungs- und Konzentrationsveränderungen des Abbauprodukts Lipofuscin im RPE eine frühzeitige Darstellung des Krankheitsprozesses (Kellner et al. 2009).

Im FAF-Normalbefund stellen sich dunkel erscheinende retinale Blutgefäße und die Sehnervpapille dar. Aufgrund des gelben Makulapigmentes erkennt man in der Fovea eine Verminderung der FAF-Intensität. Wobei die Größe dieser zentralen Region variabel ist. Parafoveolär wird eine höhere Intensität der FAF erkennbar. Die stärkste Intensität ist in der Form eines Rings um die Makula sichtbar. Peripher nimmt das FAF-Signal ab und bleibt über den hinteren Augenpol gleichmäßig verteilt (Abbildung 11) (Heimann 2010).

Die Fundusautofluoreszenz-Untersuchung der Patienten erfolgte in medikamentöser Mydriasis. Für die Herstellung der Aufnahmen wurde ein konfokales Scanning-Laser-Ophthalmoscop (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) eingesetzt. Dabei betrug die Anregungswellenlänge 488 nm und die

Exzitation erfolgte mit einem blauen Laser. Mit der Heidelberg Eye Explorer-Software wurde aus mehreren angefertigten Aufnahmen ein Bild gemittelt.

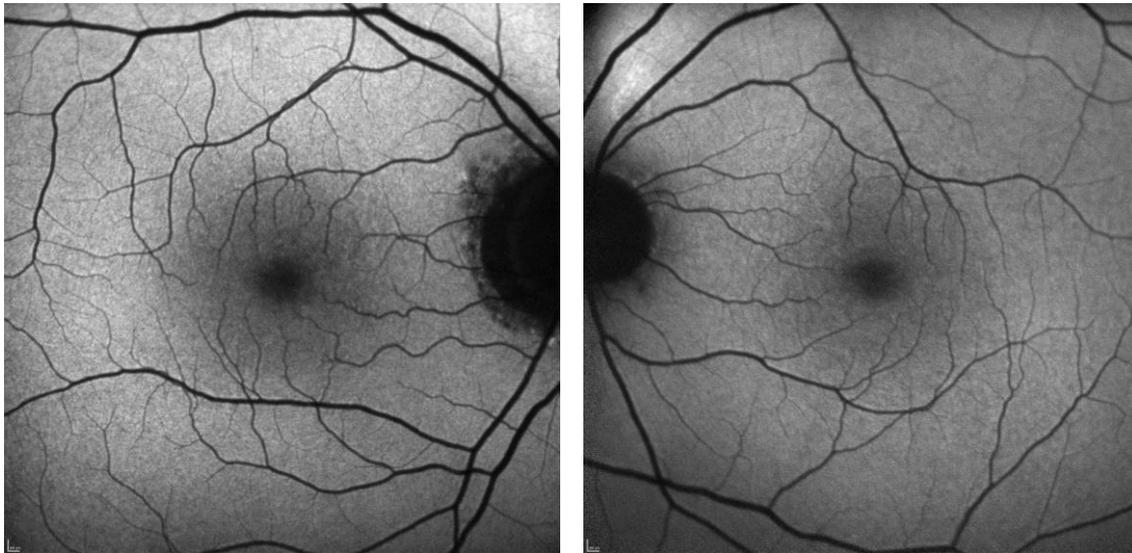


Abbildung 11: Fundusautofluoreszenzaufnahme (30° Ausschnitt) des rechten und linken Auges bei einem 55-jährigen Normprobanden

2.2.5 Farbsinnprüfung

Grundsätzlich sind die diagnostischen Tests des Farbsehvermögens sensitiv genug für die Früherkennung der Zapfen-Funktionsstörungen. Allerdings sind diese Testverfahren nicht spezifisch (Kellner et al. 2012). Nach der Anzahl der Prüfmarken sind die Farbordnungstests als orientierende, semiquantitative und quantitative Verfahren kategorisiert (Krastel et al. 2009). Der Farnsworth Panel-D15-Test gilt als klassisches Verfahren zur Beurteilung des Farbsehens und ermöglicht die Erkennung von Farbsinnstörungen. Es werden zwei Formen dieses Verfahrens unterschieden. Dabei ist die desaturierte (entsättigte) Version des Panel-D 15-Tests empfindlicher als die saturierte (gesättigte) Variante (Lachenmayr 2008).

Da der Panel-D15-Test nach Farnsworth und seine entsättigte Version nach Lanthony 15 Prüfmarken enthalten, gehören sie somit in die orientierende Gruppe (Farnsworth 1943; Lanthony and Dubois-Poulsen 1973). Der Test wurde unter optimaler Beleuchtung (200 – 250 Lux) und in einem Beobachtungsabstand von 33 cm durchgeführt. Während der Untersuchung wird der Betrachter aufgefordert, die Farbplättchen in der Reihenfolge des nächstgelegenen Farbtönen zu ordnen. Mit der saturierten Version wurden die Patienten untersucht, für die ein desaturierter Test nicht durchführbar war. Anhand der

Nummerierung auf der Rückseite wurde das Ergebnis dieser Untersuchung geprüft und mithilfe eines Formulars ausgewertet.

2.2.6 Perimetrie

Durch das Gesichtsfeld eines Auges beschreibt man den Bereich, den das Sehorgan bei fixiertem Kopf und bei ruhiggestelltem Blick wahrnehmen kann. Allgemein werden die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Größe des Gesichtsfeldes als Perimetrie zusammengefasst. In den nächsten Abschnitten werden die Goldmann-Perimetrie und die Mikroperimetrie vorgestellt. In bestimmten Fällen ist die Untersuchung des Gesichtsfeldes nur bedingt realisierbar, weil sie kooperationsabhängig ist. Somit hat der Befund eine begrenzte Aussagekraft (Kellner et al. 2012). Darüber hinaus muss die Perimetrie zu den subjektiven diagnostischen Verfahren gezählt werden (Grehn 2019).

Bezogen auf die Differenzialdiagnostik liefert die Perimetrie aussagekräftige Hinweise. Durch die perimetrische Untersuchung kann der Verdacht auf eine Netzhautdystrophie bestätigt werden. Nach einer Bestätigung der Diagnose ist die Perimetrie hilfreich für die weitere Beobachtung der Krankheitsprogression. Als ein Skotom bezeichnet man in der Augenheilkunde den Ausfall eines Gesichtsfeldanteils. Hierbei kann die Ausprägung des Skotoms variabel sein. Für die zentral beginnenden Netzhautdystrophien und Makuladystrophien sind zentrale und parazentrale Skotome charakteristisch. Bei generalisierten Netzhautdystrophien werden in fortgeschrittenen Stadien oft nur noch kleine Gesichtsfeldinseln erkannt (Kellner et al. 2009).

2.2.6.1 Goldmann-Perimetrie

Bei der Goldmann-Perimetrie werden die Lichtmarken unterschiedlicher Größe und Leuchtdichte in eine Halbkugel projiziert, indem diese von peripher nach zentral geführt werden, bis sie vom Patienten wahrgenommen werden. Mit einem Abstand von 33 cm zum Fixationspunkt, befindet sich das Auge des Untersuchten im Zentrum der Halbkugel. Zu der Auswertung der Untersuchung dienen die Punkte im Gesichtsfeld, an welchen der Patient die Lichtmarken gleicher Größe und Helligkeit zum ersten Mal registriert. Während der Untersuchung entstehende Verbindungslinien zwischen diesen Gesichtsfeldorten derselben Netzhautempfindlichkeit werden Isopteren genannt (Grehn 2019). Die Durchführung dieses analogen Verfahrens ist untersucherabhängig und wird

inzwischen durch automatisierte und digitalisierte Versionen wie dem Octopus 900 (Haag-Streit AG, Köniz, Schweiz) abgelöst.

Für die Untersuchung wurden Lichtmarken I/1, I/2, I/3, I/4, II/4, III/4 und V/4 verwendet. Skotome wurden schraffiert dargestellt.

2.2.6.2 Mikroperimetrie

Die Mikroperimetrie (funduskontrollierte Perimetrie) ist ein diagnostisches Verfahren, welches die Zusammenhänge zwischen der Morphologie und der Sensitivitätsschwelle von einzelnen Netzhautarealen in Echtzeit aufzeichnet. Dementsprechend ermöglicht sie die Zuordnung von funktionellen Störungen bestimmter Netzhautbereiche zu den korrespondierenden Fundusveränderungen. Im Rahmen der Fundusperimetrie werden zusätzlich die genaue Stelle und die Stabilität der Fixation dargestellt (Midena and Pilotto 2011). Weiterhin erlaubt die Fundusperimetrie eine zuverlässige Messung der Makulasensitivität (Shah and Chalam 2009). Die Funktionsanalyse der Makula anhand des automatisierten Mikroperimeters 1 (MP1) ermöglicht eine spezifische Detektion der retinalen Strukturdefekte unterschiedlicher Krankheitsbilder (Wagner et al. 2006).

Für die Mikroperimetrie wurde das Mikroperimeter 1 (MP1, Nidek Technologies, Padua, Italien) verwendet. Zusammenfassend ermöglicht das MP1 eine funduskontrollierte statische Perimetrie. Durch ein Projektions-System, bestehend aus einem LCD-Display, wird die Projektion der Stimuli auf die Netzhaut gewährleistet. Die Dimension (Goldmann I – V), die Farbe (weiß/rot) und die Projektionsdauer (100 ms – 2000 ms) der Stimuli kann variabel eingestellt werden. Als Fixierpunkt wird dem Patienten ein Kreuz präsentiert. Während der gesamten perimetrischen Untersuchung werden mithilfe von einem Eye-Tracking-System automatisch alle Augenbewegungen dokumentiert. Die automatische Fundusabbildung, aufgenommen mit einer Infrarotkamera, verläuft parallel zur Stimulus-Projektion. Anschließend werden die Fundusaufnahme und das Perimetrieresultat überlagert.

Für die Auswertung der MP1-Ergebnisse sind die Lichtunterschiedsempfindlichkeit und die Fixation relevant. Die Testergebnisse der Lichtunterschiedsempfindlichkeit wurden in dB dargestellt und in fünf Kategorien (20 – 17 dB Normalbefund; 16 – 12 dB Reduktion; 11 – 7 dB starke Reduktion; 6 – 2 sehr starke Reduktion; 1 – 0 dB Empfindlichkeitsverlust) zugeordnet. Bei der Fixation wurde die Stabilität (stabil / instabil) und die Lokalisation (zentral / exzentrisch) bewertet.

2.2.7 Elektrophysiologische Untersuchung

Für die Diagnostik von Netzhautdystrophien ist das Elektretinogramm eine ausschlaggebende Untersuchungsmethode (Kellner et al. 2012). Das Ganzfeld-Elektretinogramm (ERG) stellt die Funktion der gesamten Netzhaut dar. Im Gegensatz zum Ganzfeld-ERG bietet das multifokale ERG (mf-ERG) eine spezifische Funktionsanalyse der Makula (Bach and Kellner 2000).

Allgemein erfolgt die Ableitung des Elektretinogramms mithilfe von Kornea-Elektroden (Hornhaut-Elektroden). Über sie werden die von der Netzhaut gebildete Reizantworten als elektrische Aktivität aufgezeichnet. Für diese elektrophysiologische Untersuchung ist eine maximale Mydriasis obligat. Es empfiehlt sich eine parallele ERG-Ableitung an beiden Augen (Bach and Kellner 2000).

Die ERG- und mf-ERG-Untersuchungen wurden gemäß des jeweils aktuellen ISCEV-Standards (The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) durchgeführt (Hood et al. 2008; Hood et al. 2012; Marmor and Zrenner 1995, 1999; Marmor et al. 2003; Marmor et al. 2004; Marmor et al. 2009; McCulloch et al. 2015).

2.2.7.1 Ganzfeld Elektretinogramm (Ganzfeld-ERG)

Im Rahmen des Ganzfeld-ERGs werden die elektrischen Summenantworten der gesamten Netzhaut bei einer gleichmäßigen Belichtung abgeleitet. Anhand der Lichtreize und der darauffolgenden Analyse von Signalsegmenten kann die Funktion der Photorezeptoren und ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen untersucht werden. Dabei sind die a- und b-Welle die Komponenten der Signalantwort auf einen Lichtreiz. Das skotopische (dunkeladaptierte) Ganzfeld-ERG bei niedrigen Reizleuchtdichten spiegelt die Funktion der Stäbchen und ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen wider. Dabei werden die Lichtreize mit steigender Intensität in einem halbkugelförmigen Ganzfeld präsentiert. Allgemein erfolgt das dunkeladaptierte Ganzfeld-ERG nach einer halbstündigen Dunkeladaptation. Im Kontrast zum skotopischen, demonstriert das photopische (helladaptierte) Ganzfeld-ERG mit Einzelblitzen und Flimmerlicht die Zapfenfunktion. Durch die Reizung mit einer Flimmerfrequenz, die nur die Zapfen wahrnehmen, kann die Zapfenantwort noch spezifischer untersucht werden. Die Kombination der Dunkeladaptation mit höheren Leuchtdichten ergibt die Möglichkeit, die gemischten Antworten von Zapfen und Stäbchen abzubilden (Bach and Kellner 2000).

Bei generalisierten Netzhautdystrophien werden im Ganzfeld-ERG Latenzverlängerungen und Amplitudenreduktionen erkennbar. Im Unterschied dazu zeigen sich bei Makuladystrophien keine Auffälligkeiten, weil die Makula prozentual nur unwesentlich zur Summenantwort der Netzhaut beiträgt (Kellner et al. 2012). Trotz einer morphologisch unauffälligen Makula, können im mf-ERG Veränderungen registriert werden. Aus diesem Grund ist das mf-ERG, als eine Ergänzung zum Ganzfeld-ERG, für die Früherkennung von Makulaerkrankungen wichtig. Die Kombination beider Verfahren ermöglicht eine Differenzierung zwischen generalisierten Netzhauterkrankungen und regionalen Funktionsstörungen der Makula (Bach and Kellner 2000).

Die Ganzfeld-ERG-Untersuchungen wurden mit einer Espion 3 Einheit (Dyagnosys, Lowell, USA) und mit einer Spirit Einheit (Nicolet, Madison, Wisconsin) durchgeführt.

2.2.7.2 Multifokales ERG (mf-ERG)

Im Gegensatz zum Ganzfeld-ERG ermöglicht das multifokale ERG eine ortsabhängige Funktionsdarstellung der Netzhaut. So können die lokalen Auffälligkeiten der Netzhautfunktion einer bestimmten Region zugeordnet werden (Bach and Kellner 2000). Oft manifestieren sich ophthalmoskopisch erkennbare Läsionen erst nach der Entwicklung von Funktionsstörungen. Somit ermöglicht eine detaillierte Funktionsdarstellung der Makula, im Rahmen des mf-ERG, eine effektive Früherkennung der Erkrankungen des hinteren Pols (Kellner et al. 2012).

Das mf-ERG wurde von Sutter und Tran entwickelt (Sutter and Tran 1992). Durch diese elektrophysiologische Untersuchung wird eine ortsbedingte Funktionskartierung der zentralen 30° der Netzhaut ermöglicht. Während der Ableitung werden dem Patienten die multifokalen Blitzreize auf einem Monitor dargeboten. Zur gleichen Zeit fixiert der Patient das Zentrum des Reizmusters. Hierbei besteht das Reizmuster aus mehreren aneinandergrenzenden hexagonalen Flächen. Grundsätzlich werden die Blitzreize in einem Reizfeld mit 61 Sechsecken projiziert. Bei der konstanten mittleren Helligkeit des Monitors, ändern die Sechsecke das Helligkeitsmuster zwischen weiß und schwarz. Durch diesen Wechsel, die sogenannte m-Sequenz, werden nicht nur die Gesamtantwort der ganzen Netzhaut, sondern auch die ortsspezifischen Reizantworten der einzelnen Hexagone berechnet (Seeliger et al. 2001; Bach and Kellner 2000). Mithilfe der konkreten Reizauswahl wird eine Reizantwort bestimmter Zelltypen (Stäbchen, Zapfen, Bipolarzellen und Ganglienzellen) ausgelöst (Bach and Kellner 2000). Die Summenantwort wird wie beim Ganzfeld-ERG dargestellt. Zusätzlich wird als

lokale ERG-Kurve der Anteil jedes Hexagons an der Gesamtantwort veranschaulicht. Anschließend können die Ergebnisse des mf-ERGs in Form der Einzelantworten (Trace array), den Ringmittelwerten oder in dreidimensionalen und farbcodierten Darstellungen abgebildet werden. Zu den Ergebnisparametern für die Auswertung der mf-ERG-Kurve gehören die Amplitude des Gipfels und dessen Latenzzeit (negative Peaks N1+N2, dazwischenliegender positiver Peak P1) (Seeliger et al. 2001).

Die mf-ERG-Untersuchung erfolgte unter photopischen Bedingungen. Zunächst wurde die medikamentöse Mydriasis der Untersuchten nach ca. 15-minütiger Adaptation erreicht. Auf einem Bildschirm wurde das Reizmuster mit 61 Teilfeldern dargeboten. Mit einem Kontrast von 99,5% ergab die Leuchtdichte 200 cd/m^2 . Es wurde ein Elektroden-System mit drei Elektroden eingesetzt. Die erste aktive Elektrode ist im Kontakt zur Kornea oder bulbären Konjunktiva, die zweite Elektrode dient als Referenzelektrode und die dritte Elektrode bezeichnet man als Erdungselektrode. Für die Ableitung wurde das Gerät VERIS-Science, Version 5.1 (EDI-Electro-Diagnostic-Imaging Inc., Redwoodcity, USA) verwendet.

2.2.8 Familienanamnese

Für die vorliegende Arbeit wurden 22 Patienten aus der Datenbank mit hereditären Netzhauterkrankungen ausgewählt. Im Rahmen der Erstuntersuchung in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der JLU Gießen wurde die Familienanamnese erhoben. Die Dokumentation der Familienanamnese der Patienten erfolgte in Form eines Stammbaums.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

In dieser Arbeit wurden bereits vorliegenden Daten von 22 Patienten retrospektiv analysiert. Basierend auf dem Einschlusskriterium, dem Vorliegen einer *RP1L1*-Sequenzveränderung, wurde das Patientenkollektiv aus der Datenbank mit hereditären Netzhauterkrankungen der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der JLU Gießen ausgewählt.

Das 22-köpfige Patientenkollektiv bilden 10 (45,45%) männliche und 12 (54,55%) weibliche Patienten. In unterschiedlichen Zeitabständen absolvierten diese die augenärztlichen Untersuchungen. Es wurden funktionelle und morphologische Befunde von der Erstuntersuchung der Patienten bis Dezember 2019 gesammelt. Die Datenerhebung erfolgte in tabellarischer Form (Tabelle 4).

Die 22 Patienten stammten aus 13 Familien. Hierbei handelte es sich um fünf Familien mit je einem Betroffenen, fünf Familien, in denen die Mutter und ein Kind, zwei, in denen der Vater und ein Kind betroffen waren. Eine Familie bestand aus drei Betroffenen, dem Vater und zwei Töchtern.

Für die Auswertung der Daten wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen eingeteilt. Die Unterteilung erfolgte anhand der Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen. Die humangenetische Untersuchung erfolgte durch Prof. Hanno Bolz Senckenberg Zentrum für Humangenetik Frankfurt und Bioscientia GmbH Ingelheim. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der wissenschaftlichen Graphik- und Statistiksoftware SigmaPlot.

Als Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde in dieser Arbeit definiert, zu welchem die ersten klinischen Informationen vorlagen. Das Alter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag im Mittel bei $34,01 \pm 18,81$ Jahren (Median: 37,33 J; Minimum: 0,33 J; Maximum: 72,83 J). Der subjektive Erkrankungsbeginn wurde als Zeitpunkt der ersten subjektiven Beschwerden der Patienten festgelegt. Das Alter des subjektiven Beginns der Erkrankung betrug im Mittel $31,88 \pm 17,50$ (Median: 32,17 J; Minimum: 0,33 J; Maximum: 56,00 J). Bei den asymptomatischen Patienten 3165_02, 3110_01 und 2258_02 bestand

kein subjektiver Erkrankungsbeginn. Bei 20 (90,91%) Patienten entspricht der Zeitpunkt der ersten subjektiven Beschwerden dem Zeitpunkt der ersten Untersuchung. Bei Patient 2741_01 aus Gruppe I sind die ersten subjektiven Beschwerden 1,67 Jahre nach der Erstuntersuchung eingetreten. Der Patient 3110_03 aus Gruppe I absolvierte die Erstuntersuchung mit 12,67 Jahre nach dem subjektiven Erkrankungsbeginn.

Die Patientengruppe I bestand aus Patienten, bei denen die häufigste heterozygote Sequenzveränderung c.133C>T (p.R45W) des *RP1L1*-Gens nachgewiesen wurde. Zu dieser Gruppe gehören insgesamt 14 (63,64%) der 22 Patienten. Frauen und Männer sind in dieser Gruppe im Verhältnis eins zu eins vertreten. Bei acht Patienten aus Gruppe I lag neben der Missense-Veränderung der 45. Aminosäureposition zusätzlich eine andere Sequenzveränderung vor (Tabelle 3). Das Alter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war in dieser Gruppe im Mittel bei $37,25 \pm 18,49$ Jahren (Median: 40,88 J; Minimum: 2,17 J; Maximum: 72,83 J). Das Alter des subjektiven Beginns der Erkrankung betrug im Mittel $33,67 \pm 16,24$ Jahren (Median: 34,58 J; Minimum: 2,17 J; Maximum: 53,92 J).

Die Patientengruppe II bilden vier (18,18%) der insgesamt 22 Patienten. Davon ist eine Person (25%) männlich und drei Personen (75%) weiblich. Bei diesen Patienten wurde eine Veränderung der Aminosäureposition 110 (c.328C>T (p.P110S) und c.329C>T (p.P110L)) des *RP1L1*-Gens nachgewiesen. Bei einer Patientin dieser Gruppe lag ein homozygoter Status vor (Tabelle 3). Das Alter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrug in der Gruppe II im Mittel $33,06 \pm 20,69$ Jahren (Median: 37,96 J; Minimum: 0,33 J; Maximum: 56,00 J). Das Alter des subjektiven Beginns der Erkrankung lag im Mittel bei $33,06 \pm 20,69$ Jahren (Median: 37,96 J; Minimum: 0,33 J; Maximum: 56,00 J).

Die Patientengruppe III bestand aus vier (18,18%) Patienten, bei denen unterschiedliche Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen nachgewiesen wurden (Tabelle 3). Das männliche und weibliche Geschlecht ist in dieser Gruppe gleichmäßig vertreten. Das Alter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war bei Gruppe III im Mittel $23,60 \pm 13,22$ Jahren (Median: 22,71 J; Minimum: 6,92 J; Maximum: 42,08 J). Das Alter des subjektiven Beginns der Erkrankung betrug im Mittel $17,92 \pm 11,00$ Jahren (Median: 17,92 J; Minimum: 6,92 J; Maximum: 28,92 J).

In der Tabelle 3 werden alle Patienten der Gruppe I, II und III, zusammen mit den jeweiligen Sequenzänderungen des *RP1L1*-Gens aufgelistet. Alle Patienten mit zwei Ausnahmen sind einfach heterozygote Genträger. Die Patientin 2730_02 trägt die

Veränderung des *RP1L1*-Gens im homozygoten Zustand. Der Patient 3110_03 trägt compound heterozygote Veränderungen des *RP1L1*-Gens.

Tabelle 3: Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen der Patienten.

	Patienten ID	Sequenzveränderung des <i>RP1L1</i> -Gens
Gruppe I		
	2647.01	p.R45W (c.133C>T)
	2686.01	p.R45W (c.133C>T)
	2741.01	p.R45W (c.133C>T)
	2812.01	p.R45W (c.133C>T)
	3082.01	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3082.02	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3082.03	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3110.03	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T), c.6427_6453del (p.P2143:Q2151del)
	3132.01	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3132.02	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3134.01	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3134.02	p.R45W (c.133C>T), p.T150I (c.449C>T)
	3165.01	p.R45W (c.133C>T)
	3165.02	p.R45W (c.133C>T)
Gruppe II		
	2529.01	p.P110S (c.328C>T)
	2529.02	p.P110S (c.328C>T)
	2730.01	p.P110L (c.329C>T)
	2730.02	p.P110L (c.329C>T) homozygot
Gruppe III		
	2258.01	p.T350K (c.1049C>A)
	2258.02	p.T350K (c.1049C>A)
	3110.01	c.6427_6453del (p.P2143:Q2151del)
	3186.01	c.430_432delTCC (p.S144del), p.A2016S (c.6046G>T)

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen beschrieben. Da einige Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht alle relevanten Untersuchungen durchliefen, kann sich die Anzahl der Patienten pro Gruppe im Vergleich zu der am Anfang definierten Gruppe unterscheiden.

3.2 OCT-Daten

Alle für diese Studie ausgewählten Patienten unterzogen sich mindestens einer OCT-Untersuchung beider Augen. Insgesamt wurden Daten von 102 Augen, davon 20 Augen im Kindesalter gesammelt. Bei 18 von 22 Patienten wurden die OCT-Untersuchungen in

unterschiedlichen zeitlichen Abständen zum Zwecke der Verlaufsbeobachtung wiederholt.

Mithilfe des DIOCTA-Auswertungsprogramms wurden alle gewonnenen OCT-Daten analysiert. Es wurden zehn Schichten oder Schichtgruppen (RNFL, GCL+IPL, INL, OPL, ONL, ELM, PIS, ISe, POS, RPE) mit Hilfe des Algorithmus der DIOCTA-Software ausgewertet.

Für die Auswertung der Volumen-Scans wurden die Patienten in drei Gruppen, basierend auf der *RP1L1*-Sequenzveränderung, eingeteilt.

In Gruppe I mit 14 Patienten wurden 65 Augen, davon 6 Augen von Kindern untersucht. Bei zwei Patienten wurde die OCT Untersuchung einmal durchgeführt. Acht Patienten absolvierten zusätzlich noch eine Verlaufsuntersuchung. Bei zwei Patienten wurden die Volumenscans zu drei unterschiedlichen Terminen durchgeführt. Weitere zwei Patienten erhielten die OCT-Untersuchung zu fünf unterschiedlichen Zeitpunkten. In der Absicht, den langen Beobachtungsverlauf der Patientin 3165_01 aus der Gruppe I hervorzuheben, wurden die Auswertungen der Patientin in den folgenden Visualisierungen separat abgebildet.

Die Gruppe II besteht aus 4 Patienten. Davon wurde die Untersuchung bei zwei Patienten lediglich einmal durchgeführt. Bei den weiteren zwei Patienten standen für die Arbeit Volumenscans von zwei unterschiedlichen Zeitpunkten zur Verfügung. Insgesamt wurden 12 Augen, davon 2 Augen von Kindern analysiert. Bei allen Patienten außer einer Ausnahme war es möglich, die Schichtensegmentierung durchzuführen. Beim Patienten 2730_01 wurde lediglich die gesamte Dicke der Netzhaut ausgemessen. Die ausführliche Schichtenanalyse war aufgrund des erkrankungsbedingt veränderten Reflexionsverhaltens der Netzhaut nicht mehr möglich.

Vier weitere Patienten repräsentieren die Gruppe III. Im Rahmen dieser Gruppe wurden 25 Augen, davon 12 Augen von Kindern ausgewertet. Die Hälfte der Patienten dieser Gruppe absolvierte eine initiale OCT-Untersuchung und eine Verlaufsuntersuchung. Ein Patient wurde insgesamt viermal, ein weiterer fünfmal untersucht.

In den folgenden graphischen Darstellungen werden die ermittelten Stärken der einzelnen Schichten oder Schichtgruppen aller Patienten abgebildet. Zwecks der übersichtlichen Darstellung wurden die drei Segmente der Netzhaut (foveales Feld, paramakulärer Ring, peripherer Ring) separat gezeigt. Des Weiteren wurden zum Vergleich mit den erhobenen Daten die Normwerte verwendet (Ehnes et al. 2014).

In der Abbildung 12 werden die gemessenen Dicken der Nervenfaserschicht (RNFL) angegeben. Dargestellt werden diese in Abhängigkeit vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Im Vergleich der drei Sektoren zueinander zeigen sich bei den Normprobanden physiologische Dickenvariationen. Im fovealen, paramakulären und peripheren Feld entsprechen die erhobenen Messwerte bei den Kindern den Werten des Normkollektives. Im Kontrast dazu lässt sich im zentralen Bereich (Abbildung 12a) bei den erwachsenen Patienten aller Gruppen eine eindeutige Reduktion der Schicht erkennen. Mit Ausnahme von vier Augen befinden sich alle Werte unterhalb der 5. Perzentile. Bei den Patienten 3132_01 und 2741_01 aus der Gruppe I sind die Werte gering erhöht. Der paramakuläre Sektor (Abbildung 12b) zeigt bei Erwachsenen die Verteilung der RNFL-Stärke an der unteren Normgrenze oder unter der 5. Perzentile-Linie. Auch hier beobachtet man, unabhängig von der Gruppeneinteilung, eine Verdünnung der Schichtdicke. Die Abbildung 12c stellt die RNFL-Stärken im peripheren Ring dar, diese liegen bei Erwachsenen zwischen der 5. und 95. Perzentile. Allerdings befinden sich die Messwerte überwiegend im unteren Normbereich.

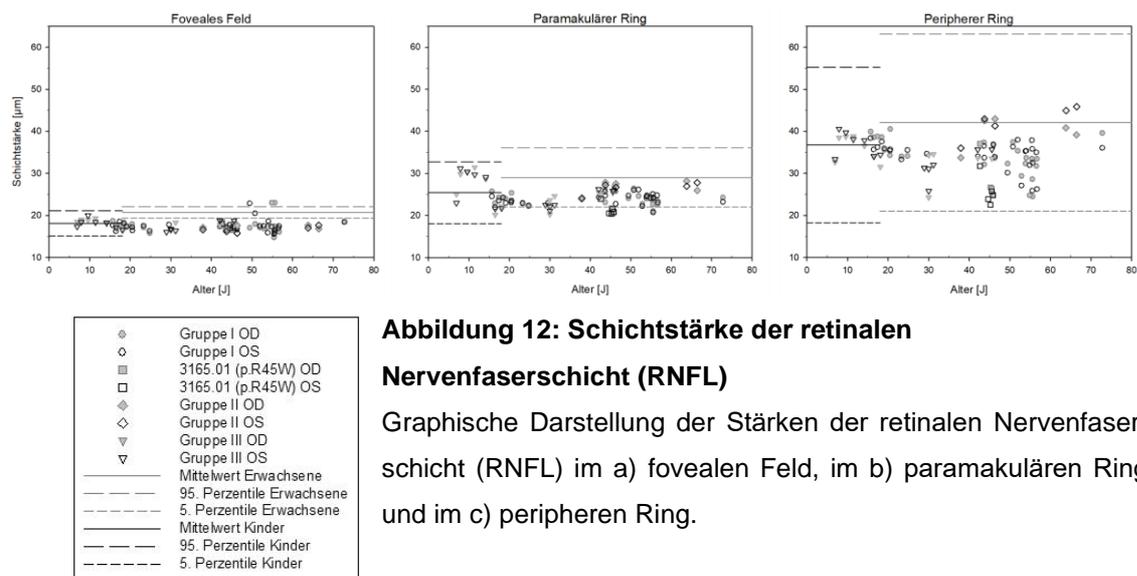


Abbildung 12: Schichtstärke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL)

Graphische Darstellung der Stärken der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) im a) fovealen Feld, im b) paramakulären Ring und im c) peripheren Ring.

