

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Klinik für Augenheilkunde  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. H. Foerster

## **Autofluoreszenz des retinalen Pigmentepithels bei hereditären Netzhautdystrophien**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Hilmar Tillack  
aus Potsdam-Babelsberg

Referent: Prof. Dr. med. Michael H. Foerster

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Christopher Wirbelauer

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 30.01.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung</b>	<b>4</b>
<b>2. Anatomische und physiologische Grundlagen</b>	<b>8</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>11</b>
3.1. Patienten	11
3.2. Allgemeine Diagnostik	13
3.3. HRA Technik und Ablauf, Störmöglichkeiten	16
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
4.1. Peripher beginnende generalisierte Netzhautdystrophien	18
4.2. Zentral beginnende generalisierte Netzhautdystrophien	23
4.3. Regional begrenzte Makuladystrophien	29
4.4. Stationäre Netzhautdystrophien	36
4.5. Usher Syndrom	40
4.6. Unklarer Typ der Netzhautdystrophie	44
4.7. Vergleich Retinitis pigmentosa und Usher Syndrom	48
4.8. Vergleich FAF / Ophthalmoskopie	49
<b>5. Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1. Fehlerquellen der Methode	52
5.2. Ergebnisse bei einzelnen Erkrankungen	53
5.3. Bedeutung der FAF für die Diagnostik der Netzhautdystrophien	57
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>65</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>66</b>
<b>10. Erklärung</b>	<b>67</b>

# 1. Einführung

In der Netzhaut des Auges erfolgt die Umwandlung optischer Signale in neuronale Impulse. Dies ist die Grundlage des Sehens und wesentlich für unsere Kommunikation mit der Umwelt.

Hereditäre Netzhautdystrophien bezeichnen eine Gruppe verschiedener vererbbarer Erkrankungen der Retina, die in der Regel beide Augen symmetrisch betreffen und zu einer progredienten Sehminderung, Farbsinnstörungen und Gesichtsfeldausfällen führen. Ursache sind Mutationen in einem von zahlreichen Genen, die für Genprodukte codieren, die für die Funktion oder die Struktur der Photorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels (RPE) und anderer retinaler Zellen erforderlich sind. Derzeit sind ungefähr 140 chromosomale Genlokalisationen bekannt, die mit hereditären Netzhautdystrophien assoziiert sind [37].

In der Regel sind primär die Photorezeptoren, das RPE oder die Choriokapillaris betroffen. Erkrankungen, die von den Photorezeptoren ausgehen, sind z. B. die meisten Formen der Retinitis pigmentosa, der häufigsten Erkrankung aller Netzhautdystrophien und der M. Stargardt. Zu den Erkrankungen, die vom RPE ausgehen, gehört u. a. der M. Best. Bei anderen Erkrankungen, z. B. einigen Formen der Retinitis pigmentosa, kommen verschiedene Strukturen als Ursache der jeweiligen Erkrankung in Frage.

Je nachdem, ob die Erkrankung zentral oder peripher beginnt, ist der Patient im täglichen Leben frühzeitig stark eingeschränkt oder anfangs eher gering betroffen. So ist das Erstsymptom einer Retinitis pigmentosa, die peripher beginnt, meist eine Nachtsehschwäche, die häufig beim Autofahren im Dunkeln bemerkt wird. Ein Ringskotom kann das Gesichtsfeld langfristig stark einschränken und zu einem Tunnelblick führen. Die Patienten stoßen sich oft, stolpern und erkennen ihre Mitmenschen nicht, wenn diese von der Seite auf sie zukommen, Treppensteigen bereitet ebenfalls Schwierigkeiten. Das zentrale Sehen, die Lesefähigkeit und das Farbsehen können jedoch relativ lange erhalten bleiben. Bei Patienten mit M. Stargardt, einer Erkrankung, die im Zentrum der Netzhaut beginnt, bemerkt der Patient über einen kurzen Zeitraum einen massiven Visusverlust. Die Sehschärfe sinkt auf etwa 0,1. Das Farbsehen ist stark gestört. Außerdem kommt es häufig zur Entwicklung von Zentralskotomen, die z. B. das Lesen, das Fernsehen und das Autofahren unmöglich macht. Somit ist die Kommunikation mit anderen Menschen stark eingeschränkt.

Zur Differenzialdiagnostik hereditärer Netzhautdystrophien gehört die Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden [22, 23]. Zunächst werden der Visus, das Farbsehen und das Gesichtsfeld überprüft. Zur morphologischen Diagnostik wird der Patient bei Mydriasis

einer Funduskopie und oft einer Fluorescein-Angiographie unterzogen. Außerdem werden verschiedene elektrophysiologische Untersuchungen wie z. B. das Elektretinogramm (ERG), das multifokale ERG (mfERG) und das Elektrookulogramm (EOG) durchgeführt [1, 53]. In der Zukunft wird die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik erheblich zunehmen. Derzeit ist jedoch nur ein Teil der verursachenden Gene bekannt [37], sodass diese nur bei einem Teil der Netzhautdystrophien gezielt gesucht werden können. Die Untersuchungsmethoden sind teuer und aufwendig, und für den Patienten hat das Ergebnis der Untersuchung heute noch keine therapeutische Konsequenz. Derzeit hat der Augenarzt aufgrund der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten vor allem eine Beratungsfunktion hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und die möglichen Auswirkungen auf Beruf und Umstellungen im täglichen Leben. Er sollte außerdem über die Vererbungswege aufklären und Hinweise zur Unterstützung bei sozialen und finanziellen Problemen geben. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist in der Regel die Verschreibung von vergrößernden Sehhilfen wie Lupen, Monokularen, elektronischen Lesegeräten oder Kantenfiltergläsern. Vor allem bei Kindern ist darauf zu achten, dass sich nicht zusätzlich zur Netzhautdystrophie eine Amblyopie durch eine unzureichende Refraktionskorrektur entwickelt. Die Nutzung von Monitoren zur Textvergrößerung und die Kommunikation über Internet und E-Mail können den Kontakt mit anderen Menschen deutlich verbessern. Außerdem gibt es eine Reihe von Selbsthilfegruppen, die Informationen zu allen relevanten Themen aus dem täglichen Leben von sehbehinderten Menschen bereitstellen.

Bei einigen Erkrankungen kommt es zur Ausbildung eines Makulaödem, das zusätzlich zur Sehminderung auch zu einem Verzerrtsehen führt. Hier ist die Behandlung mit Acetazolamid angezeigt. Dieser Carboanhydrasehemmer kann bei einzelnen Patienten das Ödem vermindern und so die zentrale Sehschärfe verbessern und störende Verzerrungen vermindern. Eine weitere Therapiemaßnahme in einigen Fällen ist eine Operation der Katarakt. Diese Erkrankung, die mit zunehmendem Alter auftritt, kommt bei Patienten mit Netzhautdystrophien gehäuft vor. Bei sehr seltenen Erkrankungen, wie z. B. bei dem Refsum-Syndrom oder der Abetalipoproteinämie, besteht die Möglichkeit durch eine phytansäurearme Diät im Falle des Refsum-Syndroms bzw. einer Substitution von Vitamin A, E und K und essenzieller Fettsäuren im Falle der Abetalipoproteinämie, den Krankheitsverlauf aufzuhalten oder zu verlangsamen. Eine ursächliche Behandlung ist jedoch derzeit bei keiner der Netzhautdystrophien möglich.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das RPE eine wichtige Rolle bei der Entstehung von hereditären Netzhautdystrophien spielt [6, 7, 9]. Beim Abbau der Photorezeptoraußensegmente durch Lysosomen in den RPE-Zellen entstehen permanent oxidative Endprodukte, die mit zunehmendem Alter nicht mehr aus den RPE-Zellen über den

Aderhautkreislauf abtransportiert werden und sich in den RPE-Zellen anlagern. Studien mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen des Nervensystems haben gezeigt, dass es zu einer Umwandlung der lysosomalen Strukturen zu Lipofuszingranula kommt [49].

Inzwischen ist es möglich, das abgelagerte Lipofuszin in vivo durch die Messung der Fundusautofluoreszenz (FAF) darzustellen [2, 5, 14, 17, 26, 47]. Eldred und Katz konnten mindestens 10 verschiedene Fluophore in den Lipofuszingranula nachweisen [8]. Diese Fluophore lassen sich mit Licht einer Wellenlänge von ca. 480 nm anregen und senden dann ein längerwelliges Licht aus, das die Verteilung des Lipofuszins zeigt. Das Autofluoreszenzbild am hinteren Augenpol eines augengesunden Patienten zeigt eine fehlende Autofluoreszenz im Bereich der Papille und der Gefäße. Im Bereich der Papille befindet sich kein RPE und die Gefäße verdecken das darunter liegende RPE. Eine verminderte Autofluoreszenz ist im Bereich der Fovea zu erkennen. Als Grund werden das dort liegende Lutein und das Zeaxanthin diskutiert. Diese Makulafarbstoffe absorbieren einen Teil des Laserlichtes und führen z.B. bei Patienten mit einem Makulaforamen zu einer vermehrten FAF, da hier ein zentraler Netzhautdefekt vorliegt und das Laserlicht nicht mehr vor dem Auftreffen auf das RPE absorbiert werden kann [12, 17, 19, 46]. Außerdem nimmt die Fluoreszenz nach peripher hin ab, was durch die verminderte Konzentration von Photorezeptoren erklärt wird [14]. Delori et al. zeigten den Wert der FAF bei der Darstellung von Patienten mit M. Stargardt [5]. Im RPE von M. Stargardt-Patienten wurde eine 7-fach erhöhte Konzentration von Lipofuszin im Vergleich zu normalen Augen gefunden [30]. Histopathologische Untersuchungen an Hunden mit hereditären Netzhautdystrophien konnten einen Zusammenhang zwischen Lipofuszinakkumulation und Degeneration der RPE-Zellen nachweisen. Histologische Studien bei Patienten mit vitelliformer Makuladystrophie und Fundus flavimaculatus wiesen einen erhöhten Lipofuszingehalt im RPE nach [32, 55]. Beim Menschen lässt die Abnahme der FAF von zentral nach peripher vermuten, dass die Konzentration von Lipofuszin in Korrelation zur Photorezeptorendichte nach peripher abnimmt. Holz et al. konnten zeigen, dass ein Fluophor des Lipofuszin, das A2E, toxische Eigenschaften besitzt, da es den pH-Wert in den Lysosomen erhöht und dadurch die Aktivität der lysosomalen Enzyme herabgesetzt wird [18]. Verschiedene Autoren wiesen nach, dass die Lichtexposition von A2E zur Entstehung von freien Radikalen führt, die wiederum einen inhibitorischen Effekt auf die lysosomalen Enzyme haben [25, 34]. Angaben zur FAF bei hereditären Netzhautdystrophien liegen nur begrenzt vor. Von Rückmann et al. zeigten in zwei Studien mit verschiedenen Makuladystrophien, dass die FAF-Bilder zum Teil größere veränderte Areale darstellten als die Ophthalmoskopie. Außerdem traten bei einigen ihrer Patienten mit Retinitis pigmentosa perifoveale Ringe mit erhöhter FAF auf [43, 48].

Es gibt also einige Hinweise, dass die Akkumulation von Lipofuszin in den RPE-Zellen einen schädlichen Einfluss auf deren Funktion hat. Die Verteilung des Lipofuszin am hinteren Augenpol könnte Hinweise auf mögliche Erkrankungen geben.

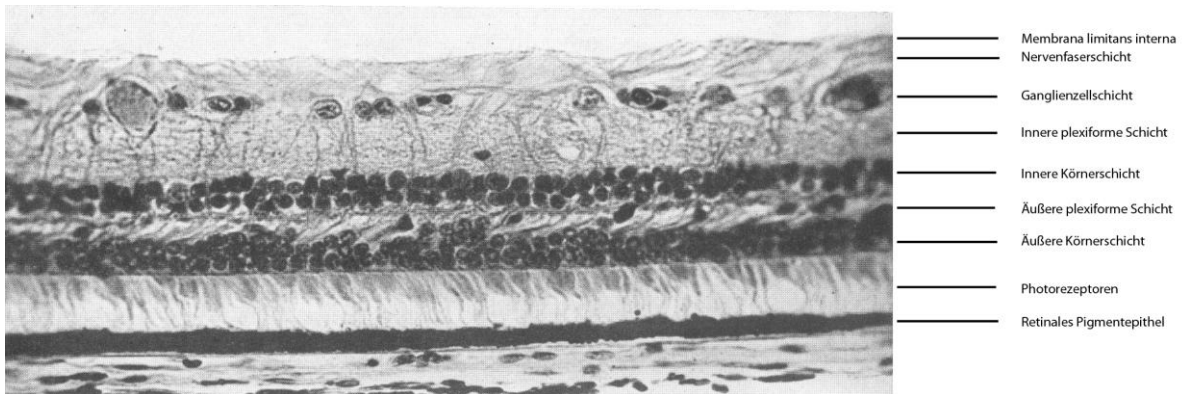
Ziel dieser Arbeit ist es, Veränderungen der FAF bei verschiedenen hereditären Netzhautdystrophien zu untersuchen und deren mögliche Relevanz für Diagnose und Prognose zu analysieren.

## 2. Anatomische und physiologische Grundlagen

Die Retina entwickelt sich aus einem im 1. Trimenon vorgestülpten Teil des Diencephalons. Es entsteht ein doppelwandiger Augenbecher. Aus der äußeren Wand entsteht das RPE, aus der inneren Wand die 9 weiteren Schichten der Netzhaut. Die innerste Schicht ist als Abgrenzung zum Glaskörper die Membrana limitans interna, die aus Fasern der Gliazellen besteht. Sie wird von den Müller Zellen gebildet. Dies ist die erste Schicht der Netzhaut, die das Licht auf dem Weg zu den Photorezeptoren durchdringen muss. Darauf folgt die Nervenfaserschicht, die die Axone des 3. Neurons der Sehbahn enthält. Die nächste Schicht beinhaltet die Zellkörper der multipolaren Ganglienzellen und heißt Ganglienzellschicht. Die Synapsen zwischen den Dendriten der Ganglienzellen und den Axonen der Bipolarzellen liegen in der inneren plexiformen Schicht. Darauf folgt die innere Körnerschicht, die die Zellkörper der Bipolarzellen enthält. Außerdem liegen hier die Zellkörper der Horizontalzellen, die Querverbindungen zwischen den einzelnen Rezeptorzellen herstellen. Amakrine Zellen, die Querverbindungen zwischen den Bipolarzellen und den Ganglienzellen knüpfen, liegen in der Bipolar- und Ganglienzellschicht. Die nächste Netzhautschicht ist die äußere plexiforme Schicht mit den Synapsen zwischen den Axonen der Photorezeptoren und den Dendriten der Bipolarzellen. Anschließend folgt die äußere Körnerschicht mit den Innensegmenten der Stäbchen und Zapfen. Dann folgen die Membrana limitans externa, die wie ein Sieb von den Stäbchen und Zapfen durchsetzt wird und dann die Außensegmente der Photorezeptoren. Direkt unter den Photorezeptoren liegt das retinale Pigmentepithel, ein pigmentiertes einschichtig-kubisches Epithel, das, zusammen mit der Bruchschen Membran, die Retina von der Aderhaut trennt. Das RPE ist ein Teil der Blut-Retina-Schranke und kontrolliert den Wasser- und Stofftransport von der Retina in die Aderhaut und umgekehrt. Es sichert die metabolische Versorgung der Photorezeptoren und reguliert den Vitamin A Haushalt und hat die Aufgabe, die permanent anfallenden Disci der Photorezeptoraußensegmente aufzunehmen, in den Lysosomen abzubauen und die Abbauprodukte über die Aderhaut abzugeben. Die Photorezeptoren und RPE-Zellen sind über Mikrovilli an der apikalen RPE-Zellmembran miteinander verbunden, sodass eine enge mechanische und funktionelle Beziehung zwischen beiden Netzhautschichten besteht. Es gibt in der Netzhaut zwei Arten von Photorezeptoren, die vorwiegend zentral gelegenen Zapfen und die mehr peripher gelegenen Stäbchen. Die Zapfen haben ihre höchste Sensitivität bei heller Beleuchtung, sodass sie die Grundlage des Tagsehens bilden. Da die Stäbchen ihre höchste



Sensitivität bei schwacher Beleuchtung haben, sind sie für das Dämmerungssehen zuständig. Außerdem haben sie eine wichtige Funktion für das periphere Gesichtsfeld.



**Abb. 1: Schematische Zeichnung - Schnitt durch die Retina**

Als Makula werden die zentralen 5,5 mm der Netzhaut bezeichnet. In ihrem Zentrum liegen die Fovea und die Foveola. In der Fovea sind die inneren Schichten der Netzhaut zur Seite gedrängt, sodass das Licht direkt auf die Photorezeptoren trifft, was zu einer maximalen Lichtausbeute und zu einer minimalen Entwicklung von Streulicht führt. In der Foveola mit einem Durchmesser von 0,35 mm liegen ausschließlich Zapfen, die mit ihren rot- und grünempfindlichen Zellen für das Farbsehen verantwortlich sind. Somit kommt es bei zunehmender Dunkelheit zu einem sehr kleinen Zentralskotom, da sich in der Foveola keine Stäbchen befinden. Jeder Zapfen in der Fovea ist mit nur einer Bipolarzelle und einer Ganglienzelle verschaltet. Nach peripher nimmt die Dichte der Rot- und Grünzapfen sehr rasch ab. Außerdem sind außerhalb der Fovea mehrere Photorezeptoren mit einer Ganglienzelle verschaltet. Aus diesem Grund ist die Sehschärfe in der Netzhautmitte deutlich besser als in der Peripherie. Die Blauzapfen, die nicht in der Fovea vorkommen, haben ihr Konzentrationsmaximum 0,1 bis 0,3 mm vom Zentrum der Fovea entfernt.

Die Photorezeptoren der Netzhaut enthalten eine von vier Arten von Photopigment. Die rot-, grün- und blausensitiven Zapfenpigmente und das Rhodopsin der Stäbchen befinden sich in den Außensegmenten der Photorezeptoren. Alle drei Zapfenpigmente bestehen aus dem gleichen Retinal aber aus unterschiedlichem Opsin. Wird Licht von den Sehpigmenten absorbiert, so kommt es über eine Konformationsänderung des Retinals und der Aktivierung der Phosphodiesterase zum Absinken der intrazellulären cGMP-Konzentration und zum Schließen cGMP-abhängiger Ionenkanäle. Das führt zu einer Hyperpolarisation der Rezeptormembranen.

