Aus der Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

ZAPFEN- UND MAKULADYSTROPHIEN ANALYSE DES MULTIFOKALEN ELEKTRORETINOGRAMMS

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Monique Michèle Arzheimer aus Penrith, Sydney (Australien)

Gutachter:

- 1. Prof. Dr. med. U. Kellner
- 2. Prof. Dr. med. A. Joussen
- 3. Prof. Dr. med. H. Helbig

Datum der Promotion: 30.11.2012

Mum Alexander

Inhaltsverzeichnis

1. Einführ	ung	7
2. Anaton	nie und Physiologie der Netzhaut und Aderhaut	9
2.1.	Anatomischer Überblick	9
2.2.	Anatomie der Netzhaut	9
2.3.	Physiologie der Netzhaut	11
2.4.	Anatomie und Physiologie des retinalen Pigmentepithels (RPE)	12
2.5.	Anatomie und Physiologie der Bruch'schen Membran	13
2.6.	Anatomie und Physiologie der Aderhaut (Choroidea)	13
3. Klassif	kation der Netzhautdystrophien	14
3.1.	Generalisierte Netzhaut-Aderhautdystrophien	15
3.1.1.	Generalisierte hereditäre Netzhaut-Aderhautdystrophien	
	mit Beginn zentral	15
3.1.1.1.	Zapfendystrophie	15
3.1.1.2.	Zapfen-Stäbchendystrophie	16
3.1.1.3.	Enhanced S Cone Syndrom	16
3.2.	Regional begrenzte Netzhaut-Aderhautdystrophien	17
3.2.1.	Makuladystrophien	17
3.2.1.1.	Makuladystrophie unklarer Zuordnung	17
3.2.1.2.	Adulte vitelliforme Makuladystrophie	18
3.2.1.3.	Morbus Stargardt	18
3.2.1.4.	Morbus Best	19
3.2.1.5.	Hereditäre Drusen	20
3.2.1.6.	Zentrale areoläre Aderhautdystrophie	20
3.2.1.7.	X-chromosomale kongenitale Retinoschisis	20

Seite

4. Patienten und Methoden

4.1.	Patienten	22
4.2.	Methoden	22
4.3.	Ganzfeld-Elektroretinogramm	24
4.4.	Multifokales Elektroretinogramm	31
5. Auswe	ertung und Ergebnisse	35
5.1.	Makuladystrophie unklarer Zuordnung	37
5.2.	Adulte vitelliforme Makuladystrophie	39
5.3.	Morbus Stargardt	41
5.4.	Morbus Best	43
5.5.	Hereditäre Drusen	45
5.6.	Zentrale areoläre Aderhautdystrophie	47
5.7.	X-chromosomale Retinoschisis	49
5.8.	Zapfen-Stäbchendystrophie	51
5.9.	Zapfendystrophie	53
5.10.	Enhanced S Cone Syndrom	55
5.11.	Alle Makuladystrophien	57
5.12.	Alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien	59
6. Disku	ssion	62
6.1.	Ergebnisse bei spezifischen Makuladystrophien	62
6.2.	Vergleich aller Makuladystrophien	64
6.3.	Ergebnisse bei spezifischen Zapfendystrophien	64
6.4.	Vergleich aller regional begrenzten Makuladystrophien	65
	mit den generalisierten Zapfendystrophien	
7. Zusan	nmenfassung	67

22

69

8. Literaturverzeichnis

9. Abbildungsverzeichnis	75
10. Tabellenverzeichnis	80
11. Abkürzungsverzeichnis	81
12. Danksagung	83
13. Lebenslauf	84

1. Einführung

In der elektrophysiologischen Diagnostik existiert eine Reihe von Untersuchungsmethoden zur Differenzierung von Netzhautdystrophien [Bach & Kellner 2000, Rüther & Leo-Kottler 2008]. Elektrophysiologische Untersuchungen prüfen die Funktion und Erregungsleitung im gesamten Sehsystem. Mit dem Elektroretinogramm (ERG) lässt sich die Funktion der gesamten Netzhaut kontrollieren. Durch die Verwendung bestimmter Lichtreize und variabler Adaptionszustände der Netzhaut kann eine Summenantwort einzelner retinaler Zellgruppen mit Hilfe von Hornhautelektroden abgeleitet werden.