Die Abbildung 13 liefert Informationen über die Schichtstärken der Ganglienzellschicht zusammen mit der inneren plexiformen Schicht (GCL+IPL). Anhand der Angaben zu den Schichtstärken der Normprobanden lässt sich die physiologische Dickenverteilung zeigen. Deutlich erkennbar ist eine physiologische zentrale Verdünnung dieser Schichtgruppe. Im fovealen und paramakulären Bereich sind beim Patienten 2258_01 aus Gruppe III auffällig hohe Werte erkennbar, diese sind durch die makuläre Hypoplasie bedingt. Darüber hinaus sind die Schichtdicken der restlichen Kinderaugen in allen Sektoren im Normbereich. Allerdings findet sich die Mehrheit der Messwerte für die Kinderaugen im fovealen Feld und im paramakulären Ring unterhalb der Mittelwertlinie.

Bei Erwachsenen liegen die Werte im fovealen Feld (Abbildung 13a) mit einer Ausnahme (2741_01) unter der 95. Perzentile. Paramakulär (Abbildung 13b) zeigen sich bei Erwachsenen, ähnlich wie bei Kindern, tendenziell verringerte Werte im Vergleich zur Norm. Dabei ist bei den Patienten aus Gruppe I, darunter Patientin 3165_01, eine stärkere Reduktion der Schichtdicken erkennbar. Peripher (Abbildung 13c) liegen bei Erwachsenen die meisten Werte im unteren Normbereich und unterhalb der 5. Perzentile. Ebenfalls in diesem Segment weisen die Patienten der Gruppe I die auffälligste Verdünnung der Schichtdicke auf. Vergleichend zu den anderen Sektoren ist die Tendenz zur Reduktion der Schicht schwächer ausgeprägt.

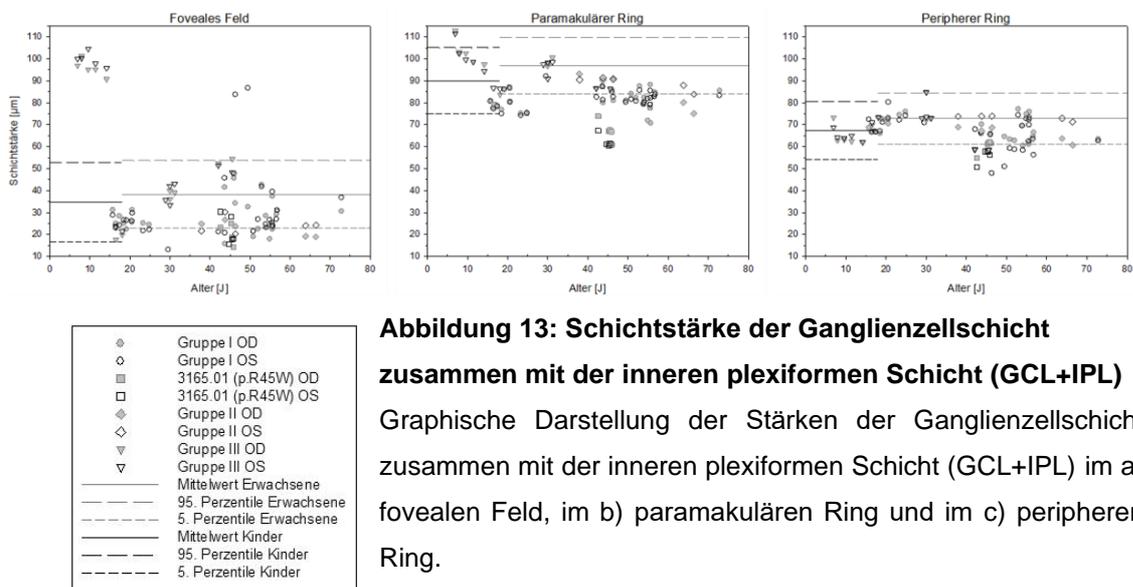
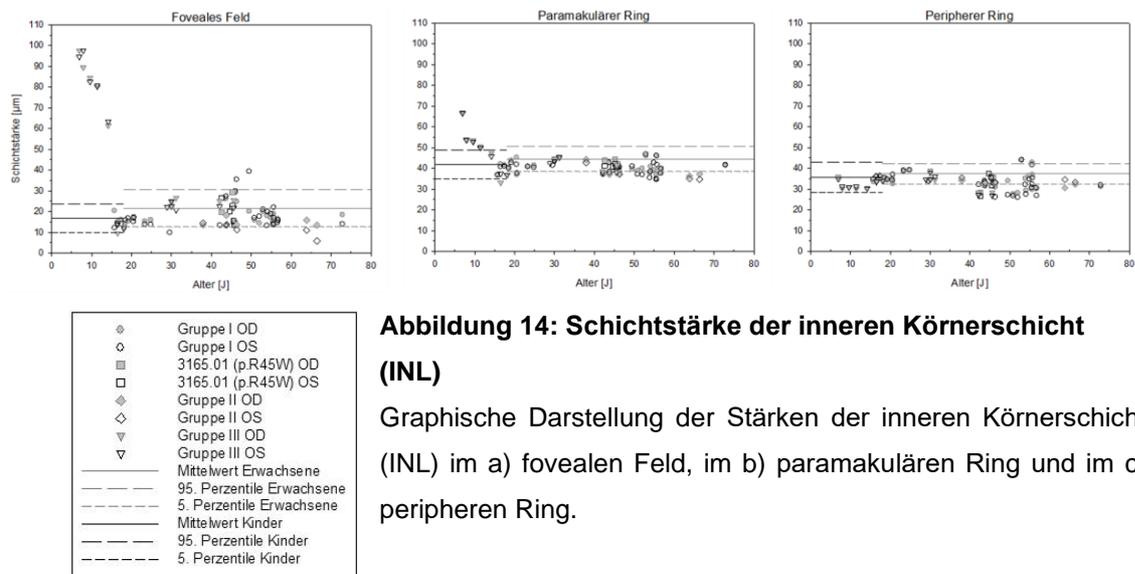


Abbildung 13: Schichtstärke der Ganglienzellschicht zusammen mit der inneren plexiformen Schicht (GCL+IPL)

Graphische Darstellung der Stärken der Ganglienzellschicht zusammen mit der inneren plexiformen Schicht (GCL+IPL) im a) fovealen Feld, im b) paramakulären Ring und im c) peripheren Ring.

Die Angaben zur Stärke der inneren Körnerschicht (INL) gibt Abbildung 14 wieder. In der Graphik des fovealen Feldes (Abbildung 14a) zeigt sich, dass sich der überwiegende Teil der Werte im unteren Normbereich befindet. Dies betrifft die Kinder genauso wie die Erwachsenen. Bei den oben erwähnten Patienten 2258_01 aus Gruppe III und 2741_01 aus Gruppe I erkennt man stark erhöhte Schichtdicken. Paramakulär (Abbildung 14b) sind lediglich die auffällig hohen Werte des Patienten 2258_01 von den restlichen Werten aller Gruppen abweichend. Grundsätzlich beobachtet man eine Schichtreduktion, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Ähnlich wie im fovealen Feld, liegt der größte Teil der Werte im unteren Normbereich oder unter der 5. Perzentile. Peripher (Abbildung 14c) weisen die Kinderaugen keine Abweichungen vom Normbereich auf. Bei den Erwachsenen befindet sich die Mehrheit der gemessenen Werte unter der Mittelwertlinie. Es fällt ebenso in diesem Bereich die Verdünnung dieser Schichtgruppe gegenüber der Norm auf.



Die gemessenen Daten der äußeren plexiformen Schicht (OPL) schildert die Abbildung 15. Stark ausgeprägt ist diese Schicht beim Normkollektiv im paramakulären Ring. In der Peripherie und im Zentrum ist die Schichtstärke geringer. Allgemein zeigt sich, dass die Werte der Kinder in allen drei Sektoren im Normbereich verteilt sind. Eine Ausnahme bildet Patient 2258_01, dessen Werte im Vergleich zur Norm foveal minimal erhöht und peripher leicht erniedrigt sind. Bei erwachsenen Patienten im fovealen (Abbildung 15a) Feld erkennt man eine diverse Verteilung der OPL-Stärken. Die Mehrheit der Messwerte liegt im Bereich der Normprobanden. Über der 95. Perzentile befinden sich die Schichtdicken der Patienten 2741_01 (Gr. I), 3165_01 (Gr. I), 2529_01 (Gr. II) und 2258_02 (Gr. III). Tiefer als die 5. Perzentile sind die Werte von 3132_02 (Gr. I) und 2529_02 (Gr. II). Im paramakulären Ring (Abbildung 15b) beobachtet man, dass alle OPL-Dicken der Erwachsenen im Vergleich zur Normgruppe unauffällig sind. Allerdings befindet sich der größte Teil der Werte unterhalb des Mittelwertes. Die gemessenen Schichtdicken bei erwachsenen Patienten in der peripheren Region (Abbildung 15c) liegen mit Ausnahme der Patientin 2812_01 aus Gruppe I innerhalb der Norm.

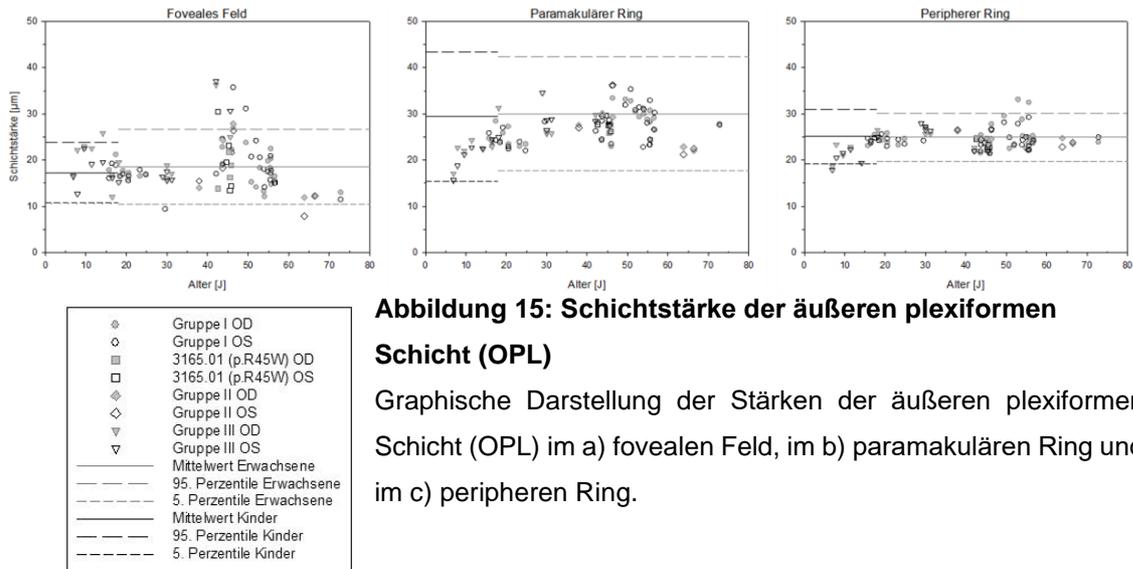
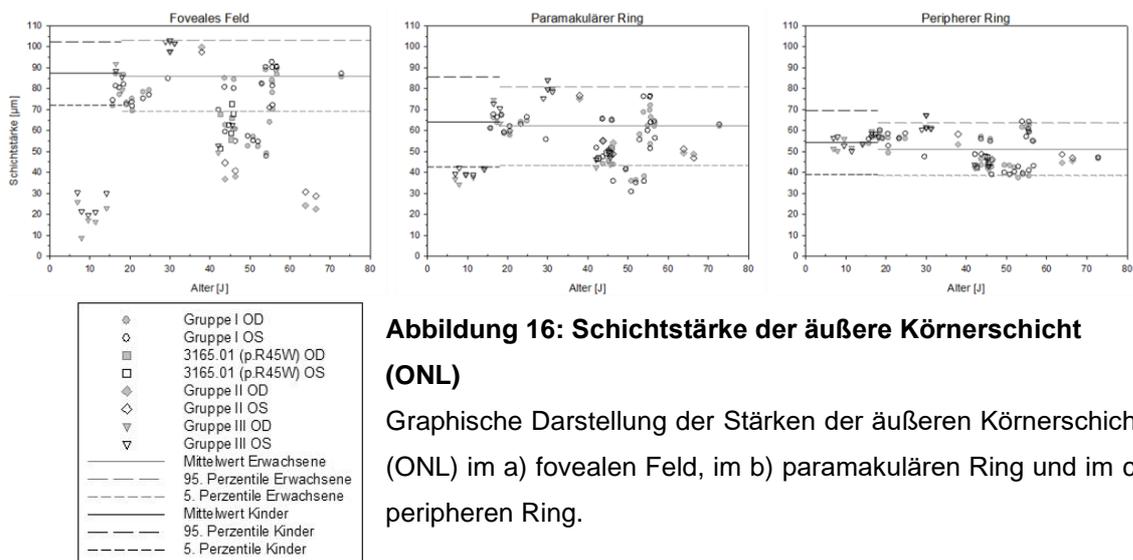


Abbildung 16 illustriert die Verteilung der Schichtstärken der äußeren Körnerschicht (ONL). Physiologisch betrachtet ist die ONL-Dicke foveal prominent und wird in Richtung der Peripherie geringer. Im zentralen Sektor fällt bei Kindern die ausgeprägte Reduktion der Schichtstärke des Patienten 2258_01 aus Gruppe III auf. Auch paramakulär befinden sich die Werte von 2258_01 unter der 5. Perzentile. Die restlichen Schichtstärken der Patienten im Alter bis 18 Jahre liegen im Normbereich. Bei Erwachsenen lässt sich im fovealen Feld (Abbildung 16a) eine tendenzielle Verdünnung der ONL-Dicke bei allen Gruppen erkennen. Im Vergleich zu Normprobanden sind die Werte der Patientin 2529_02 am stärksten reduziert. Im paramakulären Segment (Abbildung 16b) ist zwischen der 5. und 95. Perzentile eine vielfältige Verteilung der Schichtstärken abgebildet. Bei Patienten 2686_01 (Gr.I) und 2741_01 (Gr.I) und 2258_02 (Gr.III) zeigt sich eine Verdünnung der ONL-Schichtdicke. Im peripheren Sektor (Abbildung 16c) wurden keine auffälligen Werte gemessen.



Die Werte zur Membrana limitans externa (ELM) sind in der Abbildung 17 zusammengefasst. Gegenüber dem Normkollektiv stellen sich die Kinderwerte in der Fovea erniedrigt dar. Es ist eine paramakuläre und periphere Verdünnung der ELM-Schicht bei Kindern mit Messwerten im unteren Normbereich oder unter der 5. Perzentile erkennbar. Bei Erwachsenen aller Gruppen zeigt sich im fovealen Feld (Abbildung 17a) eine Schichtstärkenreduktion. Trotz der diversen Verteilung der Schichtstärken im paramakulären Ring (Abbildung 17b), beobachtet man auch hier eine tendenzielle Schichtverdünnung. Peripher (Abbildung 17c) liegen die Messwerte überwiegend zwischen der 5. und 95. Perzentile. Auffallend ist, dass bei der Patientin 3165_01 die ELM-Dicken in allen Sektoren erhöht sind.

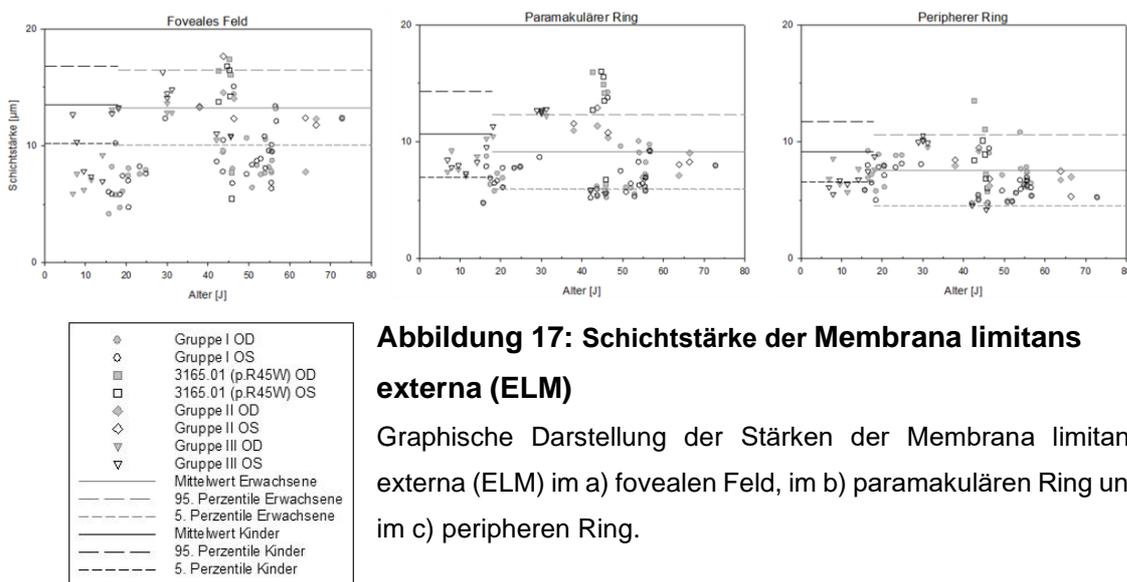
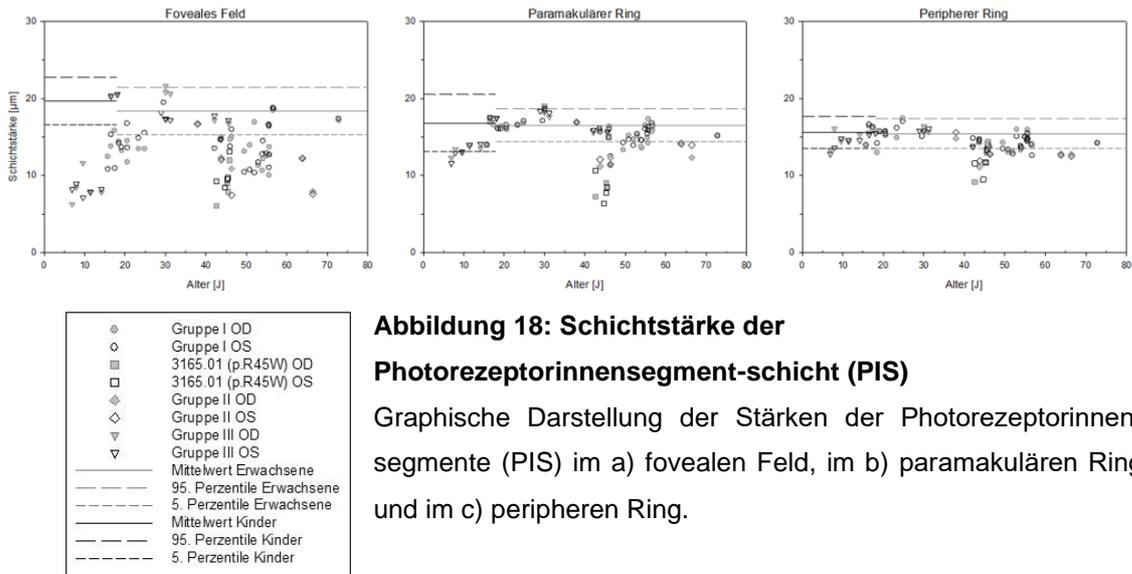


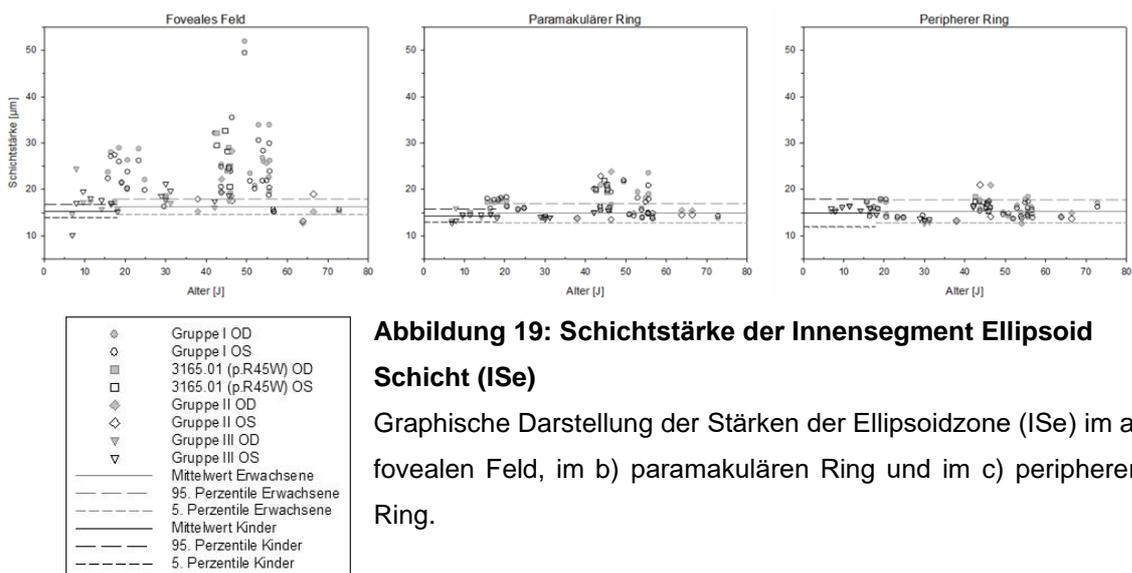
Abbildung 17: Schichtstärke der Membrana limitans externa (ELM)

Graphische Darstellung der Stärken der Membrana limitans externa (ELM) im a) fovealen Feld, im b) paramakulären Ring und im c) peripheren Ring.

Abbildung 18 stellt die Übersicht der Schichtstärken der Photorezeptorinnensegmente (PIS) dar. In allen drei gemessenen Sektoren und bei Patienten aller Gruppen, unabhängig vom Alter, lässt sich eine Schichtstärkenabnahme beobachten. Diese Reduktion ist im fovealen Feld (Abbildung 18a) mit den meisten Werten unter der 5. Perzentile am stärksten ausgeprägt. Außerhalb des zentralen Bereichs (Abbildung 18b und Abbildung 18c) zeigt sich die Erniedrigung der Werte gegenüber dem Normkollektiv weniger stark. Weiterhin fällt bei der Patientin 3165_01 im Vergleich zu den Patienten anderer Gruppen eine deutlichere Reduktion der PIS-Dicke auf.



In der Abbildung 19 werden die gewonnenen Schichtstärken der Ellipsoidzone (ISe) gezeigt. Gegensätzlich zu den oben genannten Schichten, bei denen eine Reduktion der Dicke erkennbar ist, stellen sich die meisten ISe-Werte im fovealen Feld (Abbildung 19a) erhöht dar. Diese Erhöhung der ISe-Dicke im Vergleich zu den Normwerten betrifft die Kinder und Erwachsenen aller Gruppen. Dabei sind die Werte von 2741_01 (Gr. I) gegenüber dem Normkollektiv am stärksten erhöht. Bei Patient 2258_01 (Gr. III) fällt foveal die Verdünnung der ISe-Schicht am linken Auge auf. Paramakulär (Abbildung 19b) beobachtet man eine tendenzielle Vergrößerung der Dicke bei steigendem Patientenalter. Allerdings ist der Anstieg der Werte im Vergleich zum zentralen Segment weniger ausgeprägt. In der peripheren Region (Abbildung 19c) entsprechen die meisten Angaben zur ISe-Dicken den Normwerten. Bei Patientin 2529_01 aus Gruppe II beobachtet man eine Verdickung der Ellipsoidzone in allen drei Sektoren.



3 Ergebnisse

Die gemessenen Schichtdicken der Photorezeptoraußensegmente (POS) werden in der Abbildung 20 abgebildet. Im zentralen Sektor (Abbildung 20a) sind die Messwerte, unabhängig vom Alter, breit verteilt. Die POS-Stärken aller Gruppen über- bzw. unterschreiten die 5. bzw. 95. Perzentile. Mit zunehmender Entfernung vom Zentrum (Abbildung 20b) beobachtet man, dass die Mehrzahl der Messwerte innerhalb der Normgrenzen liegen. Somit entsprechen auch die meisten peripheren Schichtdicken (Abbildung 20c) den Normwerten.

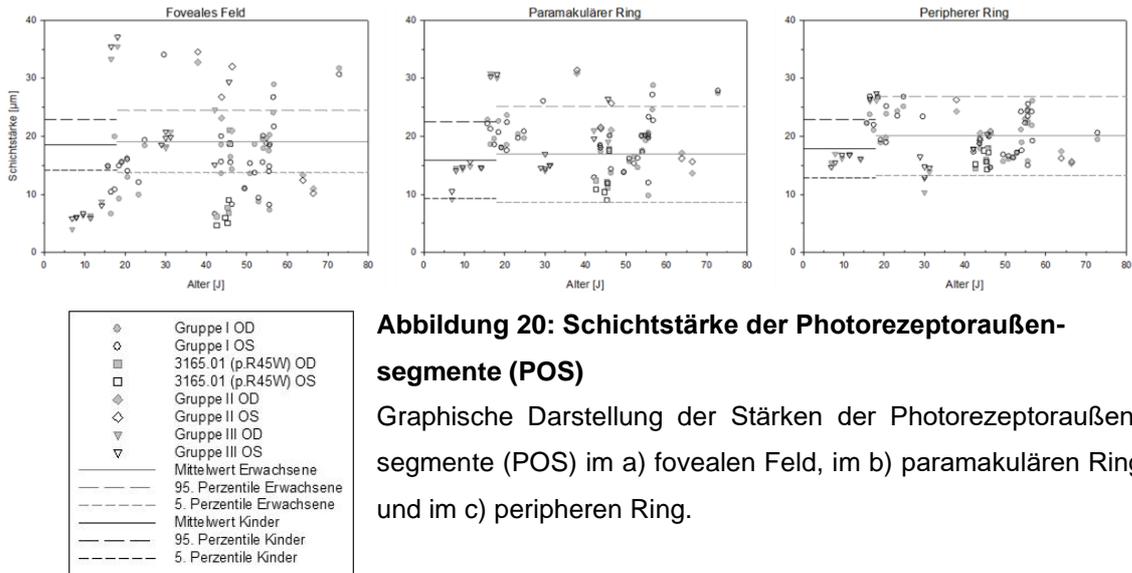
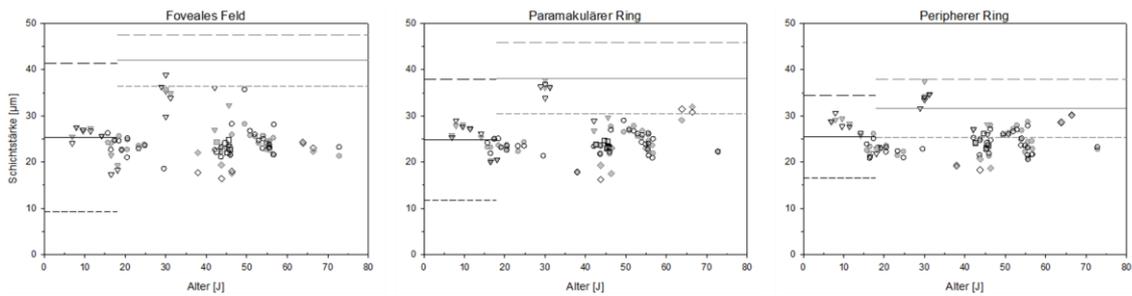


Abbildung 20: Schichtstärke der Photorezeptoraußensegmente (POS)

Graphische Darstellung der Stärken der Photorezeptoraußensegmente (POS) im a) fovealen Feld, im b) paramakulären Ring und im c) peripheren Ring.

Die Schichtstärken des retinalen Pigmentepithels zeigt Abbildung 21. In allen drei gemessenen Bereichen (Abbildung 21a, Abbildung 21b und Abbildung 21c) liegen die Werte der Patienten im Kindesalter im Normbereich. Bei Erwachsenen aller Gruppen wird eine deutliche Schichtverdünnung beobachtet. Diese Reduktion der Werte betrifft alle Regionen. Allerdings ist sie mit der weiteren Entfernung vom Zentrum im Vergleich zu den Normwerten weniger stark ausgeprägt.



◇	Gruppe I OD
◇	Gruppe I OS
■	3165_01 (p.R45W) OD
□	3165_01 (p.R45W) OS
◇	Gruppe II OD
◇	Gruppe II OS
▽	Gruppe III OD
▽	Gruppe III OS
—	Mittelwert Erwachsene
---	95. Perzentile Erwachsene
---	5. Perzentile Erwachsene
—	Mittelwert Kinder
---	95. Perzentile Kinder
---	5. Perzentile Kinder

Abbildung 21: Schichtstärke des Retinalen Pigmentepithels (RPE)

Graphische Darstellung der Stärken des retinalen Pigmentepithels (RPE) im a) fovealen Feld, im b) paramakulären Ring und im c) peripheren Ring.

Aus Abbildung 22 kann die Dicke der gesamten Netzhaut aller Patienten entnommen werden. Anhand der Normwerte zeigen sich die physiologischen Dickenunterschiede zwischen den einzelnen Bereichen. In der fovealen Region liegen die meisten Werte der Patienten im Kindesalter im unteren Normbereich oder unter der 5. Perzentile. Eine Ausnahme bildet Patient 2258_01 (Gr III), dessen Schichtdicken an der oberen Normgrenze oder über der 95. Perzentile abgebildet sind. Bei den erwachsenen Patienten, unabhängig von der Gruppeneinteilung, lässt sich zentral (Abbildung 22a) eine dünnere Netzhautdicke gegenüber der Norm beobachten. Bei Patientin 2529_02 ist die Netzhaut am dünnsten. Andererseits sind gegenüber dem Normkollektiv die Werte des Patienten 3186_01 (Gr III) leicht und des Patienten 2741_01 (Gr I) deutlich erhöht. Auch im paramakulären Ring (Abbildung 22b) befinden sich die meisten Werte, unabhängig vom Alter, im unteren Normbereich und unter der 5. Perzentile. Auffällig niedrig sind in diesem Sektor die Werte des Kindes 2730_01 aus Gruppe II. Aufgrund einer Makulahypoplasie war bei diesem Patienten lediglich die Bestimmung der Gesamtdicke möglich. Eine ähnliche Reduktion der Netzhautstärke des Patienten 2730_01 (Gr. II) zeigt sich auch im peripheren Ring (Abbildung 22c). Die restlichen Messwerte der Patienten unter 18 Jahre sind hier vergleichbar mit der Normgruppe. Bei Erwachsenen befindet sich die Mehrzahl der Werte auch im Normbereich. Die Ausnahme bilden die Patienten 3165_01, 2686_01, 2741_01, 3134_02 aus Gruppe I und 2258_02 aus Gruppe III, bei welchen die Werte unter der 5. Perzentile liegen.