Das verbrauchte Retinal wird über mehrere Schritte im RPE regeneriert und kann so wieder an das Opsin in den Außensegmenten der Photorezeptoren gebunden werden.

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1. Patienten**

Im Zeitraum zwischen März 2001 und September 2003 wurde bei 228 Patienten mit verschiedenen hereditären Netzhautdystrophien die FAF gemessen.

Die Patienten waren im Mittel 42,8 (6,9-81,1) Jahre alt. Untersucht wurden 124 (54,4%) Männer und 104 (45,6%) Frauen. Die Patienten wurden in 6 verschiedene Gruppen eingeteilt. Diese Einordnung erfolgte anhand der Diagnose, die durch Anamnese, Farbsehen, Gesichtsfeld, Elektrophysiologie und Ophthalmoskopie gestellt wurde. Die Einteilung erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit innerhalb einer Gruppe abhängig von der Lokalisation und dem Fortschreiten der Erkrankung. Patienten in einer Gruppe leiden an einer ähnlichen Symptomatik.

Die erste Gruppe enthält Patienten mit peripher beginnenden generalisierten Netzhautdystrophien. Dazu gehörte die Retinitis pigmentosa (n=56). Es konnte bei einem dieser Patienten eine autosomal rezessive und bei 14 Patienten eine autosomal dominante Vererbung nachgewiesen werden. Die restlichen 41 Patienten waren Einzelfälle. Da es zu einem progressiven Verlust vor allem der Stäbchenfunktion kommt, bemerken die Patienten eine Nachtsehstörung und eingeschränkte Gesichtsfeldaußengrenzen. Die klassischen Veränderungen bei der Ophthalmoskopie des Augenhintergrundes sind enge Gefäße, Knochenkörperchen und eine wächserne Papille. Des Weiteren enthält diese Gruppe jeweils 3 Patienten mit einer Choroideremie und 3 Patienten mit einem Goldmann-Favre-Syndrom. Auch bei diesen beiden Erkrankungen kommt es zu Störungen beim Nachtsehen und peripheren Gesichtsfelddefekten, wobei die Choroideremie, die x-chromosomal-rezessiv vererbt wird, zur Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut führt und es beim Goldmann-Favre-Syndrom, das autosomal-rezessiv vererbt wird, zur Ausbildung von zystoiden Räumen in der Netzhaut und zur Faltenbildung der Membrana limitans interna kommt. Der letzte Patient dieser Gruppe hat eine Bietti's kristalline Netzhautdystrophie. Auch hier gehören Nachtblindheit und periphere Gesichtsfeldausfälle zur Symptomatik. Der Fundus zeigt großflächige Areale mit Atrophie von RPE und Choriokapillaris und kristalline Ablagerungen, die über die gesamte Netzhaut verteilt sind. Allen diesen Erkrankungen ist gemein, dass die zentrale Sehschärfe zuletzt betroffen ist.

In der 2. Gruppe befinden sich Patienten mit generalisierten Netzhautdystrophien, die zentral beginnen, wie z. B. die diffuse Choriokapillarisatrophie (n=11), die Zapfen-Dystrophie (n=10)

und die Sorsby-Netzhautdystrophie (n=2). Hier steht eine Funktionsstörung der Zapfen im Vordergrund. Daher ist bei den Erkrankungen in dieser Gruppe die Blendungsempfindlichkeit und die Visusminderung häufigstes Frühsymptom. Da bei zentralen Funktionsstörungen früher eine Visusminderung auftritt, werden sie früher diagnostiziert als peripher beginnende Erkrankungen. Zur Zapfen-Dystrophie gehört eine Gruppe von Erkrankung, die vorwiegend mit Funktionsstörungen der zentral liegenden Zapfen einhergeht. Der Augenhintergrund kann von fehlenden Veränderungen bis zur Schießscheibenmakulopathie sehr variieren. In der Gruppe der Zapfen-Stäbchen-Dystrophie sind die Stäbchen mitbetroffen, jedoch überwiegt die Funktionsstörung der Zapfen, bzw. die Störungen an den Stäbchen entwickelt sich später. Auch hier ist der Fundus ophthalmoskopisch meist unauffällig. Manchmal sind geringe zentrale RPE-Veränderungen zu erkennen. Im Spätstadium kann es zu Gefäßverengungen und Papillenabblassung kommen, so dass eine Unterscheidung zur Retinitis pigmentosa schwierig werden kann. Die Choriokapillarisatrophie wird autosomal dominant vererbt. Es entwickeln sich zentral fleckige, unscharf begrenzte Atrophien der Choriokapillaris. Patienten mit Sorsby Netzhautdystrophie zeigen am Augenhintergrund RPE-Defekte mit drusenähnlichen Veränderungen. Es kann zur Bildung von choroidalen Gefäßneubildungen kommen.

Die Gruppe der regional begrenzten Makuladystrophien beinhaltet u. a. Patienten mit adulter vitelliformer Makuladystrophie (AVMD, n=17), M. Stargardt (n=18) und zentraler areolärer Aderhautdystrophie (n=3). Ähnlich wie bei den generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn, haben die Patienten frühzeitig eine starke zunehmende Visusminderung, Farbsehstörungen und zentrale Skotome. Das periphere Gesichtsfeld und damit die Orientierung im Raum bleibt erhalten. Das ERG ist oft normal oder nur gering verändert, da die retinalen Veränderungen nur einen geringen Prozentsatz der gesamten Netzhaut betreffen. Patienten mit Musterdystrophie zeigen am Augenhintergrund musterförmig angeordnet zentrale RPE-Veränderungen, bei der AVMD sind zentral gelbliche subfoveale Läsionen zu sehen. Der Visusverlust ist meist gering, oft wird die Erkrankung per Zufall entdeckt. Beim M. Stargardt sind zentrale RPE-Veränderungen oder RPE-Defekte, umgeben von gelblichen Flecken zu sehen. Der Visus kann hier innerhalb von Monaten auf 0,1 fallen, um sich dann auf diesem Niveau zu stabilisieren. Der M. Best ist durch gelbliche subretinale Ablagerungen gekennzeichnet, die sich im späteren Stadium in eine fibröse Narbe umwandelt. Es kommt zur Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen, die dann eine akute Visusminderung verursachen.

Die 4. Gruppe umfasst Patienten mit stationären Netzhautfunktionsstörungen. Dazu gehören die kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörung (n=5) und die Stäbchenmonochromasie (n=4). All

diesen Erkrankungen ist gemeinsam, dass morphologische Veränderungen am Augenhintergrund meist nicht zu sehen sind. Selten können unspezifische RPE-Unregelmäßigkeiten erkennbar sein. Bei diesen Erkrankungen liegt die Ursache im Zapfensystem. Die Patienten haben Farbsehstörungen und einen schlechten Visus, der jedoch nicht progredient ist, sondern im Verlauf relativ stabil bleibt.

In der 5. Gruppe befinden sich 13 Patienten mit einem Syndrom, das auch mit einer Augenbeteiligung einhergeht, dem Usher-Syndrom. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt und außer der Retinitis pigmentosa-ähnlichen Netzhautdegeneration zeigen sich bei den Patienten eine mittel- bis hochgradige Innenohrschwerhörigkeit. Abhängig vom Schweregrad der Symptomatik und vom Zeitpunkt ihres Auftretens werden 3 verschiedene Typen des Usher-Syndroms unterschieden.

In der 6. Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, deren Diagnose Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung nicht genauer definiert werden konnte.

### **3.2. Allgemeine Diagnostik**

Anhand detaillierter Untersuchungen wurden die Diagnosen der einzelnen Netzhautdystrophien gestellt.

Bei allen Patienten wurde der aktuelle Visus an beiden Augen mit optimaler Korrektur der Refraktion gemessen. Eine Übersicht der verschiedenen Diagnosegruppen mit dazugehörigem Visus ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 1: verschiedene Diagnosegruppen mit der Anzahl der Patienten und dem mittleren Visus**

Diagnosegruppen	Anzahl Patienten	Mittlerer Visus BA
Peripher beginnende generalisierte Netzhautdystrophie	63	0,43
Zentral beginnende generalisierte Netzhautdystrophie	39	0,30
Regional begrenzte Makuladystrophie	91	0,41
Stationäre Netzhautfunktionsstörung	11	0,17
Syndrome mit Netzhautbeteiligung	15	0,49
Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung	9	0,55

Bei einem Teil der Patienten wurden zusätzlich ein Farbsehtest mit dem desaturierten Panel D15 (n=183), eine kinetische Gesichtsfelduntersuchung mit dem Goldmann-Perimeter (n=178), ein 50-Grad-Fundusfoto (n=228), ein ERG (n=164) und ein mfERG (n=106) durchgeführt.

Das Farbsehen mit dem desaturierten Panel D15 wurde nach 10-minütiger Helladaptation unter Beleuchtung mit einer Tageslichtlampe bei enger Pupille getestet. Die Ergebnisse wurden in verschiedene Schweregrade unterteilt. Es gab normal Farbsehtüchtige bei maximal zwei Verwechslungen, geringfügige Farbsehstörungen ab 3 Fehlern, mäßige Farbsehstörungen bei mehr Fehlern, aber 6 richtigen Farben in einer Reihe. Alle Patienten ohne eine korrekte Farbreihe aus 6 richtigen Farben wurden in die Gruppe der ausgeprägten Farbsehstörungen mit oder ohne Zuordnung zu einer typischen Achse im roten, grünen oder blauen Farbbereich eingeteilt.

Bei der Gesichtsfelduntersuchung mit dem Goldmann-Perimeter wurden die Patienten auf das Vorhandensein von Gesichtsfeldeinengungen und zentralen oder peripheren Skotomen untersucht. Die Untersuchung erfolgte mit optimaler Korrektur der Refraktion.

Für das ERG wurde das Nicolet-Spirit-ERG (Nicolet, Madison, USA) verwendet. Dabei wird die Summenantwort der gesamten Netzhaut über Corneaelektroden abgeleitet und gemessen. Es wurden vier Messungen mit zunehmenden Reizstärken bzw. Blitzintensitäten nach 30 min Dunkeladaptation bei maximal weiter Pupille durchgeführt. Die schwächeren Blitzintensitäten sind für die Stäbchenantwort, die stärkeren für die kombinierte Stäbchen- und Zapfenantwort erforderlich. Die maximale Lichtintensität lag bei  $10\text{cd/s/m}^2$ . Zur Auswertung erhält man eine Kurve mit einer negativen a-Welle und einer positiven b-Welle. Gemessen wurde die Latenz vom Beginn des Blitzes bis zur Spitze der a- bzw. b-Welle und die Amplitude der b-Welle, die vom Tal der a-Welle bis zum Gipfel der b-Welle reicht. Die Amplitude entspricht der Maximalantwort der angeregten Photorezeptoren. Nach anschließender 10-minütiger Helladaptation bei einer Hintergrundbeleuchtung von  $30\text{cd/m}^2$  wurden die Hellantworten und dann die 30-Hz-Flimmerlichtantwort abgeleitet. Die Hintergrundbeleuchtung ist notwendig, um die Stäbchen in ihrer Aktivität zu sättigen und damit eine separate Zapfenantwort zu erhalten. Die Hellantwort zeigt eine b-Welle, deren Latenz und Amplitude gemessen wurden. Die Flimmerlichtantwort zeigt mehrere b-Wellen entsprechend den Flimmerlichtblitzen.

Für das mfERG wurde das Veris Clinic II System (Fa. Tomey, Erlangen) verwendet, die Auswertung erfolgte mit der von Sutter und Tran entwickelten und beschriebenen Software. Stimuliert wurde nach optimaler Refraktionskorrektur mit 61 abwechselnd weißen und schwarzen Hexagonen in einer Serie von 8 Messungen von je 30 Sekunden. Dabei wird das ERG

bei einer Leuchtdichte von  $200\text{cd/m}^2$  mit einem Kontrast von 99,5% über Jet-Elektroden aufgezeichnet. Die Untersuchung des mfERGs erfolgte unilateral bei maximal weiter Pupille und mit optimaler Korrektur von Refraktionsfehlern. Das mfERG beschreibt die Antwort der Netzhaut auf Lichtreize in Form von Summenantworten. Die Ableitungen des ERG und des mfERG entsprachen den Standards bzw. den Leitlinien der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Die Auswertung erfolgte durch die Beurteilung Amplituden der summierten Ringantworten (Ring 1 = Fovea – Ring 5 = peripher).

Die Amplituden von ERG und mfERG der untersuchten Patienten wurden mit Median und 95%-Konfidenzintervall von 70 gesunden Probanden verglichen, die in der Abteilung der Elektrophysiologie der Augenklinik des UKBF ermittelt wurden. Die Ergebnisse wurden in 4 Schweregrade der Amplitudenreduktion codiert. Es wurde zwischen normaler Amplitude, gering vermindelter Amplitude stark vermindelter Amplitude und nicht nachweisbarer Amplitude unterschieden. Gering vermindert waren alle Amplituden zwischen Median und 50% des Median. Stark vermindert waren alle Amplituden zwischen 50% des Medianwertes und nicht nachweisbarer Amplitude.

### **3.3. HRA Technik und Ablauf, Störmöglichkeiten**

Für die Untersuchung der FAF wurde ein konfokales Scanning-Laser-Ophthalmoskop (Heidelberg Retina Angiograph) mit einem Argon-Laser, der zur Anregung des Lipofusins im RPE mit monochromatischem Licht einer Wellenlänge von 488 nm geeignet ist, verwendet. Das daraufhin vom Lipofuszin emittierte Licht wird über ein Filtersystem, das nur für Wellenlängen oberhalb von 500 nm durchlässig ist, erfasst. Die maximale Lichtbelastung beträgt bei einem Bildausschnitt von  $10^\circ \times 10^\circ$  etwa  $2\text{mW}/\text{cm}^2$ . Die Bildauflösung liegt bei  $512 \times 512$  Pixel. Pro Sekunde wurden 6 Bilder mit einem Fundusausschnitt von  $30^\circ$  aufgenommen und zur weiteren Analyse und Bearbeitung auf der Festplatte gespeichert. Mehrere Einzelbilder einer Serie können durch automatische Alignierung zur Kompensation von kleinen Augenbewegungen gemittelt werden. Dazu wurden abhängig von der Fixation des Patienten zwischen 4 und 12 Einzelbilder verwendet.

Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung der FAF 2,5% Phenylephrin und 0,5% Tropicamid zur Mydriasis. Sie saßen auf einem Hocker, das Kinn wurde auf die dafür vorgesehene Kinnstütze gelegt und die Stirn zur Fixation des Kopfes an eine feststehende Kante gelegt. Dann fixierte der Patient mit dem nicht untersuchten Auge eine kleine Fixationslampe, die je nach zu untersuchendem Netzhautbereich in alle Richtungen bewegt werden konnte. Vor das zu untersuchende Auge wurde das Lasergerät mit einem Abstand von etwa 1 cm zur Hornhaut bewegt. Es folgte die Korrektur einer möglichen sphärischen Fehlrefraktion. Die Korrektur eines Astigmatismus ist mit dem HRA nicht möglich. Anschließend wurden einzelne Infrarotbilder aus dem Bereich des hinteren Pols und bei Bedarf aus der Peripherie, d. h. Netzhautbereichen außerhalb des oberen und unteren Gefäßbogens aufgenommen. Im Anschluss daran folgte die Aufnahme der Sequenz von Einzelbildern für die FAF desselben Netzhautabschnittes. Störmöglichkeiten während der Untersuchung waren v. a. die mangelnde Fixation des Patienten und die Trübung der brechenden Medien. Sehr selten war die Ursache für qualitativ schlechte Bilder die ungenügende Refraktionskorrektur. Das Gerät erlaubt eine sphärische Korrektur bis  $\text{max. } \pm 11$  Dioptrien. Bilder, die von peripheren Netzhautarealen aufgenommen wurden, waren immer von etwas schlechterer Qualität als die Bilder vom hinteren Pol. Sehr selten war der Abstand zwischen beiden Augen zu klein bzw. der HRA zu breit, sodass die Fixationslampe nicht optimal eingestellt werden konnte, um den Bereich der Makula zu untersuchen. Der Patient wurde dann nur aufgefordert, geradeaus zu schauen, ohne dass ihm eine Fixationsmöglichkeit



angeboten werden konnte. In Abbildung 2 ist ein Beispiel für eine normale Autofluoreszenz bei einem augengesunden Patienten dargestellt.



**Abb. 2: Die FAF des linken Auges eines augengesunden Patienten.**

Die FAF-Aufnahmen wurden mit Infrarotbildern und konventionellen Fundusfotos des jeweils gleichen Auges verglichen und daraufhin untersucht, ob dem Autofluoreszenzbild mehr oder neue Informationen mit Hinweisen auf eine mögliche Diagnose zu entnehmen waren. Ausgewertet wurde der Makulabereich, d. h. der Bereich zwischen oberen und unteren temporalen Gefäßbögen. Es wurde auf vermehrte oder vermindert FAF im Vergleich zur FAF bei gesunden Personen im gesamten sichtbaren Netzhautbereich geachtet. Auswertekriterien waren scharfe oder unscharfe, regelmäßige oder unregelmäßige Begrenzung von großflächig oder punktförmig veränderten Arealen. Es wurde nach speziellen Ringformationen und musterförmigen Änderungen gesucht. Beide Augen wurden daraufhin untersucht, ob eine starke Variation in der Ausprägung der Veränderungen zwischen rechtem und linkem Auge bestand.

## 4. Ergebnisse

Bei 228 Patienten mit hereditären Netzhautdystrophien war die FAF-Messung zumindest an einem Auge auswertbar. Bei 11 Patienten waren die FAF-Bilder aufgrund von Katarakt, starken zentralen Glaskörpertrübungen oder schlechter Fixation nicht zu verwerten.

Es folgen nun die Auswertungen zu den einzelnen Diagnosegruppen.

### 4.1. Peripher beginnende generalisierte Netzhautdystrophien

Die erste Gruppe enthält 63 Patienten (126 Augen) mit generalisierten Netzhautdystrophien, die peripher beginnen. Das mittlere Alter lag bei 39,7 (12,8-75,9) Jahren. Der Visus betrug im Mittel 0,43 (HBW-1,0).