Das Ganzfeld-ERG erlaubt die Untersuchung der Photorezeptoren, der Bipolarzellen und der Müllerzellen der gesamten Netzhaut. Das Muster-ERG überprüft die Funktion der Ganglienzellen im Bereich der Makula. Das multifokale ERG (mfERG) ist eine spezielle Methode, um lokalisierte Netzhautbezirke vor allem in der Makula zu untersuchen.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der hereditären Netzhautdystrophien sind vor allem die Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) und das retinale Pigmentepithel betroffen. Erkrankungen der Stäbchen führen zu Nachtsehstörungen und peripheren Gesichtsfeldausfällen, Zapfenerkrankungen zu Farbsinnstörungen, Visusminderung, Blendungsempfindlichkeit und zentralen Gesichtsfeldausfällen [Kellner et al. 2004].

Hereditäre Netzhautdystrophien stellen eine heterogene Gruppe von Netzhauterkrankungen dar, deren Klinik sehr unterschiedlich sein kann [Renner et al. 2008, Kellner et al. 2009]. Sie führen oft zu einem Visusverlust des Patienten mit erheblichen Einschränkungen im alltäglichen Leben. Beginn und Verlauf sind schleichend, so dass die anfänglichen Probleme für eine gewisse Zeit von vielen Patienten kompensiert werden können. Je nach Erkrankung kommt es zu Sehschärfeverlust. Gesichtsfeldausfällen. Farbsinnstörungen, Störungen des Kontrastempfindens, Blendungsempfindlichkeit, Nachtsehbeschwerden oder Nachtblindheit. Bei weiterem Fortschreiten der Einschränkungen des Sehvermögens führen die Netzhautdystrophien nicht selten zum Verlust des Arbeitsplatzes. Die Ursachen der

Netzhautdystrophien sind nicht behandelbar. Gerade deshalb ist es wichtig, Patienten und ihre Familien so früh wie möglich ausführlich beraten und betreuen zu können. Voraussetzung dafür ist eine sichere augenärztliche Diagnosestellung. Die Inzidenz hereditärer Netzhauterkrankungen liegt in Deutschland bei circa 1/3000 Einwohner, das heißt in Deutschland leben ungefähr 30000 Betroffene.

Eine normale Funktion der Makula spielt eine wesentliche Rolle für das tägliche und berufliche Leben. In ihrer Mitte befindet sich die Fovea centralis, die nur Zapfen enthält, und die Stelle des schärfsten Sehens darstellt. Die Makula besitzt allerdings von der Gesamtanzahl der Photorezeptoren einen geringeren Anteil, weswegen auch bei ausgeprägten Makulaerkrankungen das Ganzfeld-ERG in der Regel normal ist [Hood et al. 2000]. Mit dem mfERG lassen sich makuläre Funktionsstörungen dagegen sensitiv erfassen. Somit ist das mfERG nicht nur für die Früherkennung makulärer Funktionsstörungen, sondern auch zur Differentialdiagnose und Verlaufskontrolle hereditärer Netzhautdystrophien und zur Aufklärung unklarer Visusminderungen oder Gesichtsfeldausfällen von entscheidender Bedeutung [Renner et al. 2005]. In Kombination mit dem Ganzfeld-ERG können mit dem mfERG generalisierte Netzhauterkrankungen von regionalen Netzhauterkrankungen schnell differenziert werden [Kellner et al. 2009].

In der Literatur stehen viele Arbeiten über spezifische Netzhautdystrophien zur Verfügung. Vergleichende Arbeiten, die das mfERG bei verschiedenen Netzhautdystrophien untersuchen, existieren jedoch nicht. Ziel dieser Arbeit ist, die klinische Wertigkeit des mfERGs hinsichtlich Variabilität und Differentialdiagnostik bei der Untersuchung von Netzhautdystrophien mit zentraler Funktionsstörung, also Makulaund Zapfendystrophien, zu analysieren.