3 Ergebnisse

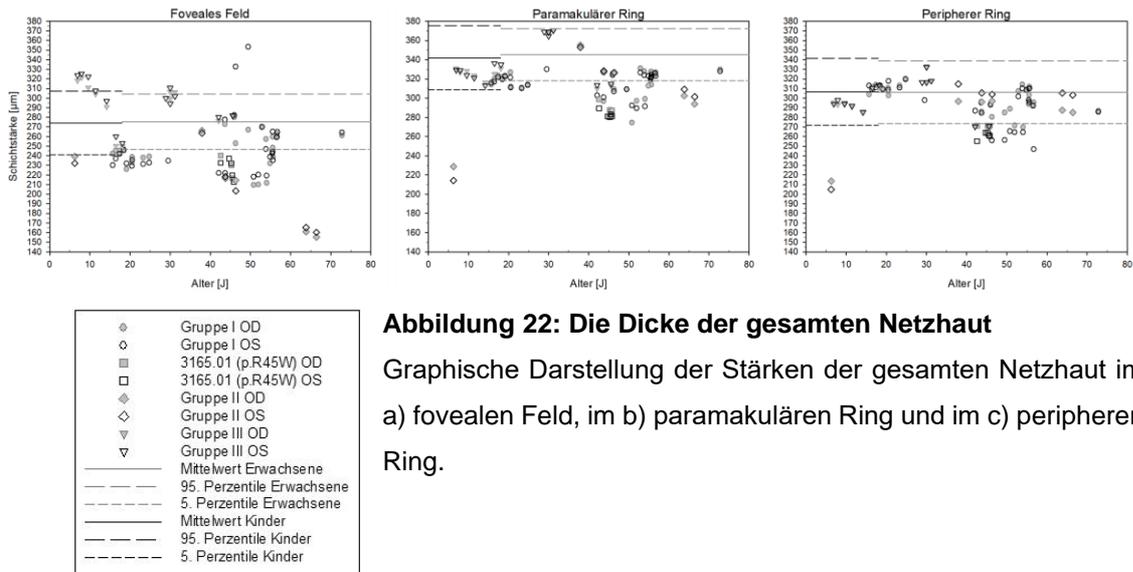


Abbildung 22: Die Dicke der gesamten Netzhaut

Graphische Darstellung der Stärken der gesamten Netzhaut im a) fovealen Feld, im b) paramakulären Ring und im c) peripheren Ring.

Im Rahmen der Schichtenanalyse wurden vergleichbare Veränderungen bei Patienten aller drei Gruppen festgestellt. Allgemein waren die Strukturveränderungen gegenüber dem Normkollektiv zentral deutlicher als peripher. Die Patienten 2258_01 (Kind, Gruppe III) und 2741_01 (Gruppe I) zeigten aufgrund einer Makulahypoplasie Befunde im starken Kontrast zu den anderen Patienten und zum Normkollektiv. Demzufolge wurden die Ergebnisse dieser Patienten nicht in die Auswertung der Netzhautschichten aufgenommen.

In den Schichten und Schichtgruppen RNFL, GCL+IPL, INL, ONL und RPE wurde bei erwachsenen Patienten eine Reduktion festgestellt. Im Gegensatz dazu waren diese Schichten bei Kindern vergleichbar mit Normprobanden. Die OPL war bei der Mehrheit der Patienten im Normbereich. Weitere Schichten (ELM, ISe, PIS, POS) wiesen Strukturveränderungen unabhängig vom Alter der Patienten auf. Die Ergebnisse zeigten bei der ELM eine Reduktion bei Kindern und eine breite Verteilung der Messwerte bei Erwachsenen. Bei der ISe waren die Messwerte erhöht, bei der PIS reduziert. Bei der POS konnte keine eindeutige Tendenz erkannt werden, da die Messwerte stark streuten. Weiterhin wurde eine Reduktion der gesamten Netzhautdicke unabhängig vom Alter gemessen.

Anhand der Ergebnisse ist ein stadienhafter Krankheitsverlauf der OMD erkennbar. Das Frühstadium der Erkrankung ist charakterisiert durch vier betroffene Schichten. In späteren Stadien kommt es zur Verbreiterung der Strukturveränderungen. Zusammenfassend deutet die Schichtenanalyse auf einen Umbauprozess der Netzhaut hin, welcher mit funktionellen Veränderungen im Zusammenhang steht.

3.3 Auswertung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA)

In die Gruppe I wurden 13 Patienten eingeteilt. Bei vier Patienten wurde die Visusprüfung sechsmal durchgeführt. Fünf weitere Patienten absolvierten die Visusbestimmung viermal. Bei zwei Patienten gibt es Angaben zum Visus von drei unterschiedlichen Terminen. Eine Patientin wurde lediglich einmal untersucht. Aufgrund der großen Anzahl von Verlaufsuntersuchungen der Patientin 3165_01, wurden ihre Messwerte in der folgenden graphischen Darstellung unterschiedlich zu den restlichen Messwerten der Gruppe dargestellt. Bei dieser Patientin wurde der Visus zu 94 (RA) und 95 (LA) unterschiedlichen Zeitpunkten ausgewertet.

Der mittlere Visus dieser Gruppe lag für das linke Auge bei 0,35 logMAR (Median: 0,30 logMAR; SD: 0,25 logMAR, Minimum: -0,08 logMAR, Maximum: 1,30 logMAR). Im rechten Auge erreichte der Visus im Mittel 0,36 logMAR (Median: 0,40 logMAR; SD: 0,20 logMAR, Minimum: 0,00 logMAR, Maximum: 1,00 logMAR).

Die Gruppe II bildeten drei Patienten. Zwei davon absolvierten zusätzlich zur ersten Visusbestimmung eine weitere Verlaufsuntersuchung. Beim dritten Patienten der Gruppe wurde der Visus sechsmal gemessen.

Der mittlere Visus der Patienten dieser Gruppe lag im linken Auge bei 0,28 logMAR (Median: 0,26 logMAR; SD: 0,20 logMAR, Minimum: 0,00 logMAR, Maximum: 0,52 logMAR). Im rechten Auge erreichte der Visus im Mittel 0,35 logMAR (Median: 0,30 logMAR; SD: 0,26 logMAR, Minimum: -0,10 logMAR, Maximum: 0,70 logMAR).

Zur Gruppe III gehörten vier Patienten. Eine Patientin absolvierte lediglich eine Visus-Untersuchung. Bei den drei restlichen Patienten wurden die Daten zu zwei, drei und vier unterschiedlichen Zeitpunkten dokumentiert.

Der mittlere Visus der Patienten der Gruppe III betrug im linken Auge 0,24 logMAR (Median: 0,00 logMAR; SD: 0,32 logMAR, Minimum: -0,08 logMAR, Maximum: 0,70 logMAR). Im rechten Auge erreichte der Visus im Mittel 0,20 logMAR (Median: 0,02 logMAR; SD: 0,26 logMAR, Minimum: -0,08 logMAR, Maximum: 0,52 logMAR).

In Abbildung 23 wird der Visus in Abhängigkeit vom subjektiven Erkrankungsbeginn gezeigt. Die Messwerte der Gruppe I sind unabhängig vom Alter des Erkrankungsbeginns unspezifisch verteilt. In der Gruppe II wird mit dem steigenden Alter des Erkrankungsbeginns eine Reduktion des Visus beobachtet. Die Patienten der

Gruppe III wiesen unabhängig vom Alter des Erkrankungsbeginns eine hohe Sehschärfe auf.

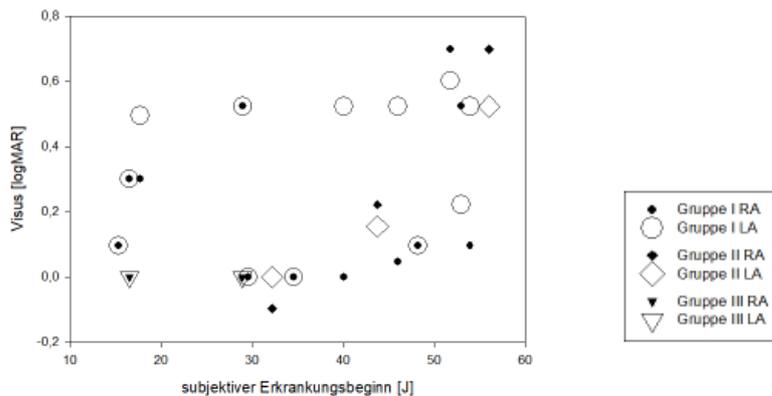


Abbildung 23: Der Visus in Abhängigkeit vom subjektiven Erkrankungsbeginn

Die Graphik zeigt den Visus der Patienten aus allen Gruppen in Abhängigkeit vom subjektiven Erkrankungsbeginn. Auf der X-Achse wird der subjektive Erkrankungsbeginn in Jahren angegeben. Die Y-Achse zeigt den Visus in logMAR.

In der folgenden Graphik (Abbildung 24) wird die Verteilung der Messwerte in Abhängigkeit vom Alter der Patienten gezeigt. Zur besseren Übersicht wurden zwei Diagramme erstellt. In dem ersten Diagramm erkennt man, dass die Visus-Werte der Patienten aus Gruppe I breit gestreut sind. Allerdings befindet sich die Mehrheit der Werte im Bereich zwischen 0,25 (0,6 logMAR) und 1 (0,0 logMAR). Weiterhin zeigen sich mit steigendem Alter der Patienten niedrigere Visus-Werte. Bei den Patienten ab ca. 40 Jahren liegen deutlich mehr Werte im Intervall zwischen 0,1 (1,0 logMAR) und 0,25 (0,6 logMAR) als bei den jüngeren Patienten. Im Vergleich zu den anderen Patienten der Gruppe I weisen die Patienten 2686_01 und 2741_01 auffällig niedrige Visus-Werte der linken Augen auf. Anhand der großen Menge an gewonnenen Daten der Patientin 3165_01, kann man eine kontinuierliche Visusreduktion beider Augen beobachten. In der zweiten graphischen Darstellung sind die Angaben zum Visus der restlichen Patienten (Gr. II und III) dargestellt. Ähnlich wie bei den Ergebnissen der ersten Gruppe, lässt sich auch bei den Patienten der Gruppe II eine Erniedrigung des Visus erkennen. Im Kontrast dazu besteht keine Visusreduktion bei den Patienten der Gruppe III. Es fällt auf, dass die Messwerte des Patienten 2258_01 deutlich niedriger als die restlichen Werte der Gruppe sind.

3 Ergebnisse

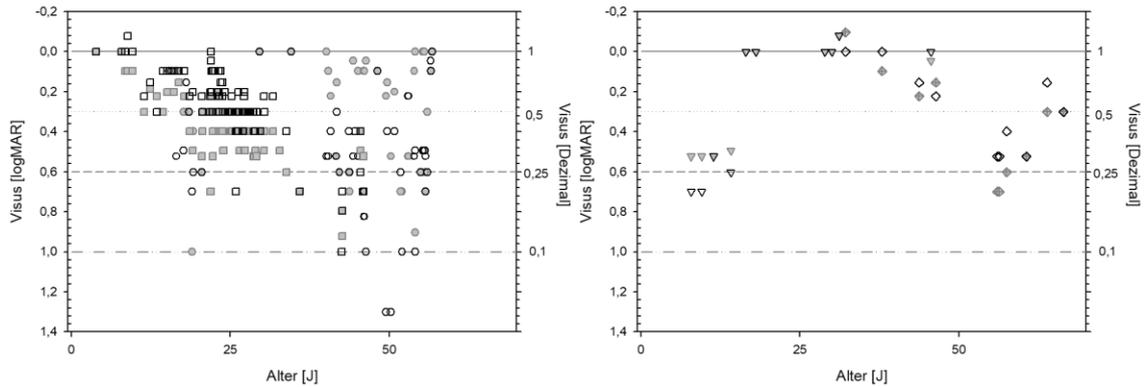
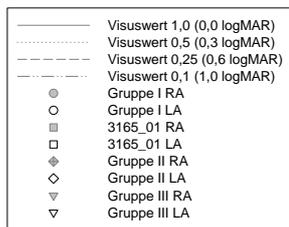


Abbildung 24: Der Visus in Abhängigkeit vom Alter

Die Diagramme geben Auskunft über die Messwertverteilung in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Auf der X-Achse wird das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in Jahren angegeben. Die zwei Y-Achsen zeigen den Visus in logMAR (links) und dezimal (rechts).



In Abbildung 25 wird der Visus in Abhängigkeit von der Schichtstärke der inneren und äußeren Photorezeptorensegmente des zentralen Sektors dargestellt. Die beiden Diagramme zeigen bei dünneren Schichtstärken der PIS und POS im fovealen Feld eine Visusreduktion der Patienten. Das betrifft alle drei Gruppen einheitlich.

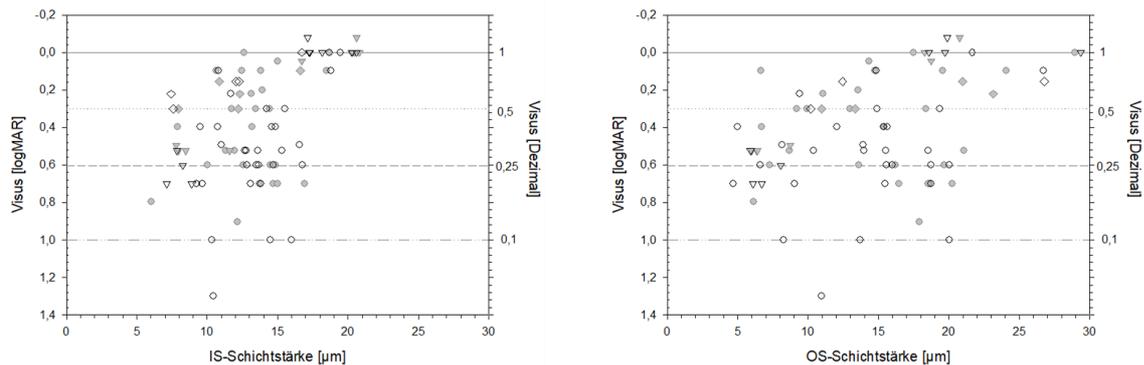
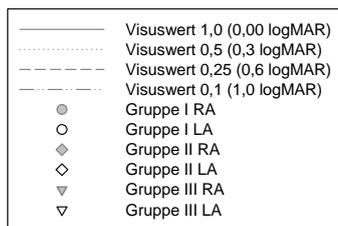


Abbildung 25: Der Visus in Abhängigkeit von der Schichtstärke der inneren und äußeren Photorezeptorensegmente

Die Diagramme geben Auskunft über den Visus in Abhängigkeit von der a) PIS- und b) POS-Schichtstärke im fovealen Feld zum Zeitpunkt der Untersuchung.



Auf der X-Achse wird die Schichtstärke der PIS (links) und POS (rechts) zum Zeitpunkt der Untersuchung in Mikrometer angegeben. Die zwei Y-Achsen zeigen den Visus in logMAR (links) und dezimal (rechts).

3.4 Augenhintergrund- und Fundusautofluoreszenz-Ergebnisse

Für die Arbeit standen Daten der fundoskopischen Untersuchung von insgesamt 21 Patienten (95,45%) zur Verfügung. Photographisch wurde der Augenhintergrund bei 18 Patienten (81,82%) dokumentiert. Bei 21 Patienten (95,45%) wurde mindestens einmal die Fundusautofluoreszenz bestimmt. In der Tabelle 4 sind Ergebnisse der Augenhintergrundspiegelung (Befunde der Papille, der Makula, des peripheren Fundus, der Gefäßbögen) und der Fundusautofluoreszenz aller Patienten aufgelistet, die bei den jeweiligen Untersuchungsterminen ermittelt wurden.

3.4.1 Fundusphotographie und FAF der Gruppe I

Fundus:

Mit einer Ausnahme (3165_02) wurde bei allen Patienten der Gruppe I mindestens eine Fundoskopie durchgeführt. Zwei Patienten wurden einmal untersucht. Bei fünf Patienten wurde neben der Erstuntersuchung eine Verlaufskontrolle gemacht. Weitere drei Patienten absolvierten die Augenhintergrundspiegelung dreimal, ein Patient viermal und ein Patient fünfmal. Bei Patientin 3165_01 wurde die Untersuchung in unregelmäßigen Abständen über 45 Jahre durchgeführt.

Die Untersuchungen ergaben in der Gruppe I ein variables Spektrum an Befunden. Ein unauffälliger Augenhintergrund wurde in den ersten Untersuchungen bei sieben der dreizehn Patienten (2647_01, 2686_01, 2812_01, 3082_03, 3132_01, 3134_01, 3165_01) festgestellt. Ohne pathologischen Befund blieb er während der ganzen Beobachtungszeit bei zwei Patienten (2647_01, 3082_03). Weitere sechs Patienten der Gruppe (2741_01, 3082_01, 3082_02, 3110_03, 3132_02, 3134_02) wiesen bereits bei der Erstuntersuchung eine Veränderung des Augenhintergrundes in Form von Pigmentverschiebungen, fehlender Makula- und Foveolarreflexe oder einer trockenen Makula auf. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der erstbeschriebenen Fundusveränderungen lag bei 42,48 Jahren (Median: 46,33 J; SD: 13,73 J; Minimum: 16,50 J; Maximum: 56,58 J).

Insgesamt wurden bei drei Patienten fehlende Reflexe (2686_01, 3082_02, 3110_03) beschrieben. Bei acht Patienten wurden Pigmentverschiebungen festgestellt. Davon wurden sechs (2741_01, 3132_01, 3132_02, 3134_01, 3134_02, 3165_01) auf den Makulabereich begrenzt und zwei (2686_01, 3082_01) im ganzen hinteren Pol verteilt erfasst. Eine genaue Abgrenzung der Makula war bei fünf Patienten (2686_01, 2812_01, 3110_03, 3134_02, 3165_01) nicht möglich.

Die Augenhintergrundspiegelung der Patientinnen 2647_01 mit 40, 43 und 46 Jahren (Abbildung 26a) und 3082_03 mit 15 und 20 Jahren war während der gesamten Beobachtungszeit ohne pathologischen Befund. Bei 3082_02, der älteren Schwester der Patientin 3082_03, wurden eine trockene Makula (mit 16 und 17 Jahren) und schwache oder fehlende Makula-Reflexe (mit 16, 17, 18 und 23 Jahren) beobachtet. Beim Vater (3082_01) dieser zwei Patientinnen wurden im Alter von 54 Jahren Pigmentverschiebungen am gesamten hinteren Pol festgestellt. Diese wurden in unterschiedlichem Ausmaß auch bei den Patienten 2741_01 (mit 46 und 49 Jahren) und 3132_02 (mit 29 Jahren) bereits bei der Fundoskopie bei der Erstvorstellung gesehen. Im Gegensatz dazu war bei der Patientin 3132_01 (Mutter von 3132_02) die erste Untersuchung mit 51 Jahren unauffällig, erst mit 54 und 55 Jahren wurden makuläre Pigmentverschiebungen beobachtet. Innerhalb eines Jahres veränderte sich der unauffällige Augenhintergrund des Patienten 3134_01 (mit 19 Jahren) und zeigte minimale Pigmentveränderungen (mit 19 und 20 Jahren). Bei seinem Vater (3134_02) war im Alter von 56 Jahren keine Abgrenzung der Makula sichtbar. Die Makula und Fovea sind auch in den letzten Untersuchungen der Patienten 2686_01 (mit 54 Jahren), 2812_01 (mit 55 Jahren), 3110_03 (mit 42 Jahren) und 3165_01 (mit 47 Jahren) schlecht abgegrenzt. Beim Patienten 2686_01 war im Alter von 49 Jahren der Fundus ohne pathologischen Befund. Ein bzw. drei Jahre später beobachtete man eine Veränderung der Reflexe (mit 50 und 52 Jahren). Nach weiteren zwei Jahren, im Alter von 54 Jahren, wurde eine unruhige Pigmentierung des gesamten hinteren Pols festgestellt (Abbildung 26b). Beim Patienten 2812_01 zeigten sich mit 53 Jahren, außer der minimal abgeblassten Papille, keine Auffälligkeiten. Zwei Jahre später wurden Gefäßveränderungen und eine verstrichene Makula beobachtet. Unterschiedliche Makulaveränderungen wie trockene, reflexlose und verstrichene Makula wies der Patient 3110_03 im Alter von 41, bzw. 42 Jahren auf. Bei der Patientin 3165_01 wurden im Zeitraum von 2 bis 42 Jahren keine Auffälligkeiten des Augenhintergrundes notiert. Mit 44 Jahren wurde eine blasse Papille und mit 45 Jahren eine makuläre Pigmentveränderung festgestellt.

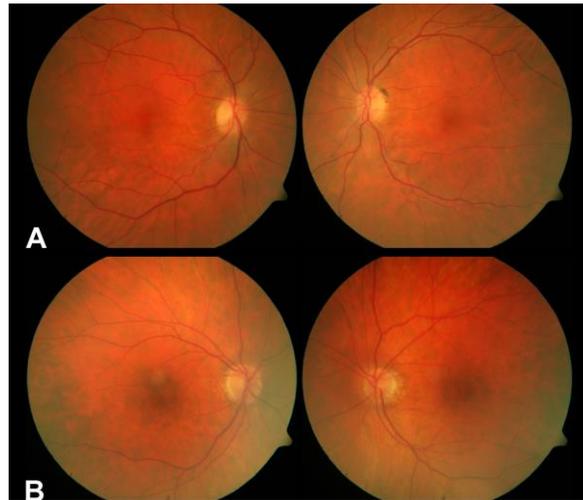


Abbildung 26: Fundusphotographie A) der Patientin 2647_01 und B) des Patienten 2686_01 aus Gruppe I

A) Bei der Patientin 2647_01 aus Gruppe I zeigt sich im Alter von 46 Jahren ein unauffälliger Befund. B) Der Patient 2686_01 aus Gruppe I zeigt im Alter von 54 Jahren eine unruhige Pigmentierung des gesamten hinteren Pols. Die Makula ist bei den beiden Patienten nicht eindeutig abgrenzbar.

FAF:

Zur Verfügung standen die Ergebnisse der FAF-Untersuchung von insgesamt 13 Patienten der Gruppe I. Davon wurde die FAF bei sieben Patienten zweimal und bei vier Patienten einmal durchgeführt. Jeweils ein Patient absolvierte die Untersuchung zu drei bzw. vier unterschiedlichen Terminen.

Ein unauffälliger Befund wurde insgesamt bei fünf Patienten (2647_01, 2812_01, 3082_02, 3082_03, 3134_02 linkes Auge) bestimmt. Dieser veränderte sich später bei zwei Patientinnen (3082_02 und 3082_03). Die Erhöhung der FAF konnte bei insgesamt vier Patienten (2686_01, 3132_01, 3134_01, 3165_01) beobachtet werden. Eine unruhige FAF wiesen sechs Patienten (2741_01, 3082_01, 3082_02, 3082_03, 3110_03, 3132_02) auf. Bei 3134_02 wurde am rechten Auge eine einseitig reduzierte FAF festgestellt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation der Veränderungen lag bei 39,39 Jahren (Median: 44,67 J; SD: 14,23 J; Minimum: 17,40 J; Maximum: 56,75 J).

Bei den Patienten 2647_01 (mit 43 und 46 Jahren) und 2812_01 (mit 53 und 55 Jahren) wurden keine Auffälligkeiten in der FAF-Untersuchung festgestellt. Die Schwestern 3082_02 und 3082_03 (Abbildung 27a) wiesen mit 16 bzw. 15 Jahren einen unauffälligen FAF-Befund auf. Allerdings zeigten die Folgeuntersuchungen bei beiden Patientinnen (3082_02 mit 17, 18, 23 Jahren und 3082_03 mit 20 Jahren) eine unruhige

FAF. Diese unruhige Hyper- und Hypoautofluoreszenz wurde auch in den Befunden des Vaters 3082_01 (mit 54 Jahren), sowie den Patienten 2741_01 (mit 46, 49 Jahren), 3110_03 (mit 42 Jahren) und der Patientin 3132_02 (mit 29 Jahren) beschrieben. Im Alter von 51 und 54 Jahren zeigte sich bei der Patientin 3132_01 (Mutter von 3132_02) zentral eine erhöhte FAF mit einer ringförmig reduzierten FAF in der Fovea (Abbildung 27b). Die Hyperautofluoreszenz konnte auch bei 2686_01 (mit 50, 52 und 54 Jahren), bei 3165_01 (mit 44 und 47 Jahren) und bei 3134_01 (mit 19 und 20 Jahren) beobachtet werden. Der Patient 3134_02 (Vater von 3134_01) wies im Alter von 56 Jahren links keine Auffälligkeiten und rechts eine Hypofluoreszenz auf.

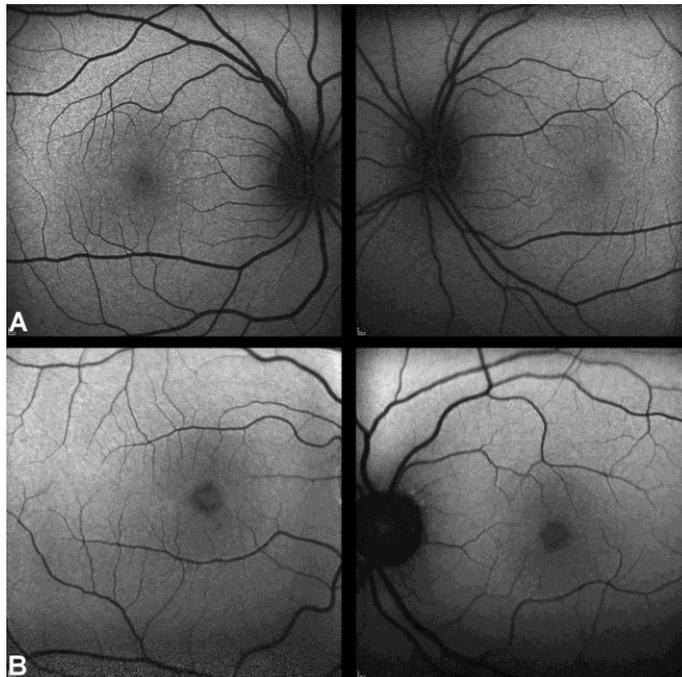


Abbildung 27: Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen A) der Patientin 3082_03 und B) der Patientin 3132_01 aus Gruppe I

A) Die Patientin 3082_03 aus Gruppe I zeigt im Alter von 15 Jahren einen unauffälligen Befund mit einer Abschattung der FAF in der Fovea und einer Zunahme der FAF über die Makula in die Peripherie. B) Patientin 3132_01 aus Gruppe I zeigt im Alter von 54 Jahren eine ringförmig abgegrenzte reduzierte FAF in der Fovea mit erhöhter FAF in der Foveola.

3.4.2 Fundusphotographie und FAF der Gruppe II

Fundus:

Aus der Gruppe II wurden alle Patienten untersucht. Die Fundoskopie wurde bei einem Patienten lediglich einmal, bei zwei Patienten zweimal und bei einem Patienten sechsmal durchgeführt.

Drei Patienten dieser Gruppe (2529_01, 2529_02 und 2730_01) wiesen bereits bei der ersten Augenhintergrundspiegelung eine Auffälligkeit auf. Patientin 2529_01 wurde im Alter von 43 Jahren (beim Visus 0,22/0,15 logMAR) und 46 Jahren (beim Visus 0,15/0,22 logMAR) untersucht. Beide Befunde ergaben eine makuläre Aufhellung. Bei der Fundoskopie der Patientinmutter (2529_02) im Alter von 63 (beim Visus 0,30/0,15 logMAR) und 66 Jahren (beim Visus 0,30/0,30 logMAR) wurde eine unregelmäßige Pigmentierung beobachtet. Der Augenhintergrund der Patientin 2730_02 war mit 32 Jahren (beim Visus -0,10/0,00 logMAR) ohne pathologischen Befund. Im Gegensatz dazu, zeigten sich bei ihrem Sohn 2730_01 zu allen Untersuchungszeitpunkten (0,6; 1; 2; 3 und 4 Jahren), bei reduziertem Visus, Auffälligkeiten wie eine unregelmäßige Pigmentierung des gesamten hinteren Pols, eine schlechte Abgrenzung der Makula, gestreckte Gefäße, enge Arterien und eine Glaskörpertrübung.

FAF:

Bei zwei Patienten der Gruppe II wurde die FAF lediglich einmal bestimmt. Zwei Patienten unterliefen einer zusätzlichen Kontrolluntersuchung.

Die Hälfte der Gruppe zeigte keine Auffälligkeiten. Unauffällige FAF-Befunde ergaben sich bei der Patientin 2730_02 mit 32 Jahren und bei ihrem Sohn 2730_01 mit einem Jahr. Die Patientin 2529_02 und ihre Tochter 2529_01 wiesen mit 63 und 64 Jahren bzw. mit 43 und 46 Jahren eine Hyperfluoreszenz auf.

3.4.3 Fundusphotographie und FAF der Gruppe III

Fundus:

Bei vier Patienten der Gruppe III erfolgte mindestens einmal die Augenhintergrundspiegelung. Die Fundoskopie wurde bei einem Patienten lediglich einmal, bei einem Patienten zweimal, bei einem Patienten dreimal und bei einem Patienten viermal durchgeführt.

Bei der Hälfte der Patienten (2528_02 und 3110_01) aus dieser Gruppe wurden keine Auffälligkeiten des Augenhintergrundes festgestellt. Der Patient 2258_01, Sohn der Patientin 2258_02, wies bei allen Untersuchungen (mit 7, 9, 11, 14 Jahren) fehlende Foveolarreflexe und Pigmentverschiebungen auf. Die ersten Veränderungen wurden bei ihm bereits im Alter von sieben Jahren (beim Visus 0,52/0,70 logMAR) dokumentiert. Eine unregelmäßige Pigmentierung zeigte sich auch bei 3186_01 mit 28 (beim Visus 0,00/0,00 logMAR), 30 und 31 Jahren.

FAF:

Bei drei Patienten der Gruppe III wurde die FAF-Untersuchung einmal, bei einem Patienten dreimal durchgeführt.

Die Hälfte der Gruppe III (3110_01 mit 18 Jahren und 2258_02 mit 45 Jahren) zeigte eine unauffällige FAF. Beim Patienten 2258_01, dem Sohn der Patientin 2258_02, wurde mit sieben Jahren (beim Visus 0,52/0,70 logMAR) eine Hyperfluoreszenz und mit 11 bzw. 14 Jahren eine unruhige Hyper- und Hypofluoreszenz dokumentiert. Die unruhige FAF wurde auch bei 3186_01 mit 31 Jahren (beim Visus -0,08/-0,08 logMAR) festgestellt.

Zusammenfassend sind die Fundus-Auffälligkeiten bei Patienten der Gruppe I, II und III vergleichbar. Allerdings erfolgt der Beginn dieser Veränderungen und die Progression der einzelnen Stadien (Reflexlosigkeit, Pigmentveränderungen, verstrichene Makula) in unterschiedlichen Lebensaltern der Patienten. Aus den Ergebnissen lässt sich kein direkter Zusammenhang zwischen Veränderungen und dem Alter, der Sequenzvariante des RP1L1-Gens oder dem Visus erkennen. Unabhängig von diesen drei Faktoren waren bei Patienten aller Gruppen auch die FAF-Veränderungen. Die Auffälligkeiten der Fundusautofluoreszenz sind in der Form und Ausprägung bei allen Gruppen vergleichbar.

3.5 Angaben zum Farbsehen

Insgesamt wurde bei 14 (63,64%) der 22 Patienten das Farbsehvermögen untersucht. Verwendet wurden dabei die desaturierte (entsättigte) und/oder saturierte (gesättigte) Version des Panel-D15-Test. Alle Ergebnisse gibt die Tabelle 4 wieder.