Bei 52 Patienten (104 Augen) wurde das Farbsehen getestet. 42 Augen waren ohne Fehler geblieben, 14 Augen hatten nur geringe Fehler, 2 Augen mit mäßigen Farbverwechslungen und 30 mit ausgeprägten Farbverwechslungen. 16 Augen nahmen überhaupt keine Farbunterschiede wahr.

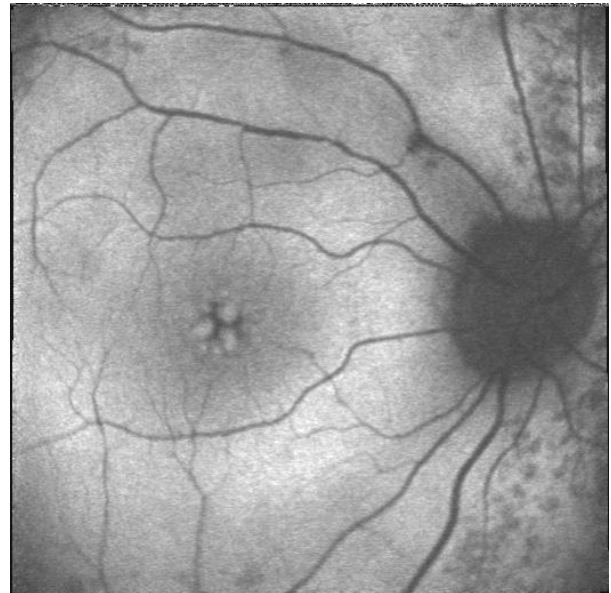
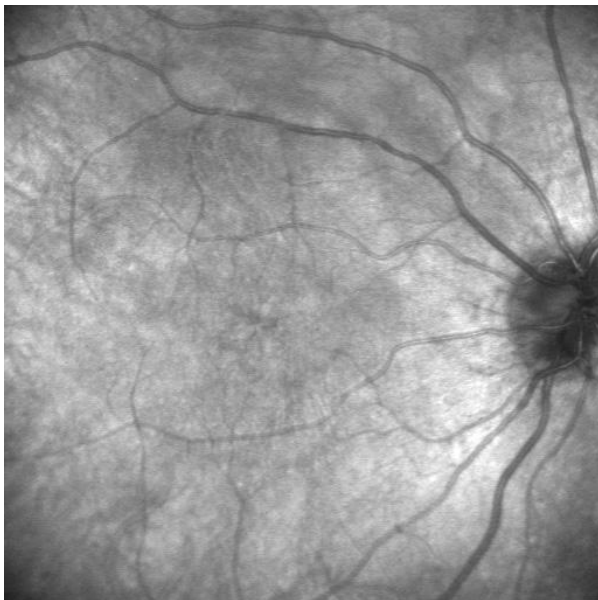
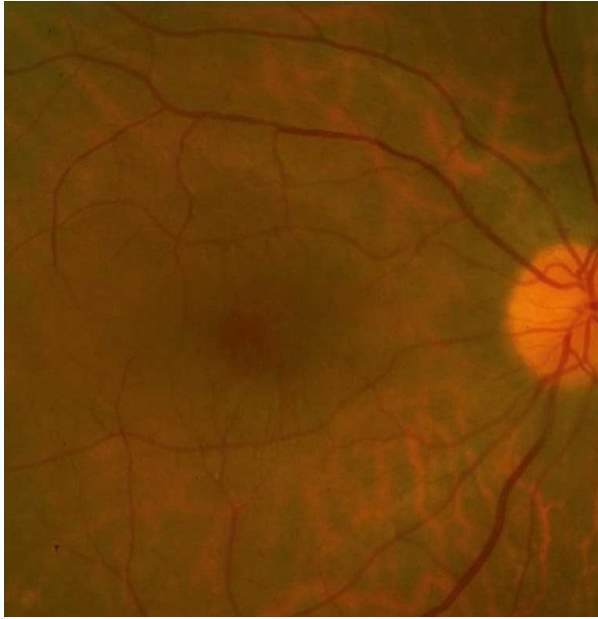
Das Gesichtsfeld wurde bei 62 Patienten (124 Augen) geprüft. Dabei waren die Außengrenzen bei 104 Augen eingeschränkt. 36 zeigten Skotome, davon 31 mit Ringskotom oder beginnendem Ringskotom und 5 Augen mit Zentralskotom. Zwei von den drei Patienten mit einem Zentralskotom litten am Goldmann-Favre-Syndrom.

Bei 52 Patienten (104 Augen) wurde ein ERG abgeleitet. Die Maximalantwort war bei 58 Augen nicht nachweisbar. Bei 20 Augen war sie stark vermindert, bei 5 Augen gering vermindert. Bei keinem Patienten konnte eine normal hohe Amplitude nach Dunkeladaptation gemessen werden. Die Zapfenantwort konnte bei 33 Augen nicht nachgewiesen werden. Bei 32 Augen war sie stark vermindert und bei 6 Augen gering vermindert. Zwei Augen zeigten normal hohe Amplituden. Die 30-Hz-Flimmerlicht-Antwort war bei 67 Augen nicht mehr nachweisbar. Die Amplitude war bei 33 Augen stark und bei 3 Augen gering vermindert. Bei keinem Auge fand sich eine normal hohe 30-Hz-Flimmerlicht-Amplitude.

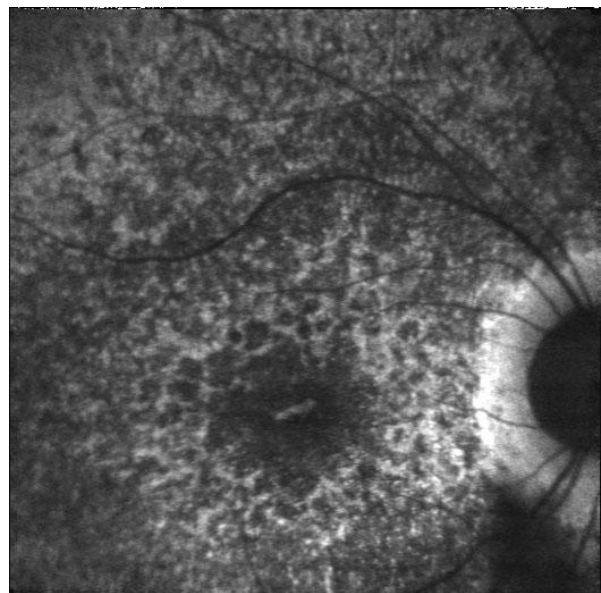
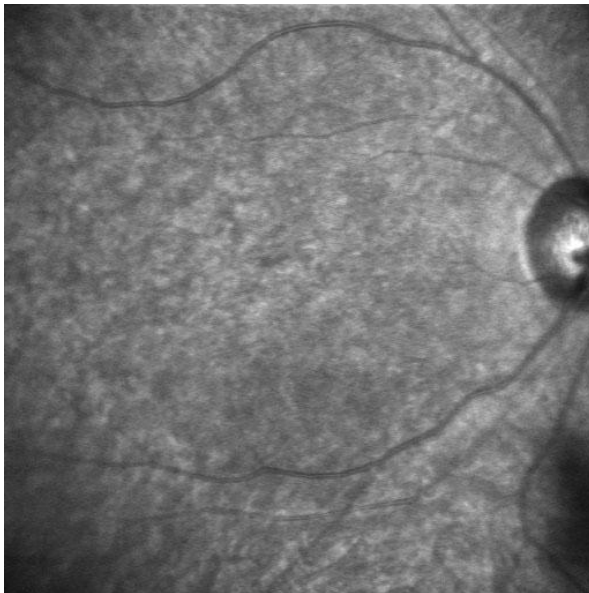
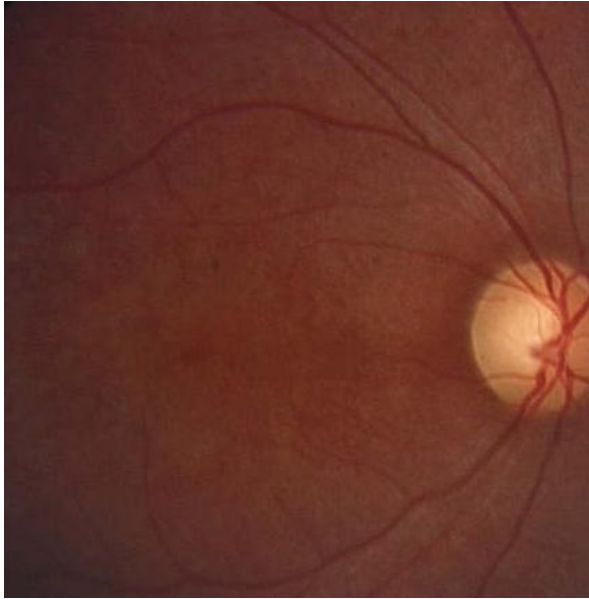
Bei 8 Patienten (16 Augen) wurde an je einem Auge ein mfERG durchgeführt. Die Amplitude im ersten und zweiten Ring war bei allen 8 Augen stark vermindert. Im 3. bis 5. Ring waren die Amplituden bei 7 Augen stark und bei einem Auge gering vermindert.

Bei allen Patienten in dieser Gruppe zeigten sich morphologische Veränderungen in der FAF. Alle Patienten hatten eine peripher verminderte FAF. Bei einer Patientin (K200) zeigte sich zum oberen temporalen Gefäßbogen hin eine normal aussehende FAF, d. h. der periphere Bereich verminderter FAF war oben unterbrochen. Bei einer weiteren Patientin (K39) waren die peripheren Flecken unterschiedlich dunkel, wobei die Flecken, die von der Papille mit den Gefäßbögen zogen, dunkler dargestellt wurden, als die peripheren und zentraleren Flecken, was auf einen unterschiedlichen Beginn der einzelnen Veränderungen schließen könnte. Ein perifovealer Ring vermehrter FAF war bei 80 Augen darstellbar. Diese Ringstruktur war ophthalmoskopisch in keinem Fall zu erkennen. Morphologische Veränderungen in der Fovea fanden sich bei 52 Augen. In der Regel zeigte sich die Fovea mit vermehrter FAF. Bei 12 Augen fanden sich jedoch foveale Veränderungen mit verminderter FAF. Zwei Augen (K340) zeigten einen perifoveal unregelmäßig begrenzten Ring mit fehlender FAF, zwei weitere Augen zeigten einen unvollständigen dunklen Ring unterhalb der Fovea. Bei 14 Augen ließ sich ein zystoides Makulaödem (Abbildung 3) nachweisen. Alle 6 Augen mit Goldmann-Favre-Syndrom zeigten in der FAF vereinzelte helle punktförmige Flecken innerhalb der Gefäßbögen. Im FAF-Bild von 8 Augen (K79, K187, K294, K340) fanden sich peripher außer den fleckförmigen dunklen Arealen vereinzelte helle Punkte, die von einem dunklen Ring umgeben waren. Bei einem Patienten (K162) waren über die gesamte Makula verteilt kleine dunkle Flecken zu sehen. Die beiden Geschwister mit einer RP12 hatten jeweils am unteren temporalen Gefäßbogen kleine Restinseln mit erhaltenem RPE. Bei zwei weiteren Patienten (K200, K231) waren unter fehlendem RPE autofluoreszierende Aderhautgefäße zu sehen.

Das folgende Beispiel zeigt das rotfreie Fundusbild und die FAF des rechten Auges einer 40 Jahre alten Patientin mit einem Visus von 0,4.



**Abb. 3: 40-jährige Patientin (K025), rechtes Auge, Visus: 0,4, rotfreies Fundusbild (links) mit dazugehöriger FAF (rechts); zentral mehrere kleine Aufhellungen, sternförmig angeordnet im Rahmen eines zystoiden Makulaödem, perifovealer Ring mit vermehrter Autofluoreszenz, peripher punktförmige Herde mit verminderter FAF; Diagnose: Retinitis pigmentosa**



**Abb. 4: 16-jähriger Patient (K162), rechtes Auge, Visus: 0,2, Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten); rotfreies Bild mit unregelmäßigem RPE in der gesamten Netzhaut, punktförmige Herde mit verminderte FAF in der Makula und peripher der großen temporalen Netzhautgefäße, zum Teil kleine Pünktchen mit vermehrter FAF;**

**Diagnose: Retinitis pigmentosa**

In 88/126 (69,8%) Augen zeigten sich in der FAF mehr Veränderungen als in der Funduskopie. In 38/126 (30,2%) Augen zeigten sich die Veränderungen funduskopisch und in der FAF in gleicher Ausprägung. In keinem Fall wurden funduskopisch Veränderungen entdeckt, die in der FAF nicht zu sehen waren.

**Tabelle 2: Diagnosegruppe generalisierte Netzhautdystrophie mit peripherem Beginn; Visus, Farbsehen, Gesichtsfeld, ERG, mfERG**

<b>Visus (63 Pat.)</b>	0,43	HBW – 1,0
	<b>Anzahl (Augen)</b>	<b>% der Augen</b>
<b>Farbsehen (52 Pat.)</b>	104	100,0
Normal	42	40,4
Gering	14	13,5
Mäßig	2	1,9
Ausgeprägt	30	28,8
Kein Farbsehen	16	15,4
<b>Gesichtsfeld (62 Pat.)</b>	124	100,0
Außengrenzen eingeengt	104	83,9
Außengrenzen normal	20	16,1
<b>ERG (52 Pat.)</b>	103	100
Normale Amplitude (Dunkelantwort)	0	0
Gering vermindert	5	4,9
Stark vermindert	40	38,8
Nicht nachweisbar	58	56,3
Normale Amplitude (Hellantwort)	2	1,9
Gering vermindert	6	5,8
Stark vermindert	32	31,1
Nicht nachweisbar	63	61,2
Normale Amplitude (30Hz-Flimmerlichtantwort)	0	0
Gering vermindert	3	2,9
Stark vermindert	33	32,0
Nicht nachweisbar	67	65,1
<b>mfERG (8 Pat.)</b>	8	100
Normale Amplitude (Ring 1 und 2)	0	0
Gering vermindert	0	0
Stark vermindert	8	100
Nicht nachweisbar	0	0
Normale Amplitude (Ring 3 bis 5)	0	0
Gering vermindert	1	12,5
Stark vermindert	7	87,5
Nicht nachweisbar	0	0

**Tabelle 3: Anzahl Augen mit verschiedenen morphologischen Mustern in der FAF**

<b>morphologische Veränderungen – FAF</b>	<b>Anzahl Augen</b>
keine Veränderungen	0
periphere Veränderungen	106
Perifovealer Ring vermehrter FAF	80
Foveale Veränderungen (vermehrte und verminderte FAF)	52
einzelne punktförmige Areale mit vermehrter FAF	6
Mit Gefäßbögen assoziierte Areale mit erhaltener FAF	4
Über gesamte Makula verteilte Flecken verminderter FAF	2
Fehlendes RPE mit darunter liegenden fluoreszierenden Aderhautgefäßen	4
Zystoides Makulaödem	14

#### **4.2. Zentral beginnende generalisierte Netzhautdystrophien**

In die Gruppe der generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn wurden 39 (78 Augen) Patienten eingeschlossen.

Untersucht wurden 10 Patienten mit Zapfen-Dystrophie, 16 Patienten mit einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, 2 Patienten mit einer Sorsby-Netzhautdystrophie und 11 Patienten mit einer diffusen Choriokapillarisatrophie.

Das mittlere Alter lag bei 47,2 (8,4-81,1) Jahren. Der Visus lag im Mittel bei 0,30 (LP-1,25).

Bei 31 der 39 Patienten (62 Augen) wurde das Farbsehen geprüft. Dabei waren 12 Augen fehlerfrei, 6 Augen mit geringen Fehlern und 2 Augen mit mehreren Fehlern aber 6 richtigen Farben in einer Reihe. 23 Augen zeigten ausgeprägte Farbverwechslungen und 19 Augen sahen keine Farbunterschiede.

Bei 34 Patienten (66 Augen) wurde eine Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt. Bei zwei Patienten (K20, K89) wurde die Gesichtsfeldprüfung nur am rechten Auge durchgeführt. Die Außengrenzen waren bei 15 Augen eingeschränkt und bei 51 Augen normal. 52 Augen hatten ein Skotom, davon 46 zentral oder parazentral. Außerdem hatten zwei Patienten mit Choriokapillarisatrophie (K203, K259) mehrere periphere Skotome.

Bei 32 Patienten (59 Augen) wurde ein ERG abgeleitet. Bei 4 Augen waren keine Amplituden nach Dunkeladaptation nachweisbar, 34 Augen zeigten stark verminderte und 16 Augen gering verminderte Amplituden. Fünf Augen zeigten normale hohe Amplituden. Die Zapfenantwort war bei 19 Augen nicht nachweisbar, bei 31 Augen stark und bei 7 Augen gering vermindert. Kein Patient hatte normale Zapfenantworten. Die 30-Hz-Antwort war bei 17 Augen nicht nachweisbar

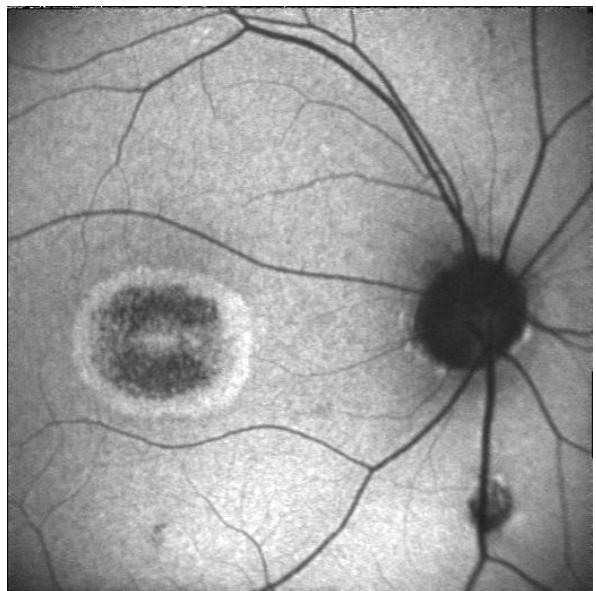
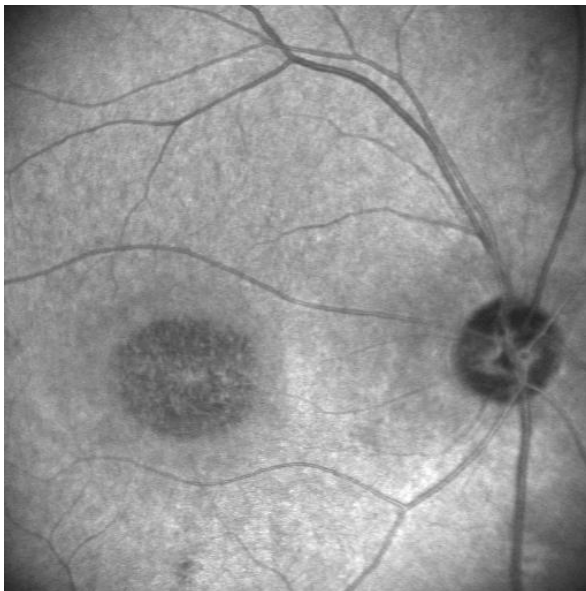
bei 31 Augen stark und bei 9 Augen gering vermindert. Eine normal hohe Amplitude wurde bei keinem Patienten gemessen.