2. Anatomie und Physiologie der Netzhaut und Aderhaut

2.1. Anatomischer Überblick

Die Netzhaut (Retina), eine 0,1-0,5 mm dicke Gewebsstruktur, besteht aus verschiedenen Schichten, die komplex aufgebaut aus den Zellkörpern neuronaler Zellen oder Synapsen der Nervenzellen gebildet wird [Coupland & Bechrakis 2008]. Zum Augeninneren grenzt sie an den Glaskörper und nach außen an das retinale Pigmentepithel. Die Bruch'sche Membran trennt das retinale Pigmentepithel von der Aderhaut (Choroidea), die nach außen an die Lederhaut (Sklera) grenzt (Abb. 2-1).



Abb. 2-1: Eine schematische Darstellung des menschlichen Auges mit einer schematischen Vergrößerung der Retina. [webvision.med.utah.edu]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

2.2. Anatomie der Netzhaut

Die Netzhaut besteht aus verschiedenen Schichten (von innen nach außen):

Die innere Grenzmembran (Membrana limitans interna) enthält Fasern der Gliazellen und grenzt an den Glaskörper. In der Nervenfaserschicht verlaufen Nervenfasern der Ganglienzellen zum Nervus opticus. Die Ganglienzellschicht existiert aus Ganglienzellkörper und aus einzelnen Amakrinzellen. Amakrinzellen und Horizontalzellen bilden Quervernetzungen mit den Stäbchen und Zapfen. Ganglienzellen sind Neurone, die visuelle Informationen an das Gehirn weiterleiten. Synapsen zwischen Bipolar-, Ganglien- und Amakrinzellen befinden sich in der inneren plexiformen Schicht, Zellkörper der Bipolar-, Horizontal- und wohingegen die innere Körnerschicht Amakrinzellen enthält. Bipolarzellen sind mit den primären Sinneszellen, den Stäbchen und Zapfen, über Synapsen verbunden und übertragen Impulse auf die Ganglienzellen. Bei den Bipolarzellen lassen sich zwei unterschiedliche Zelltypen voneinander unterscheiden. ON-Bipolarzellen depolarisieren auf einen Lichtreiz und OFF-Bipolarzellen werden gehemmt, das heißt sie reagieren mit einer Hyperpolarisation. In der äußeren plexiformen Schicht verlaufen die Synapsen zwischen den Photorezeptoren, Bipolar- und Horizontalzellen. Zellkörper der Stäbchen und Zapfen liegen in der äußeren Körnerschicht. Angrenzend verlaufen die äußere Grenzmembran (Membrana limitans externa) und die Außensegmente der Stäbchen und Zapfen.

Von der inneren Grenzmembran bis zur äußeren Grenzmembran befinden sich Müller Zellen, die eine Stütze in der Retina bilden und die Ionenkonzentration im Extrazellulärraum regulieren. Die Stäbchen und Zapfen werden von einer Interphotorezeptormatrix, die für Transportprozesse der verschiedenen Zellen sorgt, umhüllt. Die Blutgefäße der Netzhaut versorgen nur die inneren Netzhautschichten. Die äußeren Netzhautschichten werden von der Aderhaut (Choroidea) versorgt (Abb. 2-2).



Abb. 2-2: Eine vereinfachte Darstellung der Retina. [webvision.med.utah.edu]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

2.3. Physiologie der Netzhaut

Das Licht muss alle Netzhautschichten bis zu den Außensegmenten der Photorezeptoren durchdringen, um erkannt und verarbeitet zu werden. Die Netzhaut verfügt über zwei Arten von lichtempfindlichen Zellen: Stäbchen und Zapfen, die als Signalvermittler dienen [Kellner 2008]. Die Energie der Lichtstrahlen erreicht die Rezeptoren und wird von diesen in elektrische Potenziale umgewandelt. Die elektrischen Potenziale werden detailliert im neuronalen Netzwerk der Retina bezüglich Kontrast, Intensität und Farbe weiter verarbeitet, um anschließend über den Nervus opticus an das Gehirn weiter geleitet zu werden.