Aus der Gruppe I wurden neun Patienten getestet. Bei vier Patienten wurde die Untersuchung einmal durchgeführt. Drei Patienten absolvierten zusätzlich zum initialen Farbsehtest eine Verlaufsuntersuchung. Bei zwei Patienten standen die Testergebnisse von drei unterschiedlichen Zeitpunkten zur Verfügung. Von insgesamt neun Patienten der Gruppe I wurde bei zwei Patienten (2647_01 und 2686_01) die saturierte Version des Panel-D-15-Testes verwendet. Bei der Patientin 2647_01 wurden im Alter von 43 Jahren (0,60/0,40 logMAR) Verwechslungen entlang der Tritanachse festgestellt. Drei Jahre später (46 Jahre) beim Visus 0,70/0,70 logMAR waren die Verwechslungen unspezifisch. Diese zeigten sich auch beim Patienten 2686_01 im Alter von 52 Jahren

(0,70/1,00 logMAR). Bei den weiteren Patienten der Gruppe I wurde die desaturierte Version des Panel-D-15-Testes verwendet. Die Ergebnisse von zwei Patienten (3132_02 und 3134_01) waren unauffällig. Der initial unauffällige Befund des Patienten 3134_01 im Alter von 19 Jahren (1,00/0,70 logMAR) veränderte sich innerhalb eines Jahres. Die zwei weiteren Untersuchungen mit 19 Jahren (0,40/0,60 logMAR) und 20 Jahren (0,60/0,60 logMAR) wiesen Auffälligkeiten entlang der Tritanachse auf. Die Patientin 3132_02 zeigte im Alter von 29 Jahren (0,00/0,00 logMAR) einen unauffälligen Befund. Bei insgesamt fünf Patienten mit desaturierten Version des Farbtests (2741_01, 3082_02, 3082_03, 3132_01, 3165_01) waren die Verwechslungen unspezifisch. Der Patient 2741_01 wurde im Alter von 46 Jahren (0,05/1,00 logMAR), die Patientin 3132_01 mit 55 Jahren (0,70/0,52 logMAR) untersucht. Bei 3082_02 wurden mit 17 Jahren (0,10/0,22 logMAR) und 18 Jahren (0,30/0,30 logMAR) unspezifische Verwechslungen festgestellt. Ihre Schwester 3082_03 zeigte diese mit 15 Jahren (0,10/0,10 logMAR) und 20 Jahren (0,30/0,52 logMAR). Die Patientin 3165_01 wurde dreimal untersucht und zeigte mit 28 Jahren (0,40/0,30 logMAR), 44 Jahren (0,60/0,40 logMAR) und 47 Jahren (0,60/0,60 logMAR) unspezifische Verwechslungen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation der Veränderungen lag bei 34,82 Jahren (Median: 36,13 J; SD: 15,38 J; Minimum: 15,75 J; Maximum: 55,67 J).

Bei den drei Patientinnen aus Gruppe II wurde eine Farbsinnprüfung vorgenommen. Alle fünf Untersuchungen dieser Gruppe wurden in der desaturierten Form durchgeführt. Die Verwechslungen im Farbsehtest waren zu 100% unspezifisch. Bei der Patientin 2730_02 wurde die Untersuchung im Alter von 37 Jahren (0,10/0,00 logMAR) durchgeführt. Bei 2529_01 zeigten sich unspezifische Verwechslungen mit 43 Jahren (0,22/0,15 logMAR) und 46 Jahren (0,15/0,22 logMAR). Bei der Patientin 2529_02 wurden diese zweimal, mit 63 Jahren (0,30/0,15 logMAR) und 66 Jahren (0,30/0,30 logMAR) festgestellt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation der Veränderungen lag bei 48,50 Jahren (Median: 43,75 J; SD: 11,10 J; Minimum: 37,92 J; Maximum: 63,83 J).

Aus Gruppe III wurden zwei männliche Patienten untersucht. Davon wurde der Test bei 3186_01 einmal (mit 31 Jahren und dem Visus von -0,08/-0,08 logMAR) und bei 2258_01 insgesamt dreimal vorgenommen. Die Ergebnisse des Testes in der desaturierten Form ergaben lediglich unspezifische Verwechslungen. Der Patient 2258_01 wurde im Alter von 7 Jahren (0,52/0,70 logMAR), 9 Jahren (0,52/0,70 logMAR) und 11 Jahren (0,52/0,52 logMAR) getestet. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation der Veränderungen lag bei 19,54 Jahren (Median: 19,54 J; SD: 11,63 J; Minimum: 7,92 J; Maximum: 19,54 J).

Zusammenfassend ergaben die Ergebnisse des Farbsehtestes in allen drei Gruppen bei 12 von 14 untersuchten Patienten unspezifische Verwechslungen. Diese zeigten sich unabhängig vom Alter oder Visus der Patienten. Es wurde kein Entwicklungsmuster beobachtet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass alle Zapfentypen betroffen sind.

3.6 Perimetrie-Daten

3.6.1 Goldmann-Perimetrie

Die Goldmann-Perimetrie wurde bei zwölf (54,55%) Patienten durchgeführt. Von Patienten aus der Gruppe III lagen für die Arbeit keine Ergebnisse der Goldmann-Perimetrie vor. Ein möglicher Grund für die fehlende Perimetrie-Untersuchung der Patienten aus der Gruppe III kann die mangelnde Compliance bei Kindern (2258_01) und die Absenz der subjektiven Sehbeschwerden (2258_02, 3186_01, 3110_01) sein. Alle dokumentierten Daten zu den Gesichtsfeld-Untersuchungen sind in der Tabelle 4 aufgelistet. Aus den zur Verfügung stehenden Daten der Patienten 3165_01 (Gr. I), 3082_02 (Gr. I), 2529_01 (Gr. II), 2529_02 (Gr. II) und 2730_01 (Gr. II) wurden Gesichtsfeldflächen in Quadratgrad ($^{\circ 2}$) berechnet und Graphiken in Abhängigkeit vom Alter und vom Visus erstellt.

In der Gruppe I wurden insgesamt acht Patienten untersucht. Je zwei Patienten absolvierten die Goldmann-Perimetrie einmal, zweimal bzw. dreimal. Bei einem Patienten wurde die Untersuchung viermal durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse der Patientin 3165_01 wurden über 45 Jahre dokumentiert. Bei der Hälfte der Patienten wurde im Rahmen der ersten Untersuchung ein unauffälliger Befund festgestellt. Allerdings blieb dieser lediglich bei 3082_03 während der gesamten Beobachtungszeit (mit 15 und 20 Jahren) unverändert. Die Untersuchungen der älteren Schwester (3082_02) dieser Patientin zeigten im Alter von 16 bzw. 17 Jahren parazentral relative Skotome und peripher minimale absolute Skotome. Bei einer Verlaufskontrolle mit 18 Jahren wurde eine Vergrößerung der Skotome beobachtet. Beim Vater dieser Familie, dem Patienten 3082_01, wurde mit 54 Jahren ein Zentralskotom gemessen. Relative oder absolute Zentralskotome bzw. Parazentralskotome wurden bei sieben von acht Patienten der Gruppe I festgestellt. Eine räumliche und qualitative Progression der Skotome konnte bei drei Patienten (2686_01, 3082_02 und 3165_01) nachgewiesen werden. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten pathologischen Veränderungen (relative und absolute Skotome) der Patienten lag bei 35,45 Jahren

(Median: 40,08 J; SD: 13,94 J; Maximum: 54,08 J, Minimum: 16,50 J). Der mittlere Visus auf dem rechten Auge war dabei 0,26 logMAR (Median: 0,30 logMAR; SD: 0,19 logMAR; Maximum: 0,52 logMAR, Minimum: 0,00 logMAR) und auf dem linken Auge bei 0,45 logMAR (Median: 0,49 logMAR; SD: 0,11 logMAR; Maximum: 0,60 logMAR, Minimum: 0,30 logMAR).

Bei allen vier Patienten der Gruppe II wurde die Goldmann-Perimetrie durchgeführt. Die Hälfte der Patienten wurde einmal, die andere Hälfte zweimal untersucht. Keiner der Patienten wies zentrale oder parazentrale Skotome auf.

In Abbildung 28 sind die Gesichtsfeldflächen der Patienten aus Gruppe I (Abbildung 28a) und II (Abbildung 28b) in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Aus den Daten der Gruppe I erkennt man, dass die peripheren Gesichtsfeldflächen (gemessen mit der Goldmann-Marke V/4) unabhängig vom Alter im Normbereich geblieben sind. Im Kontrast dazu besteht eine Abnahme des zentralen Gesichtsfelds (Goldmann-Marken I/4 und I/2) in beiden Gruppen. Besonders ausgeprägt ist die Reduktion des fovealen Gesichtsfelds (Goldmann-Marke I/2). Ein direkter Zusammenhang zwischen der Reduktion und dem Alter bzw. der Sequenzvariante des *RP1L1*-Gens lässt sich nicht erkennen.

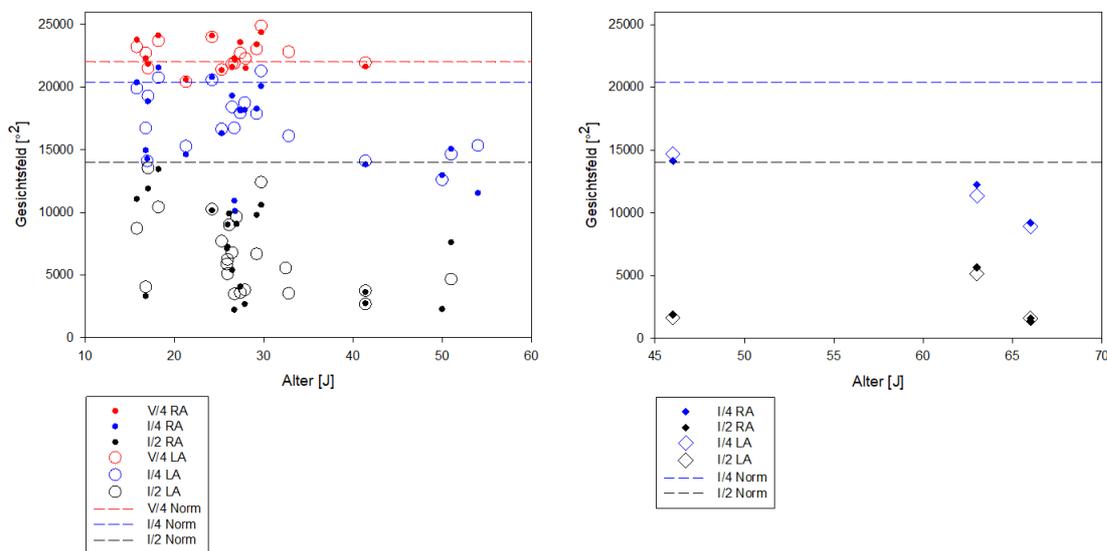


Abbildung 28: Gesichtsfeldfläche in Abhängigkeit vom Alter in Gruppe I und II

Graphische Darstellung der Gesichtsfeldflächen (in Quadratgrad) in Abhängigkeit vom Alter (in Jahren) der Patienten aus der a) Gruppe I und b) Gruppe II. Die unterbrochenen Linien geben die mittleren Normwerte wieder. Die peripheren Gesichtsfeldflächen wurden mit der Goldmann-Marke V/4, die zentralen Gesichtsfeldflächen mit der Goldmann-Marke I/4 und I/2 gemessen.

In Abbildung 29 sind die zentralen Gesichtsfeldflächen in Abhängigkeit vom Visus dargestellt. Die gemessenen Flächen für die einzelnen Marken (I/4, I/3, I/2, I/1) liegen jeweils in großen Intervallen. Im Rahmen dieser Intervalle sind die Werte breit gestreut. Eine vom Visus unabhängige Einschränkung des Gesichtsfeldes zeigt sich bei beiden Gruppen.

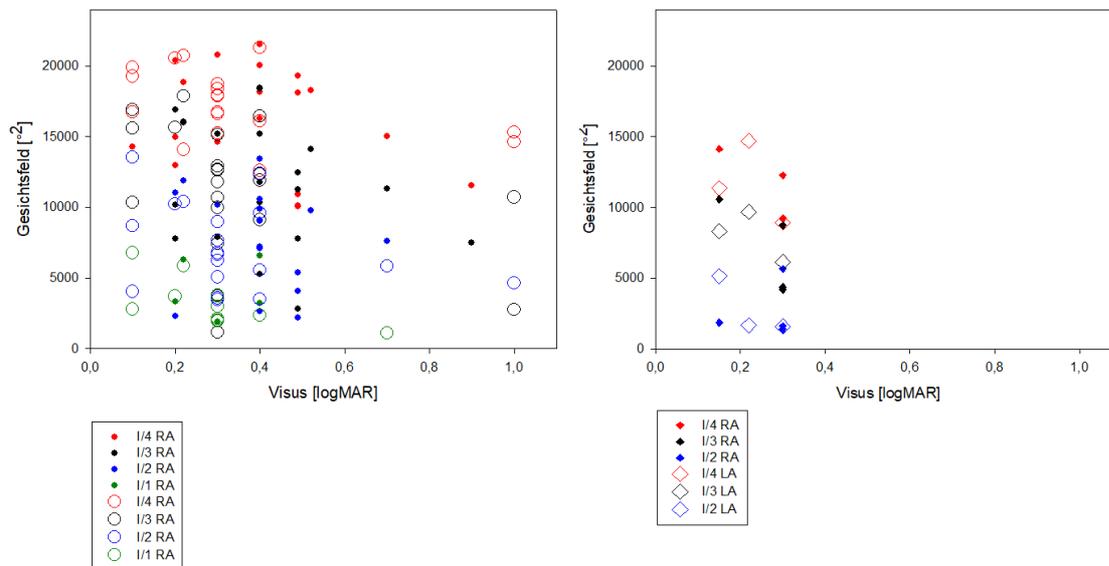


Abbildung 29: Gesichtsfeldfläche in Abhängigkeit vom Visus in Gruppe I und II

Graphische Darstellung der Gesichtsfeldflächen (in $^{\circ}2$) in Abhängigkeit vom Visus (in logMAR) der Patienten aus der a) Gruppe I und b) Gruppe II. Mit den Goldmann-Marken I/4 und I/3 wurden die zentralen Gesichtsfeldflächen gemessen. Mit den Goldmann-Marken I/2 und I/1 wurden die fovealen Gesichtsfeldflächen gemessen.

Zusammenfassend wurden bei allen Patienten der Gruppe I außer der 3082_03 relative oder absolute Skotome zentral bzw. parazentral beobachtet. Bei Patienten der Gruppe II waren keine Skotome erkennbar. Die Reduktion der gemessenen Flächen für die zentralen Prüfmarken war in beiden Gruppen vergleichbar. Aus den Daten ergibt sich kein direkter Zusammenhang zwischen der Gesichtsfeldeinschränkung und dem Alter oder dem Visus.

3.6.2 Mikroperimetrie (MP1)

Bei insgesamt 16 von 22 (72,73%) Patienten wurde die funduskontrollierte Perimetrie (Mikroperimetrie) durchgeführt. Alle Untersuchungsdaten sind in der Tabelle 4 aufgelistet.

Aus der Gruppe I wurde bei zehn Patienten die funduskontrollierte Perimetrie vorgenommen. Alle Patienten der Gruppe wiesen eine exzentrische Fixation auf. Fünf Patienten (2647_01, 2741_01, 3082_01, 3110_03 und 3134_01) fixierten bei mindestens einer Untersuchung extrafoveal. Die restlichen Daten ergaben eine Fixation innerhalb der Foveola. Bezüglich der Stabilität der Fixation wurde bis auf eine Ausnahme (3082_02) bei allen Patienten der Gruppe I eine instabile Fixation festgestellt. Weiterhin zeigten sich bei neun Patienten eine lokale Empfindlichkeitsminderung (16 – 2 dB) unterschiedlichen Ausmaßes bis hin zum vollständigen Empfindlichkeitsverlust (1 – 0 dB). Der Patient 2812_01 wies zwar eine Empfindlichkeitsminderung, aber keinen Empfindlichkeitsverlust auf.

Bei drei Patientinnen der Gruppe II erfolgte die mikroperimetrische Untersuchung. Alle fixierten im Bereich der Fovea. Bei der Patientin 2529_01 veränderte sich die zentrale stabile Fixation (mit 43 Jahren) in eine instabile exzentrische Fixation (mit 46 Jahren). Im ganzen Beobachtungsverlauf zeigten sich bei der Patientin Empfindlichkeitsminderungen, aber keine Skotome. Ihre Mutter 2529_02 wies im Alter von 63 Jahren eine instabile exzentrische Fixation und Parazentralskotome auf. Bei der Patientin 2730_02 zeigte sich mit 37 Jahren rechts eine instabile exzentrische Fixation und links eine stabile zentrale Fixation. Es wurden bei ihr keine Skotome festgestellt. Bei allen Patientinnen wurden Areale mit Funktionsminderungen unterschiedlichen Ausmaßes beobachtet, aber lediglich bei Patientin 2529_02 zeigte sich ein vollständiger Empfindlichkeitsverlust.

In der Gruppe III wurden drei Patienten untersucht. Alle drei Patienten fixierten in der Fovea. Lediglich die Patientin 3110_01 zeigte im Alter von 18 Jahren und einem beidseitigen Visus von 0,00 logMAR eine zentrale Fixation in der Foveola. Eine stabile Fixation wurde auch bei Patient 3186_01 mit 31 Jahren und einem Visus von -0,08 logMAR am linken Auge beobachtet. Die Untersuchungsdaten der anderen Patienten der Gruppe III zeigen eine instabile Fixation. Bei allen Patienten wurden Empfindlichkeitsreduktionen in unterschiedlichem Ausmaß festgestellt. Beim Patienten 2258_01 wurde bereits mit 7 Jahren eine Empfindlichkeitsreduktion am rechten Auge dokumentiert, die sich im Alter von 14 Jahren zu einem zentralen und parazentralen Empfindlichkeitsverlust weiterentwickelte.

Zusammenfassend wurde bei allen Gruppen eine überwiegend exzentrische Fixation dokumentiert. In den Gruppen II und III war eine zentrale Fixation in der Foveola die Ausnahme. Bis auf drei Ausnahmen aus jeder Gruppe fixierten alle Patienten instabil. In

der Gruppe I wurden bei neun von zehn Patienten zentrale oder parazentrale Skotome festgestellt. In der Gruppe II und III wurden diese jeweils bei einem Patienten beobachtet. Abhängig von der Größe des Stimulus zeigten sich bei kleineren Stimuli deutlichere Reduktionen als bei größeren Stimuli. Die Empfindlichkeitsminderung bei den Patienten aller Gruppen war zentral und parazentral stärker als in den peripheren Regionen der Netzhaut. Dies zeigte sich unabhängig von der Stimulus-Größe (Goldmann I, II, III, V).

3.7 Elektrophysiologische Daten

3.7.1 Ganzfeld-Elektroretinogramm (Ganzfeld-ERG)

Für die Arbeit lagen die Ergebnisse der Ganzfeld-ERGs von insgesamt 19 (86,36%) Patienten vor. In der Tabelle 4 sind die Befunde des skotopischen und photopischen Ganzfeld-ERGs zusammengefasst.

In Gruppe I wurde bei 13 Patienten eine Ganzfeld-ERG-Untersuchung vorgenommen. Davon wurden zwei Patienten einmal untersucht. Eine zusätzliche Verlaufskontrolle zur Initialuntersuchung absolvierten fünf Patienten. Bei drei Patienten wurde das Ganzfeld-ERG dreimal durchgeführt. Bei einem Patienten standen Ergebnisse von vier unterschiedlichen Terminen, bei zwei Patienten von fünf Terminen zur Verfügung. Neun Patienten zeigten zum Zeitpunkt der ersten Ganzfeld-ERG-Untersuchung keine Auffälligkeiten. Bei fünf Patienten (2741_01, 3082_01, 3134_01, 3134_02 und 3165_01) blieben die Ergebnisse im ganzen Beobachtungszeitraum ohne pathologischen Befund. Zwei Patienten (2647_01 und 3082_02) wiesen nach einem initial normalen Befund Auffälligkeiten der zapfenabhängigen Reizantworten auf.

Vier Patienten (2682_01, 2812_01, 3110_03, 3132_02) zeigten auffällige Antworten in der photopischen Ableitung bereits bei der ersten Ganzfeld-ERG-Untersuchung. Im Rahmen der zapfenabhängigen Antworten konnten bei diesen Patienten reduzierte Amplituden und/oder verlängerte Latenzzeiten in unterschiedlichem Ausmaß beobachtet werden. Insgesamt drei Patienten (2686_01, 3082_03 und 3132_01) wiesen pathologische Veränderungen der Reizantworten unter skotopischen Bedingungen auf. Diese Veränderungen waren erhöhte Latenzzeiten und ein niedriger b/a-Quotient. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der erstbeschriebenen Auffälligkeiten lag bei 38,58 Jahren (Median: 41,21 J; SD: 13,32 J; Minimum: 18,50 J; Maximum: 54,92 J). Der mittlere Visus im rechten Auge lag bei 0,33 logMAR (Median: 0,30 logMAR; SD: 0,19 logMAR; Minimum: 0,00 logMAR; Maximum: 0,60 logMAR) und im linken Auge bei 0,37

logMAR (Median: 0,40 logMAR; SD: 0,18 logMAR; Minimum: 0,00 logMAR; Maximum: 0,60 logMAR).

Aus Gruppe II lagen Ergebnisse von drei Patienten vor. Davon erfolgte bei zwei Patienten die Untersuchung zweimal, bei einer Patientin lediglich einmal. Zwei Patientinnen aus einer Familie, 2529_01 und 2529_02, wiesen im ganzen Beobachtungszeitraum keine Auffälligkeiten auf. Die Mutter 2529_02 absolvierte die Untersuchung mit 63 Jahren, die Tochter 2529_01 mit 43 bzw. 46 Jahren. Bei Patient 2730_01 wurden bereits mit acht Monaten pathologische Befunde unter skotopischen und photopischen Bedingungen dokumentiert. Die stäbchenabhängigen Reizantworten zeigten reduzierte Amplituden und einen niedrigen b/a-Quotient. Bei den zapfenabhängigen Reizantworten wurden reduzierte Amplituden und verlängerte Latenzzeiten beobachtet. Eine weitere Untersuchung des Patienten im Alter von einem Jahr wies skotopisch keine Auffälligkeiten auf, die photopische Reduktion der Amplituden und Verlängerung der Latenzzeit blieb unverändert.

In der Gruppe III wurden drei Patienten untersucht. Bei zwei erfolgte das Ganzfeld-ERG lediglich einmal, bei einem Patienten viermal. Der Patient 2258_01 wies im Alter von 7 und 9 Jahren keine auffälligen Befunde auf. Mit 11 Jahren wurden skotopisch ein niedriger b/a-Quotient und photopisch verlängerte Latenzen beobachtet. Eine spätere Untersuchung im Alter von 14 Jahren war unauffällig. Reizantworten ohne Pathologie zeigten sich bei 3110_01 im Alter von 18 Jahren. Der Patient 3186_01 wurde lediglich unter photopischen Bedingungen untersucht. Mit 30 Jahren wies er verlängerte Latenzzeiten auf.

Zusammenfassend wurden bei insgesamt acht Patienten (Gr. I: fünf Patienten; Gr. II: zwei Patienten; Gr. III: eine Patientin) während der ganzen Beobachtungsperiode keine auffälligen Reizantworten beobachtet. Patienten aller Gruppen, bei denen ein pathologischer Befund dokumentiert wurde, zeigten Veränderungen überwiegend unter photopischen Bedingungen. Eine vergleichbare Amplitudenreduktion und Verlängerung der Latenzzeiten in zapfenabhängigen Reizantworten wurden bei Patienten aller Gruppen überwiegend im geringen Ausmaß beobachtet.

3.7.2 Multifokales Elektretinogramm (mf-ERG)

Bei 18 von 22 Patienten (81,82%) wurde ein multifokales ERG (mf-ERG) durchgeführt. Die dokumentierten Ergebnisse aller Untersuchungen sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Aus der Gruppe I wurden bis auf eine Ausnahme alle Patienten untersucht. Bei drei Patienten wurde das mf-ERG einmal, bei jeweils vier Patienten zweimal bzw. dreimal und bei zwei Patienten viermal durchgeführt. Insgesamt 30 der 31 Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten. Bei elf Patienten wurde eine Reduktion der korrelierten Potentiale für die zentralen Hexagone beobachtet. Ein Patient (3082_01) wies mit 54 Jahren eine starke Reduktion der korrelierten Potentiale für die zentralen Hexagone und mit 55 Jahren eine globale Reduktion der korrelierten Potentiale auf. Der einzige unauffällige Befund ergab sich bei Patientin 3132_02 im Alter von 29 Jahren und beidseitigen Visus von 0,00 logMAR.

In der Gruppe II wurden die Patientinnen 2529_01 und 2529_02 jeweils zweimal untersucht. Zwei Befunde (mit 43 und 46 Jahren) der Patientin 2529_01 waren ohne Auffälligkeiten. Ihre Mutter 2529_02 wies mit 63 und 66 Jahren eine Reduktion der korrelierten Potentiale für die zentralen Hexagone auf.

In der Gruppe III mit drei Patienten wurden insgesamt vier Untersuchungen durchgeführt. Davon war ein Untersuchungsergebnis, von 3110_01 im Alter von 18 Jahren, unauffällig. Bei den Patienten 2258_01 (mit 7 und 11 Jahren) und 3186_01 (mit 30 Jahren) wurden zentrale Reduktionen der korrelierten Potentiale dokumentiert.

Schlussendlich lässt sich feststellen, dass die pathologischen Veränderungen in den Ableitungen des mf-ERGs in allen drei Gruppen vergleichbar waren. Bis auf drei Ausnahmen zeigte sich bei allen untersuchten Patienten eine Reduktion der korrelierten Potentiale für die zentralen Hexagone.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungsdaten von insgesamt 22 Patienten retrospektiv analysiert. Das gemeinsame Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Sequenzveränderung im *RP1L1*-Gen. Dieses Gen kodiert ein netzhautspezifisches Protein und wird mit nicht syndromalen Netzhaut-Degenerationen wie der autosomal dominanten okkulten Makuladystrophie (OMD) assoziiert (Bowne et al. 2003; Conte et al. 2003; Akahori et al. 2010).

4.1 Einteilung des Patientenkollektivs in Gruppen

Für diese Arbeit wurden Patienten mit einer oder mehreren Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen aus der Datenbank für hereditäre Netzhauterkrankungen der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der JLU Gießen untersucht. Auch in diesem 22-köpfigen Patientenkollektiv zeigte sich, dass mehrere genetische Varianten des *RP1L1*-Gens in Verbindung mit dem phänotypischen Spektrum der OMD-Patienten stehen (Ahn et al. 2013; Kellner et al. 2009; Ziccardi et al. 2015). Bezugnehmend auf die Genotyp-Phänotyp-Korrelation wurden anhand der *RP1L1*-Genotypen drei Subgruppen gebildet. Somit konnte die Abhängigkeit der unterschiedlichen Phänotypen von der genetischen Ursache untersucht werden.

Die Gruppe I bestand aus insgesamt 14 Patienten. Bei diesen wurde eine Sequenzveränderung c.133C>T des *RP1L1*-Gens nachgewiesen, die zu einer Veränderung der Aminosäureposition 45 (p.R45W) des RP1L1-Proteins führt. In der Literatur wird diese Sequenzveränderung als häufigste angegeben (Akahori et al. 2010; Fujinami et al. 2016; Zobor et al. 2018; Fujinami et al. 2019; Noel and MacDonald 2020; Ahn et al. 2013). Gegenüber den Patientenkollektiven aus der Literatur war die Anzahl der Patienten mit nachgewiesener p.R45W-Variante mit insgesamt 63,64% des Patientenkollektivs dieser Arbeit größer (Fu et al. 2019; Ahn et al. 2013; Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Kato et al. 2017; Tsunoda et al. 2012; Qi et al. 2017; Ruan et al. 2019; Ziccardi et al. 2015). In drei Familien (3082, 3132, 3134) und bei 3110_03 wurde zusätzlich zu p.R45W noch eine Sequenzvariante (p.T150I) nachgewiesen, die mit der p.R45W Sequenzvariante genetisch assoziiert ist, aber als gutartiger Polymorphismus gewertet wird (Davidson et al. 2013).

Die Gruppe II besteht aus vier Patienten, bei denen die genetische Analyse eine Sequenzveränderung c.328C>T bzw. c.329C>T des *RP1L1*-Gens nachgewiesen hat, die zu einer Veränderung der Aminosäureposition 110 (p.P110L bzw. p.P110S) des RP1L1-Proteins führt. Bei 2730_01 und 2730_02 zeigte sich die RP1L1-Proteinvariante p.P110L, die mit der okkulten Makuladystrophie assoziiert ist. Laut Literatur wurde das Genprodukt p.P110L bereits bei einem Patienten identifiziert (Davidson et al. 2013). Die zweite Variante des RP1L1-Proteins (p.P110S), die bei den Patientinnen 2529_01 und 2529_02 nachgewiesen wurde, wurde bis dato in der Literatur nicht beschrieben.

Die Gruppe III besteht aus vier Patienten, bei denen unterschiedliche *RP1L1*-Varianten nachgewiesen wurden (Tabelle 3). Derzeit ist keine dieser Varianten aus anderen Studien bekannt.

Die okkulte Makuladystrophie (OMD) ist eine hereditäre Erkrankung (Miyake et al. 1989; Miyake et al. 1996a). Sie zeichnet sich durch eine genetische Heterogenität aus (Ahn et al. 2013; Chen et al. 2012). Laut Literatur kann die OMD als ein Komplex unterschiedlicher Krankheiten gesehen werden, deren Gemeinsamkeit eine Netzhautdysfunktion ist (Tsunoda et al. 2012). In Anlehnung an die Klassifikation des okkulten Makula-Dysfunktionssyndroms gehören alle 22 Patienten zur Gruppe der *RP1L1*-assoziierten OMD. Bei der Miyake-Krankheit, einer Subgruppe, muss jedoch eine Genvariante des *RP1L1*-Gens in einem der zwei bekannten Hotspots (Aminosäureposition 45 und 1196 – 1201) nachgewiesen werden (Fujinami et al. 2016; Fujinami et al. 2019; Zobor et al. 2018). In Anlehnung an diese Klassifikation fallen alle Patienten aus Gruppe I unter die Diagnose Miyake-Krankheit, da bei allen eine *RP1L1*-Variante im ersten Hotspot nachgewiesen wurde. Als zweiter Hotspot wurde ein Sequenzmotiv mit 6 Aminosäuren (1196 – 1201) beschrieben. Aus dem Patientenkollektiv wies keiner der Patienten Veränderungen in dieser Aminosäureposition auf (Fujinami et al. 2016; Fujinami et al. 2019; Noel and MacDonald 2020). Demzufolge erfüllen Patienten der Gruppen II und III die Bedingung der nachgewiesenen *RP1L1*-Variante in einem der zwei Hotspots nicht.

Im Kontrast zu zwei Hotspots für *RP1L1*-pathogene Varianten gibt es zurzeit noch eine andere Ansicht. Sie beschreibt RP1L1 als ein intrinsisch ungeordnetes Protein, ohne eine fest geordnete dreidimensionale Struktur. Es gibt eine Region um p.1200, die für eine normale Funktion des RP1L1-Genproduktes wichtig ist und Variationen in diesem Bereich die Ursache für die OMD wären (Hiraoka et al. 2020). Da bei keinem der 22 Patienten eine Variante im zweiten Hotspot (1196 – 1201) beziehungsweise in der Nähe

der Aminosequenz p.1200 nachgewiesen wurde, können hier die Theorien über zwei Hotspots oder das intrinsisch ungeordnete Protein RP1L1 nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend gehören alle 22 Patienten zur Gruppe der *RP1L1*-assoziierten OMD. Allerdings kann lediglich bei den Patienten aus Gruppe I die Miyake-Krankheit diagnostiziert werden.