Bei 17 Patienten (18 Augen) wurde ein mfERG durchgeführt. In den ersten beiden Ringen waren die Amplituden bei allen Augen stark vermindert, im 3. Ring bei 15 Augen stark und bei 3 Augen gering vermindert. Im 4. Ring gab es 13 Augen mit stark verminderter und 5 Augen mit gering verminderter Amplitude. Im 5. Ring war die Amplitude bei 12 Augen stark und bei 5 Augen gering vermindert. Ein Auge hatte eine normal hohe Amplitude.

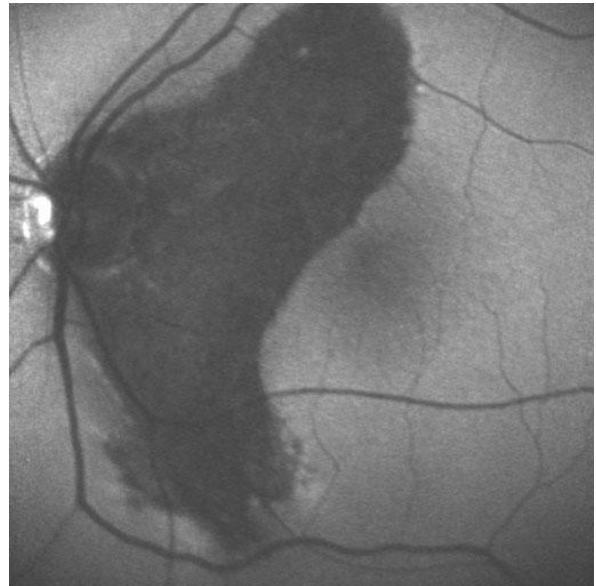
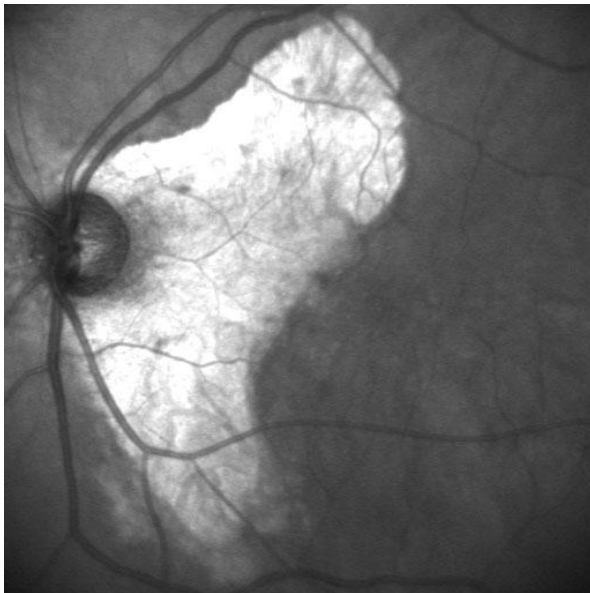
Vier Augen (K157, K280) in dieser Gruppe zeigten weder ophthalmoskopisch noch in der FAF morphologische Veränderungen. Bei 22 Augen fand sich ein perifovealer Ring mit vermehrter FAF. Dabei handelte es sich zu 73% um Patienten mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie und zu 27% um Patienten mit Zapfen-Dystrophie. Anders ausgedrückt hatten 50% der Patienten mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie aber nur 30% der Patienten mit Zapfen-Dystrophie einen hellen Ring. Ein Patient mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie hatte einen sehr schlechten Visus (intakte Lichtprojektion) an beiden Augen. Ophthalmoskopisch waren keine Veränderungen zu erkennen, in der FAF nur ein perifovealer heller Ring aber keine fovealen Veränderungen. Es fanden sich insgesamt 6 Augen, die ausschließlich einen hellen perifovealen Ring zeigten ohne andere sichtbare Veränderungen (K021, K089, K189) weder in der FAF noch ophthalmoskopisch. Bei 42 Augen fanden sich Veränderungen im Bereich der Fovea. In der Regel (22 Augen) handelte es sich dabei um RPE-Defekte, die auch ophthalmoskopisch dargestellt wurden. In 14 Augen fand sich in der Fovea eine vermehrte FAF. Bei den restlichen 6 Augen zeigte sich eine verminderte FAF aber keine scharf begrenzten RPE-Defekte, sondern fleckige Areale. Periphere Veränderungen fanden sich bei 24 Augen. Darunter waren alle 18 Augen mit diffuser Choriokapillaratrophy. Diese zeigte sich in 6 Augen (K260, K272, K345) durch großflächige scharf begrenzte RPE-Defekte mit durchscheinenden fluoreszierenden Aderhautgefäßen. In 2 Augen (K407) fand sich eine foveale Aufhellung, umgeben von einem fleckförmigen Ring mit verminderter FAF. Peripher davon bis zu den großen temporalen Gefäßbögen zeigte sich eine normal aussehende FAF. Außerhalb der Gefäßbögen fanden sich dann wieder die fleckförmigen Areale mit verminderter FAF. Ein Patient (K350) zeigte auf beiden Augen einen beginnenden RPE-Defekt, der in der FAF nicht vollständig schwarz erschien, sondern nur etwas dunkler als die normale Umgebung. Im Fundusfoto waren jedoch zum Teil schon Aderhautgefäße sichtbar. Ein Patient (K65) mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie zeigte im Fundusfoto an beiden Augen ein großes unregelmäßig begrenztes zentrales Areal mit fehlendem RPE. Dieses Gebiet wird im FAF-Bild mit verminderter bis aufgehobener FAF relativ regelmäßig begrenzt dargestellt. Es fällt auf, dass die Aderhautgefäße leicht autofluoreszieren, sodass die FAF im Bereich des



fehlenden RPEs nicht völlig aufgehoben ist. Bei zwei Patienten (K104, K132) mit Choriokapillarisatrophie bzw. Sorsby-Netzhautdystrophie war ein deutlicher Seitenunterschied zwischen rechtem und linkem Auge zu sehen. Beim ersten Patienten zeigte das rechte Auge mit dem besseren Visus weder im FAF-Bild noch im Fundusfoto Veränderungen. Das linke Auge zeigte im Fundusfoto ein großflächiges Areal mit fehlendem RPE, das vom oberen bis zum unteren Gefäßbogen reichte und die Papille mit einschloss. Im FAF-Bild wurde dieses Areal mit aufgehobener FAF dargestellt. Im 2. Fall waren am rechten Auge zentrale Veränderungen zu sehen, am linken Auge waren weder ophthalmoskopisch noch in der FAF morphologische Veränderungen zu sehen. Der Visus war jedoch an beiden Augen mit 1,25 sehr gut und seitengleich.



**Abb. 5: 49-jähriger Patient (K020), rechtes Auge, Visus: 0,05; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten); Im Fundusbild zentrale PE-Atrophie, im FAF zusätzlich perifovealer Ring mit vermehrter FAF, außerdem zentrale Aufhellung im Atrophieareal deutlicher; Diagnose: Zapfen-Stäbchen-Dystrophie**



**Abb. 6: 68-jährige Patientin (K104), linkes Auge, Visus: 0,63; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten); großer RPE-Defekt zwischen oberem und unterem temporalen Gefäßbogen bis zur Papille reichend, Fovea noch frei; Diagnose: Choriokapillarisatrophie**

In 32/78 (41,0%) Augen zeigten sich in der FAF mehr Veränderungen als in der Funduskopie. In 46/78 (59,0%) Augen zeigten sich die Veränderungen funduskopisch und in der FAF in gleicher Ausprägung. In keinem Fall wurden funduskopisch Veränderungen entdeckt, die in der FAF nicht zu sehen waren.

**Tabelle 4: Diagnosegruppe generalisierte Netzhautdystrophie mit zentralem Beginn; Visus, Farbsehen, Gesichtsfeld, ERG, mfERG**

<b>Visus (39 Pat.)</b>	0,3	Lp – 1,25
	<b>Anzahl (Augen)</b>	<b>% der Augen</b>
<b>Farbsehen (31 Pat.)</b>	62	
Normal	12	19,4
Gering	6	9,7
Mäßig	2	3,2
Ausgeprägt	23	37,1
Kein Farbsehen	19	30,6
<b>Gesichtsfeld (34 Pat.)</b>	66	
Außengrenzen eingeengt	5	22,7
Außengrenzen normal	51	77,3
Skotome	52	78,8
davon zentral/parazentral	46	88,5
<b>ERG (32 Pat.)</b>		
Normale Amplitude (Dunkelantwort)	5	8,5
Gering vermindert	16	27,1
Stark vermindert	34	57,6
Nicht nachweisbar	4	6,8
Normale Amplitude (Hellantwort)	0	0
Gering vermindert	7	12,3
Stark vermindert	31	54,4
Nicht nachweisbar	19	33,3
Normale Amplitude (30Hz-Flimmerlichtantwort)	0	0
Gering vermindert	9	15,8
Stark vermindert	31	54,4
Nicht nachweisbar	17	29,8
<b>mfERG (17 Pat.)</b>		
normale Amplitude (Ring1 und 2)	0	0
gering vermindert	0	0
stark vermindert	18	100
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring3)	0	0
gering vermindert	3	16,7

stark vermindert	15	83,3
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring4)	0	0
gering vermindert	5	27,8
stark vermindert	13	72,2
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring5)	1	5,5
gering vermindert	5	27,8
stark vermindert	12	66,7
nicht nachweisbar	0	0

**Tabelle 5: Anzahl Augen mit verschiedenen morphologischen Mustern in der FAF**

<b>Morphologische Veränderungen – FAF</b>	<b>Anzahl Augen</b>
keine Veränderungen	4
Perifovealer Ring vermehrter FAF	22
Ausschließlich perifovealer heller Ring	6
Foveabeteiligung (vermehrte und verminderte FAF)	42
Periphere Veränderungen	26
Großer RPE-Defekt halbmondförmig, scharf begrenzt zwischen Fovea und Papille	1

### **4.3. Regional begrenzte Makuladystrophien**

In die Gruppe der regional begrenzten Makuladystrophien wurden 91 Patienten (182 Augen) aufgenommen. Untersucht wurden 3 Patienten mit einer Musterdystrophie und 17 Patienten mit einer adulten vitelliformen Makuladystrophie (AVMD). Des Weiteren wurden 18 Patienten mit M. Stargardt, 3 Patienten mit M. Best, 3 Patienten mit zentraler areolärer Aderhautdystrophie und je 1 Patient mit North-Carolina-Makuladystrophie und x-chromosomaler Retinoschisis untersucht. Bei 45 weiteren Patienten war eine genaue Zuordnung der Makuladystrophie zu einer bestimmten Erkrankung nicht möglich.

Das mittlere Alter der Patienten in dieser Gruppe betrug 47 (6,8-80,6) Jahre. Der Visus lag im Mittel bei 0,41 (Lux-1,25).

Ein Farbensehtest wurde bei 71 Patienten (142 Augen) durchgeführt. Dabei zeigten 45 Augen ein fehlerfreies Farbsehen, 23 Augen geringe Fehler, 9 Augen zeigten mäßiggradige

Verwechslungen, 57 Augen ausgeprägte Verwechslungen. 8 Augen konnten gar keine Farbunterschiede erkennen.

Eine Gesichtsfeldprüfung wurde bei 54 Patienten (108 Augen) durchgeführt. 6 Augen hatten eingeschränkte Außengrenzen, 102 zeigten normale Außengrenzen. Bei 75 Augen konnten Skotome dargestellt werden, davon waren bei 67 Augen die Skotome zentral, bei 8 Augen parazentral.

Bei 53 (98 Augen) Patienten dieser Gruppe wurde ein ERG abgeleitet. Bei allen Patienten waren Amplituden nach Dunkeladaptation nachweisbar. 12 Augen hatten stark und 38 Augen gering verminderte Amplituden bei der Maximalantwort. 48 Augen hatten normale Amplituden. Die Zapfenantwort war bei 3 Augen nicht nachweisbar. 11 Augen zeigten stark und 41 gering verminderte Amplituden. 43 Augen hatten eine normale Zapfenantwort. Die 30-Hz-Flimmerlichtantwort war bei 3 Augen nicht nachweisbar. 16 Augen hatten stark und 53 Augen gering verminderte Amplituden. 26 Augen zeigten normal hohe Amplituden.

Bei 71 (100 Augen) Patienten wurde ein mfERG abgeleitet. Der 1. Ring war bei 75 Augen stark vermindert und bei 24 Augen gering vermindert. Ein Auge zeigte eine normal hohe Amplitude. Die Amplitude des 2. Ringes war bei 61 Augen stark und bei 36 Augen gering vermindert. 3 Augen hatten normale Amplituden. Im 3. Ring waren die Amplituden bei 25 Augen stark und bei 70 Augen gering vermindert. 5 Augen hatten normale Amplituden. Die Amplituden des 4. Ringes waren bei 24 Augen stark und bei 73 Augen gering vermindert. 3 Augen hatten normale Amplituden. Die Amplituden des 5. Ringes waren bei 19 Augen stark und bei 70 Augen gering vermindert. 11 Augen hatten normale Amplituden.

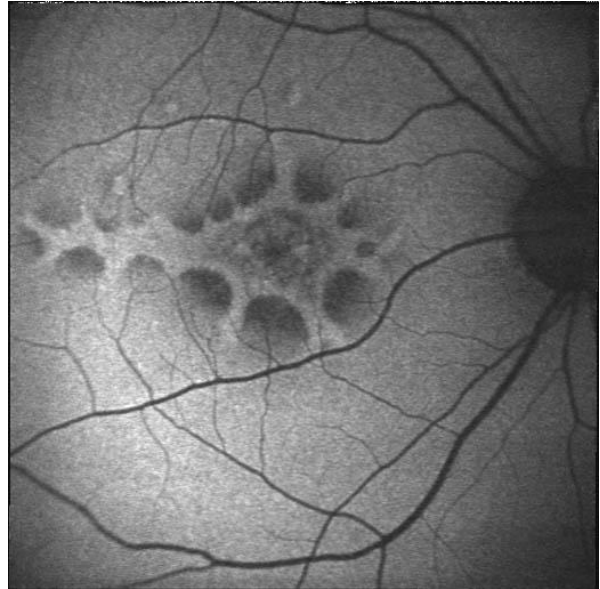
Von den 36 Augen mit M. Stargardt hatten 24 eine zentral verminderte FAF und 12 Augen eine zentral vermehrte FAF. Die Augen mit zentral verminderter FAF hatten alle perifoveale oder bis über die Gefäßbögen reichende Flecken, wobei diese Flecken bei 4 Augen vermindert, bei 10 Augen vermehrt und bei 10 Augen zum Teil vermindert und zum Teil vermehrt fluoreszierten, und bei zwei Augen waren die Flecken dicht beieinander liegend zum Teil konfluierend. Bei den Augen mit zentral vermehrter FAF waren auch die Flecken vermehrt fluoreszierend. Die Augen mit AVMD zeigten alle an mindestens einem Auge eine zentral vermehrte FAF, die der gelblichen Läsion im Fundusfoto entsprach. Acht dieser Augen hatten innerhalb dieser Veränderung einen kleinen zentralen Punkt mit verminderter FAF. Vier Augen mit Musterdystrophie hatten zentrale oder parazentrale RPE-Defekte mit darum liegenden speichenförmig angeordneten Flecken mit vermehrter FAF, zwei weitere Augen mit Musterdystrophie hatten zentrale RPE-Verschiebungen mit darum liegenden halbkreisförmigen Flecken mit verminderter FAF. Bei dem Patienten mit M. Best (K193) stellte sich eine foveal

verminderte FAF dar, die von 4 Ringen mit abwechselnd vermehrter und verminderter FAF umgeben wurde. Die Fundusfotos der 3 Patienten (K131, K161, K164) mit zentraler areolärer Aderhautdystrophie zeigten alle ein zentral großflächiges, unregelmäßig begrenztes Areal mit fehlendem RPE, das sich im FAF-Bild als ebenfalls großes Areal mit aufgehobener FAF darstellen ließ. Es wurde ein Patient mit North Carolina Dystrophie (K151) untersucht. Hier konnte eine zentral aufgehobene FAF dargestellt werden, die von vielen konfluierenden Flecken mit vermehrter FAF ringförmig umgeben wurde. Dies entsprach dem Fundusfoto, das eine zentrale RPE-Atrophie mit umgebenden kleinen gelblichen Flecken zeigte. Von den Patienten mit Makuladystrophie unklarer Zuordnung (n=45) hatten 11 eine zentral verminderte FAF umgeben von einem Ring mit vermehrter FAF. Dabei war diese Veränderung bei 7 dieser Patienten eher kreisrund und bei 4 Patienten queroval. Keiner der Patienten mit einem Ring vermehrter FAF waren entsprechende Ringe im Fundusfoto zu sehen. 5 Patienten hatten zentral verminderte FAF ohne einen umgebenden Ring mit vermehrter FAF. Bei 3 Patienten (K22, K36, K241) mit Makuladystrophie unklarer Zuordnung fiel ein großer Seitenunterschied im FAF-Bild und Fundusfoto auf. Der Visus differierte jedoch nur bei einem dieser Patienten stark (RA 0,7, LA 0,1 – 241). Die anderen beiden Patienten hatten einen Visus von 0,05 bds. bzw. 0,7 und 1,0. Bei 15 Patienten waren die Veränderungen so variabel, dass keine Gemeinsamkeiten gefunden werden konnten. Ein Patient (K32) hatte einen großen längsovalen Fleck mit verminderter FAF. Innerhalb dieses Fleckes lagen viele kleine dunkle Punkte. Im Fundusfoto waren RPE-Unregelmäßigkeiten und -verschiebungen zu sehen. Das Bild hatte Ähnlichkeit mit einer abgelaufenen Retinitis centralis serosa. Ein weiterer Patient (K37) zeigte einen unregelmäßig begrenzten hellen Fleck, der vor allem am LA von einigen dunklen Punkten durchsetzt wurde. Außerdem fanden sich vor allem am RA viele kleine dunkle Punkte nasal oberhalb der Läsion. Im Fundusfoto konnten am LA einzelne gelbe Flecken und am RA ein großer gelblicher Fleck, der im Zentrum unterbrochen war, dargestellt werden. Ein Patient (K60) zeigte eine zentral vermehrte FAF, umgeben von einem perifovealen Ring mit verminderter FAF. Außerdem waren dunkle Flecken, die mit dem oberen und unteren Gefäßbogen liefen, zu sehen. Bei einem weiteren Patienten (K254) war eine zentral sternförmige Veränderung mit vermehrter FAF zu sehen. Im entsprechenden Fundusfoto zeigte sich ein leicht querovales Areal mit gleichmäßigen RPE-Veränderungen, das etwa doppelt so groß war, wie die Läsion im FAF-Bild. Der nächste Patient (K229) hatte eine halbmondförmig verminderte FAF oberhalb einer hellen Foveola am RA. Der Halbmond wurde von einem Ring mit vermehrter FAF umgeben. Am LA desselben Patienten war dieser Halbmond, inzwischen zu einem Kreis verändert, d. h. die Erkrankung war am LA wahrscheinlich weiter fortgeschritten als am RA, was auch mit einem Visus von 0,2 am