In der Netzhaut existieren circa 60 – 125 Millionen Stäbchen, die für das mesoptische und skotopische Sehen (= Dämmerungs- und Nachtsehen) sorgen, wobei sich im Zentrum der Fovea eine stäbchenfreie Region befindet. Stäbchen sind circa 500-mal lichtempfindlicher als Zapfen und ihre höchste Dichte befindet sich bei 18° temporal und 23° nasal. Klinische Frühsymptome einer Stäbchenfunktionsstörung sind Nachtsehstörungen und periphere Gesichtsfeldausfälle.

Das photopische Sehen (= Tagessehen), das Auflösungsvermögen und das Farbensehen wird durch 3,2 - 6,5 Millionen Zapfen vermittelt. Drei verschiedene Zapfentypen unterscheiden sich durch das in ihnen enthaltene Photopigment (blau-, grün- und rotempfindlich). Zapfen mit rot- und grünempfindlichem Photopigment sind sich strukturell sehr ähnlich. Zapfen mit blauempfindlichem Phototpigment zeigen diesen beiden gegenüber eine Reihe struktureller und funktioneller Unterschiede. In der Makula befindet sich die Netzhautgrube (Fovea centralis retinae), die die schärfste Stelle des Sehens darstellt und in deren Zentrum sich die höchste Zapfendichte befindet (100000 - 324000 pro mm²). Hier liegen nur rot- und grünempfindliche Zapfen, von denen jeder mit einer Bipolarzelle verbunden ist. Das bedeutet für diese Stelle, die auch als Stelle des schärfsten Sehens bezeichnet wird, eine hohe räumliche Auflösung. Die Mehrzahl der blauempfindlichen Zapfen befindet sich in 0,1 - 0,3 mm Abstand vom foveolären Zentrum. Außerhalb der Fovea reduziert sich die Dichte der Zapfenanzahl (7000 pro mm² in drei mm Abstand vom Zentrum der Fovea), dabei existiert nasal eine höhere Dichte als temporal. Klinische Frühsymptome einer Zapfenfunktionsstörung sind Blendungsempfindlichkeit, Visusminderung, Farbsinnstörung und parazentrale oder zentrale Gesichtsfeldausfälle.

2.4. Anatomie und Physiologie des retinalen Pigmentepithels

Das retinale Pigmentepithel ist eine einzellige Zellschicht, die zwischen Netzhaut und Bruch'scher Membran liegt. In den Pigmentepithelzellen befinden sich Melaningranula, die zu einer verminderten Streuung des Lichtes führen. Wesentliche Aufgaben der Pigmentepithelzellen sind zum einen die kontinuierliche Phagozytose abgeschnürter Endstücke der Photorezeptor-Außensegmente und zum anderen die Regeneration von Vitamin A, welches für den Sehprozess in den Photorezeptoren erforderlich ist. Zwischen Pigmentepithelzellen und Photorezeptoren finden multiple Transportvorgänge zum Austausch von Substraten statt. Innerhalb der Pigmentepithelzellen kommt es im Laufe der Jahre zur Ablagerung von Lipofuszin. Zwischen Pigmentepithelzellen und Bruch'scher Membran kann es zur Ansammlung von Drusen kommen.

2.5. Anatomie und Physiologie der Bruch'schen Membran

Die Bruch'sche Membran besteht von innen nach außen aus fünf Schichten: Basalmembran der retinalen Pigmentepithelzellen, einer inneren Schicht aus kollagenen Fasern, einer Schicht aus elastischen Fasern, einer äußeren Schicht aus kollagenen Fasern und einer Basalmembran der Gefäße der Choriokapillaris. Wesentliche Aufgabe der Bruch'schen Membran besteht in der Vermittlung des Transportes zwischen retinalem Pigmentepithel und Choriokapillaris. In der Bruch'schen Membran kommt es im Laufe des Lebens zu Ablagerungen und zu einer Verdickung der Schichten.

2.6. Anatomie und Physiologie der Aderhaut (Choroidea)

Die Choroidea versorgt insbesondere die äußeren Netzhautschichten und grenzt nach innen an die Bruch'sche Membran. Die Aderhaut ist sehr gefäßreich und weist den stärksten Blutfluß aller Körperorgane auf. Sie besteht aus einer innen liegenden Schicht kleiner Gefäße (Choriokapillaris), welche besonders im Bereich der Makula stark ausgeprägt ist und aus einer außen liegenden Schicht großer Gefäße (Lamina vasculosa).