4.2 Überlegungen zur Definition und dem phänotypischen Spektrum der OMD

Okkulte Makuladystrophie (OMD) wurde ursprünglich als eine Erkrankung der Makula definiert, bei welcher Patienten im höheren Alter oder bei einer fortgeschrittenen Reduktion des Visus normale Fundus-, FAF- und Ganzfeld-ERG-Befunde aufweisen. Jedoch zeigten die Perimetrie und mf-ERG-Untersuchung Auffälligkeiten wie Empfindlichkeitsreduktion und Reduktion der korrelierten Potentiale für die zentralen Hexagone (Miyake et al. 1996a; Miyake et al. 1989). Als Ursache der OMD wurden Sequenzveränderungen im *RP1L1* Gen beschrieben (Conte et al. 2003; Bowne et al. 2003; Akahori et al. 2010; Ziccardi et al. 2015). Konträr zu der ursprünglichen Definition der OMD mit einem unauffälligen Fundus, wurden Studien veröffentlicht, die pathologischen Veränderungen der Fundi in OMD-Kollektiven mit einer *RP1L1*-Variante zeigten (Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Ruan et al. 2019; Fu et al. 2019; Zobor et al. 2018; Tsunoda et al. 2012; Nakamura et al. 2019; Noel and MacDonald 2020). In diesem Sinne handelt es sich nicht mehr um eine okkulte Makuladystrophie, sondern um eine *RP1L1*-Makulopathie – eine Erkrankung der Makula mit einem klinisch auffälligen Fundus, die durch eine pathogene *RP1L1*-Variante verursacht wurde (Noel and MacDonald 2020). In Anlehnung an Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint der Vorschlag zur Umbenennung der OMD in eine *RP1L1*-Makulopathie in bestimmten Fällen sinnvoll zu sein. Es zeigte sich, dass sich die OMD-Phänotypen mit dem Fortschreiten der Erkrankung verändern. Dies ist nachvollziehbar, da sich die morphologische und funktionelle Degeneration der Photorezeptoren auch im Fundus widerspiegeln sollte. Somit kann die OMD ein Vorstadium einer schwergradigeren Makuladegenerationen sein (Noel and MacDonald 2020).

Allgemein sind die erblichen Netzhautdystrophien durch eine ausgeprägte klinische Heterogenität gekennzeichnet. Unterschiedliche Phänotypen zusammen mit der geringen Inzidenz komplizieren die Diagnostik. Mit einem Nachweis der

Erkrankungsursache auf molekularer Ebene erfolgt eine Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose. Dementsprechend sollte eine definitive Diagnose erst nach der genetischen Analyse gestellt werden (Preising et al. 2014a; Kellner et al. 2009). Das Ziel der genetischen Diagnostik ist ein Gewinn der Erkenntnisse über Chromosomen, Struktur der Nukleinsäuren oder Produkte der Nukleinsäuren (Preising et al. 2014b). In Bezug auf die Genetik sind die hereditären Netzhautdystrophien meistens monogene Erkrankungen. Ursächlich für die Erkrankung sind somit Veränderungen eines einzelnen Gens. Durch die variable Penetranz beim autosomal-dominanten Erbgang ist die Manifestation der Erkrankung unterschiedlich. Aufgrund dessen sind die Netzhautdystrophien durch ein breites phänotypisches Spektrum gekennzeichnet (Kellner and Tillack et al. 2004; Kellner et al. 2009).

Phänotypische Spektren, die in den Zusammenhang mit bestimmten genetischen Formen einer Erkrankung gebracht werden, können sich überschneiden (Bujakowska et al. 2017). Somit erzeugt eine Sequenzveränderung in manchen Genen keine klinisch einheitlichen Phänotypen. Weiterhin können Patienten mit gleicher genetischer Diagnose, sogar Mitglieder einer Familie, variable Phänotypen oder unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung aufweisen (vergleiche Familien: 3132, 3134, 3165, 3082, 2529, 2730, 2258 und 3110) (Weleber et al. 1993).

Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit zeigten, dass die phänotypische Heterogenität nicht mit dem Alter der Patienten korreliert (Ziccardi et al. 2015). Zusätzlich wurden Fälle beschrieben, die trotz der nachgewiesenen *RP1L1*-Variante keine Symptomatik aufwiesen (in dieser Arbeit 3165_02 aus Gr. I; 3110_01 und 2258_02 aus Gr. III), dies wäre als Zeichen einer reduzierten Penetranz zu werten (Kato et al. 2017; Tsunoda et al. 2012; Akahori et al. 2010). Der Umfang unvollständiger Penetranz für die häufigste Sequenzveränderung im *RP1L1*-Gen wurde in verschiedenen Kohorten unterschiedlich beschrieben (Davidson: 38%; Piermarocchi: 60%; Akahori, Tsunoda: 85% und Kato: 97,5%). Von 14 Trägern dieser Variante in der Gruppe I ist eine Person (3165_02) asymptomatisch, dies entspricht einer Penetranz von 93%. In der Gruppe II (Veränderung der Aminosäureposition 110 des *RP1L1*-Proteins) waren alle Patienten symptomatisch, dies entspricht einer Penetranz von 100%. Zurzeit gibt es keine Erkenntnisse über Faktoren, die die Penetranz, den Schweregrad oder den Erkrankungsbeginn der *RP1L1*-assoziierten Veränderungen in der Netzhaut beeinflussen (Davidson et al. 2013; Piermarocchi et al. 2016; Akahori et al. 2010; Kato et al. 2017; Ziccardi et al. 2015; Noel and MacDonald 2020).

Des Weiteren wurde in der Literatur eine Hypothese aufgestellt, dass Sequenzveränderungen anderer Gene ursächlich für die OMD sind und die Heterogenität des phänotypischen Spektrums beeinflussen. Dabei ist die p.Arg45Trp-Variante als ein Risikofaktor für OMD und nicht als seine Ursache eingestuft (Davidson et al. 2013; Piermarocchi et al. 2016; Qi et al. 2017). Da bei den Patienten aus der Gruppe I (p.Arg45Trp-Variante) keine Sequenzveränderungen in anderen Genen bekannt sind, kann diese Hypothese in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Darüber hinaus könnte das phänotypische Spektrum eine potenzielle Wirkung von Umweltfaktoren (z.B. UV-Strahlung) widerspiegeln (Ziccardi et al. 2015).

Zusammenfassend wurde als Ziel dieser Studie eine vergleichende Betrachtung der unterschiedlichen Phänotypen bei Patienten mit nachgewiesenen *RP1L1*-Varianten definiert. In Anlehnung an die Komplexität des *RP1L1*-Proteins und die Genotyp-Phänotyp-Korrelation sind die Kenntnisse über das breite phänotypische Spektrum bei *RP1L1*-Sequenzveränderungen klinisch relevant. Somit kann das Bestimmen der *RP1L1*-Variante und das Wissen über die Funktion des Proteins hilfreich bei der Abschätzung der Krankheitsprogression sein. Des Weiteren dienen diese Erkenntnisse als eine Voraussetzung für die Entwicklung und Bewertung der ursächlichen Therapie (Ahn et al. 2013; Preising et al. 2014a; Zobor et al. 2018). Die Notwendigkeit, Patienten mit der OMD frühzeitig zu identifizieren, zeigt sich auch in dieser Arbeit. Für Patienten jeden Alters sind die Kenntnisse über die Krankheitsentwicklung (Stadien, Geschwindigkeit, Prognose) für die weitere Lebensplanung relevant. Eine genetische Beratung empfiehlt sich im Rahmen einer Familienplanung oder bei Untersuchung der Familienmitglieder.

4.3 Variabilität der genetischen Veränderungen und ihrer Ausprägung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 14 Patienten mit derselben nachgewiesenen Veränderung der Aminosäureposition 45 im netzhautspezifischen Protein *RP1L1* analysiert. Sie bilden insgesamt 63,64% aller Patienten in dieser Arbeit und wurden der Gruppe I zugeteilt. Es wurden bereits mehrere Kohorten unterschiedlicher Ethnizitäten mit dieser *RP1L1*-Variante beschrieben (Ahn et al. 2013; Davidson et al. 2013; Zobor et al. 2018). Allerdings wurden in allen Arbeiten außer einer Studie die Daten von kleineren Kollektiven untersucht. Bezugnehmend auf bestimmte Ergebnisse, zum Beispiel der Fundus- oder FAF-Untersuchung (Kapitel 3.4), ist die

phänotypische Variabilität in dieser Studie deutlicher als in vorherigen Studien. Durch eine höhere Anzahl Patienten in der vorliegenden Dissertation konnte die große phänotypische Variabilität deutlicher dargestellt werden (Ahn et al. 2013; Akahori et al. 2010; Davidson et al. 2013; Piermarocchi et al. 2016; Zobor et al. 2018; Tsunoda et al. 2012).

Allgemein entstehen durch pathogene Genvarianten unterschiedlich ausgeprägte morphologische Veränderungen. Falls diese sekundär zu einer Funktionsstörung führen, kommt es zu unterschiedlich frühem subjektiven Krankheitsbeginn oder zur unterschiedlichen Geschwindigkeit der Progression (Preisling et al. 2014a). Das Alter des subjektiven Beginns der Erkrankung betrug in dieser Gruppe im Mittel $33,67 \pm 16,24$ Jahren (Median: 34,58 J; Minimum: 2,17 J; Maximum: 53,92 J). Hierbei ist zu erkennen, dass das Alter zum Zeitpunkt der ersten subjektiven Beschwerden stark variiert. In der Literatur wurden unterschiedliche Intervalle des Krankheitsbeginns beschrieben. Gemeinsam haben diese jedoch das Minimum in der ersten beziehungsweise zweiten Lebensdekade. Das Maximum befindet sich zwischen dem Anfang der fünften und dem Ende der sechsten Lebensdekade. Ein in der Literatur beschriebener Mittelwert ($27,3 \pm 15,1$ J) und Medianwert (34 J) sind auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Ursächlich für die verschiedenen Altersangaben der subjektiven Beschwerden könnten unauffällig ablaufende Frühphasen und erst in fortgeschrittenen Stadien auftretende Beschwerden sein (Tsunoda et al. 2012; Davidson et al. 2013; Piermarocchi et al. 2016; Fujinami et al. 2016; Kato et al. 2017; Ahn et al. 2013).

Bei allen Patienten der Gruppe I wurde ein autosomal dominanter Erbgang nachgewiesen. Weiterhin wurden alle Patienten mit einer Ausnahme (3110_03: compound heterozygot) als einfach heterozygot bestätigt. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur, wo sich eine autosomal dominante Vererbung der häufigsten *RP1L1*-Variante zeigte (Ahn et al. 2013; Davidson et al. 2013). Andererseits wurde bereits ein Fall einer homozygoten Patientin beschrieben. Dabei waren die pathologischen Veränderungen dieser Patientin in der Ausprägung vergleichbar mit denen heterozygoter Patienten. Ihre asymptomatischen Eltern waren heterozygote Träger der *RP1L1*-Variante c.133C>T (p.R45W). Dies gibt einen Hinweis auf die reduzierte Penetranz und die variable Expressivität, die mit dieser Variante assoziiert ist (Zobor et al. 2018).

Eine Mutationsträgerin der Gruppe I (3165_02) ist asymptomatisch. Demnach besteht eine Penetranz der häufigsten *RP1L1*-Variante c.133C>T (p.R45W) von 93%, dies ist vergleichbar mit der Literatur (Kato et al. 2017). Ein ähnlicher Fall mit der

nachgewiesenen Veränderung der Aminosäureposition 45 im RP1L1-Protein ohne visuelle Symptome und ohne Abnormitäten in den OCT-Bildern wurde bereits beschrieben (Akahori et al. 2010; Tsunoda et al. 2012; Kato et al. 2017). Außer der reduzierten Penetranz könnte die fehlende Symptomatik ein Hinweis auf einen späteren Erkrankungsbeginn sein (Davidson et al. 2013). Des Weiteren wurde die bereits beschriebene bilaterale Beteiligung bei allen Patienten der Gruppe I bestätigt (Ahn et al. 2013; Tsunoda et al. 2012).

Bezugnehmend auf die *RP1L1*-Varianten wurden in der Literatur keine mit der Gruppe II und III vergleichbare Kollektive beschrieben. Aufgrund dieser Tatsache werden die Gruppen II und III mit heterogenen Kollektiven mit einer *RP1L1*-Variante aus der Literatur verglichen. Eine Ausnahme bildet Familie 2730 (2730_01 und 2730_02) aus der Gruppe II, mit der *RP1L1*-Proteinvariante p.P110L, welche laut Literatur im Zusammenhang mit der OMD steht (Davidson et al. 2013).

In der Gruppe II, bestehend aus 4 der insgesamt 22 Patienten (18,18%), wurde eine Veränderung der Aminosäureposition 110 des *RP1L1*-Gens nachgewiesen. Das Alter des subjektiven Beginns der Erkrankung lag bei der Gruppe II im Mittel bei $33,06 \pm 20,69$ Jahren (Median: 37,96 J; Minimum: 0,33 J; Maximum: 56,00 J).

Die Gruppe III bilden weitere 4 Patienten (18,18%), bei denen unterschiedliche, noch nicht beschriebene *RP1L1*-Varianten genetisch bestätigt wurden. Zwei Patientinnen (2258_02 und 3110_01) waren asymptomatisch. Das Alter des subjektiven Erkrankungsbeginns in der Patientengruppe III (ausgenommen der zwei asymptomatischen Patientinnen) betrug im Mittel $17,92 \pm 11,00$ Jahre (Median: 17,92 J; Minimum: 6,92 J; Maximum: 28,92 J). Die Ergebnisse zeigen auch hier, vergleichbar mit der Gruppe I und anderen Studien, einen variablen subjektiven Erkrankungsbeginn (Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2019).

Laut Literatur ist das Alter zum Zeitpunkt des subjektiven Beginns der Erkrankung bei OMD-Patienten eine ungenaue Angabe, da die OMD eine langsam fortschreitende Erkrankung ist. Es ist nicht ungewöhnlich, dass die strukturellen und funktionellen Veränderungen vorhanden sind, aber vom Patient unbemerkt bleiben (Fujinami et al. 2011; Piermarocchi et al. 2016). Ein weiterer Grund für die Ungenauigkeit der Angaben zum Erkrankungsbeginn könnten fehlende Daten sein.

Die autosomal dominant vererbte OMD, die bilaterale Beteiligung der Augen, eine variable Geschwindigkeit der Progression und variable Expressivität (auch innerhalb der Familien) und reduzierte Penetranz kann in der Gruppe II und III bestätigt werden. Alle

Patienten mit einer Ausnahme waren einfach heterozygot. Bei der Patientin 2730_02 bestand ein homozygoter Status. Diese Patientin war bis zur dritten Lebensdekade asymptomatisch und wies lediglich Veränderungen milder Ausprägung auf. Des Weiteren wurden in der Gruppe II und III morphologische und funktionelle Veränderungen unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der ersten subjektiven Beschwerden festgestellt (Miyake and Tsunoda 2015; Zobor et al. 2018; Fujinami et al. 2019).

4.3.1 Anmerkungen zu asymptomatischen Fällen

An dieser Stelle sollen drei Familien erwähnt werden, die auf eine reduzierte Penetranz der *RP1L1*-Varianten beziehungsweise eine apathogene Variante des *RP1L1*-Gens hindeuten. Die Familie 3165 wies eine Veränderung in der Aminosäureposition 45 auf. Im Kontrast zu der asymptomatischen Mutter wurden bei der Patientin 3165_01 stark ausgeprägte morphologische und funktionelle Veränderungen in der Netzhaut bestätigt. Eine vergleichbare Situation bestand beim Patienten 2258_01 und seiner asymptomatischen Mutter aus der Gruppe III, die die *RP1L1*-Variante p.T350K (c.1049 C>A) aufwies. Die Familie 3110 ist in der Gruppe I und III vertreten. Die Patientin 3110_01 (Gruppe III) ist eine heterozygote Trägerin einer Deletion im Exon 4 des *RP1L1*-Gens, ohne Symptomatik. Bei ihrem symptomatischem Vater 3110_03 (Gruppe I) wurde zusätzlich zu der Deletion die pathogene Variante der Aminosäureposition 45 und die *RP1L1*-Variante p.T150I nachgewiesen. Durch die große In-Frame-Deletion kommt es im hochpolymorphen *RP1L1*-Protein zum Verlust von neun Aminosäuren, hierbei ist auch mit einer klinischen Manifestation zu rechnen. Patient 3110_03 zeigt keine schwerwiegendere Ausprägung der OMD im Vergleich zu den anderen Patienten der Gruppe I. Dies spricht nicht für einen zusätzlichen Effekt der Deletion auf die Funktion des *RP1L1*-Proteins. Bis dato wurden in der Literatur lediglich Missense-Veränderungen und keine Deletionen mit der OMD assoziiert. Da die sehgesunde Patientin 3110_01 keine Trägerin der pathogenen Variante der Aminosäureposition 45 ist, ist es denkbar, dass die vorliegende Deletion c.6427_6453del (p.P2143:Q2151del) eine apathogene Variante ist. Allerdings kann auch die reduzierte Penetranz ein Grund für die fehlende Symptomatik der Patientin 3110_01 sein (Akahori et al. 2010; Kabuto et al. 2012; Ahn et al. 2013; Davidson et al. 2013; Takahashi et al. 2014; Kikuchi et al. 2015; Fujinami et al. 2016; Saffra et al. 2017; Liu et al. 2017; Zobor et al. 2018; Fujinami et al. 2019; Noel and MacDonald 2020; Fu et al. 2019; Tsunoda et al. 2012; Qi et al. 2017; Ruan et al.

2019; Ziccardi et al. 2015; Miyake and Tsunoda 2015; Nakanishi et al. 2015; Piermarocchi et al. 2016; Kato et al. 2017; Nakamura et al. 2019).

4.4 Überlegungen zu morphologischen Netzhautveränderungen

4.4.1 Fundus und Fundusautofluoreszenz

FUNDUS

Im Jahr 1989 wurde die okkulte Makuladystrophie zum ersten Mal als eine neue makuläre Dystrophie beschrieben. Eine Besonderheit bei dieser Dystrophie-Form war der Augenhintergrund ohne pathologischen Befund. Dies sogar bei älteren Patienten und Patienten mit einer deutlich reduzierten visuellen Wahrnehmung (Miyake et al. 1989). In späteren Studien wurden in den OMD-Kollektiven mit einer *RP1L1*-Variante parallel zu den unauffälligen Befunden auch pathologische Veränderungen beschrieben (Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Ruan et al. 2019; Fu et al. 2019; Zobor et al. 2018; Tsunoda et al. 2012; Nakamura et al. 2019; Noel and MacDonald 2020).

Entsprechend wurden in der vorliegenden Arbeit unauffällige Fundi in allen drei Gruppen beobachtet. Allerdings entwickelten sich in der Gruppe I bei 5 von 7 Patienten mit normaler Fundusmorphologie im Laufe der Zeit Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes. Die asymptotische Patientin 3165_02 (Gruppe I) konnte nicht untersucht werden. Weiterhin waren Befunde von der Patientin 2730_02 (Gruppe II) und zweier asymptotischer Patientinnen aus der Gruppe III (2258_02 und 3110_01) unauffällig (Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Ruan et al. 2019; Fu et al. 2019). Im Kontrast zu der Benennung der okkulten Makuladystrophie waren in allen drei Gruppen unabhängig von der *RP1L1*-Variante Fundus-Auffälligkeiten erkennbar. Laut Literatur ist die Benennung der sich langsam entwickelnden und nach bestimmter Zeit klinisch erkennbaren Veränderungen der Makula als okkult nicht passend. Eine klinisch sichtbare Makulopathie, verursacht durch eine pathogene *RP1L1*-Variante, sollte dementsprechend als *RP1L1*-Makulopathie und nicht als OMD diagnostiziert werden (Noel and MacDonald 2020).

In Anlehnung an die Ergebnisse scheinen der Beginn und das Fortschreiten der Veränderungen keinen Zusammenhang mit dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zu haben. Ebenso konnte keine Korrelation zwischen dem Visus und dem Beginn oder Ausmaß der Veränderungen bestimmt werden. Im Gegensatz dazu konnte ein

Entwicklungsmuster der Veränderungen erkannt werden. Sie beginnen zentral (Reflexlosigkeit, Pigmentveränderungen in der Makula) und schreiten in Richtung der Peripherie (verstrichene Makula, Pigmentveränderungen am gesamten hinteren Pol) fort.

In Augen mit Makuladystrophien wird in früheren Stadien meist ein normaler Fundus beobachtet. Jedoch können Veränderungen wie eine abgeblasste Papille (3165_01, 2730_01), verengte Gefäße (2812_01, 2730_01) oder feinfleckige, unruhige Pigmentierung (Tabelle 4) auftreten (Kellner et al. 2009; Kellner and Renner et al. 2004; Zobor et al. 2018). Mit steigendem Alter werden Veränderungen wie Verlust von Melanin und Ansammlungen von Lipofuscin im RPE beobachtet (Boulton and Wassell 1998).

FAF

Mithilfe der Fundusautofluoreszenz (FAF) kann die Verteilung von Lipofuscin im retinalen Pigmentepithel (RPE) beobachtet werden (Delori et al. 1995; Eldred and Katz 1988; Rückmann et al. 1995). Durch spezifische FAF-Muster bei unterschiedlichen Erkrankungen kann diese Untersuchungsmethode für eine Diagnostik beziehungsweise Differenzialdiagnostik eingesetzt werden (Kellner et al. 2009).

In der retrospektiven Datenanalyse der Patienten mit *RP1L1*-Varianten zeigte sich in der Gruppe I bei 5 von 13 Patienten (38,46%) eine FAF ohne pathologischen Befund. Dieser wurde allerdings bei 2 Personen im Laufe der Zeit auffällig (unruhige Hyper- und Hypoautofluoreszenz). Weiterhin wurde in der Gruppe I eine unruhige FAF (46,15%), eine Hyperautofluoreszenz (30,77%) und eine Hypoautofluoreszenz (7,69%) beobachtet. Vergleichbar mit diesen Ergebnissen wurden in der Literatur bei Patienten mit p.R45W-Variante unauffällige Befunde beschrieben oder eine erhöhte, reduzierte und irreguläre FAF festgestellt (Kato et al. 2017; Davidson et al. 2013). In der Gruppe II bestätigten die Träger der bereits beschriebenen Variante p.P110L den unauffälligen Befund aus einer Studie von Davidson et al. (Davidson et al. 2013). Die andere Gruppenhälfte mit der Genvariante p.P110S wies eine Hyperfluoreszenz auf. Entsprechend der Gruppe II, war auch bei der Hälfte der Patienten in der Gruppe III die FAF unauffällig. Die restlichen 50% der Gruppe wiesen eine Hyperfluoreszenz und eine unruhige FAF auf.

Die FAF wird in der Literatur bei OMD-Patienten entweder normal oder mit leichten Veränderungen beschrieben (Fujinami et al. 2011). Befunde ohne jegliche Pathologie oder mit Veränderungen milder Form wurden vergleichbar in allen drei Gruppen beobachtet. Bei drei Patienten zeigte sich im Laufe der Zeit eine Veränderung des FAF-

Musters (3082_02, 3082_03, 2258_01). Dies kann als eine Progredienz der Erkrankung gedeutet werden. Als Grund für die Hyperfluoreszenz wird in OMD-Augen eine Ansammlung des Fluorophors (Lipofuscin) im RPE diskutiert. Dabei ist eine vermehrte Akkumulation der Produkte des Phorezeptorabbaustoffwechsels ein Hinweis auf krankhafte Prozesse. Hiernach gehören alle Patienten dieser Studie mit einer erhöhten FAF (2686_01; 3132_01; 3134_01; 3165_01; 2529_01; 2529_02; 2258_01) in diese Kategorie. Weiterhin könnte die erhöhte FAF mit Veränderungen in äußeren Photorezeptorsegmenten und der damit entstehenden reduzierten Resorption des Lichtes zusammenhängen (Wang et al. 2020). Bei den Patienten 2686_01, 3134_01 und 3165_01 zeigte sich eine erhöhte FAF bei gleichzeitigen strukturellen Veränderungen der Photorezeptoraußensegmenten. Ebenfalls ist es denkbar, dass eine Hyperfluoreszenz durch den Kontrast zu hypofluoreszenten Nachbarzonen bedingt ist und somit eher einem optischen Effekt entspricht. Durch die Hypofluoreszenz und fehlende FAF zeigt sich eine Atrophie der RPE-Zellen. Eine deutliche Reduktion der RPE-Schicht bei einer erhöhten FAF wurde bei der Patientin 2529_01 gemessen (Wang et al. 2020; Fujinami et al. 2011). Da bei keinem der Patienten eine deutlich reduzierte oder fehlende FAF festgestellt wurde, ist von einem vitalen Photorezeptor-RPE-Komplex auszugehen (Fujinami et al. 2011). Dies entspricht auch den Ergebnissen der OCT-Untersuchung, hier zeigte sich unabhängig von der Progredienz der Erkrankung in allen OCT-Bildern eine RPE-Schicht. Jedoch war diese in den fortgeschrittenen Stadien deutlich reduziert. Hiernach könnte die unruhige, feinfleckige FAF in Spätstadien der OMD einen Zusammenhang mit der im OCT sichtbaren Reduktion des RPE haben. Der allmähliche punktuelle Verlust des RPE – dargestellt als eine Hypofluoreszenz – ergibt mit den noch vitalen RPE-Zellen ein feinfleckiges Ergebnis der unruhigen FAF. Eine Diskrepanz zwischen einem unauffälligen FAF-Befund, dem mf-ERG oder den OCT-Veränderungen bei manchen Patienten (Tabelle 4) deutet somit auf eine allmähliche morphologische Veränderung der Netzhautstrukturen (Fujinami et al. 2011).

Als problematisch hat sich bei der Bewertung der FAF und des Fundus die Abgrenzung der OMD von altersbedingten Veränderungen am Auge gezeigt. Ursächlich hierfür könnte die oft kurze Beobachtungsperiode sein (Fujinami et al. 2011). Ferner können die altersbedingten Makuladegenerationen unterschiedliche FAF-Mustern zeigen, die der klinischen Heterogenität der Erkrankung entsprechen und der OMD ähneln. In dieser Arbeit wurde die festgestellte erhöhte FAF bei Patienten 2686_01 (50 J, 52 J, 54 J), 3132_01 (51 J, 54 J) oder 2529:02 (63 J, 64 J) um weitere Untersuchungen ergänzt, um eine richtige Diagnose festzustellen. (Ly et al. 2017).

Für die OMD sind unauffällige FAF-Befunde oder Veränderungen mit geringem Ausmaß typisch. Zusammenfassend wurden in der vorliegenden Arbeit in allen Gruppen vergleichbare unauffällige FAF-Befunde oder FAF-Veränderungen milder Ausprägung beobachtet. In den deutlich fortgeschrittenen Stadien war eine erhöhte oder unruhige FAF erkennbar. Hiernach ist die Abschätzung der OMD-Progredienz möglich. Außerdem kann diese Untersuchung für die Unterscheidung gegenüber anderen Differenzialdiagnosen mit charakteristischen FAF-Mustern verwendet werden. Weiterhin zeigte sich in dieser Studie keine Korrelation der Veränderungen mit dem Alter der Patienten, mit der Sequenzvariante des *RP1L1*-Gens oder dem Visus (Kellner et al. 2009; Fujinami et al. 2011).

4.4.2 Schichtung der Netzhaut

In dieser Arbeit absolvierte jeder Patient mit *RP1L1*-Variante mindestens einmal eine OCT-Untersuchung. Insgesamt wurden OCT-Daten aus 102 Augen analysiert.

Mithilfe der OCT-Technik ist nicht nur die Erkennung der Gesamtdicke, sondern auch der einzelnen Netzhautschichten möglich. Weiterhin können spezifische Aussagen über die Dicke einer bestimmten Schicht gemacht werden (Preising et al. 2014b). Dadurch können Veränderungen im Laufe der Zeit beobachtet werden. Dies ist besonders bei langen Beobachtungsperioden informativ (siehe Patientin 3165_01 aus der Gruppe I, Kapitel 3.2). Alle OCT-Daten wurden im DIOCTA-Auswertungsprogramm analysiert. Im Rahmen der Analyse wurden nicht nur die einzelnen Schichtdicken bestimmt, sondern auch sektorbezogen ausgewertet. Dementsprechend konnten die Schichtdicken zwischen bestimmten Regionen verglichen werden. In der Literatur existieren bis dato keine Studien, die eine vergleichbare Schichtdickenanalyse bei OMD-Patienten durchführten.

Allgemein gibt es mehrere Faktoren, die die Ergebnisse der OCT-Analyse beeinflussen können. Manche Veränderungen in den OCT-Aufzeichnungen können durch Untersucher, die in der morphologischen Analyse nicht erfahren sind, übersehen werden. Zum Beispiel das Erkennen der genauen Grenzen zwischen den einzelnen Schichten oder der genauen Position der Fovea stellte sich bei manchen Patienten als herausfordernd dar. Als Nächstes ist die Abschätzung der betroffenen Fläche in OCT-Bildern schwierig (Ruan et al. 2019). Ferner ist eine inkonsistente Bestimmung der Grenzen zwischen einzelnen Schichten oder die Geräteabhängigkeit des

Segmentierungsalgorithmus problematisch. Die zwei zuletzt genannten Faktoren werden laut Literatur durch DIOCTA reduziert (Ehnes 2014). Bei den Patienten mit der *RP1L1*-Variante war die Analyse der OCT-Aufzeichnungen, durch einzelne Schichten, die nicht deutlich kontrasthaft waren, schwierig. Ursächlich hierfür waren morphologische Veränderungen der Netzhautstrukturen (z.B. verdickte und kontrastreduzierte Ellipsoidzone). In diesen Fällen generierte der Algorithmus die definierte Anzahl der Schichtgrenzen (insgesamt 10 Schichten oder Schichtgruppen). Allerdings waren die Segmentierungskonturen oft falsch positioniert. Deswegen musste eine manuelle Anpassung durchgeführt werden. Generell kann durch die manuelle Positionierung nur bedingt eine genaue Analyse erreicht werden. Um die Ungenauigkeiten zu vermeiden, sollte das DIOCTA-Programm erst ab einer bestimmten Qualität der OCT-Bilder verwendet werden (Ehnes et al. 2014). Dies zeigte sich bei der Schichtenanalyse des Patienten 2730_01. Aufgrund der fortgeschrittenen Strukturveränderungen und der damit zusammenhängenden Kontrastveränderungen konnte nur die Netzhautgesamtdicke bestimmt werden. Eine weitere Quelle der Ungenauigkeit ergab sich aus der manuellen Bestimmung der Fovea. Mithilfe der Einstellung der Fovea führte das Programm abschnittsbezogene Messungen der Netzhautschichten durch, deshalb musste diese zentral in der Gridmitte platziert werden.