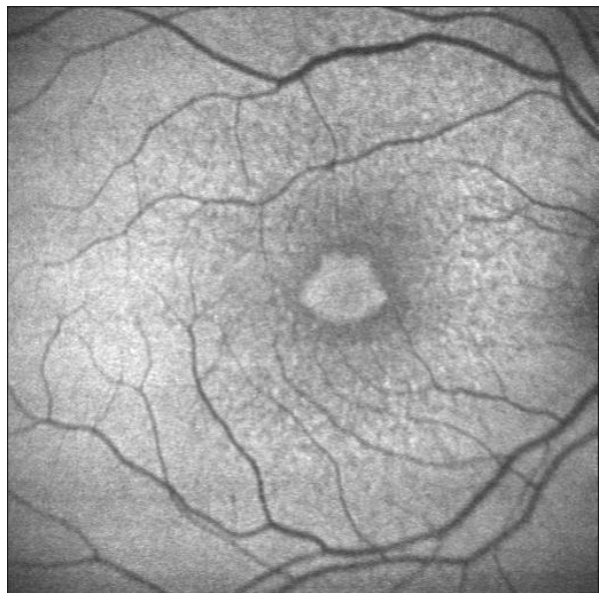
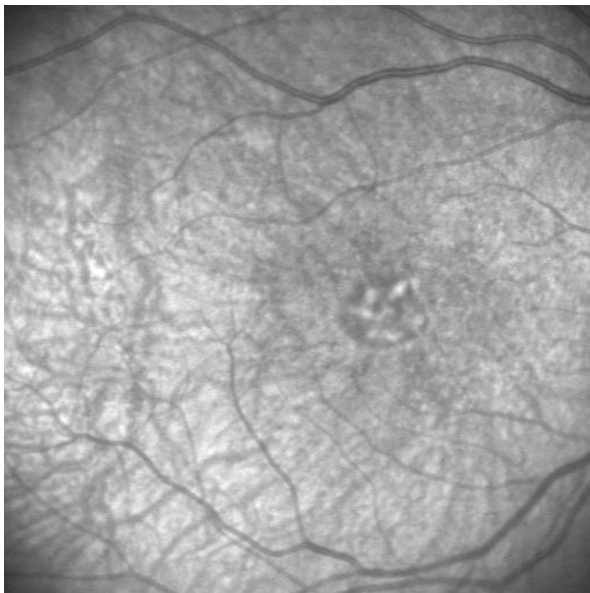
LA und 0,4 am RA korrelieren würde. Ein Patient zeigte in den zentralen 5° eine normal aussehende FAF. Dann beginnt ein bis über die Gefäßbögen reichendes Gebiet mit vielen kleinen zum Teil konfluierenden Flecken mit vermehrter und verminderter FAF. Außerdem gab es am RA zwei kleinere und am LA ein größeres Areal mit aufgehobener FAF.

Bei 8 Augen mit Makuladystrophie unklarer Zuordnung waren in der FAF keine Veränderungen zu sehen, davon hatten 6 auch im Fundusfoto keine Auffälligkeiten. 2 Patienten zeigten kleine zentrale RPE-Unregelmäßigkeiten, d. h. hier waren Fundusveränderungen zu sehen, aber keine FAF-Veränderungen.





**Abb. 7: 37-jähriger Patient (K061), linkes Auge, Visus: 0,5; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten); Musterförmig um die Fovea herum angeordnete Areale mit verminderter FAF, zentral in der Fovea einzelnen punktförmige Areale mit verminderter und mit vermehrter FAF; Diagnose: Musterdystrophie**



**Abb. 8: 80-jähriger Patient (K074), rechtes Auge, Visus: 0,3; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten); Fundusbild mit zentraler vitelliformer Läsion, FAF mit zentralem Herd mit vermehrter Fluoreszenz; Diagnose: Adulte vitelliforme Makuladystrophie**

In 74/182 (40,7%) Augen zeigten sich in der FAF mehr Veränderungen als in der Funduskopie. In 100/182 (54,9%) Augen zeigten sich die Veränderungen funduskopisch und in der FAF in gleicher Ausprägung. In 8/182 (4,4%) Augen wurden funduskopisch Veränderungen entdeckt, die in der FAF nicht zu sehen waren.

**Tabelle 6: Diagnosegruppe regional begrenzte Netzhautdystrophie;  
Visus, Farbsehen, Gesichtsfeld, ERG, mfERG**

<b>Visus (91 Pat.)</b>	0,41	Lux – 1,25
	<b>Anzahl (Augen)</b>	<b>% der Augen</b>
<b>Farbsehen (71 Pat.)</b>	142	
Normal	45	31,7
Gering	23	16,2
mäßig	9	6,3
Ausgeprägt	57	40,1
kein Farbsehen	8	5,6
<b>Gesichtsfeld (54 Pat.)</b>	108	
Außengrenzen eingeengt	6	5,6
Außengrenzen normal	102	94,4
Skotome	75	69,4
davon zentral/parazentral	75	100
<b>ERG (53 Pat.)</b>		
normal Amplitude (Dunkelantwort)	48	49,0
gering vermindert	38	38,8
stark vermindert	12	12,2
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Hellantwort)	43	43,9
gering vermindert	41	41,8
stark vermindert	11	11,2
nicht nachweisbar	3	3,1
normale Amplitude (30Hz-Flimmerlichtantwort)	26	26,5
gering vermindert	53	54,1
stark vermindert	16	16,3
nicht nachweisbar	3	3,1
<b>mfERG (71 Pat.)</b>		
normale Amplitude (Ring1)	1	1
gering vermindert	24	24
stark vermindert	75	75
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring2)	3	3
gering vermindert	36	36
stark vermindert	61	61

nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring3)	5	5
gering vermindert	70	70
stark vermindert	25	25
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring4)	3	3
gering vermindert	73	73
stark vermindert	24	24
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring5)	11	11
gering vermindert	70	70
stark vermindert	19	19
nicht nachweisbar	0	0

**Tabelle 7: Anzahl Augen mit verschiedenen morphologischen Mustern in der FAF**

<b>Morphologische Veränderungen – FAF</b>	<b>Anzahl Augen</b>
keine Veränderungen	8
fleckförmig Areale vereinzelt	8
fleckförmig Areale ausgedehnt	22
punktförmige Areale zentral	66
punktförmige Areale über gesamte Makula verteilt, vermehrte und verminderte FAF	44
RPE-Defekt unregelmäßig	28
Perifovealer Ring vermehrter FAF	26

#### **4.4. Stationäre Netzhautdystrophien**

Die Gruppe mit stationären Netzhautdystrophien beinhaltete 11 Patienten (22 Augen). Davon hatten 5 Patienten eine kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörung, 4 eine Stäbchenmonochromasie und 2 eine Blauzapfenmonochromasie.

Das Alter der Patienten in dieser Gruppe lag im Mittel bei 30,7 (7,1-56,6) Jahren. Der Visus betrug im Mittel 0,17 (0,05–0,7).

Bei 9 der 11 Patienten (18 Augen) wurde das Farbsehen getestet. 2 Augen blieben ohne Fehler (K269). 12 Augen zeigten ausgeprägte Farbsehverwechslungen und 4 Augen konnten keine Farben unterscheiden.

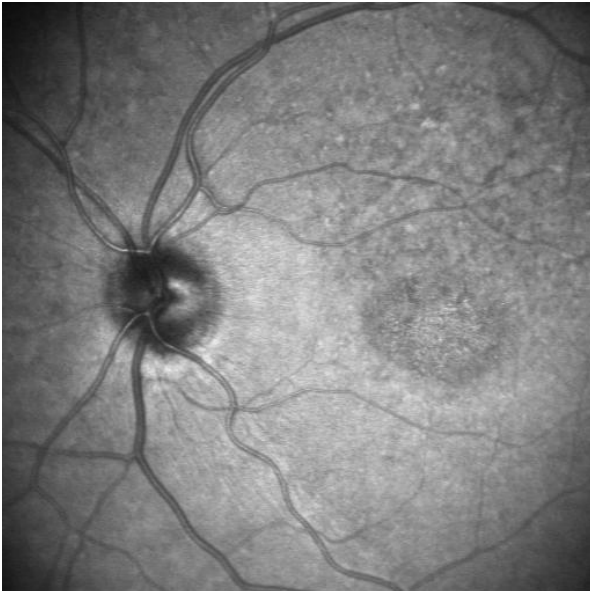
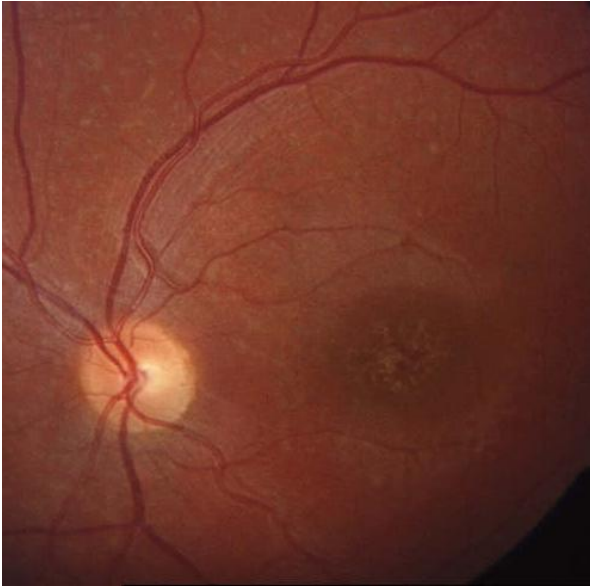
Bei 7 Patienten (14 Augen) wurde das Gesichtsfeld geprüft. 1 Auge hatte eingeschränkte Außengrenzen. Bei allen anderen waren die Außengrenzen regelrecht. 8 Augen zeigten ein Zentralskotom.

Bei 9 (17 Augen) Patienten wurde ein ERG abgeleitet. Ein Auge hatte stark und 15 Augen leicht verminderte Amplituden bei der Maximalantwort nach Dunkeladaptation. Bei einem Auge war die Amplitude der Maximalantwort normal hoch. Eine Zapfenantwort war bei 9 Augen nicht nachweisbar. 6 Augen hatten stark und 2 Augen leicht verminderte Amplituden. Die 30-Hz-Flimmerantwort war bei 9 Augen nicht nachweisbar und bei je 4 Augen stark bzw. gering vermindert.

Bei zwei Patienten (2 Augen) wurde ein mfERG abgeleitet (K171, K269). Bei beiden Augen waren die Amplituden von Ring 1 und 2 stark vermindert. Ring 3., 4. und 5. Ring hatten gering vermindert Amplituden.

Bei 4/22 Augen (18,2%) waren weder ophthalmoskopisch noch in der FAF morphologische Veränderungen zu sehen. In 6 Augen zeigte das FAF-Bild einen hellen perifovealen Ring, den das Fundusfoto nicht darstellte. Bei 10 Augen waren morphologische Veränderungen in der Fovea zu erkennen. Diese Veränderungen wurden im Fundusfoto und in der FAF dargestellt. Bei einem Patienten (K265) zeigte sich eine über die gesamte Makula reichende verminderte FAF. Nur in einem schmalen peripapillären Ring und peripher sah die FAF normal aus. Ein weiterer Patient (K73) zeigte etwa kreisrunde Areale mit doppeltem Papillendurchmesser, die sich auf Höhe der temporalen Gefäßbögen befanden und eine verminderte FAF zeigten. Zum Teil waren diese Areale von einem Ring mit vermehrter FAF umgeben. Bei einem Patienten (K170) waren neben dem perifovealen Ring und einer verminderten FAF in der Fovea viele kleine punktförmige Areale mit vermehrter und verminderter FAF zu erkennen. Diese Punkte befanden sich fast ausschließlich in der oberen Fundushälfte. Die Punkte mit vermehrter und verminderter FAF waren ophthalmoskopisch nicht zu unterscheiden.

Bei keinem der Patienten gab es einen gravierenden Seitenunterschied im FAF-Bild zwischen rechtem und linkem Auge.



**Abb. 9: 15-jährige Patientin (K170), linkes Auge, Visus: 0,05; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten): Fundusbild mit zentraler PE-Atrophie und vielen kleinen punktförmigen Flecken oberhalb der Fovea bis über den oberen temporalen Gefäßbogen hinaus, FAF mit zentral deutlich verminderter FAF, umgeben von schmalem perifovealen Ring mit vermehrter FAF, oberhalb der Fovea punktförmige Flecken mit vermehrter und verminderter FAF bis über den temporal oberen Gefäßbogen hinaus; Diagnose: kongenitale Zapfenfunktionsstörung**

In 12/22 (54,5%) Augen zeigten sich in der FAF mehr Veränderungen als in der Funduskopie. In 6/22 (27,3%) Augen zeigten sich die Veränderungen funduskopisch und in der FAF in gleicher Ausprägung. In 4/22 (18,2%) Augen wurden funduskopisch Veränderungen entdeckt, die in der FAF nicht zu sehen waren.

**Tabelle 8: Diagnosegruppe stationäre Netzhautdystrophie;  
Visus, Farbsehen, Gesichtsfeld, ERG, mfERG**

<b>Visus (11 Pat.)</b>	0,17	0,05 – 0,7
	<b>Anzahl (Augen)</b>	<b>% der Augen</b>
<b>Farbsehen (9 Pat.)</b>		
Normal	2	11,1
Gering	0	0
mäßig	0	0
Ausgeprägt	12	66,7
Kein Farbsehen	4	22,2
<b>Gesichtsfeld (7 Pat.)</b>		
Außengrenzen eingeengt	1	7,1
Außengrenzen normal	13	92,9
Skotome	8	57,1
Davon zentral/parazentral	8	100
<b>ERG (9 Pat.)</b>		
normal Amplitude (Dunkelantwort)	1	5,9
gering vermindert	15	88,2
Stark vermindert	1	5,9
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Hellantwort)	0	0
gering vermindert	2	11,8
Stark vermindert	6	35,3
nicht nachweisbar	9	52,9
normale Amplitude (30Hz-Flimmerlichtantwort)	0	0
gering vermindert	4	23,5
stark vermindert	4	23,5
nicht nachweisbar	9	53,0
<b>mfERG (2 Pat.)</b>		
normale Amplitude (Ring1 bis 5)	0	0
gering vermindert	0	0
stark vermindert	2	100
nicht nachweisbar	0	0

**Tabelle 9: Anzahl Augen mit verschiedenen morphologischen Mustern in der FAF**

<b>morphologische Veränderungen – FAF</b>	<b>Anzahl Augen</b>
keine Veränderungen	10
Perifovealer Ring vermehrter FAF	6
Foveale Beteiligung (vermehrte und verminderte FAF)	10
Punktförmige Areale obere Makulahälfte, vermehrte und verminderte FAF	2
Peripher große fleckförmige Areale mit verminderter FAF	2
gesamte Makula mit verminderter FAF, peripapillär und peripher normal aussehende FAF	2

#### **4.5. Usher Syndrom**

Die Gruppe der 15 Patienten mit Usher-Syndrom hatte ein mittleres Alter von 34,4 (15,1-60,7) Jahren. Der Visus lag im Mittel bei 0,49 (0,05-0,8).

Von den 11 Patienten mit PD15-Farbsehtest waren 10 Augen ohne Fehler und 2 Augen mit geringen Fehlern. Bei 8 Augen wurden ausgeprägte Farbverwechslungen festgestellt, 2 Augen sahen keine Farbunterschiede.

Von den 14 Patienten (28 Augen), bei denen eine Goldmann-Gesichtsfeld-Untersuchung durchgeführt wurde, hatten 27 Augen ein eingeschränktes Gesichtsfeld. Bei 2 Augen zeigten sich halbmondförmige Restinseln mit Brückensteg zum Zentrum (K108, K214). Eine konzentrische Einengung mit kleinen peripheren Restinseln zeigte sich bei 5 Augen, 4 Augen zeigten beginnende Ringskotome.

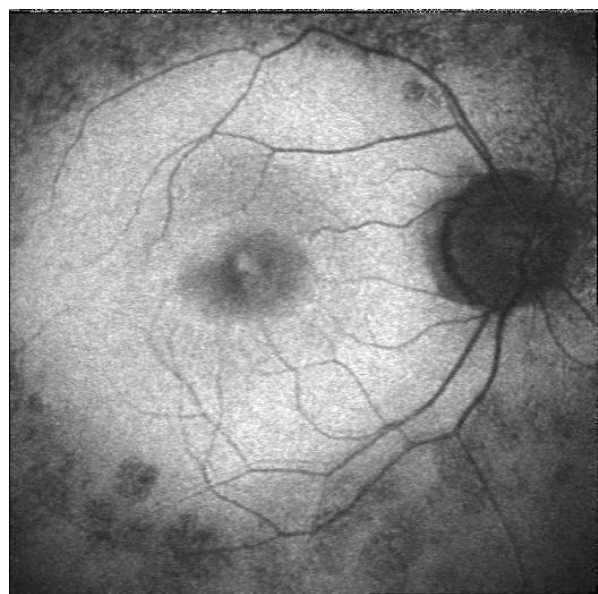
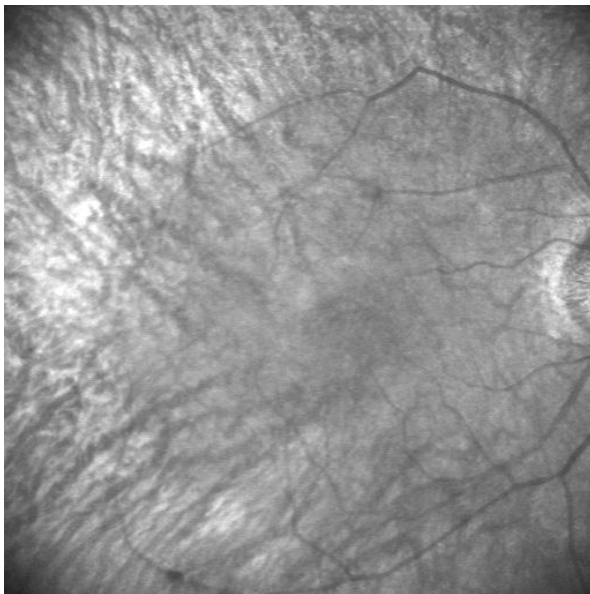
Bei 13 der 15 Patienten mit Usher-Syndrom (26 Augen) wurde ein ERG abgeleitet. Davon hatten 20 Augen nicht mehr nachweisbare Amplituden in allen Reizmustern und 6 Augen stark verminderte Amplituden in allen Reizmustern.

Bei einem Patienten wurde ein mfERG abgeleitet. Die Amplituden waren in allen 5 Ringen stark vermindert.

Alle Augen in dieser Gruppe zeigten eine peripher verminderte FAF. Dieser periphere Bereich entsprach den im Fundusfoto dargestellten Arealen mit sichtbaren Aderhautgefäßen. Bei allen Augen waren verengte Netzhautgefäße zu sehen. 24/30 Augen dieser Gruppe hatten ein FAF-Bild, das Veränderungen zeigte, die ophthalmoskopisch nicht erkennbar waren. Dabei handelte es sich um einen perifovealen Ring mit vermehrter FAF. Dieser war in keinem der Fundusfotos zu erkennen. Zusätzlich zeigte sich bei 6 Augen eine foveale Veränderungen mit punktförmigen



Arealen vermehrter FAF und bei 2 Augen foveale Veränderungen mit punktförmigen Arealen verminderter FAF. Diese waren ophthalmoskopisch nur schwer zu erkennen. Bei einem Patienten zeigte sich eine halbmondförmige Veränderung zwischen Fovea und Papille mit verminderter FAF, die im Fundusfoto nicht zu erkennen waren (K247). Bei keinem Patienten gab es einen gravierenden Unterschied im FAF-Bild zwischen dem rechten und linken Auge. Allgemein lässt sich außerdem feststellen, dass ein Großteil der Bilder von schlechterer Qualität waren, als in den anderen Gruppen. Das lässt sich mit der größeren Häufigkeit von Katarakt und Glaskörpertrübungen bei den Patienten mit Usher-Syndrom erklären.



**Abb. 10: 54-jähriger Patient (K214), geb. 1950, rechtes Auge, Visus: 0,7; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten): mit peripher atrophiertem Pigmentepithel, FAF mit peripher fleckförmigen Arealen verminderter FAF, außerdem in der Fovea kleiner Fleck mit vermehrter FAF und perifovealer schmaler Ring mit vermehrter FAF;  
Diagnose: Usher-Syndrom**

In 24/30 (80,0%) Augen zeigten sich in der FAF mehr Veränderungen als in der Funduskopie. In 6/30 (20,0%) Augen zeigten sich die Veränderungen funduskopisch und in der FAF in gleicher Ausprägung. In keinem Fall wurden funduskopisch Veränderungen entdeckt, die in der FAF nicht zu sehen waren.

**Tabelle 10: Diagnosegruppe Usher-Syndrom;  
Visus, Farbsehen, Gesichtsfeld, ERG, mfERG**

<b>Visus (15 Pat.)</b>	0,49	0,05 – 0,8
	<b>Anzahl (Augen)</b>	<b>% der Augen</b>
<b>Farbsehen (n=11)</b>		
Normal	10	45,4
Gering	2	9,1
mäßig	0	0
Ausgeprägt	8	36,4
kein Farbsehen	2	9,1
<b>Gesichtsfeld (n=14)</b>		
Außengrenzen eingeengt	27	96,4
Außengrenzen normal	1	3,6
Skotome	4	14,3
davon zentral/parazentral	2	50
<b>ERG (n=13)</b>		
normal Amplitude (Dunkeladaptation)	0	5,9
gering vermindert	0	88,2
stark vermindert	6	5,9
nicht nachweisbar	20	0
normale Amplitude (Helladaptation)	0	0
gering vermindert	0	11,8
stark vermindert	6	35,3
nicht nachweisbar	20	52,9
normale Amplitude (30Hz-Flimmerlichtantwort)	0	0
gering vermindert	0	23,5
stark vermindert	6	23,5
nicht nachweisbar	20	52,9
<b>mfERG (n=2)</b>		
normale Amplitude (Ring1 bis 5)	0	0
gering vermindert	0	0
stark vermindert	2	100
nicht nachweisbar	0	0

**Tabelle 11: Anzahl Augen mit verschiedenen morphologischen Mustern in der FAF**

<b>morphologische Veränderungen – FAF</b>	<b>Anzahl Augen</b>
keine Veränderungen	0
peripher verminderte FAF	30
perifovealer Ring mit vermehrter FAF	24
Foveale Veränderungen (vermehrte und verminderte FAF)	8
Halbmondförmig zwischen Fovea und Papille verminderte FAF	2
Große RPE-Defekte unregelmäßig über gesamten Fundus verteilt	2

#### **4.6. Unklarer Typ der Netzhautdystrophie**

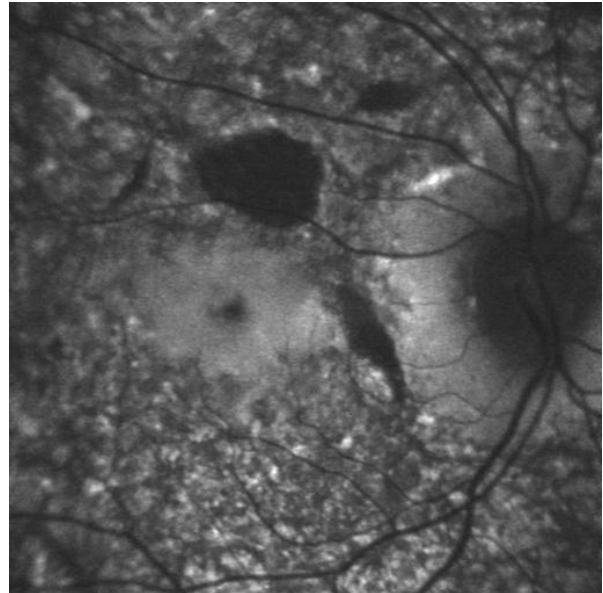
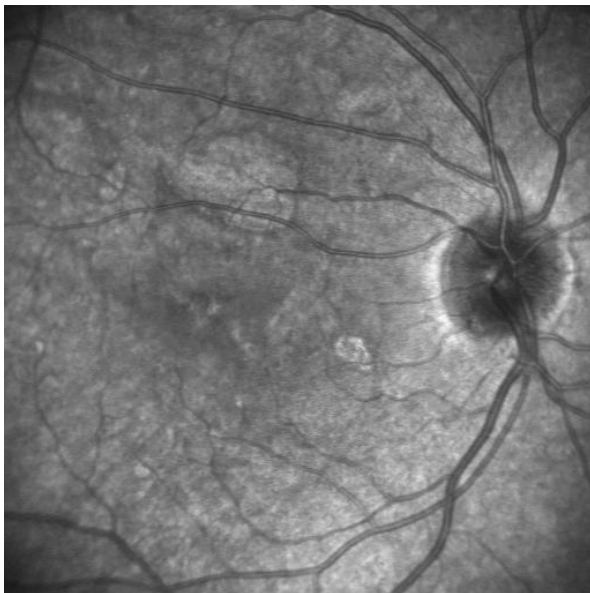
In die Gruppe der unklaren Diagnosen gehörten 9 Patienten. Das Alter lag bei 40,1 (16,3-75,3) Jahren. Der mittlere Visus betrug 0,55 (HBW-1,0). Bei diesen Patienten war eine Zuordnung zu einer der 5 oben genannten Gruppen anhand heutiger Untersuchungstechniken nicht möglich.

Das Farbsehen wurde bei 9 Patienten getestet. Dabei waren 8 Augen ohne Fehler, 2 Augen mit geringen Fehlern, 1 Auge mit mäßigen Farbverwechslungen aber 6 richtigen Farben in einer Reihe und 3 Augen mit ausgeprägten Farbverwechslungen. 4 Augen konnten keine Farben unterscheiden.

Sieben Patienten (13 Augen) wurden einer Gesichtsfeldprüfung unterzogen. Davon zeigten sich bei 5 Augen eingeschränkte Außengrenzen und bei 10 Augen zentrale und parazentrale Skotome. Bei 5 Patienten (10 Augen) wurde ein ERG abgeleitet. Bei 2 Augen waren keine Maximalantworten nach Dunkeladaptation nachweisbar. Zwei Augen hatten stark verminderte und 6 Augen normal hohe Amplituden. Die Zapfenantwort war bei 2 Augen nicht nachweisbar. 2 Augen hatten gering verminderte und 6 Augen normal hohe Amplituden. Die 30-Hz-Flimmerantwort war bei allen Augen nachweisbar. 3 Augen hatten stark verminderte und 3 Augen gering verminderte Amplituden. Bei 4 Augen war die Flimmerlichtantwort normal.

In dieser Gruppe wurde bei 7 Patienten (9 Augen) ein mfERG abgeleitet. Die Amplitude des 1. Ringes war bei 8 Augen stark vermindert und bei 1 Auge normal hoch. Im 2. Ring war die Amplitude bei 7 Augen stark bei 1 Auge gering vermindert und bei 1 Auge normal hoch. Im 3. gab es 5 Augen mit stark verminderter und 3 Augen mit gering verminderter Amplitude. 1 Auge hatte eine normal hohe Amplitude. Der 4. Ring zeigte 8 Augen mit stark verminderter Amplitude und 1 Auge mit normal hoher Amplitude. Im 5. Ring fanden sich 7 Augen mit stark verminderter und 1 Auge mit gering verminderter Amplitude. 1 Auge zeigte eine normal hohe Amplitude.

Bei zwei Augen (K223) zeigten sich einzelne fleckförmige ungeordnete Veränderungen mit vermehrter und verminderter FAF. In der Ophthalmoskopie fanden sich zum Teil Veränderungen, die in der FAF nicht zu sehen waren. Ein Patient (K394) zeigte im Fundusbild an einem Auge größere RPE-Defekte ähnlich einer geografischen Atrophie, am anderen Auge einige RPE-Unregelmäßigkeiten. Im entsprechenden FAF-Bild ließen sich keine weiteren morphologischen Veränderungen darstellen. Zwei Augen (K303) zeigten weder ophthalmoskopisch noch in der FAF morphologische Veränderungen. Zwei Augen (K19) zeigte auf beiden Augen zentral fleckförmige Areale mit vermehrter FAF, ähnlich einem zystoiden Makulaödem. Das Areal wurde von einem hellen perifovealen Ring umgeben, der ophthalmoskopisch nicht zu erkennen war. Vier weitere Augen (K51, K124) zeigte ein kleines zentrales, unregelmäßig begrenztes Areal mit verminderter FAF, umgeben von vielen kleinen Pünktchen mit vermehrter FAF. Diese Pünktchen waren funduskopisch nur bei einem der beiden Patienten vollständig zu erkennen. Zwei Augen (K337) zeigten in der FAF massive über den gesamten Makulabereich ausgedehnte fleckförmige Veränderungen mit vermehrter und verminderter FAF. Im Fundusfoto waren vor allem die RPE-Defekte aufgefallen. Die anderen Veränderungen wurden in der FAF sehr viel besser und kontrastreicher dargestellt. Bei zwei weiteren Augen (K107) zeigten sich über die gesamte Netzhaut verteilt viele kleine punktförmige Flecken mit vermehrter und verminderter FAF. Dabei waren die hellen Flecken vor allem am unteren temporalen Gefäßbogen lokalisiert. Funduskopisch war eine Unterscheidung der Flecken nicht möglich. Außerdem war bei diesem Patienten eine dezente Ringstruktur mit vermehrter FAF perifoveal zu erkennen, die ophthalmoskopisch nicht zu sehen war. Zwei Augen (K140) zeigten einen perifovealen Ring mit verminderter FAF, der sich ophthalmoskopisch als RPE-Atrophie darstellte.



**Abb. 11: 27-jährige Patientin (K337), geb. 1977, rechtes Auge, Visus: 0,5; Fundusbild (oben), rotfreies Fundusbild (links unten) mit dazugehöriger FAF (rechts unten): Fundusbild mit einzelnen Arealen mit PE-Atrophie, FAF mit peripher fleckförmigen Arealen verminderter und vermehrter FAF, außerdem größeres Areal mit verminderter FAF zwischen Fovea und Papille; Diagnose: Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung**

In 10/18 (55,6%) Augen zeigten sich in der FAF mehr Veränderungen als in der Funduskopie. In 6/18 (33,3%) Augen zeigten sich die Veränderungen funduskopisch und in der FAF in gleicher Ausprägung. In 2/18 (11,1%) Augen wurden funduskopisch Veränderungen entdeckt, die in der FAF nicht zu sehen waren.

**Tabelle 12: Diagnosegruppe unklare Diagnosen;  
Visus, Farbsehen, Gesichtsfeld, ERG, mfERG**

<b>Visus (9 Pat.)</b>	0,55	HBW – 1,0
	Anzahl (Augen)	% der Augen
<b>Farbsehen (n=9)</b>	18	
Normal	8	44,4
Gering	2	11,1
mäßig	1	5,6
Ausgeprägt	3	16,7
kein Farbsehen	4	22,2
<b>Gesichtsfeld (n=7)</b>		
Außengrenzen eingeengt	5	35,7
Außengrenzen normal	9	64,3
Skotome	5	35,7
davon zentral/parazentral	5	100
<b>ERG (n=5)</b>		
normal Amplitude (Dunkeladaptation)	6	60
gering vermindert	0	0
stark vermindert	2	20
nicht nachweisbar	2	20
normale Amplitude (Helladaptation)	6	60
gering vermindert	2	20
stark vermindert	0	0
nicht nachweisbar	2	20
normale Amplitude (30Hz-Flimmerlichtantwort)	4	40
gering vermindert	3	30
stark vermindert	3	30
nicht nachweisbar	0	0
<b>mfERG (n=7)</b>		
normale Amplitude (Ring1)	1	11,1
gering vermindert	0	0
stark vermindert	8	88,9
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring2)	1	11,1
gering vermindert	1	11,1
stark vermindert	7	77,8

nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring3)	1	11,1
gering vermindert	3	33,3
stark vermindert	5	55,6
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring4)	1	11,1
gering vermindert	0	0
stark vermindert	8	88,9
nicht nachweisbar	0	0
normale Amplitude (Ring5)	1	11,1
gering vermindert	1	11,1
stark vermindert	7	77,8
nicht nachweisbar	0	0

**Tabelle 13: Anzahl Augen mit verschiedenen morphologischen Mustern in der FAF**

<b>morphologische Veränderungen – FAF</b>	<b>Anzahl Augen</b>
keine Veränderungen	2
fleckförmig Areale vereinzelt	2
fleckförmig Areale ausgedehnt	2
punktförmige Areale zentral	4
punktförmige Areale über gesamte Makula verteilt, vermehrte und verminderte FAF	2
RPE-Defekt unregelmäßig	2
RPE-Defekt ringförmig	2
zystoides Makulaödem	2
perifovealer Ring	2

#### **4.7. Vergleich Retinitis pigmentosa und Usher Syndrom**

Patienten mit Retinitis pigmentosa und Patienten mit dem Usher-Syndrom wurden in 2 separate Gruppen A bzw. B eingeteilt. Das mittlere Alter der Patienten in den beiden Gruppen war vergleichbar (41,5 vs. 38,1). 78/112 Augen in Gruppe A (69,6%) zeigten einen perifovealen Ring mit vermehrter FAF. 24/30 Augen (80,0%) in Gruppe B zeigten einen hellen perifovealen



Ring. Patienten der Gruppe B hatten einen signifikant höheren Visus (0,52) als Patienten in Gruppe A (0,26). Das Farbsehen und das Gesichtsfeld waren tendenziell besser bzw. größer bei Patienten mit einem perifovealen Ring vermehrter FAF. Es war jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Größe des Ringdurchmessers und dem Visus zu finden. Ebenso fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Ringdurchmesser einerseits und Gesichtsfeldeinschränkung oder Amplitudenhöhe im ERG andererseits. Es konnte nur ein tendenziell größeres zentrales Gesichtsfeld bei größerem Ringdurchmesser gefunden werden. Patienten mit Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom zeigten zum Teil eine vermehrte zum Teil eine verminderte FAF in der Fovea. 24 Augen der Gruppe A (58,5%) und 4 Augen in Gruppe B zeigten eine verminderte FAF in der Fovea. Der mittlere Visus war bei diesen Patienten signifikant schlechter: 0,29 (0,01-0,63) als bei Patienten mit normaler FAF in der Fovea: 0,54 (0,16-1,0). Im Vergleich dazu fanden sich 38/112 Augen in Gruppe A und 6/30 Augen in Gruppe B mit vermehrter FAF in der Fovea. Hier betrug der mittlere Visus 0,53 (0,01-1,0) im Vergleich zum mittleren Visus von 0,54 bei Patienten mit normaler FAF in der Fovea.