In der Literatur wurde bei Patienten mit der *p.R45W*-Variante eine räumliche Symmetrie der Netzhautveränderung in Bezug auf die Fovea beschrieben. Weiterhin waren die Veränderungen zentral deutlicher als peripher. Außerdem waren beide Augen meist vergleichbar stark betroffen (Ahn et al. 2013). Nach der ausführlichen Analyse der retinalen Schichtung (RNFL, GCL+IPL, INL, OPL, ONL, ELM, PIS, ISe, POS, RPE) wurden bei Patienten aller drei Gruppen vergleichbare Veränderungen festgestellt. Gegenüber dem Normkollektiv waren die Veränderungen zentral deutlicher als in der Peripherie. Es wurden keine auffälligen Asymmetrien in den jeweiligen Augen festgestellt.

Bei zwei Patienten, Patient 2258_01 (Gruppe III) und Patient 2741_01 (Gruppe I), wurden aufgrund einer Makulahypoplasie auffällige Befunde diagnostiziert, die gegenüber dem Kollektiv im starken Kontrast waren (Kapitel 3.2). Aus diesem Grund wurden diese Patienten nicht in die weitere Auswertung genommen.

Interessanterweise wurden Auffälligkeiten in den Schichten RNFL, GCL+IPL, INL, OPL, ONL und RPE lediglich bei erwachsenen Patienten beobachtet. In diesen Schichten sind, abgesehen vom retinalen Pigmentepithel, die Ganglienzellen, Bipolarzellen,

amakrine Zellen, Horizontalzellen und Zellkerne der Photorezeptorzellen inbegriffen. Bei Kindern wiesen die genannten Schichten Werte im Normbereich auf.

Die Analyse der weiteren Schichten, der äußeren Grenzmembran (ELM), der Photorezeptor-Innensegmente (PIS), der Ellipsoidzone (ISe) und der Photorezeptor-Außensegmente (POS) ergab Strukturveränderungen unabhängig vom Alter. Diese Schichten bestehen aus den Endplatten der Müller-Gliazellen, den inneren und den äußeren Segmenten der Photorezeptorzellen.

Es zeigen sich bereits im Frühstadium der OMD vier betroffene Schichten (ELM, PIS, ISe und POS) und im weiteren Verlauf eine Verbreiterung der Veränderungen. Die konkreten Veränderungen werden in den nächsten Abschnitten ausführlich beschrieben. In der Literatur wurden die pathologischen Befunde in der ELM, ISe und in der Interdigitationszone (IZ) bereits beschrieben (Piermarocchi et al. 2016; Ziccardi et al. 2015; Fujinami et al. 2016; Fujinami et al. 2019; Tsunoda et al. 2012; Kato et al. 2017; Wang et al. 2020; Zobor et al. 2018; Miyake and Tsunoda 2015; Nakamura et al. 2019). In den vorherigen Studien wurden die morphologischen Veränderungen (z.B. verschwommene, nicht genau abgegrenzte ELM und ISe) oder das Vorhandensein bestimmter Schicht (unterbrochene Interdigitationszone) untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Veränderungen der Dicke der einzelnen Netzhautschichten bei OMD-Patienten gemessen. Die Quantifizierung der Reduktion oder der Erhöhung der Schichtdicke war nach einer Analyse mithilfe eines Segmentierungsprogramms möglich.

Die Ergebnisse der OCT-Analyse in der vorliegenden Studie zeigten bei Kindern eine minimale Reduktion der gesamten Netzhautdicke in der fovealen Region. Bei Erwachsenen war die Reduktion der gesamten Netzhautdicke deutlicher. Abgesehen davon konnte man sie außer in der fovealen Region auch parafoveal und peripher beobachten. Die Netzhautreduktion ist ein Hinweis auf Veränderungsprozesse und einen Umbau der Netzhaut in OMD-Augen. In Anlehnung an die Ergebnisse ist dies dahin zu interpretieren, dass der Umbauprozess zentral in den Photorezeptorschichten anfängt und sich in Richtung Nervenzellen ausbreitet. Die zentrale Netzhautdicke und ELM-RPE-Dicke in der Fovea korreliert mit der Dauer der Erkrankung, aber nicht mit dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Nakamura et al. 2019).

Degenerative Netzhauterkrankungen können durch viele Faktoren verursacht werden. Dennoch resultieren alle diese Faktoren in retinalen Umbauprozessen. Durch den retinalen Umbau kommt es zu einer Unterbrechung des neuronalen Signaltransportes

von den Photorezeptoren zum Gehirn, der sogenannten Deafferentierung. Diese entsteht aufgrund einer negativen Plastizität, einer Eigenschaft der Netzhautstrukturen, sich in der Abhängigkeit ihrer Nutzung zu verändern (Jones et al. 2012). Der Umbau der Netzhaut verläuft in drei Phasen. In Phase I starten die Veränderungen in Photorezeptoren die Umbau- und Umprogrammierungsprozesse der gesamten Netzhaut. Anschließend kommt es in Phase II zu einer Beteiligung der Müller-Zellen, des RPE und der ONL. Es kommt zur Hypertrophie der Müller-Zellen, die zwischen die Photorezeptoren wachsen, mit dem Ergebnis der Müller-Zellen-Versiegelung. Weiter kommt es durch den Zelltod zur Reduktion der ONL-Schicht. In Phase III betrifft der Zelltod weitere Zellgruppen (bipolare-, horizontale- und amakrine Zellen). Demzufolge ist die Netzhaut in fortgeschrittenen Stadien des Umbaus aufgrund der Abwesenheit der neuronalen Strukturen nicht mehr in der Lage, den Signaltransport zu gewährleisten (Jones et al. 1995). In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der OCT-Analyse mit dem beschriebenen retinalen Umbauprozess verglichen.

Bei Patienten mit der p.R45W-Variante wurden laut Literatur außer der zentralen Netzhautreduktion auch Strukturveränderungen in der Ellipsoidzone (ISe), in der äußeren Grenzmembran (ELM) und in der Interdigitationszone (IZ) beobachtet. Die Ellipsoidzone erscheint in den OCT-Bildern irregulär, verschwommen und nicht genau abgegrenzt. Die Interdigitationszone ist entweder unterbrochen oder gar nicht erkennbar. Diese zwei Veränderungen wurden in anderen Studien in allen Augen mit p.R45W-Variante beobachtet. Eine Veränderung der ELM-Schicht, bei der die genaue Kontur der Grenze nicht sichtbar ist, wurde seltener beschrieben (laut Ahn et al. bei 71,4% Patienten). Die Schicht des retinalen Pigmentepithels blieb erhalten (Ahn et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Davidson et al. 2013; Kato et al. 2017; Piermarocchi et al. 2016; Tsunoda et al. 2012).

Insgesamt bestanden bei Patienten aus allen Gruppen vergleichbare Veränderungen. Die Ergebnisse der erwachsenen Patienten zeigten im Vergleich zur Norm eine Reduktion in RNFL, GCL+IPL, INL, ONL und RPE, wobei die Reduktion in RNFL, ONL und RPE am deutlichsten war. Bei Kindern befanden sich die Messwerte im Normbereich. In der Anlehnung an die Phasen II und III des Netzhautumbaus bestätigt dies die Zelldegeneration beziehungsweise den Zelltod bestimmter Zellgruppen (Müller-Zellen, Zellkerne der Photorezeptoren, Bipolarzellen, amakrine Zellen, Horizontalzellen, Ganglienzellen und Zellen des retinalen Pigmentepithel) in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Die Veränderungen bei Kindern, müsste daher der Phase I der

Netzhautremodellierung und dem Frühstadium der OMD zugeordnet werden (Jones et al. 1995; Jones et al. 2012).

Die äußere plexiforme Schicht (OPL), zusammengesetzt aus den Synapsen zwischen Bipolar-, Horizontal- und Photorezeptorzellen war bei der Mehrheit der Patienten vergleichbar mit dem Normkollektiv. Im Kontrast zu den anderen Schichten, wie z.B. ONL mit Zellkernen der Photorezeptorzellen, ist diese zellarme Schicht von der Reduktion weniger deutlich betroffen.

Die ELM (Äußere Grenzmembran) mit Endplatten der Müller-Gliazellen wurde in der Literatur bei Patienten mit *RP1L1*-Varianten als verschwommen beschrieben (Piermarocchi et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurden Veränderungen in der ELM-Dicke festgestellt. Die gemessenen Werte in Kinderaugen zeigten eine Reduktion dieser Schicht. Im Gegensatz dazu wiesen die Erwachsenen eine breite Verteilung der Messwerte auf. Die in den OCT-Bildern sichtbare unscharfe Form, verursacht durch den fehlenden Kontrast, kann als eine Folge der Degeneration gesehen werden. Damit zeigt sich zwischen Kindern und Erwachsenen ein Fortschreiten der Netzhautdegeneration von Phase I in die Phase II (Jones et al. 1995).

Zu den typischen Veränderungen bei Patienten mit *RP1L1*-Variante gehört die verdickte kontrastreduzierte Ellipsoidzone (ISe). Sie ist ein Teil des metabolischen Innensegmentes der Photorezeptoren, gekennzeichnet durch die hohe Mitochondriendichte. Die in den OCT-Bildern sichtbare Verbreiterung dieser Schicht reflektiert die Instabilität, verursacht durch die Umbauprozesse. Da im Bereich der ISe Mitochondrien liegen, kann die Ursache für die Ausdehnung der Schicht eine erhöhte Mitochondriendichte sein. Die zunehmende Anzahl der Mitochondrien ist ein Signal für einen gesteigerten Energieverbrauch in der Zelle. Vergleichbar zu vorherigen Studien wurden auch in der vorliegenden Arbeit unabhängig vom Alter oder Gruppenverteilung der Patienten Veränderungen dieser Schicht festgestellt (Ziccardi et al. 2015; Fujinami et al. 2016; Tsunoda et al. 2012; Fujinami et al. 2019; Kato et al. 2017; Piermarocchi et al. 2016; Wang et al. 2020; Zobor et al. 2018; Miyake and Tsunoda 2015; Nakamura et al. 2019).

Weiterhin war eine deutliche Reduktion der Myoidzone (PIS), des zweiten Teils der Photorezeptorinnensegmente, zu beobachten. Auch hier waren alle Altersgruppen betroffen. Allerdings muss hierbei die Lage der PIS diskutiert werden. Die PIS befindet sich zwischen ISe und ELM, die bei Patienten mit *RP1L1*-Variante verschwommen aussehen. Demzufolge ist es vorstellbar, dass die Reduktion dieser Schicht nicht die tatsächlichen morphologischen Veränderungen, sondern eine Lage zwischen schwierig

abgrenzbaren Schichten widerspiegelt. Die oben beschriebene Zunahme der Mitochondrien und damit zusammenhängende Einwanderung in die PIS kann ein weiterer Grund für die Reduktion der Myoidzone sein.

Neben den Innensegmenten wurden auch in den lichtempfindlichen äußeren Segmenten der Photorezeptorzellen (POS) Veränderungen festgestellt. Da die Messwerte breit ober- und unterhalb des Normbereichs verteilt waren, konnte keine eindeutige Tendenz erkannt werden. Ähnlich wie die PIS befindet sich auch die POS-Schicht in der Nähe von zwei Schichten, deren Abgrenzung nicht eindeutig darstellbar ist. Deswegen ist es auch hier denkbar, dass die verschwommene Form der Ellipsoidzone und die unterbrochene Interdigitationszone die Segmentierung beeinflusst hat. Hierzu muss erwähnt werden, dass die Interdigitationszone in den OCT-Bildern lediglich zentral liegt und auch hier nicht deutlich darstellbar ist. Andererseits kann für die Veränderungen der POS-Schicht auch der Umbauprozess ursächlich sein.

Die Ergebnisse zeigten eine zentrale Reduktion der RPE-Schicht bei Erwachsenen. Diese Beobachtung entspricht der Phase II des Umbauprozesses der Netzhaut (Tsunoda et al. 2012; Fujinami et al. 2019; Fujinami et al. 2016; Kato et al. 2017; Piermarocchi et al. 2016; Wang et al. 2020; Zobor et al. 2018; Jones et al. 1995; Nakamura et al. 2019; Miyake and Tsunoda 2015).

Als ein empfindliches Werkzeug ist die SD-OCT-Untersuchung bei der Entdeckung von Erkrankung im frühen Stadium hilfreich. Angesichts der allmählichen Progredienz der OMD zeigt sich, dass auch die funktionellen Störungen aufgrund der morphologischen Umorganisation der Struktur nur langsam erfolgen. Demnach sind auch bei Patienten, die keine subjektiven Beschwerden haben, Strukturveränderungen der Ellipsoidzone zu erkennen.

Vorausgesetzt, dass sich bei Patienten ohne subjektive Beschwerden Auffälligkeiten in der OCT-Untersuchung zeigen, kann im zweiten Schritt die Verdachtsdiagnose molekulargenetisch bestätigt werden (Ziccardi et al. 2015; Kellner et al. 2009; Kato et al. 2017). Problematisch ist, dass diese subjektiv beschwerdefreien Patienten unter den oben genannten Umständen keinen Arzt konsultieren. Falls ein Augenarztbesuch zustande kommt, werden oft die aufwendigen SD-OCT-Untersuchungen nicht durchgeführt.

Bei manchen Patienten ohne subjektive Beschwerden ist die foveale Struktur erhalten. In der Literatur werden Patienten mit unauffälligen Perimetrie-, FAF- und mf-ERG-Untersuchungen beschrieben, die Strukturveränderungen im OCT aufweisen. Allerdings sind diese Strukturveränderungen (verschwommene ISe und unterbrochene

Interdigitationszone) in der parafovealen Region lokalisiert und die zentrale Mikrostruktur der Fovea bleibt ausgespart. Dieses Phänomen ist eine Erklärung für den gut erhaltenen Visus bei manchen Patienten mit Auffälligkeiten im OCT. (Kato et al. 2017; Tsunoda et al. 2012; Nakamura et al. 2019). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten deutliche Veränderungen der ISe-Schicht im fovealen Feld und eine Ausbreitung der Auffälligkeiten in Richtung Peripherie in fortgeschrittenen Stadien. Es wurden keine Strukturveränderungen im parafovealen Region, bei der gleichzeitigen Erhaltung der zentralen Mikrostruktur registriert.

In einer Studie wurden Daten von 61 Patienten mit nachgewiesener Variante in einem von zwei *RP1L1*-Hotspots analysiert (Nakamura et al. 2019). Anhand der OCT-Ergebnisse wurden morphologisch drei Stadien der OMD definiert. Im initialen Stadium sind foveal (Ia) oder parafoveal (Ib) Veränderungen in der ISe und IZ feststellbar. Dabei entspricht das Stadium Ib dem Erhalt der fovealen Struktur. Die Ausweitung der Veränderungen in die Peripherie veranschaulicht das zweite Stadium, in welchem sich die meisten Patienten befanden. Hierbei wurden Strukturveränderungen lediglich in der Fovea (IIa) oder in der ganzen Makula-Region (IIb) lokalisiert. Im fortgeschrittenen Stadium der OMD (III) bestand eine zentrale Netzhautreduktion. Zusätzlich zur nicht mehr vorhandenen IZ zeigte sich eine flache erhaltene (IIIa) oder unterbrochene (IIIb) ISe-Schicht (Nakamura et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Analyse der Netzhautschichten, bei der die Dicken der Schichten abschnittbezogen ausgemessen wurden. Die Ergebnisse bestätigen die drei beschriebenen Stadien. Die fovealen ISe-Strukturveränderungen im initialen Stadium (Ia) und spätere Erweiterung der Auffälligkeiten in periphere Richtung (IIa und IIb) werden im Kapitel 3.2 (Abbildung 19) veranschaulicht. Weiterhin wurde die foveale Reduktion der Netzhaut in fortgeschrittenen Stadien der OMD (Abbildung 22) bestätigt. Es wurden keine Veränderungen im Stadium Ib festgestellt.

Ein weiterer Unterschied liegt im Patientenkollektiv. Lediglich die Patienten aus Gruppe I wiesen eine Veränderung im *RP1L1*-Hotspot (vergleichbar mit der Studie von Nakamura) auf. In dieser Arbeit wurden auch die OCT-Aufnahmen der Patienten mit einer Sequenzveränderung in anderen Bereichen des Gens (aus der Gruppe II und III) analysiert und ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten eine vergleichbare Krankheitsprogression. Grundsätzlich konnte die Verbreitung der Veränderungen vom Zentrum in Richtung Peripherie in dieser Arbeit bestätigt werden.

Trotz der heutzutage weit entwickelten SD-OCT-Technologie erfordert die Erkennung der charakteristischen Merkmale wie eine verschwommene ELM, ISe oder unterbrochene Interdigitationszone in OCT-Bildern viel Erfahrung. Dies zeigte sich auch

in einer Studie, in der die deep neural networks – ein Zweig der künstlichen Intelligenz – zur Schichterkennung angewendet wurde. Hier wurden anhand der Morphologie der OCT-Bilder die ursächlichen Gene bei erblichen Netzhauterkrankungen vorhergesagt. Die Klassifizierung von *RP1L1*-Retinopathien war im Gegensatz zu *ABCA4*-Retinopathien oder zu Normprobanden schwierig (Fujinami-Yokokawa et al. 2019).

Zusammenfassend veranschaulicht die SD-OCT-Untersuchung die Netzhautveränderungen in den OMD-Augen. Diese Umstrukturierungsprozesse der Netzhaut resultieren in Signaltransportstörungen und damit zusammenhängenden visuellen Funktionsstörungen.

Bei allen Altersgruppen wurden Strukturveränderungen in der ELM (Reduktion der Schicht bei Kindern, breite Verteilung der Messwerte bei Erwachsenen), PIS (Reduktion der Schicht), ISe (Kontrastreduktion, Verdickung der Schicht) und POS (breite Verteilung der Messwerte) festgestellt. Lediglich bei Erwachsenen wurde eine Reduktion der RNFL, GCL+IPL, INL, ONL und RPE gemessen. Allgemein waren die Veränderungen foveal deutlicher als peripher. Die foveale Netzhautdicke war bei Kindern minimal und bei Erwachsenen deutlich reduziert. In dieser Studie kann ein Frühstadium der OMD mit vier betroffenen Schichten und einer weiteren Verbreitung der Veränderungen in fortgeschrittenen Stadien erkannt werden.

Diese Erkenntnisse sind nicht nur im Sinne der morphologisch-funktionellen Korrelation wichtig. Gleichwohl ist die Genotyp-Phänotyp-Korrelation für das Verständnis der OMD (Ursache, Diagnostik, Stadien, Therapie, Prognose) ausschlaggebend (Park et al. 2010; Wang et al. 2020; Kato et al. 2017; Piermarocchi et al. 2016; Fu et al. 2019; Tsunoda et al. 2012).

4.5 Überlegungen zu funktionellen Aspekten

4.5.1 Visus

Als ein Parameter für das Monitoring des Schweregrades bei OMD-Patienten könnte laut Literatur der Visus verwendet werden (Wang et al. 2020). Vergleichbar zu der vorliegenden Arbeit wurde in Kohorten mit *RP1L1*-Varianten eine Visusreduktion unterschiedlichen Ausmaßes beobachtet (Tsunoda et al. 2012; Ahn et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Davidson et al. 2013; Kato et al. 2017; Okuno et al. 2013; Ruan et al. 2019; Zobor et al. 2018; Fu et al. 2019; Fujinami et al. 2019). Der Beginn der fortgeschrittenen Visusreduktion und die Geschwindigkeit der Progression sind variabel (Piermarocchi et

al. 2016; Tsunoda et al. 2012). Allerdings scheint die Visusreduktion nach einem bestimmten Zeitraum (10 bis 30 J nach Erkrankungsbeginn, Mean: $15,6 \pm 7,7$ J) oder nach dem Erreichen eines bestimmten Wertes (Visus $> 1,0$ logMAR) zu stagnieren (Tsunoda et al. 2012; Nakamura et al. 2019). Die Stagnation ab einem Visus von 1,0 logMAR kann in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, da bei den Patienten 2686_01, 2741_01, 3165_01 aus Gruppe I und 2730_01 aus Gruppe III ein niedrigerer Visus gemessen wurde. Für die Beurteilung der Stagnation nach einer bestimmten Periode war die Beobachtungszeit der Patienten zu kurz. Allerdings kann bei der Patientin 3165_01 (deren Untersuchungsdaten seit dem Anfang der ersten Lebensdekade vorlagen) in der vierten Lebensdekade, circa 40 Jahre nach dem Erkrankungsbeginn, die Stagnation der schwankenden Visusreduktion beobachtet werden. Andererseits wurden Fälle beschrieben, bei denen bis zu fortgeschrittenen Stadien ein normaler Visus und keine visuellen Störungen erkannt wurden (Piermarocchi et al. 2016).

In der Literatur finden sich oppositäre Ansichten bzgl. der Korrelation zwischen Visus und Erkrankungsbeginn oder Dauer der Erkrankung bei OMD-Patienten (Wang et al. 2020; Fujinami et al. 2019). Die vorliegende Arbeit kann keine eindeutige Korrelation zwischen Visus und Erkrankungsbeginn bestätigen (Abbildung 23). Weiterhin zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine eindeutige Korrelation zwischen dem Visus und dem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Abbildung 24), dies entspricht den Daten aus der Literatur (Fujinami et al. 2019). Zugleich ist ein Zusammenhang der fovealen Schichtstärke der PIS und POS und dem Visuswert beschrieben und lag auch in den Ergebnissen der Arbeit vor (Abbildung 25) (Wang et al. 2020). Somit liefern die Ergebnisse Hinweise, dass die morphologischen Veränderungen in OMD-Augen einen Einfluss auf die Funktion der Photorezeptoren haben. Außer der vertikalen Schichtenreduktion gehört laut Literatur auch die deutlich reduzierte Zapfendichte im Bereich der Makula zu charakteristischen OMD-Veränderungen (Nakanishi et al. 2015). Es ist denkbar, dass es im Rahmen der Umorganisation und des späteren Zelltodes der Netzhautzellen zu einer Reduktion der Zapfendichte gekommen ist.

Es wurde kein relevanter Unterschied zwischen Gruppe I, II und III beobachtet. Hierzu muss erwähnt werden, dass bei der Gruppe III die Untersuchungsergebnisse der zwei asymptomatischen Patientinnen in die Datenanalyse einbezogen wurden. So erscheinen die Veränderungen in dieser Gruppe allgemein milder im Vergleich zu Gruppe I oder II, in denen sich eine höhere Anzahl von symptomatischen Patienten befindet (Wang et al. 2020; Piermarocchi et al. 2016; Fujinami et al. 2019).

Zusammenfassend waren die Visuswerte vergleichbar mit anderen Studien, die Daten von Patienten mit der häufigsten *RP1L1*-Variante c.133C>T (p.R45W) analysiert haben. Aufgrund der größeren Patientenzahl in der vorliegenden Studie kommt es zu einer größeren Varianz der Messwerte (Ahn et al. 2013; Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Kato et al. 2017). Ebenfalls wurden in Kollektiven mit Veränderungen der Aminosäureposition 45 im *RP1L1*-Protein bereits Fälle ohne Visusreduktion (vergleichbar mit 3132_02 aus der Gruppe I) oder mit einer pseudounilateralen Beteiligung (ähnlich wie 2647_01 aus der Gruppe I) beschrieben (Kato et al. 2017; Okuno et al. 2013). Die Asymmetrie, unilaterale Beteiligung oder Symptomlosigkeit für eine bestimmte Zeit gibt einen weiteren Hinweis auf die variable Progression beziehungsweise den variablen subjektiven Beginn der Erkrankung. Diese klinische Heterogenität zeigt die variable Expressivität des Gens. In Zusammenhang mit der *RP1L1*-Variante p.P110L wurde in der Literatur ein Visuswert von 0,4/0,3 logMAR beschrieben. Bei den Patienten 2730_01 und 2730_02 mit der gleichen *RP1L1*-Variante wurden niedrigere beziehungsweise höhere Werte gemessen (Davidson et al. 2013).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse aller drei Gruppen vergleichbar mit der Literatur. Die niedrigeren Durchschnittswerte der Gruppe I entstammen einer größeren Patientenzahl und somit einer höheren Diversität.

4.5.2 Farbsehen

Neben der OCT- oder FAF-Untersuchung kann auch der Farbsinntest einen diagnostischen Hinweis auf die okkulte Makuladystrophie liefern. Der Test ist zwar sensitiv genug, um für die Früherkennung einer Makuladegeneration eingesetzt zu werden, aber nicht spezifisch. Auch bei Augen mit erblichen Netzhautdystrophien sind Farbsinnstörungen feststellbar. Allerdings werden diese selten aktiv vom Patienten wahrgenommen. Meistens werden sie durch geeignete Untersuchungen festgestellt. Dementsprechend werden in der Praxis standardmäßig Testverfahren mit dem Panel-D-15 durchgeführt. Die Datenanalyse der 14 von 22 Patienten (63,64%), bei denen das Farbsehvermögen untersucht wurde ergab in allen drei Gruppen überwiegend unspezifische Verwechslungen. Zusammenfassend waren die Ergebnisse des Farbsehtestes in allen Gruppen vergleichbar und bestätigten die Befunde aus der Literatur (Huchzermeyer et al. 2020; Kellner et al. 2009). Falls ein bestimmter Zapfentyp fehlt, werden Farben verwechselt, die normalerweise mithilfe dieses Zapfentyps unterschieden werden. Demzufolge zeigen sich spezifische Verwechslungslinien

(Rotzapfen-, Grünzapfen- oder Blauzapfen-Verwechslungslinie) (Krastel et al. 2009). Daraus resultierend deuten die unspezifischen Verwechslungen der Patienten mit unterschiedlichen *RP1L1*-Varianten darauf hin, dass alle Zapfentypen betroffen sind und den morphologischen und funktionellen Veränderungen unterliegen.

4.5.3 Perimetrie

Goldmann-Perimetrie

Bei Makuladystrophien ist die Perimetrie eine hilfreiche Methode für die Diagnostik und Differenzialdiagnostik. In früheren Stadien können zentrale und parazentrale Skotome beobachtet werden. In fortgeschrittenen Stadien bleiben lediglich kleine Gesichtsfeldinseln erhalten. Die Form, Größe und Region der Ausfälle sind variabel. Somit ist die Perimetrie auch zur Verlaufskontrolle geeignet (Kellner et al. 2009; Kellner and Renner et al. 2004).

In Kollektiven mit der häufigsten *RP1L1*-Variante wurden unauffällige Befunde mit der Goldmannperimetrie erhoben oder relative Zentralskotome beobachtet (Kato et al. 2017; Tsunoda et al. 2012; Fu et al. 2019). Bei Patienten kurz nach Erkrankungswahrnehmung wurden keine pathologischen Befunde festgestellt (Tsunoda et al. 2012). Diese Ergebnisse können auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Insgesamt die Hälfte der untersuchten Patienten der Gruppe I wies im Rahmen der ersten Untersuchungen unauffällige Befunde auf. Unverändert blieb die Situation lediglich bei 3082_03. Die restlichen Patienten zeigten im Laufe der Zeit Auffälligkeiten wie Zentralskotome und relative Skotome. Schließlich wurden bei 7 von 8 Patienten der Gruppe I zentrale Defekte festgestellt. Bei längeren Beobachtungszeiträumen (2682_01, 3082_02 und 3165_01) konnte das Fortschreiten der Defekte bezüglich Größe und Region deutlich erkannt werden. Die Patienten der Gruppe II wiesen keine zentralen oder parazentralen Skotome auf. Aus der Gruppe III standen keine Untersuchungsergebnisse der Goldmann-Perimetrie zur Verfügung. Bei diesen Patienten wurde lediglich eine mikroperimetrische Untersuchung durchgeführt.

Laut Literatur waren bei Patienten mit unterschiedlichen *RP1L1*-Varianten die äußeren Gesichtsfeldgrenzen ohne Auffälligkeiten (Zobor et al. 2018). Das wurde auch bei Patienten der Gruppe I in der vorliegenden Arbeit (Abbildung 28) festgestellt. Die peripheren Gesichtsfeldflächen, gemessen mit der Marke V/4 waren unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung normal. Im Kontrast dazu spiegelten sich in

beiden Gruppen die zentralen und parazentralen Defekte in der Reduktion der Gesichtsfeldflächen, gemessen mit den Marken I/4 und I/2, wider.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Goldmann-Perimetrie in dieser Studie keine Relation zwischen der Gesichtsfeldeinschränkung und dem Alter oder dem Visus zum Zeitpunkt der Untersuchung.

An dieser Stelle sollen zwei Probleme diskutiert werden, die die Perimetrie-Untersuchung beeinflussen beziehungsweise erschweren können. Erstens muss berücksichtigt werden, dass die Perimetrie kooperationsabhängig ist. Zweite Ursache für Komplikationen bei der Befundaufnahme kann eine unruhige Fixation sein. Zusätzlich kann es infolge einer Veränderung der Fixationsstelle zur Verlagerung der Skotome kommen. Dementsprechend können die Befunde im längeren Beobachtungsverlauf schwankend erscheinen (Kellner et al. 2009).

Die Fixation des Auges ist abhängig von der fovealen Funktion und somit ein ausschlaggebender Faktor der Sehleistung. Sie beeinflusst die Ergebnisse der Goldmann-Perimetrie und der Mikroperimetrie (Chiang et al. 2018; Trauzettel-Klosinski et al. 2003).

Mikroperimetrie

Makulopathien sind mit Veränderungen in der zentralen Netzhaut verbunden. Durch die morphologische Umstrukturierung entstehen zentral funktionelle Störungen. Aus diesem Grund verwenden die betroffenen Patienten zur Fixation parafoveale Bereiche der Netzhaut. In allen drei Gruppen der vorliegenden Arbeit zeigen die Ergebnisse überwiegend eine exzentrische Fixation. Es kommt zu einer Kompensation der funktionellen Störungen durch die Veränderungen der Fixationsstelle. Eine extrafoveale Fixation wurde bei fünf Patienten (2647_01, 2741_01, 3082_01, 3110_03 und 3134_01) der Gruppe I beobachtet, die in OCT-Bildern deutlich erkennbare Strukturveränderungen und einen schwachen Visus (Tabelle 4) aufweisen. Andererseits wurde eine zentrale Fixation in der Foveola des linken Auges bei 2730_02 (Gruppe II) bei einem Visus von 0,00 logMAR und bei der asymptomatischen Patientin 3110_01 (Gruppe III) mit dem beidseitigen Visus von 0,00 logMAR beobachtet (Chiang et al. 2018; Trauzettel-Klosinski et al. 2003; Zobor et al. 2018; Kellner and Renner et al. 2004).

Ein neuer exzentrischer Bereich der Fixation (PRL: preferred retinal locus) bleibt nach der Adaptation meistens stabil. Derartige Veränderungen des Fixationsortes

ermöglichen es, die visuelle Wahrnehmung der Patienten mit Skotomen zu verbessern (Sunness and Applegate 2005). Im Hinblick auf die Stabilität wurde die Fixation bei allen Patienten außer 3082_02 (Gruppe I), 2730_02 (Gruppe II) links und 3186_01 (Gruppe III) unruhig. Bei der Patientin 3082_02 lag im Zeitraum von 16 bis 24 Jahren der durchschnittliche Visus bei 0,26 logMAR (RA) und 0,30 logMAR (LA). Die Werte zeigten einen beidseitig stabilen Visus. Weiterhin wurden bei ihr mit Hilfe der Goldmann-Perimetrie bereits mit 16 Jahren parazentral relative Skotome festgestellt, die im weiteren Verlauf größer wurden. An diesem Beispiel des neuen exzentrischen und gleichzeitig stabilen Bereichs der Fixation kann eine stabile visuelle Wahrnehmung trotz sich vergrößernder Skotome gezeigt werden. Bei der Patientin 2730_02 mit homozygoter Sequenzveränderung c.329C>T (p.P110L) und bei 3186_01 wurde jeweils an linken Augen eine stabile zentrale Fixation bei normaler Sehschärfe festgestellt.