#### **4.8. Vergleich FAF / Ophthalmoskopie**

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse hinsichtlich des Informationsgehaltes der bildgebenden Verfahren FAF und Ophthalmoskopie getrennt nach Diagnosegruppen dar.

**Tabelle 14: Vergleich Informationsgehalt FAF gegenüber Ophthalmoskopie unterteilt nach Diagnosegruppen.**

Diagnosegruppen	FAF > Ophthalmoskopie in %	FAF = Ophthalmoskopie in %	Ophthalmoskopie > FAF in %
Peripher beginnende Generalisierte Netzhautdystrophie (n=126 Augen)	69,8	30,2	0
Zentral beginnende generalisierte Netzhautdystrophie (n=78 Augen)	41,0	59,0	0
Regional begrenzte Makuladystrophie (n=182 Augen)	40,7	54,9	4,4
Stationäre Netzhautfunktionsstörung (n=22Augen)	54,5	27,3	18,2
Syndrome mit Netzhautbeteiligung (n=30 Augen)	80,0	20,0	0
Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung (n=18 Augen)	55,6	33,3	11,1

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten, die in der FAF einen perifovealen Ring mit vermehrter Autofluoreszenz zeigten, der klinisch nicht sichtbar war.

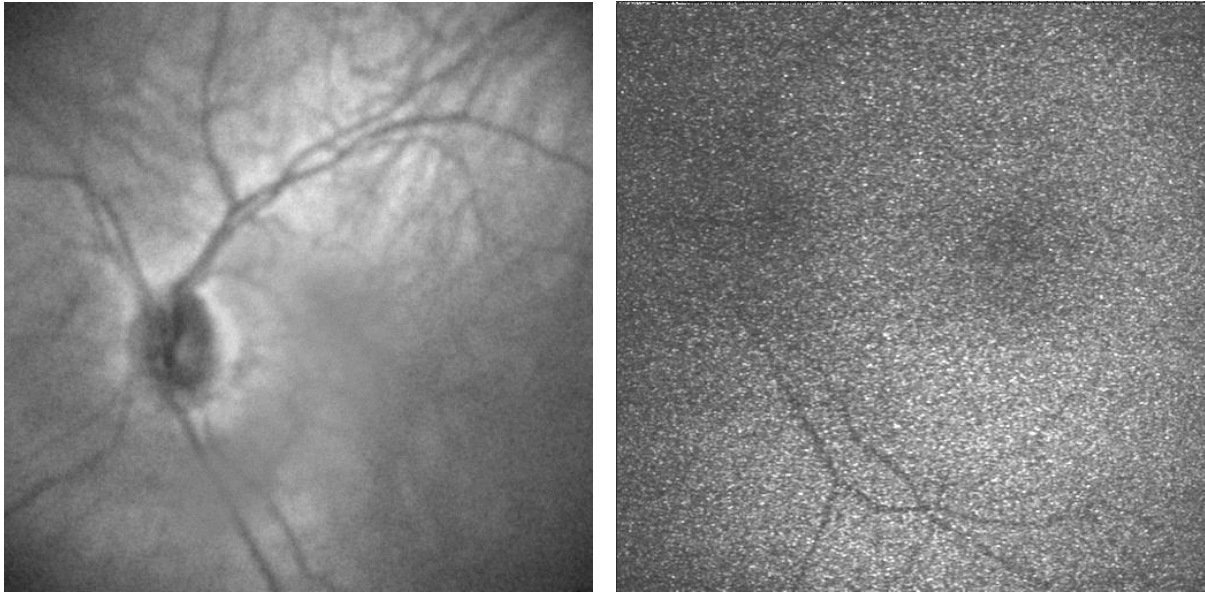
**Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit perifovealem Ring mit vermehrter FAF unterteilt nach Diagnosegruppen**

Diagnosegruppen	Anzahl untersuchte Augen	Anzahl Augen mit perifovealem hellen Ring	%
Peripher beginnende Generalisierte Netzhautdystrophie	126	80	63,5
Zentral beginnende generalisierte Netzhautdystrophie	78	22	28,2
Regional begrenzte Makuladystrophie	182	32	17,6
Stationäre Netzhautfunktionsstörung	22	6	27,3
Syndrome mit Netzhautbeteiligung	30	24	80,0
Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung	18	2	11,1

## **5. Diskussion**

### **5.1. Fehlerquellen der Methode**

Mit der Messung der FAF lassen sich morphologische Veränderungen des RPE in vivo darstellen, speichern und im Verlauf beobachten. Die praktische Handhabung ist einfach, die Untersuchung ist nicht invasiv und lässt sich mit geringem Zeitaufwand durchführen. Schwierigkeiten gibt es nur, wenn der Patient eine Myopie größer als -11 Dioptrien hat und dadurch eine Refraktionskorrektur am HRA nicht mehr möglich ist, wenn die optischen Medien nicht klar genug sind, um eine ausreichende Anregung des Lipofusins zu erreichen oder wenn die Patienten nicht gut fixieren können, sodass die anschließende Verrechnung der einzelnen Autofluoreszenzbilder einer Sequenz nur unzureichend möglich ist. Eine schlechte Fixation trat immer dann auf, wenn der Patient einen stark reduzierten Visus hatte, wenn die Fixierlampe vom gerade nicht zu untersuchenden Auge nicht zu sehen war oder wenn durch die Untersuchung ein starkes Blendungsgefühl ausgelöst wurde. Auch andere Retinal Imaging-Methoden wie z. B. die Fluorescein-Angiographie oder die Optische Kohärenz-Tomographie ergeben jedoch eine reduzierte Bildqualität, wenn das zu untersuchende Auge keine klaren optischen Medien hat und zum Teil auch, wenn der Patient nicht gut fixieren kann. Abb. 12 zeigt das FAF-Bild eines Patienten mit einer Katarakt und Glaskörpertrübungen. Die Papille ist nur zu erahnen, der obere Gefäßbogen ist nicht sicher zu erkennen. Das Bild ist sehr körnig, sodass eventuell vorhandene sehr kleine Veränderungen nicht identifiziert werden können. Auffallend ist, dass die Qualität des entsprechenden rotfreien Fundusbildes deutlich besser ist. Dies liegt zum einen an der deutlich geringeren Blendung durch das verwendete nah-infrarote Licht am Ende des sichtbaren Spektrums, zum anderen ist das Signal des reflektierten Lichts wesentlich stärker als das Signal der ausgelösten FAF, weswegen keine Mittelung erforderlich ist.



**Abb. 12: Rotfreies Fundusbild und FAF linkes Auge; Beispiel für die schlechte Bildqualität bei einem 53 Jahre alten Patienten mit Katarakt und Glaskörpertrübungen.**

Die interindividuelle Quantifikation der FAF zur Verlaufskontrolle ist schwierig, da sie durch Medientrübungen (z.B. Linsentrübungen), die Pupillenweite und auch durch die leicht abweichende Laserleistung des HRA variieren kann.

## **5.2. Ergebnisse bei einzelnen Erkrankungen**

In vivo- und in vitro Studien haben gezeigt, dass das in den RPE-Zellen enthaltene Lipofuszin der Substanz entspricht, die durch die FAF nachgewiesen wird [3, 5, 45]. Die Menge an Lipofuszin im RPE korreliert mit der Intensität der metabolischen Aktivität und ist im Bereich der Makula am höchsten [10]. Die darstellbaren Veränderungen der FAF bei Netzhautdystrophien und anderen retinalen Erkrankungen sind entweder eine Akkumulation von Lipofuszin einhergehend mit einer erhöhten FAF Intensität, eine reduzierte FAF Intensität bei verminderter Phagozytose bei vorhandenen RPE-Zellen oder eine fehlende FAF Intensität bei einem kompletten Verlust der RPE-Zellen.

Störungen des Stoffwechsels der RPE-Zellen bzw. des Photorezeptor/RPE-Komplexes sind Teil des pathophysiologischen Prozesses bei nahezu allen Netzhautdystrophien. Nur 13 der von mir untersuchten 228 Patienten mit hereditären Netzhautdystrophien zeigten keine Veränderungen in der FAF. Bei diesen Patienten ist zu vermuten, dass hier entweder keine gravierende Mitbeteiligung des RPE's besteht oder dass eine Funktionsstörung besteht, die zu keiner

progredienten Degeneration des Photorezeptor/RPE-Komplexes geführt hat. In der Regel kommt es jedoch bei den untersuchten Krankheitsbildern zu einem vermehrten Abbau von Photorezeptoraußensegmenten. In der Folge sammelt sich in den phagozytierenden RPE-Zellen vermehrt Lipofuszin an, das nicht mehr vollständig abtransportiert werden kann. Diese Akkumulation lässt sich durch eine vermehrte FAF nachweisen. Je nachdem, ob der primäre genetische Defekt in den RPE-Zellen oder in den Photorezeptoren lokalisiert ist, lässt sich im weiteren Verlauf eine Abnahme der Stoffwechselprozesse mit Rückgang der Lipofuszinakkumulation und der FAF Intensität annehmen. Am Ende kommt es zum Absterben der RPE-Zellen (RPE-Atrophie) mit fehlender FAF. Die Netzhautareale mit einer RPE-Atrophie lassen sich in der Regel ophthalmoskopisch und in der FAF gut nachweisen. Jedoch bestehen in der FAF häufig Veränderungen, die ophthalmoskopisch nicht zu erkennen waren. Es konnten z. B. Areale mit verminderter FAF gesehen werden, ohne dass ophthalmoskopisch in diesem Bereich eine RPE-Atrophie erkennbar gewesen ist. Es ist zu vermuten, dass in diesen Arealen im Rahmen der Erkrankung zunächst die Photorezeptoren zugrunde gehen und dadurch ein verminderter Stoffwechsel der Photorezeptoraußensegmente stattfindet. Somit entsteht weniger Lipofuszin, was trotz noch vorhandenem RPE durch eine verminderte FAF dargestellt werden kann.

Bei einem großen Teil der Patienten in dieser Arbeit zeigten die Augen (166/430) einen perifovealen Ring mit vermehrter FAF, der vor allem bei Patienten mit Retinitis pigmentosa bzw. Usher-Syndrom aber auch bei Patienten mit anderen Netzhautdystrophien zu sehen war. Dieser meist leicht querovale, perifoveale Ring zeigte sich im Gegensatz zur geografischen Atrophie bei AMD jedoch in der Regel nicht direkt um ein schon atrophiertes Areal, so wie es von Bellmann et al. bei 21/24 Augen beschrieben wurde, sondern meist um eine Fovea mit gar keinen oder nur geringen morphologischen Veränderungen [2, 3, 4]. Dieser Ring war ophthalmoskopisch nicht zu erkennen. Von Rückmann et al. untersuchten eine Gruppe von 159 Patienten mit verschiedenen Netzhautdystrophien, darunter Retinitis pigmentosa, Zapfendystrophie, M. Stargardt, Musterdystrophie und M. Best [43]. Hierbei stellten sie fest, dass ein Teil der Patienten in der FAF einen hellen perifovealen Ring aufwies, der ophthalmoskopisch nicht sichtbar war. Kurz-Levin et al. untersuchten 74 Patienten mit Bull's-eye, die ebenfalls in der FAF einen hellen Ring aufwies [24]. Eine Korrelation zum Visus oder Ganzfeld ERG konnten sie nicht nachweisen. Jedoch gaben sie zu bedenken, dass die Patientenzahl für eine sichere statistische Auswertung zu gering gewesen sei. Holder et al. untersuchten ebenfalls Patienten mit Retinitis pigmentosa und fand einige mit einem perifoveal hellen Ring in der FAF [13]. Sie konnten keine Korrelation zwischen der Größe des Ringes und

den Amplituden im Pattern ERG nachweisen. Hopkins et al. konnten zeigen, dass sich in umschriebenen Arealen mit vermehrter FAF mit der Zeit eine RPE-Atrophie entwickeln kann [20]. Von verschiedenen Autoren wurde in histologischen Studien gezeigt, dass der Gehalt an Lipofuszin in diesen randständigen Arealen mit vermehrter FAF höher ist, als in anderen RPE-Zellen [32, 55]. Wahrscheinlich besteht auch bei den von mir untersuchten Patienten mit einem Ring mit vermehrter FAF eine verstärkte Stoffwechselaktivität mit einer folgenden Akkumulation von Lipofuszin. Eine Korrelation zum Visus konnte dabei nicht festgestellt werden. Das zentrale Gesichtsfeld war bei Patienten mit größerem Durchmesser des perifovealen Ringes tendenziell etwas größer jedoch statistisch nicht signifikant. Robson et al. hatten in verschiedenen Arbeiten Patienten mit Retinitis pigmentosa untersucht, die alle in der FAF einen perifovealen hellen Ring zeigten [38, 39, 42]. Sie konnten nachweisen, dass die Amplituden im mfERG innerhalb des hellen Ringes erhalten und außerhalb des Ringes stark reduziert waren. Der perifoveal helle Ring in der FAF demarkiert also ein Areal von erhaltener zentraler Zapfenfunktion. Bei Verlaufskontrollen konnten Robson et al. außerdem eine Verkleinerung des Ringes und dementsprechend eine Amplitudenreduktion im mfERG von peripher nach zentral feststellen. Popovic et al. haben 42 Patienten mit einer Retinitis pigmentosa untersucht [33]. Auch sie konnten eine Korrelation zwischen der Größe eines hellen Ringes in der FAF und dem PERG nachweisen. Massof et al. und Flannery et al. haben in zwei getrennten Studien anhand des unterschiedlichen Lipofuszingehaltes bei Patienten mit Retinitis pigmentosa verschiedene Stadien dieser Erkrankung postuliert [11, 31]. Auch das Vorhandensein oder Fehlen eines perifovealen Ringes mit vermehrter FAF bei Patienten mit Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom in der vorliegenden Serie könnte ein Hinweis für ein unterschiedliches Stadium der Erkrankung sein. Da jedoch das mittlere Alter in beiden Gruppen (A und B) fast identisch war, handelt es sich wahrscheinlich nicht um ein anderes Stadium der Erkrankung, sondern um einen anderen klinischen Verlauf bzw. um einen anderen pathophysiologischen Prozess. Ein weiterer Hinweis für diese These ist die Tatsache, dass nur *ein* Patient an einem Auge einen Ring zeigte, am anderen aber nicht. Die Vermutung, dass sich eventuell Patienten mit einer dominant oder rezessiv vererbten Retinitis pigmentosa in der Ausprägung des perifovealen Ringes unterscheiden, konnte nicht bestätigt werden, da dafür die Anzahl der Patienten mit rezessiv vererbter Retinitis pigmentosa zu gering war. Insgesamt zeigten sich bei den Patienten mit Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom keine gravierenden Unterschiede in der FAF. Das heißt, eine Differenzierung anhand der FAF ist zwischen diesen beiden Gruppen nicht möglich.

Umgekehrt ist es bei den Netzhautdystrophien, die zentral beginnen. In zwei weiteren Arbeiten von Robson et al. zeigten sich bei 10 Patienten mit einer Zapfen- oder Zapfen-Stäbchen-Dystrophie ein heller Ring in der FAF [40, 41]. Es konnte dabei eine direkte Korrelation zwischen dem Radius des Ringes und dem Pattern ERG (PERG) nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einem eher kleinen Ring zeigte sich ein signifikant besseres PERG als bei Patienten mit einem größeren Ring. Auch konnten Robson et al. zeigen, dass die Patienten mit einem kleineren Ring eher jünger waren als die Patienten mit einem größeren Ring. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei den Netzhautdystrophien, die zentral beginnen, zunächst ein kleiner Ring mit vermehrter FAF auftritt, der im Verlauf der Erkrankung größer wird. Der Bereich, der innerhalb des Ringes liegt, zeigt dann eine verminderte Netzhautfunktion. Bei den von mir untersuchten Patienten mit zentral beginnender Netzhautdystrophie zeigte sich bei einem Teil der Fälle ebenfalls ein perifoveal heller Ring. Eine signifikante Korrelation mit dem Gesichtsfeld oder dem mfERG war nicht nachweisbar.

Patienten mit M. Best oder AVMD zeigten in der FAF eine vermehrte Fluoreszenz entsprechend der gelblichen Läsion in der Funduskopie. Das gibt einen Hinweis auf den Lipofuszingehalt dieser gelblichen Ablagerungen. Wabbers et al. hatten 13 Patienten mit M. Best untersucht und konnten bei allen Patienten Veränderungen in der FAF entdecken [56, 57]. Dabei korrespondierten helle Areale in der FAF mit den funduskopisch sichtbaren Läsionen im früheren oder mittleren vitelliformen Stadium der Erkrankung. In späteren Stadien mit funduskopisch zentraler RPE-Atrophie zeigte sich eine verminderte FAF. Auch die Arbeiten von Renner et al. und von Jarc-Vidmar et al. haben bei Patienten mit M. Best stadienabhängige Veränderungen der FAF zeigen können, die den funduskopisch sichtbaren Läsionen entsprechen [21, 35, 36].

Mehrere Autoren untersuchten Patienten mit M. Stargardt [27, 28, 48]. So konnten Lois et al. in einer Studie mit 30 Zwillingen feststellen, dass die ophthalmoskopisch sichtbaren gelblichen Flecken in der FAF als Flecken mit vermehrter Fluoreszenz auffielen. Es konnten jedoch keine spezifischen FAF-Muster bei Zwillingen einer Familie festgestellt werden. In dieser Studie zeigten sich bei Patienten mit M. Stargardt in der FAF Veränderungen mit hellen und dunklen Flecken. Diese Unterscheidung war, wie in der Arbeit von Lois, oft nur in der FAF nicht jedoch ophthalmoskopisch möglich. Insgesamt zeigte sich bei den Patienten mit M. Stargardt ein sehr unterschiedliches Muster der FAF-Veränderungen. Dies entspricht dem heterogenen klinischen Auftreten der Erkrankung. Eventuell ist der Inhalt der Fluophore des Lipofuszins in den einzelnen Flecken verschieden. Holz zeigte dazu, dass von den ca. zehn bekannten Fluophoren nur ein Teil in der FAF sichtbar ist [14].