Außer der Analyse des Fixationsverhaltens bietet die Mikroperimetrie auch eine Empfindlichkeitsbewertung der Netzhaut. Im Rahmen der Funktionsuntersuchung ermöglicht sie eine quantitative Bestimmung des Empfindlichkeitsverlustes der Makula (Wagner et al. 2006; Chiang et al. 2018). Bei allen Patienten konnten Empfindlichkeitsminderungen unterschiedlichen Ausmaßes registriert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei gesunden Patienten (3110_01) der Empfindlichkeitsverlust mit zunehmendem Alter zusammenhängen kann (Shah and Chalam 2009). In allen drei Gruppen war bei kleinen Stimuli die Reduktion deutlicher als bei größeren Stimuli. Weiterhin wurden unabhängig von der Stimulus-Größe zentral und parazentral deutlichere Reduktionen festgestellt als peripher. 9 von 10 Patienten aus der Gruppe I und jeweils ein Patient aus der Gruppe II und III wiesen Empfindlichkeitsminderungen bis zum vollständigen Empfindlichkeitsverlust (zentral oder parazentral) auf. Laut Literatur ist die Korrelation zwischen Visus und der Empfindlichkeit der Netzhaut mittelstark (Zobor et al. 2018). Ein Grund dafür könnte eine Empfindlichkeitserhöhung des dystrophischen Auges durch einen Fixationsort außerhalb der atrophischen Zone sein (Chiang et al. 2018).

4.5.4 Elektrophysiologie

Die Elektroretinographie (ERG) ist eine wichtige Methode für die Diagnosestellung in der Augenheilkunde. Mithilfe der ERG (Ganzfeld-ERG und mf-ERG) kann dargelegt werden, ob bei Netzhautstörungen lediglich die Makula (Makuladystrophie) oder ein größerer Teil der Netzhaut (generalisierte Netzhautdystrophie) betroffen ist (Kellner et al. 2009).

Ganzfeld-ERG

Das Ganzfeld-ERG spiegelt die Summenantwort der ganzen Netzhaut wider. So werden unter photopischen Bedingungen alle Zapfen der Netzhaut erfasst. Bezugnehmend auf die Größe der Makula und ihren Anteil an der gesamten Netzhaut wird beim Ganzfeld-ERG nur ein kleiner Teil der Summenantworten von der Makula abgeleitet. Hiernach zeigen sich lokale Funktionsstörungen wie eine Makuladystrophie nicht. Demzufolge ist das Ganzfeld-ERG bei Makuladystrophien meist unauffällig (Kellner et al. 2009; Seeliger et al. 2001; Kellner and Renner et al. 2004).

Nach der Datenanalyse stellten sich bei insgesamt 8 von 19 Patienten aller Gruppen (42,11%) normale Befunde dar. Vergleichbar mit der Literatur wurden bei 5 von 13 (38,46%) Patienten mit der häufigsten *RP1L1*-Variante im ganzen Beobachtungszeitraum unauffällige Befunde festgestellt (Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Tsunoda et al. 2012; Fu et al. 2019). Aus Gruppe II waren die Befunde der Familie 2529 unauffällig. Ebenfalls unauffällige Befunde zeigte auch die asymptotische Patientin 3110_01 aus Gruppe III (Zobor et al. 2018; Miyake and Tsunoda 2015).

Außer normalen Befunden wurden Befunde mit Auffälligkeiten der zapfenabhängigen Antworten festgestellt, allerdings waren diese übereinstimmend mit der Literatur im milden Ausmaß. Betroffen waren 9 Patienten (47,37%) des gesamten Kollektivs (Zobor et al. 2018; Miyake and Tsunoda 2015). Die Reduktion der zapfenabhängigen Antworten deutet auf eine generalisierte Netzhautdystrophie mit zentralem Beginn hin (Kellner et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Analyse der Fundus-, OCT- oder Perimetrie-Daten festgestellt, dass die Umstrukturierung der Netzhaut zentral beginnt und sich in fortgeschrittenen Stadien peripher verbreitet. Die Auffälligkeiten im Rahmen der photopischen und skotopischen Untersuchungen liefern somit einen Hinweis auf großflächige Netzhautveränderungen. Die stäbchenabhängigen Antworten wiesen Auffälligkeiten bei insgesamt 5 Patienten (26,32%) auf. Davon waren 3 (23,08%) aus Gruppe I. Bei dem Patienten 2730_01 (mit der Variante p.P110L) aus Gruppe II wurden bereits im Alter von 8 Monaten pathologische stäbchen- und zapfenabhängige Antworten beobachtet. Im Alter von einem Jahr wies er lediglich Abnormitäten im Rahmen der photopischen Untersuchung auf. Laut Literatur wurde bei dieser *RP1L1*-Variante ein normaler Befund festgestellt (Davidson et al. 2013). Bei Patient 2258_01 zeigten Untersuchungen im Alter von 7, 9 und 14 Jahren unauffällige Befunde. Lediglich eine Untersuchung mit 11 Jahren bildete mit pathologischen Antworten unter photopischen und skotopischen Bedingungen eine Ausnahme.

Zu den Faktoren, die ERG-Ergebnisse beeinflussen können, gehören technische Aspekte wie der Elektrodensitz oder die Intensität und Dauer der Adaptation. Außerdem ist es vorstellbar, dass Diagnosen wie Myopie (2686_01 und 2730_01), Hyperopie (3132_01 und 2258_01), Albinismus (2730_01) oder Nystagmus (2730_01) die Ursache für die auffälligen Reizantworten unter skotopischen Bedingungen sind (Bach and Kellner 2000).

Weiterhin wurde festgestellt, dass das Alter zum Zeitpunkt der ersten erkennbaren Veränderungen variabel ist (Kapitel 3.7.1). Diese Erkenntnisse liefern einen weiteren Hinweis auf die Variabilität der morphologischen Veränderungen, der funktionellen Störungen und der Geschwindigkeit der Progression. Resümierend wurde die phänotypische Variabilität bei Patienten mit *RP1L1*-Varianten bestätigt.

Multifokales-ERG

Im Gegensatz zum Ganzfeld-ERG bietet das multifokale ERG (mf-ERG) die Möglichkeit zur lokalen Analyse der Netzhautfunktion. Aus diesem Grund empfiehlt es sich, parallel zu einem unauffälligen Ganzfeld-ERG-Befund eine mf-ERG Untersuchung zur Abklärung von Makuladystrophien durchzuführen. Außerdem kann mithilfe des mf-ERG eine Makuladysfunktion von einer Amblyopie oder Neuropathie des Sehnervens unterschieden werden (Kellner et al. 2009; Wildberger et al. 2003).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei insgesamt 15 von 18 Patienten aller Gruppen (83,33%), welche mittels mf-ERG untersucht wurden, eine Reduktion der korrelierten Potenziale für die zentralen Hexagone festgestellt. In Gruppe I wiesen 12 von 13 (92,31%) Patienten mit der häufigsten *RP1L1*-Variante auffällige Befunde auf, die den vorherigen Studien entsprechen (Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2016; Piermarocchi et al. 2016; Fu et al. 2019; Tsunoda et al. 2012). Bei 3082_01 zeigte sich mit 54 Jahren eine zentrale Dysfunktion, ein Jahr später bestand eine globale Beeinträchtigung der abgeleiteten Antworten. Dies entspricht einer funktionellen Netzhautstörung über die Makula-Grenzen. In Gruppe II und III wurden normale Befunde bei der Patientin 2529_01 und bei der asymptomatischen Patientin 3110_01 beobachtet. Weiterhin zeigten sich eine mit der Literatur übereinstimmende zentrale Reduktion der Antworten bei 2529_02, 2258_01 und 3186_01 (Zobor et al. 2018; Kabuto et al. 2012).

Die lokal reduzierten Signale in der Makula bei deutlichen Antworten außerhalb der zentralen Region decken sich mit dem Auftreten von Zentralskotomen. Demzufolge spielt das mf-ERG bei der Diagnostik von Makuladystrophien eine wichtige Rolle

(Seeliger et al. 2001; Wildberger et al. 2003; Kellner et al. 2009). Neben der OCT-Untersuchung ist es empfindlich genug, die OMD in frühen Stadien zu erkennen. Dies ist nicht nur in Fällen mit einem reduzierten Visus und unauffälligem Fundus wertvoll. Auch in Augen ohne visuelle Symptomatik kann mithilfe von mf-ERG die OMD entdeckt werden. Allerdings ist das mf-ERG in bestimmten Fällen nicht notwendig. Zum Beispiel wenn die OMD-Diagnostik durch die genetische Analyse und typische OCT-Veränderungen unterstützt oder bestätigt wird (Tsunoda et al. 2012; Miyake et al. 1996a; Wildberger et al. 2003; Piermarocchi et al. 2016).

Im Rahmen einer Studie wurden im OMD-Kollektiv Abnormitäten des mf-ERG lokalisiert und anhand dessen drei Subtypen der Dysfunktion definiert (zentrale, parazentrale und weitverbreitete). Der parazentrale Subtyp zeigte den mildesten Phänotyp. Hier wird das Phänomen der fovealen Aussparung (Kapitel 4.4.2) bestätigt. Bei diesem Phänomen geht es um die strukturelle Erhaltung der Fovea bei gleichzeitigen Auffälligkeiten im parafovealen Bereich (Yang et al. 2020; Nakamura et al. 2019; Kato et al. 2017).

4.6 Anmerkungen zur Gruppeneinteilung und zur phänotypischen Variabilität

An dieser Stelle sollen die Gruppeneinteilung des Patientenkollektives und die phänotypischen Unterschiede der Gruppen diskutiert werden. Als Kriterium für den Einschluss der Patienten in die vorliegende Studie wurde eine Veränderung des *RP1L1*-Gens unabhängig vom klinischen Befund bestimmt. In Anlehnung an die unterschiedlichen *RP1L1*-Varianten entstanden drei Gruppen, die miteinander in allen untersuchten Aspekten verglichen wurden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse zwischen den Gruppen I, II und III vergleichbar waren. Im Rahmen aller Untersuchungen wurde eine unterschiedliche Variabilität der Ergebnisse innerhalb der Gruppen beobachtet. Interessanterweise wurde eine klinische Heterogenität sogar zwischen Familienmitgliedern mit der gleichen *RP1L1*-Variante (Familien: 3165, 2258, 3082, 3132, 3134, 2529, 2730) beobachtet. Schlussfolgernd symbolisiert die Gruppeneinteilung anhand der Genotypen keine feste Differenzierung der Phänotypen.

Laut Literatur kann die schnelle Progression der Erkrankung bei Patienten mit der häufigsten *RP1L1*-Variante mit einem früheren Erkrankungsbeginn und mit einer stärkeren Umstrukturierung der Netzhaut assoziiert werden (Ahn et al. 2013). In dieser Arbeit wurde im vergleichbaren Kollektiv (Gruppe I) eine variable Progression der

Erkrankung beobachtet. Es kann somit nicht bestätigt werden, dass die Patienten mit der Veränderung der Aminosäureposition 45 deutlichere morphologische und funktionelle Veränderungen aufweisen.

In einer weiteren Studie wurde der typische OMD-Phänotyp mit dem milderen verglichen. Die Verteilung in zwei Gruppen erfolgte anhand der OCT-Veränderungen. Verglichen wurden der Erkrankungsbeginn, die Erkrankungsdauer, das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Visus. Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe mit klassischen OCT-Merkmalen (verschwommene ISe und nicht vorhandene IZ) und der Gruppe mit milden Veränderungen (relativ scharfe ISe und lokal verschwundene IZ) (Fujinami et al. 2019). Diese phänotypische Variabilität und die deutlichen Unterschiede in Erkrankungsbeginn, Alter und Visus können in der vorliegenden Dissertation bestätigt werden. Insgesamt liefert die Variabilität der Phänotypen innerhalb der Gruppen einen Hinweis auf eine variable Expressivität der genetischen Veränderung.

Durch die größere Anzahl der Patienten in Gruppe I wird die Variabilität der Untersuchungsergebnisse deutlicher. Allerdings sind die Phänotypen vergleichbar mit Gruppe II und III. Zusammenfassend ist es denkbar, dass nicht nur die bereits beschriebenen *RP1L1*-Varianten (p.R45W, p.P110L) mit der OMD assoziiert sind (Akahori et al. 2010; Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2019). Anhand des Phänotyps kann die Variante p.P110S, nachgewiesen in der Familie 2529 (2529_01 und 2529_02), ebenfalls mit der OMD assoziiert werden. Bei der Familie 2258 kann die Pathogenität der nachgewiesenen Variante p.T350K nicht bestätigt oder ausgeschlossen werden. Die sehgesunde Mutter (2258_02) des Patienten 2258_01 deutet auf keine Pathogenität dieser Variante hin. Falls diese Variante mit der OMD assoziiert ist, ist hier als Grund für die asymptotische Mutter eine unvollständige Penetranz oder variable klinische Expressivität denkbar. Die asymptotische Patientin 3110_01 ist eine heterozygote Trägerin der In-Frame-Deletion c.6427_6453del p.(2143_2151del) im Exon 4 des *RP1L1*-Gens. Bei ihrem symptomatischen Vater (3110_03) wurden zusätzlich zu der erwähnten Deletion die pathogene Variante p.R45W und die Variante p.T150I nachgewiesen. Demzufolge ist es möglich, dass die Deletion eine apathogene Variante ohne klinische Relevanz ist.

4.7 Therapie

Genauere Kenntnisse über die molekularen Ursachen der Erkrankungen und die zugeordneten Phänotypen sind die Voraussetzung für die Entwicklung und Bewertung einer ursächlichen Therapie (Preising et al. 2014a).

In frühen Stadien der durch genetische Veränderungen verursachten Netzhautdegenerationen sind die Photorezeptoren noch vorhanden, aber funktionsgestört. Bei bekannten ursächlichen Varianten könnte mittels einer spezifischen Gentherapie die Funktion der Photorezeptoren wieder erreicht werden. In fortgeschrittenen Stadien könnte die Zelltherapie eine Wiederansiedlung der Zellen und damit verbundene Funktion der Netzhaut ermöglichen. Chip-Implantate bieten eine Möglichkeit der Weiterleitung der Restinformationen an den visuellen Kortex bei funktionsunfähigen oder nicht vorhandenen Photorezeptoren (Preising et al. 2014b).

Aufgrund einer gehäuft vorkommenden Verzögerung der Diagnostik bei hereditären Netzhautdystrophien sind die damit zusammenhängenden Beratungs- oder Therapiemöglichkeiten allgemein sehr begrenzt (Kellner et al. 2009).

Trotz den schnellen Entwicklungen in der OMD-Diagnostik ist zurzeit keine kausale und symptomatische Therapie für die Patienten verfügbar (Saffra et al. 2017).

4.8 Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Arbeit war, das phänotypische Spektrum bei Patienten mit Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen zu charakterisieren. Aus diesem Grund wurden die Patienten anhand der *RP1L1*-Variante in drei Gruppen eingeteilt. Mithilfe der Untersuchungsdaten wurden die morphologischen und funktionellen Veränderungen analysiert.

Im Rahmen dieser Studie wurden sowohl symptomatische Fälle unterschiedlichen Ausmaßes als auch asymptomatische Fälle dokumentiert. Insgesamt zeigte sich innerhalb der Gruppen eine klinische Heterogenität. Da die Ergebnisse aller drei Gruppen vergleichbar waren, korreliert der Phänotyp nicht mit speziellen Sequenzveränderungen des *RP1L1*-Gens.

Es wurde keine direkte Genotyp-Phänotyp-Korrelation erkannt. Bei Patienten mit der gleichen nachgewiesenen *RP1L1*-Sequenzveränderung wurden unterschiedliche Zeitverläufe der Krankheitsausprägung festgestellt. Dies war auch innerhalb von Familien zu beobachten.

Die klinische Variabilität der Erkrankung bei den Patienten könnte mit einer unvollständigen Penetranz oder einer variablen Expressivität des *RP1L1*-Gens zusammenhängen.

In Anlehnung an die vergleichbaren morphologischen und funktionellen Veränderungen der Patienten ist es vorstellbar, dass neben den im Zusammenhang mit der OMD bereits beschriebenen Sequenzveränderungen noch weitere bis dato nicht identifizierte Sequenzveränderungen im *RP1L1*-Gen zu einer OMD führen. So sind wahrscheinlich zusätzlich zu den Varianten p.R45W und p.P110L auch die Sequenzveränderungen p.P110S, p.S144del, p.A2016S und p.T350K mit der OMD assoziiert (Akahori et al. 2010; Davidson et al. 2013; Fujinami et al. 2019).

Schlussendlich ist das Wissen über die Ursachen und die Stadien der Veränderungen bei Patienten mit OMD nicht nur für die frühe Diagnostik, sondern auch für die Entwicklung der Therapie entscheidend.

5 Zusammenfassung

Durch das *RP1L1*-Gen wird ein netzhautspezifisches Protein kodiert. Sequenzveränderungen in diesem Gen verursachen Veränderungen in den lichtempfindlichen Photorezeptoren und daraus resultierende Retinopathien. Mit dem *RP1L1*-Gen ist die seltene okkulte Makuladystrophie (OMD) assoziiert. Trotz funktioneller Beeinträchtigungen wurde der Name dieser autosomal dominanten Netzhauterkrankung vom unauffällig erscheinenden Augenhintergrund abgeleitet.

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 22 Patienten mit einer nachgewiesenen Sequenzänderung im *RP1L1*-Gen retrospektiv analysiert. Das Ziel der Arbeit war die Charakterisierung des phänotypischen Spektrums. Mit der Absicht, die unterschiedlichen Phänotypen zu vergleichen, erfolgte zunächst eine Einteilung anhand der *RP1L1*-Veränderung in drei Gruppen anhand der Genotypen (Gruppe I: Veränderung der 45. Aminosäureposition, Gruppe II: Veränderung der 110. Aminosäureposition, Gruppe III: Veränderung unterschiedlicher Aminosäurepositionen im *RP1L1*-Protein). Darauffolgend wurden die Untersuchungsergebnisse der Visusprüfung, der Farbsinnprüfung, der Perimetrie (Goldmann-Perimetrie und Mikroperimetrie), der elektrophysiologischen Untersuchungen (Ganzfeld-ERG und mf-ERG), der optischen Kohärenztomographie, der Fundusautofluoreszenz (FAF) und der Fundusphotographie analysiert.

Im Kontrast zur Definition der okkulten Makuladystrophie mit klinisch blandem Augenhintergrund zeigten die Ergebnisse der Fundus- und FAF-Untersuchung pathologische Veränderungen. Weitere morphologische Auffälligkeiten konnten im Rahmen der OCT-Volumenscan-Analyse beschrieben werden. Ein Frühstadium der OMD mit vier betroffenen Schichten (Schichten: ELM, PIS, ISe und POS) und eine Progredienz der Veränderungen in späteren Stadien (Schichten: RNFL, GCL+IPL, INL, ONL und RPE) wurde nachgewiesen. Außerdem war die Reduktion der Netzhautdicke – ein typisches Zeichen der OMD – erkennbar. So stehen die morphologischen Veränderungen im Einklang mit Funktionsstörungen wie einer Visusreduktion, Verwechslungen im Farbsinntest, relativen und absoluten Zentralskotomen, einer unruhigen und exzentrischen Fixation, einer Empfindlichkeitsminderung bis zum Empfindlichkeitsverlust oder einer Reduktion der korrelierten Potenziale für die zentralen Hexagone im mf-ERG.

Insgesamt zeigte sich innerhalb der Gruppen eine klinische Heterogenität. Allerdings konnten keine gruppenbezogenen Unterschiede erkannt werden und die Befunde waren in allen drei Gruppen unabhängig von der Sequenzveränderung vergleichbar. Schlussfolgernd stellt sich ein einheitlicher Phänotyp dar. Dieser ist nicht spezifisch für eine spezielle genetische Variante des *RP1L1*-Gens und drückt sich als variable Expressivität und unvollständige Penetranz der Variationen aus. Zusätzlich zu den häufig beschriebenen *RP1L1*-Varianten (p.R45W, p.P110L) sind wahrscheinlich weitere Varianten wie p.P110S, p.S144del, p.A2016S und p.T350K mit der OMD assoziiert.

Resümierend eröffnen die Kenntnisse über die phänotypische Heterogenität bei Patienten mit nachgewiesenen *RP1L1*-Varianten einen neuen Blickwinkel auf Patienten mit reduziertem Visus und unauffälligen morphologischen Veränderungen der Netzhaut. Im Rahmen der Genotyp-Phänotyp-Korrelation sind diese Informationen für die Diagnostik, Abschätzung der Krankheitsprogression und für die Entwicklung der Therapie hilfreich.

6 Summary

The *RP1L1* gene encodes the Retinitis pigmentosa 1-like 1- photoreceptor specific protein, that is exclusively expressed in the retina. Pathogenic variants in this gene cause changes in the microstructure and function of photoreceptor cells and result in retinopathies. Variants in the *RP1L1* gene have been associated with occult macular dystrophy (OMD). This rare autosomal dominant form of inherited macular dystrophy was named „occult“ because of the normal fundus appearance despite functional impairments.

In the present study data from 22 patients with genetically confirmed sequence changes in the *RP1L1* gene were analysed retrospectively to describe the phenotypic spectrum of patients with variants in the *RP1L1* gene. To compare the different phenotypes, the patients were categorized into three groups based on the genotypes (group I: changes in amino acid position 45, group II: changes in amino acid position 110, group III: changes in other amino acid positions in the RP1L1 protein). The results were analysed and compared within and between the groups. Clinical examinations included best-corrected visual acuity, colour vision test, perimetry (Goldmann and fundus-controlled perimetry), full-field ERG (ff-ERG), multifocal ERG (mf-ERG), spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), fundus autofluorescence (FAF) recording and fundus photographs.

In contrast to the definition of occult macular dystrophy, with clinically unremarkable fundus, the results of fundoscopy and FAF imaging showed pathological changes. Morphological abnormalities identified in the SD-OCT, demonstrated four affected layers (layers: ELM, PIS, ISe and POS) at an early stage of OMD and a progression of changes in later stages (layers: RNFL, GCL+IPL, INL, ONL and RPE). Furthermore, reduced retinal thickness was observed as a typical sign of OMD. The morphological changes in the retina were consistent with functional data such as reduced visual acuity, decreasing colour discrimination, scotomas of varying positions and sizes, eccentric fixation, reduced sensitivity in the central retina and reduced central responses in mf-ERG.

Within the groups we could not identify any group-related differences despite clinical heterogeneity. In conclusion, there is a uniform phenotype, which is not specific for individual *RP1L1*-variants and manifests as variable expressivity and incomplete

penetrance of symptoms. In addition to the frequently described *RP1L1*-variants (p.R45W, p.P110L), there are other variants such as p.P110S, p.S144del, p.A2016S and p.T350K likely associated with OMD.

In summary, the knowledge of the phenotypic heterogeneity in patients with genetically confirmed *RP1L1*-variants opens a new perspective on patients with reduced visual acuity and unremarkable morphological changes of the retina. In the context of genotype-phenotype correlations, this is helpful for diagnosis, assessment of disease progression as well as the development of therapy.

7 Abkürzungsverzeichnis

A-Scan	vertikaler Amplituden-Scan
B-Scan	Horizontal Scan aus parallel dargestellten vertikalen A-Scans
CCD	Charge-coupled device
cd	Candela
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
C-Scan	Zusammensetzung von mehreren B-Scans
DIOCTA	Device independent OCT Analysis
ELM	Membrana limitans externa (äußere Grenzmembran)
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluoreszenzangiographie
FAF	Fundusautofluoreszenz
FD-OCT	Fourier-Domain-OCT
Ganzfeld-ERG	Ganzfeld-Elektroretinogramm
GCL	Ganglion cell layer (Ganglienzellschicht)
GTP	Guanosintriphosphat
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
ILM	Inner limiting membrane (Innere Grenzmembran)
INL	Inner nuclear layer (Innere Körnerschicht)
IPL	Inner plexiform layer (Innere plexiforme Schicht)
ISCEV	the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
ISe	Ellipsoidzone (Innensegment-Ellipsoidschicht)
J	Jahr
LA	linkes Auge
LCD	liquid crystal display
logMAR	negativer dekadischer Logarithmus des minimalen Auflösungs- winkels
mf-ERG	multifokales-Elektroretinogramm
MP1	Mikroperimetrie
OCT	Optische Kohärenztomographie
OMD, OCMD	Okkulte Makuladystrophie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
ONL	Outer nuclear layer (äußere Körnerschicht)

OPL	Outer plexiform layer (äußere plexiforme Schicht)
PIS, IS	Photorezeptor-Innensegment
POS, OS	Photorezeptor-Außensegment
RA	rechtes Auge
RNFL	Retinal Nerve fiber layer (Nervenfaserschicht)
RP	Retinitis pigmentosa
RP1	Retinitis Pigmentosa 1
RP1L1	Retinitis pigmentosa-1-like-1
RPE	Retinal pigment epithelium (Retinales Pigmentepithel)
SD-OCT	Spectral Domain Optische Kohärenztomographie
SLD	Superluminiszenz Diode
TD-OCT	Time Domain Optische Kohärenztomographie

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das menschliche Auge im Querschnitt	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Photorezeptoren	4
Abbildung 3: Topografie der Photorezeptoren	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Netzhautschichten	7
Abbildung 5: Klassifikation des okkulten Makula-Dysfunktionssyndroms nach Fujinami	10
Abbildung 6: Vereinfachte Skizze des Messprinzips der OCT-Systeme der vierten Generation.....	16
Abbildung 7: Prinzip der Zusammensetzung der OCT-Bilder.....	17
Abbildung 8: OCT B-Scan mit der Beschriftung der einzelnen Netzhautschichten.....	21
Abbildung 9: B-Scan Schichtung in DIOCTA	22
Abbildung 10: ETDRS-Auswertegitter.....	23
Abbildung 11: Fundusautofluoreszenzaufnahme (30° Ausschnitt) eines 55-jährigen Normprobanden.....	26
Abbildung 12: Schichtstärke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL).....	36
Abbildung 13: Schichtstärke der Ganglienzellschicht zusammen mit der inneren plexiformen Schicht (GCL+IPL)	37
Abbildung 14: Schichtstärke der inneren Körnerschicht (INL).....	38
Abbildung 15: Schichtstärke der äußeren plexiformen Schicht (OPL).....	39
Abbildung 16: Schichtstärke der äußere Körnerschicht (ONL).....	39
Abbildung 17: Schichtstärke der Membrana limitans externa (ELM).....	40
Abbildung 18: Schichtstärke der Photorezeptorinnensegmentschicht (PIS).....	41
Abbildung 19: Schichtstärke der Innensegment Ellipsoid Schicht (ISe)	41
Abbildung 20: Schichtstärke der Photorezeptoraußensegmente (POS).....	42
Abbildung 21: Schichtstärke des Retinalen Pigmentepithels (RPE).....	43
Abbildung 22: Die Dicke der gesamten Netzhaut.....	44
Abbildung 23: Der Visus in Abhängigkeit vom subjektiven Erkrankungsbeginn	46
Abbildung 24: Der Visus in Abhängigkeit vom Alter	47
Abbildung 25: Der Visus in Abhängigkeit von der Schichtstärke der inneren und äußeren Photorezeptorenssegmente	47

Abbildung 26: Fundusphotographie A) der Patientin 2647_01 und B) des Patienten 2686_01 aus Gruppe I	50
Abbildung 27: Fundusautofluoreszenz-Aufnahmen A) der Patientin 3082_03 und B) der Patientin 3132_01 aus Gruppe I	51
Abbildung 28: Gesichtsfeldfläche in Abhängigkeit vom Alter in Gruppe I und II	56
Abbildung 29: Gesichtsfeldfläche in Abhängigkeit vom Visus in Gruppe I und II	57

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der technischen Eigenschaften des in der Arbeit verwendeten SD-OCT Gerätes	18
Tabelle 2: International anerkannte Nomenklatur und definierte Reflektivität der einzelnen OCT-Schichten laut dem IN-OCT Konsensus aus dem Jahr 2014 (Starengi et al. 2014).	20
Tabelle 3: Sequenzveränderungen im <i>RP1L1</i> -Gen der Patienten	34
Tabelle 4: Zusammenfassung der ophthalmologischen Daten.....	109

9 Literaturverzeichnis

- Ahn SJ, Im Cho S, Ahn J, Park SS, Park KH, Woo SJ. Clinical and genetic characteristics of Korean occult macular dystrophy patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4856–63.
- Akahori M, Tsunoda K, Miyake Y, Fukuda Y, Ishiura H, Tsuji S, et al. Dominant mutations in RP1L1 are responsible for occult macular dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2010;87(3):424–9.
- Aumüller G. Anatomie: 208 Tabellen; [mit CD-ROM zum Präp-Kurs]. Stuttgart: Thieme; 2007.
- Bach M, Kellner U. Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologe*. 2000;97(12):898–920.
- Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie: 47 Tabellen; [mit Muskeltrainer]. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
- Boulton M, Wassell J. Ageing of the human retinal pigment epithelium. In: Coscas G, Piccolino FC, eds. *Retinal Pigment Epithelium and Macular Diseases*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1998. p.19–28.
- Bowne SJ, Daiger SP, Malone KA, Heckenlively JR, Kennan A, Humphries P, et al. Characterization of RP1L1, a highly polymorphic paralog of the retinitis pigmentosa 1 (RP1) gene. *Mol Vis*. 2003;9:129–37.
- Brenner B. Physiologie. 8th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2018.
- Bujakowska KM, Liu Q, Pierce EA. Photoreceptor Cilia and Retinal Ciliopathies 2017. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(10):a028274.
- Chen CJ, Scholl HPN, Birch DG, Iwata T, Miller NR, Goldberg MF. Characterizing the phenotype and genotype of a family with occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1554–9.
- Chiang W-Y, Lee J-J, Chen Y-H, Chen C-H, Chen Y-J, Wu P-C, et al. Fixation behavior in macular dystrophy assessed by microperimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1403–10.
- Choma MA, Sarunic MV, Yang C, Izatt JA. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt. Express, OE*. 2003;11(18):2183–9.
- Collins JF, Augustin AJ. *Augenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg; 2013.
- Conte I, Lestingi M, den Hollander A, Alfano G, Ziviello C, Pugliese M, et al. Identification and characterisation of the retinitis pigmentosa 1-like1 gene (RP1L1): a novel candidate for retinal degenerations. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(2):155–62.

- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol.* 1990;292(4):497–523.
- Davidson AE, Sergouniotis PI, Mackay DS, Wright GA, Waseem NH, Michaelides M, et al. RP1L1 variants are associated with a spectrum of inherited retinal diseases including retinitis pigmentosa and occult macular dystrophy. *Hum Mutat.* 2013;34(3):506–14.
- Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995;36(3):718–29.
- Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *JBO.* 2004;9(1):47–75.
- Drexler W, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):786–806.
- Ehnes A. Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatischen Analyse von individuellen Netzhautschichten in optischen Kohärenztomographie-B-Scans [Gießen, Justus-Liebig-Universität, Diss., 2014]. Gießen: Universitätsbibliothek; 2014.
- Ehnes A, Wenner Y, Friedburg C, Preising MN, Bowl W, Sekundo W, et al. Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation. *Transl Vis Sci Technol.* 2014;3(1):1.
- Eldred GE, Katz ML. Fluorophores of the human retinal pigment epithelium: Separation and spectral characterization. *Experimental Eye Research.* 1988;47(1):71–86.
- Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. *J. Opt. Soc. Am.* 1943;33(10):568.
- Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In Vivo Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(1):113–4.
- Fu Y, Chen K-J, Lai C-C, Wu W-C, Wang N-K. Clinical features in a case of occult macular dystrophy with RP1L1 mutation. *Retin Cases Brief Rep.* 2019;13(2):158–61.
- Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol.* 2003;21(11):1361–7.
- Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(9):OCT1-OCT13.
- Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia.* 2000;2(1-2):9–25.

- Fujinami K, Tsunoda K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Miyake Y. Fundus autofluorescence in autosomal dominant occult macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):597–602.
- Fujinami K, Kameya S, Kikuchi S, Ueno S, Kondo M, Hayashi T, et al. Novel RP1L1 Variants and Genotype-Photoreceptor Microstructural Phenotype Associations in Cohort of Japanese Patients With Occult Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(11):4837–46.
- Fujinami K, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kameya S, Hanazono G, et al. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): East Asia Occult Macular Dystrophy Studies Report Number 1. *Ophthalmology*. 2019;126(10):1432–44.
- Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Yang L, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, et al. Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Utilizing Deep Learning Techniques. *J Ophthalmol*. 2019;2019:1691064.
- Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS. Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2425–36.
- Gräf M. Strategien der Visusbestimmung. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;221(7):557–65.
- Gramatikov BI. Modern technologies for retinal scanning and imaging: an introduction for the biomedical engineer. *Biomed Eng Online*; 2014;13(1):52.
- Grehn F. *Augenheilkunde*. 32nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Springer; 2019.
- Heimann H, editor. *Atlas des Augenhintergrundes: [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]*. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010.
- Helb H-M, Charbel Issa P, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Scholl HPN, Meyer CH, et al. Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88(8):842–9.
- Hiraoka M, Ishikawa A, Matsuzawa F, Aikawa S-I, Sakurai A. A variant in the RP1L1 gene in a family with occult macular dystrophy in a predicted intrinsically disordered region. *Ophthalmic Genet*. 2020:1–7.
- Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Palmowski-Wolfe AM. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol*. 2008;116(1):1–11.
- Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1–13.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–81.

- Huchzermeyer C, Fars J, Stöhr H, Kremers J. (2021). Neue Techniken zur Quantifizierung des Farbsinns bei Störungen der Zapfenfunktion: Cambridge-Color-Test und photorezeptorspezifische zeitliche Kontrastempfindlichkeit bei Patient/Innen mit heterozygoten RP1L1- und RPGR-Mutationen. *Der Ophthalmologe*. 2021;118(2):144.
- Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. Thieme; 2009.
- Jonas JB, Schneider U, Naumann GO. Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(6):505–10.
- Jones BW, Kondo M, Terasaki H, Lin Y, McCall M, Marc RE. Retinal remodeling. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(4):289–306.
- Jones BW, Marc RE, Pfeiffer RL. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System: Retinal Degeneration, Remodeling and Plasticity*. Salt Lake City (UT); 1995.
- Kabuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, et al. A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. *Mol Vis*. 2012;18:1031–9.
- Kato Y, Hanazono G, Fujinami K, Hatase T, Kawamura Y, Iwata T, et al. Parafoveal Photoreceptor Abnormalities in Asymptomatic Patients With RP1L1 Mutations in Families With Occult Macular Dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017;58(14):6020–9.
- Kaufmann H, Steffen H, editors. *Strabismus: 1.4 Sehschärfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
- Kellner U, Tillack H, Renner AB. Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien Teil 1: Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Patientenbetreuung. *Ophthalmologe*. 2004;101(3):307-19.
- Kellner U, Renner AB, Tillack H. Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien Teil 2: Differenzialdiagnose. *Ophthalmologe*. 2004;101(4):397-412.
- Kellner U, editor. *Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Stuttgart: Thieme; 2008.
- Kellner U, Kellner S, Renner AB, Fiebig BS, Weinitz S, Weber BH. Evidenzbasierte Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien 2009. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226(12):999–1011.
- Kellner U, Renner AB, Herbst SM, Kellner S, Weinitz S, Weber BHF. Hereditäre Netzhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(2):171-93.
- Kennedy B, Malicki J. What drives cell morphogenesis: a look inside the vertebrate photoreceptor. *Dev Dyn*. 2009;238(9):2115–38.
- Kikuchi S, Kameya S, Gocho K, El Shamieh S, Akeo K, Sugawara Y, et al. Cone dystrophy in patient with homozygous RP1L1 mutation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:545243.
- Krastel H, Kolling G, Schiefer U, Bach M. Qualitätsanforderungen an die Untersuchung des Farbsinns. *Ophthalmologe*. 2009;106(12):1083–102.

- Lachenmayr B. Begutachtung in der Augenheilkunde. Springer Berlin Heidelberg; 2008.
- Lanthony P, Dubois-Poulsen A. Le Farnsworth--15 désaturé. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1973;73(9-10):861–6.
- Leung CK-s, Cheung CY-I, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, Lam DSC. Comparison of Macular Thickness Measurements between Time Domain and Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(11):4893–7.
- Liu YP, Bosch DGM, Siemiatkowska AM, Rendtorff ND, Boonstra FN, Möller C, et al. Putative digenic inheritance of heterozygous RP1L1 and C2orf71 null mutations in syndromic retinal dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(2):127–32.
- Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci.* 2017;94(2):246–59.
- Makalowski W, Zhang J, Boguski MS. Comparative analysis of 1196 orthologous mouse and human full-length mRNA and protein sequences. *Genome Res.* 1996;6(9):846–57.
- Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1994 update). *Doc Ophthalmol.* 1995;89(3):199–210.
- Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1999 update). International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol.* 1997; 97(2): 143-156.
- Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger MW, Miyake Y. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol.* 2003;106(2):105–15.
- Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S. Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol.* 2004;108(2):107–14.
- Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol.* 2009;118(1):69–77.
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1–12.
- Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(3):232–58.
- Midena E, Pilotto E. Mikroperimetrie. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, eds. *Altersabhängige Makuladegeneration*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. p.177–192.
- Miyake Y, Ichikawa K, Shiose Y, Kawase Y. Hereditary macular dystrophy without visible fundus abnormality. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(3):292–9.
- Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N, Kondo M, Tanikawa A, Takahashi H, et al. Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1996a;122(5):644–53.

- Miyake Y, Horiguchi M, Tomita N, Kondo M, Tanikawa A, Takahashi H, et al. Occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1996b;122(5):644–53.
- Miyake Y, Tsunoda K. Occult macular dystrophy. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(2):71–80.
- Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, et al. Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(14):4691–700.
- Nakanishi A, Ueno S, Kawano K, Ito Y, Kominami T, Yasuda S, et al. Pathologic Changes of Cone Photoreceptors in Eyes With Occult Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(12):7243–9.
- Noel NCL, MacDonald IM. RP1L1 and inherited photoreceptor disease: A review. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(6):725–39.
- Okuno T, Hayashi T, Sugasawa J, Oku H, Yamada H, Tsuneoka H, Ikeda T. Elderly case of pseudo-unilateral occult macular dystrophy with Arg45Trp mutation in RP1L1 gene. *Doc Ophthalmol.* 2013;127(2):141–6.
- Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Improved visualization of Henle fiber layer by changing the measurement beam angle on optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2011;31(3):497–501.
- Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang J-M, Chung H. Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(7):3673–9.
- Pearring JN, Salinas RY, Baker SA, Arshavsky VY. Protein sorting, targeting and trafficking in photoreceptor cells. *Prog Retin Eye Res.* 2013;36:24–51.
- Pierce EA, Quinn T, Meehan T, McGee TL, Berson EL, Dryja TP. Mutations in a gene encoding a new oxygen-regulated photoreceptor protein cause dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1999;22(3):248–54.
- Piermarocchi S, Segato T, Leon A, Colavito D, Miotto S. Occult macular dystrophy in an Italian family carrying a mutation in the RP1L1 gene. *Mol Med Rep.* 2016;13(3):2308–12.
- Preising MN, Lorenz B. Genetische Erkrankungen des retinalen Pigmentepithels. *Ophthalmologe.* 2009;106(4):311–9.
- Preising MN, Stieger K, Lorenz B. Genetik ophthalmologischer Erkrankungen. Teil 1: Genetische Grundlagen und Phänotypen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014a;231(2):177-89.
- Preising MN, Stieger K, Lorenz B. Genetik ophthalmologischer Erkrankungen. Teil 2: Diagnostik und Therapiekonzepte. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014b;231(2):e1-15.
- Qi Y-H, Gao F-J, Hu F-Y, Zhang S-H, Chen J-Y, Huang W-J, et al. Next-Generation Sequencing-Aided Rapid Molecular Diagnosis of Occult Macular Dystrophy in a Chinese Family. *Front Genet.* 2017;8:107.
- Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet.* 2002;11(10):1219–27.

- Ruan MZ, Hussnain SA, Thomas A, Mansukhani M, Tsang S, Yannuzzi L. Utility of en-face imaging in diagnosis of occult macular dystrophy with RP1L1 mutation: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2019;15:100465.
- Rückmann A von, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(5):407–12.
- Rüther K, Leo-Kottler B. Diagnostik und Management erblicher Optikusatrophien und Netzhautdegenerationen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008;225(9):R143-59.
- Saffra N, Seidman CJ, Rakhamimov A, Tsang SH. ERG and OCT findings of a patient with a clinical diagnosis of occult macular dystrophy in a patient of Ashkenazi Jewish descent associated with a novel mutation in the gene encoding RP1L1. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr-2016.
- Schuman JS. Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:426–58.
- Seeliger MW, Jurklies B, Kellner U, Palmowski A, Kretschmann U. Multifokale Elektroretinographie (mfERG). *Der Ophthalmologe.* 2001;98(11):1112-27.
- Shah VA, Chalam KV. Values for macular perimetry using the MP-1 microperimeter in normal subjects. *Ophthalmic Res.* 2009;41(1):9–13.
- Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. *Literature Review and Model. Retina (Philadelphia, Pa).* 2011;31(8):1609–19.
- Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, Bilonick RA, Gorczynska I, Chen R, et al. Characterization of Outer Retinal Morphology with High-Speed, Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(4):1571–9.
- Starengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572–8.
- Sullivan LS, Heckenlively JR, Bowne SJ, Zuo J, Hide WA, Gal A, et al. Mutations in a novel retina-specific gene cause autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1999;22(3):255–9.
- Sunness JS, Applegate CA. Long-Term Follow-up of Fixation Patterns in Eyes With Central Scotomas From Geographic Atrophy That Is Associated With Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(6):1085–93.
- Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res.* 1992;32(3):433–46.
- Takahashi H, Hayashi T, Tsuneoka H, Nakano T, Yamada H, Katagiri S, et al. Occult macular dystrophy with bilateral chronic subfoveal serous retinal detachment associated with a novel RP1L1 mutation (p.S1199P). *Doc Ophthalmol.* 2014;129(1):49–56.
- Trauzettel-Klosinski S, Biermann P, Hahn G, Weismann M. Assessment of parafoveal function in maculopathy: a comparison between the Macular Mapping Test and kinetic Manual Perimetry. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology.* 2003;241(12):988-995.

- Trepel M, Dalkowski K. Neuroanatomie: Struktur Und Funktion. Urban & Fischer Verlag GmbH & Company KG; 2017.
- Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, et al. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP111 gene. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2012;32(6):1135–47.
- Ulfig N. Prüfungswissen Physik. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2009.
- Wagner J, Simader C, Kiss C, Sacu S, Michels S, Aue A, Schmidt-Erfurth U. Rolle der makulären Funktionsanalyse für die Bestimmung der Funktionsfähigkeit der Makula bei charakteristischen Makulopathologien. *Spektrum Augenheilkd*. 2006;20(3):146–9.
- Wang D-D, Gao F-J, Li J-K, Chen F, Hu F-Y, Xu G-Z, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Chinese Patients with Occult Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(3):10.
- Weleber RG, Carr RE, Murphey WH, Sheffield VC, Stone EM. Phenotypic variation including retinitis pigmentosa, pattern dystrophy, and fundus flavimaculatus in a single family with a deletion of codon 153 or 154 of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1993;111(11):1531-42.
- Wildberger H, Niemeyer G, Junghardt A. Multifocal electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD). *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003;220(3):111–5.
- Wojtkowski M, Kowalczyk A, Leitgeb R, Fercher AF. Full range complex spectral optical coherence tomography technique in eye imaging. *Opt Lett*. 2002;27(16):1415–7.
- Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7(3):457–63.
- Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express*. 2004;12(11):2404–22.
- Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, Duker JS. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1734–46.
- Yamashita T, Liu J, Gao J, LeNoue S, Wang C, Kaminoh J, et al. Essential and synergistic roles of RP1 and RP1L1 in rod photoreceptor axoneme and retinitis pigmentosa. *J Neurosci*. 2009;29(31):9748–60.
- Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, et al. Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake disease); EAOMD Report No.2. *Am J Ophthalmol*. 2020;221:169-180.
- Ziccardi L, Giannini D, Lombardo G, Serrao S, Dell'Omo R, Nicoletti A, et al. Multimodal Approach to Monitoring and Investigating Cone Structure and Function in an Inherited Macular Dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(2):301-312.e6.

Zobor D, Zobor G, Hipp S, Baumann B, Weisschuh N, Biskup S, et al. Phenotype Variations Caused by Mutations in the RP1L1 Gene in a Large Mainly German Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(7):3041–52.

10 Anhang

Tabelle 4: Zusammenfassung der ophthalmologischen Daten.

Patient ID Geschl.	Alter (J)	Visus RA/LA (logMAR)	Panel D-15	Vorderer Augen- abschnitt	Fundus Papille Makula Gefäße	FAF	Goldmann	MP1	ff ERG	mf ERG
Gruppe I										
2647.01	40	0,00 / 0,52	kA	kA	kA	kA	Zs (L>R)	kA	S: kA; P: opB	z↓ (L>R)
w	40	0,10 / 0,52	kA	kA	kA	kA	Zs (L>R)	kA	S: opB; P: opB	z↓ (L>R)
	40	0,22 / 0,40	kA	opB	opB	kA	Zs (L>R)	kA	S: opB; P: A↓	kA
	43	0,60 / 0,40	s/Tr	opB	Pap 0,2 ex	opB	kA	RA Fix: ef/ri G1: Zs, Ins ↓-↓↓↓ LA Fix: ef/i G1: z↓↓↓, Ins ↓-↓↓↓	S: opB; P: A↓	z↓
	46	0,70 / 0,70	s/un	opB	opB	opB	kA	RA Fix: ef/ri G1: Zs, Ins ↓-↓↓↓ G3: Zs, Ins ↓-↓↓; LA Fix: ef/i G1: gl EV G3: z↓, Ins ↓-↓↓↓	S: opB; P: opB	z↓
2686.01	48	0,10 / 0,10	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
m	49	0,15 / 0,40	kA	opB	opB	kA	kA	kA	S: opB; P: ↓↓ ZA	kA
	50	0,52 / 1,30	kA	opB	opB	kA	opB	kA	S: opB; P: ↓↓ ZA	kA
	50	0,20 / 0,40	kA	opB	k FR	z min ↑	AG: III/4, LA: Zs für I/2	RA Fix: f/i G1: Zs+PZs, Ins ↓↓-↓↓↓ LA: kA	S: A SD (L>R), nd baQ; P: opB	z↓ (L>R)

10 Anhang

	52	0,70 / 1,00	s/un	opB	k FR	z ↑	AG: min kE III/4, LA: Zs für I/2	kA	S: kA; P: opB	z↓
	54	0,90 / 1,00	kA	kA	hP PV; Fov Mak Ab: -	↑	AG: III/4, LA: Zs für I/3	kA	S: opB; P: min L↑	z↓
2741.01	46	0,05 / 1,00	d/un	RA min Epith	Mak PV	hP ff	kA	RA Fix: f/ri G1: gl EV, Ins ↓↓↓ G2: Zs, Ins ↓-↓↓↓ LA Fix: ef/i G3: gl EV, Ins ↓↓↓	S: opB; P: opB	z↓
m	49	0,22 / 1,30	kA	opB	Mak PV	mak ff	kA	RA Fix: f/ri G2: gl EV, Ins ↓↓-↓↓↓ LA Fix: ef/i G5: Zs+Pzs, Ins NB-↓↓↓	S: kA; P: opB	z↓↓
2812.01	53	0,52 / 0,22	kA	opB	Pap min bl	opB	kA	RA Fix: f/ri G1: z↓↓↓, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: z↓↓↓, Ins ↓-↓↓↓ LA Fix: f/ri G3: z↓↓, Ins NB-↓↓	S: opB; P: min L↑	z↓
m	55	0,60 / 0,49	kA	Kat	Mak Ab: - ; Ar: e	opB	kA	kA	S: opB; P: min L↑	z↓
	55	0,70 / 0,70	kA	kA	kA	kA	kA	RA Fix: f/ri G3: z↓↓↓, Ins NB-↓ LA Fix: f/ri G3: z↓↓, Ins NB-↓	S: kA; P: opB	z↓
3082.01	54	0,00 / 0,49	kA	opB	Mak, hP PV	perima k ff	Zs (R>L)	kA	S: opB; P: opB	z↓↓
m	55	0,00 / 0,49	kA	kA	kA	kA	kA	RA Fix: f/i G1: Zs, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: z↓↓↓, Ins Nb-↓ LA Fix: ef/i G1: z↓↓↓, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: z↓↓, Ins NB-↓↓	S: kA; P: opB	gl ↓
	55	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	S: opB; P: opB	gl ↓

10 Anhang

3082.02 w	16	0,30 / 0,30	kA	opB	Pap kl; Mak tr, k MR	opB	70°: paraz rel Sk, per n min Sk	kA	S: opB; P: opB	z↓
	17	0,10 / 0,22	d/un	opB	Pap kl; Mak tr, MR↓	mak, peripap ff	AG III/4, I/4: n min E, Mak 10°: rel Sk	RA Fix: f/st G3: Ins↓ LA kA	S: opB; P: opB	z↓
	18	0,30 / 0,30	d/un	opB	Pap kl; MR↓	min ff	Mak 10° k ab /rel Sk; per n, o Ske	RA Fix: f/i G1: Zs, Ins ↓↓-↓↓↓ LA Fix: f/i G1: Zs, Ins ↓-↓↓↓	S: kA; P: RA: opB, LA: A↑	z↓ (L>R)
	23	0,30 / 0,40	kA	opB	MR↓	min ff	kA	kA	S: opB; P: A↑	z↓
	24	0,30 / 0,30	kA	kA	kA	kA	kA	RA Fix: f/i G1: Zs, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: z↓↓↓, Ins NB-↓↓ LA Fix: f/i G1: Zs, Ins ↓-↓↓↓ G3: z↓↓↓, Ins NB-↓↓	kA	kA
3082.03 w	15	0,10 / 0,10	d/un	opB	opB	opB	Mak 10°: k ab/rel Sk; Fix: +	kA	S: opB; P: opB	min z↓
	20	0,30 / 0,52	d/un	opB	opB	min ff	Mak 10°: k ab/rel Sk; Fix: +	kA	S: RA: opB, LA: min L↑; P: opB	z↓
3110.03 m	41	0,52 / 0,52	kA	RA opB, LA PA	Pap bl; Mak tr, k FR, k MR	kA	AG: III/4 opB; 30° rel Ske	kA	S: opB; P: RA: opB, LA: A↓	kA
	42	0,60 / 0,60	kA	RA Kat, LA PA	Pap 0,3 ex; Mak Ab: -	fov min ff	kA	kA	S: opB; P: opB, A SD	LA z↓, RA u↓
	43	0,70 / 0,60	kA	kA	kA	kA	kA	RA Fix: ef/i G1: Zs+PZs, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: Ins NB-↓	kA	kA

10 Anhang

								LA Fix: ef/i G1: Ins ↓↓-↓↓↓ G2: z↓↓, Ins NB-↓		
3132.01 w	51	0,70 / 0,60	kA	opB	opB	z fov min ↑	kA	kA	S: opB; P: opB	z↓↓
	54	0,60 / 0,60	kA	opB	Mak PV (L>R); Pap bl, ex t	↑	kA	kA	S: min L↑; P: opB, A SD (L>R 2/3)	z↓
	55	0,70 / 0,52	d/un	kA	Mak PV	kA	kA	RA Fix: f/ri G1: z↓↓, Ins ↓↓-↓↓↓, G3: z↓↓, InsNB-↓ LA Fix: f/ri G1: z↓↓↓, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: Zs, Ins NB-↓	kA	kA
3132.02 w	29	0,00 / 0,00	d/opB	opB	Mak min PV	ff	kA	kA	S: kA; P: A↑	opB
3134.01 m	19	1,00 / 0,70	d/opB	opB	opB	kA	opB	kA	S: opB; P: opB	LA z↓, RA opB
	19	0,40 / 0,60	D/Tr	opB	Mak PV	min ↑	z 3° rel Ske (L>R)	kA	S: opB; P: opB	z↓
	20	0,60 / 0,60	D/Tr	opB	mak min PV	opB	kA	RA Fix: f/i G1: PZs, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: z↓, Ins NB-↓ LA Fix: f/ri G1: z+pz↓↓↓, Ins ↓-↓↓, G3: pz↓↓, Ins NB-↓	S: kA; P: opB	z↓
	22	kA	kA	kA	kA	kA	kA	RA Fix: ef/i G1: Zs, Ins ↓↓-EV G3: z↓, InsNB-↓	kA	kA

10 Anhang

										LA Fix: f/i G1: PZs, gl ↓↓-↓↓↓ G3:z↓, Ins NB-↓
3134.02 m	56	0,10 / 0,10	kA	opB	Mak PV, Ab: -	kA	kA	kA	kA	kA
	56	0,00 / 0,00	kA	opB	Mak PV, Ab: -	LA opB, RA mak min↓	kA	kA	S: opB; P: opB	z↓ (L>R)
3165.01 w	20	0,40 / 0,30	kA	opB	opB	kA	opB	kA	kA	kA
	25	0,40 / 0,30	kA	opB	opB	kA	LA: min Zs	kA	kA	kA
	28	0,40 / 0,30	d/un	kA	kA	kA	V/4, I/4, I/3, I/2 opB	kA	kA	kA
	33	0,60 / 0,40	kA	opB	opB	kA	kA	kA	kA	kA
	42	1,30 / 1,00	kA	opB	opB	kA	kA	kA	kA	kA
	42	0,92 / 0,52	kA	kA	kA	kA	Zs	kA	kA	kA
	44	0,60 / 0,40	d/un	opB	Pap bl	z ↑	Zs	RA Fix: f/i G1:gl EV G3: z↓↓, Ins NB-↓ LA Fix: f/i G1 Zs+PZs, Ins ↓↓-↓↓↓ G3: z↓↓, Ins NB-↓↓	S: opB; P: opB	z↓
	45	0,40 / 0,40	kA	opB	Pap bl, Mak PV	kA	kA	kA	kA	kA
45	0,49 / 0,60	kA	kA	Pap bl, Mak PV	kA	kA	RA Fix: f/ri G3: z↓, Ins NB-↓ LA Fix: f/ri G3: Zs+PZs, Ins↓↓↓	kA	kA	
45	0,52 / 0,70	kA	opB	opB	kA	kA	kA	kA	kA	

10 Anhang

	47	0,60 / 0,60	d/un	PD	Mak PV, Ab: -	↑	kA	RA Fix: f/i G1: Zs+PZs, Ins↓↓-↓↓↓ G3: z↓, Ins NB-↓↓ LA Fix: mng	S: kA; P: opB	z↓
3165.02	72	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
w										
Gruppe II										
2529.01	43	0,22 / 0,15	d/un	Kat	Mak z Au	perifov ↑	AG III/4 RA: n50°/t70°/o40°/u50° LA: n50°/o40°/u50°/t70° IG bis I/4: k Sk	RA Fix: zf/s G3: z+pz ↓ LA Fix: zf/s G3: z↓	S: opB; P: opB	opB
	46	0,15 / 0,22	d/un	Kat	Mak z Au	perifov ↑	AG III/4 RA: n50°/t70°/o40°/u60° LA: n40°/o40°/u60°/t70° IG bis I/4: k Sk	RA: f/ri G1: Ins ↓-↓↓ G2: z↓↓, Ins Nb-↓ LA Fix: f/ri G2: pz↓↓, Ins NB-↓↓	S: opB; P: opB, A SD (L>R)	opB
2529.02	63	0,30 / 0,15	d/un	RA Kat, LA PA	Mak, hP PV	z ↑	AG III/4 RA: n45°/t70°/o30°/u65° LA: n40°/o25°/u60°/t70° IG bis I/4 k Sk	RA Fix: f/ri, G3: PZs, Ins ↓ LA Fix: f/ri, G3: PZs, Ins ↓	S: opB; P: opB	z↓
w										
	66	0,30 / 0,30	d/un	RA Kat, LA PA	Mak min PV	↑	AG III/4 RA: n40°/t60°/o25°/u55° LA: n45°/o20°/u55°/t45° IG bis I/4: k Sk	RA Fix: mng LA Fix: f/ri G3: PZs, Ins ↓	kA	z↓

10 Anhang

2730.01	8 M	0,81 / 0,98	kA	Idl	Pap bl, 0,4 ex; Mak z PV; hP PV	kA	kA	kA	S: A↓, nd baQ; P: A↓, L↑	kA
m										
	14 M	1,26 / 1,26	kA	Idl	Pap bl; Mak Ab: - ; hP PV	opB	kA	kA	S: opB; P: A↓, L↑	kA
	18 M	1,28 / 1,28	kA	opB	Pap bl; Mak Ab: - ; hP PV	kA	kA	kA	kA	kA
	2	1,22 / 1,22	kA	opB	Pap bl; RA: GKT; LA: Mak hS; hP PV	kA	kA	kA	kA	kA
	3	1,30 / 1,30	kA	opB	n AH: Au; gG; Art: e; RA peripap GKT	kA	kA	kA	kA	kA
	4	1,22 / 1,22	kA	opB	Pap bl; mak, hP PV	kA	AG III/4: n, t, u 50°- 60°, o 40°	kA	kA	kA
	6	1,30 / 1,30	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA

10 Anhang

2730.02	32	-0,10 / 0,00	kA	opB	opB	opB	kA	kA	kA	kA
w										
	37	0,10 / 0,00	d/un	kA	kA	kA	AG III/4, IG I/4: opB	RA Fix: f/ri G1: z↓↓, Ins ↓-↓↓ LA Fix: zf/s G1: z↓, Ins ↓-↓↓	kA	kA
Gruppe III										
2258.01	7	0,52 / 0,70	d/un	opB	k FR; Mak PV	z ↑	kA	RA Fix: f/i G3: z+pz ↓↓-↓↓↓, Ins NB-↓ LA kA	S: opB; P: opB	z↓
m										
	9	0,52 / 0,70	d/un	opB	Mak PV, hP min PV	kA	kA	RA Fix: f/i G3: z↓↓, Ins NB-↓↓ LA kA	S: kA; P: opB	kA
	11	0,52 / 0,52	d/un	opB	Mak min PV	ff	kA	kA	S: nd baQ; P: L↑	z↓
	14	0,49 / 0,60	kA	opB	k FR	ff	kA	RA Fix: f/i G3: Zs+PZs, Ins NB-↓↓↓ LA Fix: f/i G3: z+pz↓↓↓, Ins ↓-↓↓↓	S: kA; P: opB	kA
2258.02	45	0,05 / 0,00	kA	opB	opB	opB	kA	kA	kA	kA
w										
3110.01	16	0,00 / 0,00	kA	opB	opB	kA	kA	kA	kA	kA
w										
	18	0,00 / 0,00	kA	opB	opB	opB	kA	RA Fix: zf/ri, G1: z↓↓, Ins ↓-↓↓↓, G3: NB-↓; LA Fix: zf/ri, G1: z↓, Ins ↓-↓↓ G3: NB-↓	S: opB; P: opB	opB
3186.01	28	0,00 / 0,00	kA	opB	paramak PV	kA	kA	kA	kA	kA
m										
	30	0,00 / 0,00	kA	opB	Mak PV	kA	kA	kA	S: kA; P: A↓	z↓ (L>R)

10 Anhang

31	-0,08 / - 0,08	d/un	opB	Mak PV	ff	kA	RA Fix: f/ri G1: z↓↓↓, Ins ↓-↓↓ LA Fix: f/st G1: z↓↓, Ins ↓-↓↓	kA	kA
----	-------------------	------	-----	--------	----	----	---	----	----

A: Amplitude, Ab: Abgrenzung, ab: absolut, AG: Außengrenzen, AH: Aderhaut, Ar: Arterien, Au: Aufhellung, baQ: b/a-Quotient, bl: blass, d: desaturiert, E: Einengung, e: eng, Epith: Epithelopathie der Hornhaut, ex: exkaviert, FAF: Fundusautofluoreszenz, ff ERG: Ganzfeld Elektroretinogramm, ff: fleckförmig, Fix: Fixation, Fov: Fovea, fov: foveal, FR: Foveareflex, Geschl: Geschlecht, gG: gestreckte Gefäße, GKT: Glaskörpertrübung, gl: global, Goldmann: Goldmann Perimetrie, hP: hinterer Pol, hS: helle Struktur, Idl: Irisdurchleuchtbarkeit, IG: innere Grenzen, Ins: Insel, k: kein, kA: keine Angaben, Kat: Katarakt, kE: konzentrische Einengung, kl: klein, L: Latenzen, LA: linkes Auge, m: männlich, Mak: Makula, mak: makulär, mfERG: multifokales Elektroretinogramm, min: minimal, mng: mangelnd, MP1: funduskontrollierte Mikroperimetrie, MR: Makulareflex, n: nasal, NB: Normbereich, nd: niedrig, o: oben, opB: ohne pathologischen Befund, P: photopisch, PA: Pseudoaphakie, Pap: Papille, paraz: parazentral, PD: Pigmentdispersion, per: peripher, perifov: perifoveal, perimak: perimakulär, peripap: peripapillär, PV: Pigmentverschiebungen, PZs: Parazentralskotom, RA: rechtes Auge, rel: relativ, s: saturiert, S: skotopisch, SD: Seitendifferenz, Sk: Skotom, Ske: Skotome, t: temporal, Tr: Tritan-Achse, tr: trocken, u: unten, un: unspezifische Verwechslung, w: weiblich, z: zentral, ZA: Zapfenantworten, Zs: Zentralskotom, -: schlecht, +: gut, ↑: erhöht, verlängert, ↓: reduziert, ↓↓: stark reduziert, ↓↓↓: sehr stark reduziert.

11 Publikationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden in Teilen publiziert:

Posterpräsentation, 21. Biannual Meeting of the International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma (ISGEDR), 29.-31.8.2019, Gießen, Germany.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Nürnberg, 16.01.2022

Unterschrift

13 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt insbesondere Herrn PD Dr. Markus Preising, dem Leiter des Labors für molekulare Ophthalmologie für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und für die hervorragende Betreuung und Beratung bei der Erstellung.

Außerdem danke ich Frau Prof. Dr. Birgit Lorenz, der ehemaligen Direktorin der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Gießen.

In gleichem Maße danke ich meiner Familie für die hilfreiche Unterstützung.