Tabelle 8 zeigt deutlich, dass die FAF im Vergleich zur Ophthalmoskopie in allen 6 Diagnosegruppen häufig mehr Informationen über morphologische Veränderungen im RPE darstellen kann. Bei den Patienten in den Gruppen der generalisierten Netzhautdystrophien mit peripherem Beginn und den syndrombedingten Netzhautdystrophien war der Vorteil gegenüber der Ophthalmoskopie mit 70 bzw. 80% am größten, in der Gruppe der regional begrenzten Netzhautdystrophien am kleinsten (40%). Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass bei den generalisierten Netzhautdystrophien mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung weitere Netzhautareale betroffen werden, was sich zunächst an einer Ansammlung des Lipofuszins und später mit den klinisch sichtbaren Veränderungen auswirkt. Demgegenüber ist die Erkrankung bei den stationären Netzhautdystrophien auf einen bestimmten Netzhautbereich beschränkt. Es kommt also nicht zu einem flächenmäßigen Fortschreiten der Erkrankung. Besonders deutlich wird diese These, wenn wie in Tabelle 9 dargestellt, die einzelnen Diagnosegruppen dahingehend untersucht werden, ob bei den einzelnen Erkrankungen ein perifovealer Ring mit vermehrter FAF vorkommt. Hier sieht man deutlich, dass bei den Patienten mit regional begrenzter Netzhautdystrophie nur 17,6% der Patienten solch einen Ring zeigten, bei den anderen Diagnosegruppen außer der Gruppe mit den unklaren Netzhautdystrophien zwischen 27,3% und 80,0%. Das führt zu dem Schluss, dass die Patienten in der Gruppe der unklaren Netzhautdystrophien eher an einer regional begrenzten Netzhautdystrophie leiden.

### **5.3. Bedeutung der FAF für die Diagnostik der Netzhautdystrophien**

Verschiedene Autoren haben bei der Untersuchung der FAF bei Patienten mit einer Altersabhängigen Makuladegeneration im Verlauf der Erkrankung ein sich änderndes Bild der FAF gesehen [4, 15, 16, 29, 44, 50, 52]. Das heißt, Areale mit zunächst vermehrter FAF werden im Laufe der Zeit Areale mit verminderter FAF und umgekehrt. Man kann davon ausgehen, dass die Ansammlung von autofluoreszentem Material nicht statisch stattfindet, sondern dass es sich um einen dynamischen Prozess handelt. Dieser sollte mit der Methode der FAF auch bei den hereditären Netzhautdystrophien im Verlauf gut darstellbar sein. Jedoch handelt es sich bei den von mir untersuchten Patienten oft um sehr langsam fortschreitende Erkrankungen. Eine Auswertung hinsichtlich des Langzeitverlaufs wird also viele Jahre an Kontrolluntersuchungen in Anspruch nehmen.

Scholl et al. hatten 3 Patienten mit Leberscher Kongenitaler Amaurose (LCA) und einen Patienten mit Retinitis pigmentosa untersucht [51]. Die 3 Patienten mit LCA hatten alle eine Restsehkraft von Lichtschein. Davon hatte ein Patient eine normale FAF, ein Patient einen perifovealen Ring mit vermehrter FAF und ein Patient einen hellen Ring und außerdem eine peripher leicht verminderte FAF. Der Patient mit der Retinitis pigmentosa hatte einen hellen Ring und eine peripher stark verminderte FAF. Amplituden im Ganzfeld ERG waren bei keinem der Patienten nachweisbar. Daraus wurde gefolgert, dass im Gegensatz zum ERG die FAF noch eine morphologische Aktivität bei den Patienten nachweisen konnte. D. h., es findet noch ein Metabolismus zwischen den Photorezeptoren und dem RPE statt, jedoch ist eine Funktion der Photorezeptoren kaum vorhanden. Die FAF kann also morphologische Veränderungen innerhalb des Photorezeptor/RPE-Komplexes nachweisen, die ophthalmoskopisch oder zum Teil auch elektrophysiologisch nicht erkennbar sind. Damit ist die FAF eine wichtige Untersuchungsmethode zur Diagnostik und Differentialdiagnose und für Verlaufskontrollen von hereditären Netzhautdystrophien.

Eine mögliche ursächliche Therapie ergibt sich aus den Untersuchungsergebnissen nicht. Jedoch konnte gezeigt werden, dass RPE-Zellen mit einer vermehrten Ansammlung von Lipofuszin empfindlicher auf den Blauanteil im Licht reagieren. Damit lässt sich spekulieren, dass Patienten mit einer vermehrten FAF eventuell durch das Tragen von Blaulichtfiltern den Verlauf ihrer Erkrankung positiv beeinflussen können.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde eine große Serie von Patienten mit Netzhautdystrophien mit FAF untersucht. Die FAF stellt die Verteilung von Lipofuszin in den RPE-Zellen dar. Bei nahezu allen Patienten mit Netzhautdystrophien zeigt sich eine vermehrte Akkumulation von Lipofuszin oder ein Verlust von RPE-Zellen, die mit der FAF sichtbar gemacht werden können. Da diese RPE-Alterationen oft in der Ophthalmoskopie nicht erkennbar sind, bietet die FAF ein neues Verfahren, um morphologische Veränderungen des RPE frühzeitig zu detektieren. Dieses nicht invasive Verfahren erlaubt eine einfache Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Progression und kann für zukünftige therapeutische Verfahren als Therapiekontrolle dienen.

Bei verschiedenen Erkrankungen zeigen sich typische Muster in der FAF für generalisierte Netzhautdystrophien mit peripherem oder zentralem Beginn oder für Makuladystrophien. Einerseits zeigt sich bei bestimmten Erkrankungen (z. B. M. Stargardt) eine Variabilität der FAF Veränderungen, die der bekannten klinischen Heterogenität entspricht. Andererseits finden sich bei Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom vergleichbare FAF Befunde, die für eine ähnliche Endstrecke des pathogenetischen Prozesses bei heterogener Ursache der generalisierten Netzhautdystrophie sprechen.

Zusammengefasst bietet die FAF eine neue Möglichkeit der morphologischen Charakterisierung von Netzhautdystrophien. Sie erleichtert die Frühdiagnose und in einem gewissen Masse die Differenzialdiagnose sowie die Verlaufskontrolle bei Netzhautdystrophien. Das Fehlen von FAF-Veränderungen macht eine Netzhautdystrophie eher unwahrscheinlich.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bach M., Kellner U.; Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie*, 2000; 97:898-920
2. Bellmann C., Holz F. G., Schapp O., Völcker H. E., Otto T. P.; Topographie der Fundusautofluoreszenz mit einem neuen konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskop. *Ophthalmologie*, 1997; 94:385-391
3. Bellmann C., Jorzik J., Spital G., Unnebrink K., Pauleikhoff D., Holz F. G.; Symmetry of Bilateral Lesions in Geographic Atrophy in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120:579-584
4. Bindewald A., Bird A. C., Dandekar S., Dolar-Szczasny J., Dreyhaupt J., Fitzke F. W. et al.; Classification of Fundus Autofluorescence Patterns in Early Age-Related Macular Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005; 46:3309-3314
5. Delori F. C., Dorey C. K., Staurenghi G., Arend O., Goger D. G., Weiter J.; In vivo fluorescence of human ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995; 36:718-729
6. Downes S. M., Fitzke F. W., Holder G. E., Payne A. M., Bessant D. A. R., Bhattacharya S. S. et al.; Clinical Features of Codon 172 RDS Macular Dystrophy. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117:1373-1383
7. Downes S. M., Payne A. M., Kelsell R. E., Fitzke F. W., Holder G. E., Hunt D. M. et al.; Autosomal Dominant Cone-Rod Dystrophy With Mutations in the Guanylate Cyclase 2D Gene Encoding Retinal Guanylate Cyclase-1. *Arch Ophthalmol*, 1999; 119:1667-1673
8. Eldred G. E., Katz M. L.; Fluorophores of the Human Retinal Pigment Epithelium: Separation and Spectral Characteristics. *Exp Eye Res*, 1988; 47:71-96
9. Feeney L.; Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium: fluorescence, enzyme cytochemical and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978; 17:583-600
10. Feeney-Burns L., Eldred G. E.; The fate of the phagosome: conversion to "age-pigment" and impact in human retinal pigment epithelium. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1984; 103:416-421
11. Flannery J.G., Farber D. G., Bird A. C., Bok D.; Degenerative changes in a retina affected with autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989; 30:191-211
12. Framme C., Roider J.; Fundus Autofluorescence in Macular Hole Surgery. *Ophthalmic Surg Laser*, 2001; 32:383-390

13. Holder G. E., Robson A. G., Hogg C. R., Kurz-Levin M., Lois N., Bird A. C.; Pattern ERG: clinical overview, and some observations on associated fundus autofluorescence imaging in inherited maculopathy. *Doc Ophthalmol*, 2003; 106(1):17-23
14. Holz F. G.; Autofluoreszenz-Imaging der Makula. *Ophthalmologe*, 2001; 98:10-18
15. Holz F. G., Bellmann C., Margaritidis M., Schütt F., Otto T. P., Völcker H. E.; Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefé's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999; 237:145-152
16. Holz F. G., Bindewald-Wittich A., Fleckenstein M., Dreyhaupt J., Scholl H. P. N., Schmitz-Valckenberg S.; Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143:463-472
17. Holz, F. G., S. Schmitz-Valckenberg, et al.; Atlas of fundus autofluorescence imaging. Berlin, Springer Verlag, 2007
18. Holz F. G., Schütt F., Kopitz J., Völcker H. E.; Einschleusung des Lipofuszin-Fluorophors A2-E in das lysosomale Kompartiment humaner retinaler Pigmentepithelzellen durch Kopplung an LDL-Partikel. *Ophthalmologe*, 1999; 96:781-785
19. Holz F. G., Schütt F., Kopitz J., Eldred G. E., Kruse F. E., Völcker H. E. et al.; Inhibition of Lysosomal Degradative Functions in RPE Cells by a Retinoid Component of Lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40:737-743
20. Hopkins J., Rückmann A. von, Fitzke F. W., Bird A. C.; Fundus autofluorescence in age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996; 37:S114
21. Jarc-Vidmar M., Kraut A., Hawlina M.; Fundus Autofluorescence Imaging in Best's Vitelliform Dystrophy. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2003; 220:861-867
22. Kellner U., Tillack H., Renner AB.; Hereditary retinochoroidal dystrophies. Part 1: Pathogenesis, diagnosis, therapy and patient counselling. *Ophthalmologe*, 2004; 101(3):307-319
23. Kellner U., Renner A. B., Tillack H.; Hereditary retinochoroidal dystrophies. Part 2: differential diagnosis. *Ophthalmologe*, 2004; 101(4):397-412
24. Kurz-Levin M. M., Halfyard A. S., Bunce C., Bird A. C., Holder G. E.; Clinical Variations in Assessment of Bull's-eye Maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120:567-575
25. Lamb L. E., Simon J. D.; A2E: A Component of Ocular Lipofuscin. *Photochemistry and Photobiology*, 2004; 79(2):127-136

26. Lois N., Halfyard A. S., Bird A. C., Fitzke F. W.; Quantitative evaluation of fundus autofluorescence imaged “in vivo” in eyes with retinal disease. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84:741-745
27. Lois N., Halfyard A. S., Bird A. C., Holder G. E., Fitzke F. W.; Fundus Autofluorescence in Stargardt Macular. *Arm J Ophthalmol*, 2004; 138:55-63
28. Lois N., Holder G. E., Fitzke F. W., Plant C., Bird A. C.; Intrafamilial Variation of Phenotype in Stargardt Macular Dystrophy-Fundus Flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40:2668-2675
29. Lois N., Owens S. L., Coco R., Hopkins J., Fitzke F. W., Bird A. C.; Fundus Autofluorescence in Patients with Age-related Macular Degeneration and High Risk of Visual loss. *Am J Ophthalmol*, 2002; 133:341-349
30. Lopez P.F., Maumenee I.H., de la Cruz Z., Green W.R.; Autosomal-dominant fundus flavimaculatus. Clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*, 1990; 97(6):798-809
31. Massof R. W., Finkelstein D.; Two forms of autosomal dominant primary retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol*, 1981; 51:289-346
32. Patrinely J.R., Lewis R.A., Font R.L.; Foveomacular vitelliform dystrophy, adult type. A clinicopathologic study including electron microscopic observations. *Ophthalmology*, 1985; 92(12):1712-1718
33. Popovic P., Jarc-Vidmar M., Hawlina M.; Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005; 243:1018-1027
34. Radu R. A., Han Y., Bui T. V., Nusinowitz S., Bok D., Mata N. L. et al.; Reductions in Serum Vitamin A Arrest Accumulation of Toxic Retinal Fluorophores: A Potential Therapy for Treatment of Lipofuscin-Based Retinal Diseases. *Invest Ophthalmol*, 2005; 46:4393-4401
35. Renner A. B., Tillack H., Kraus H., Krämer F., Mohr N., Weber B. H. F. et al.; Late Onset Is Common in Best Macular Dystrophy Associated with VMD2 Gene Mutations. *Arm J Ophthalmol*, 2005; 112(4):586-592
36. Renner A. B., Tillack H., Kraus H., Kohl S., Wissinger B., Mohr N. et al.; Morphology and functional Characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina*, 2004; 24:929-939
37. RetNet; Retinal Information Network. [www.sph.uth.tmc.edu/retnet](http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet)
38. Robson A. G., Egan C. A., Luong V. A., Bird A. C., Holder G. E., Fitzke F. W.; Comparison of Fundus Autofluorescence with Photopic and Scotopic Fine-Matrix Mapping in Patients with Retinitis Pigmentosa and Normal Visual Acuity. *Invest Ophthalmol*, 2004; 45(11):4119-4125

39. Robson A. G., El-Amir A., Bailey C., Egan C. A., Fitzke F. W., Webster A. R. et al.; Pattern ERG Correlates of Abnormal Fundus Autofluorescence in Patients with Retinitis Pigmentosa and Normal Visual Acuity. *Invest Ophthalmol* 2003; 44(8):3544-3550
40. Robson, A. G., Michaelides M., Saihan Z., Bird A. C., Webster A. R., Moore A. T.; Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol*, 2008; 116:79-89
41. Robson A. G., Michaelides M., Luong V. A., Holder G. E., Bird A. C., Webster A. R. et al; Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone-rod dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 2008; 92:95-102
42. Robson A. G., Saihan Z., Jenkins S. A., Fitzke F. W., Bird A. C., Holder G. E.; Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br. J Ophthalmol* 2006; 90:472-479
43. Rückmann A. von, Fitzke F. W., Bird A. C.; Distribution of pigment epithelium autofluorescence in retinal disease state recorded in vivo and its change over time. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999; 237:1-9
44. Rückmann A. von, Fitzke F. W., Bird A. C.; Fundus autofluorescence in Age-Related Macular Disease Imaged with a Laser Scanning Ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38:478-486
45. Rückmann A. von, Fitzke F. W., Fan J., Halfyard A., Bird A. C.; Abnormalities of Fundus Autofluorescence in Central Serous Retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2002; 133:780-786
46. Rückmann A. von, Fitzke F. W., Gregor Z. J.; Fundus autofluorescence in patients with macular holes imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*, 1998; 82:346-351
47. Rückmann A. von, Schmidt K. G., Fitzke F. W., Bird A. C., Jacobi K. W.; Lipofuszinverteilung im retinalen Pigmentepithel – Untersuchung mit hochauflösender Laser Scanning Ophthalmoskopie. *Ophthalmologie*, 1998; 95:699-705
48. Rückmann A. von, Schmidt K.G., Fitzke F.W., Bird A.C., Jacobi K.W.; Fundus autofluorescence in patients with hereditary macular dystrophies, malattia leventinese, familial dominant and aged-related drusen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1998; 213:81-86
49. Samorajski T, Ordy JM, Rady-Reimer P.; Lipofuscin pigment accumulation in the nervous system of aging mice. *Anat Rec*, 1968; 160(3):555-574
50. Schmitz-Valckenberg S., Jorzik J., Unnebrink K., Holz F. G.; Analysis of digital scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002; 240:73-78

51. Scholl H. P. N., Chong N. H. V., Robson A. G., Holder G. E., Moore A. T., Bird A. C.; Fundus Autofluorescence in Patients with Leber Congenital Amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004; 45:2747-2752
52. Schweitzer D., Lang G. E., Remsch H., Beuermann B., Hammer M., Thamm E. et al.; Die altersabhängige Makulopathie. *Ophthalmologe*, 2000; 97:84-90
53. Seeliger M. W., Jurklies B., Kellner U., Palmowski A., Bach M., Kretschmann U.; Multifokale Elektroretinographie (mfERG). *Ophthalmologe*, 2001; 98:1112-1129
54. Stanga P. E., Kychenthal A., Fitzke F. W., Halfyard A. S., Chan R., Bird A. C. et al.; Retinal pigment epithelium translocation and central visual function in age related macular degeneration. *International Ophthalmology*, 2001; 23:297-307
55. Steinmetz R.L., Garner A., Maguire J.I., Bird A.C.; Histopathology of incipient fundus flavimaculatus. *Ophthalmology*, 1991; 98(6):953-956
56. Wabbels B., Demmler A., Paunescu K., Wegscheider E., Preising M. N., Lorenz B.; Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006; 244:36-45
57. Wabbels B., Preising M. N., Kretschmann U., Demmler A., Lorenz B.; Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006; 244: 1453-1466
58. Zurdel J., Richard G.; Genetische Untersuchungen bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Ophthalmologe*, 2002; 99:636-641



## **8. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. M. H. Foerster danke ich sehr für die Möglichkeit in der Klinik für Augenheilkunde diese Arbeit durchführen zu können.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Kellner für die sehr gute Zusammenarbeit und Einarbeitung in das Thema der sehr seltenen Erkrankungen, die in dieser Arbeit untersucht wurden. Ich danke für die Betreuung während der Erstellung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Frau H. Kraus, die mich bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden unterstützt hat.

Insbesondere möchte ich meiner Familie für die liebevolle und unermüdliche Unterstützung während der gesamten Durchführung der Dissertation danken.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **10. Erklärung**

„Ich, Hilmar Tillack, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Autofluoreszenz des retinalen Pigmentepithels bei hereditären Netzhautdystrophien* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 19. Juni 2008

Hilmar Tillack