3. Klassifikation von Netzhautdystrophien

Es existieren unterschiedliche Klassifikationen hereditärer Netzhautdystrophien, deren Hauptkriterien variieren [Bird 1995, Renner 2008, Kellner et al. 2009]. Man kann die klinische Symptomatik, den Erbgang, den Erkrankungsbeginn oder die verantwortliche Genmutation als Hauptkriterium wählen. Für den klinischen Alltag ist derzeit eine Klassifikation nach klinischer Symptomatik sowohl sinnvoll als auch hilfreich und wird in dieser Arbeit verwendet [Renner 2008].

Generalisierte Netzhaut-Aderhautdystrophien

Die generalisierten Netzhaut-Aderhautdystrophien beginnen entweder peripher oder zentral. Während des Krankheitsverlaufes zeigen jedoch alle Regionen des Augenhintergrundes deutlich nachweisbare Funktionsstörungen, wobei die verschiedenen Netzhautareale durch die Dystrophie unterschiedlich stark betroffen sein können. Am häufigsten tritt die Retinitis pigmentosa auf. Zu dieser Gruppe zählen auch Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien.

Regional begrenzte Netzhaut-Aderhautdystrophien

Im Laufe der Erkrankung entwickelt vorwiegend der hintere Augenpol oder die periphere Netzhaut Funktionsdefizite. Geringe Funktionsverluste können allerdings auch in anderen Netzhautarealen nachweisbar sein. Zu dieser Gruppe gehören insbesondere alle Makuladystrophien also regional begrenzte Netzhaut-Aderhautdystrophien mit zentralem Beginn.

Syndrome mit Netzhaut-Aderhautdystrophien

Selten und häufiger auftretende Syndrome wie das Usher-Syndrom können mit Netzhaut-Aderhautdystrophien assoziiert sein.

In dieser Arbeit werden die Syndrome mit Netzhaut-Aderhautdystrophien nicht weiter erwähnt, da die untersuchten Patienten von generalisierten und regional begrenzten Netzhaut-Aderhautdystrophien betroffen waren.

Stationäre Netzhautfunktionsstörungen

Mit Ausnahme der kongenitalen Farbsinnstörung kommen stationäre Netzhautfunktionsstörungen wesentlich seltener vor als progressive Dystrophien, sind aber eine wichtige Differentialdiagnose zu progressiven Netzhauterkrankungen.

Differentialdiagnosen zu Netzhaut-Aderhautdystrophien

Von den genannten Netzhaut-Aderhautdystrophien müssen autoimmune, entzündliche, toxische und vaskuläre Netzhautdegenerationen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Darüber hinaus sind altersabhängige Makulaerkrankungen und hereditäre Optikusatrophien differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

In der folgenden ausführlichen Darstellung werden nur die bei den untersuchten Patienten diagnostizierten Zapfen- und Makuladystrophien beschrieben.

3.1. Generalisierte hereditäre Netzhaut-Aderhautdystrophien

3.1.1. Generalisierte Netzhaut-Aderhautdystrophien mit Beginn zentral

3.1.1.1. Zapfendystrophie

Die Zapfendystrophie ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die mit einem Funktionsverlust der Zapfen einhergeht, während die Stäbchenfunktion nicht beeinträchtigt ist [Michaelidis et al. 2006, Hamel 2007, Kellner & Kellner 2009]. Eine Zapfendystrophie kann im Krankheitsverlauf in eine Zapfen-Stäbchendystrophie mit Beteiligung der Stäbchen übergehen. Die isolierte Zapfendystrophie ist seltener als die Zapfen-Stäbchendystrophie und wird autosomal dominant, autosomal rezessiv und x-chromosomal vererbt, mehrere Genorte und Mutationen sind bekannt [RetNet 2011]. Eine Manifestation in jedem Alter ist möglich, am häufigsten beginnt die Erkrankung jedoch in den ersten zwei bis drei Lebensdekaden. Frühe Symptome sind ein progredienter Visusverlust, Zentralskotome, Photophobie und Farbsinnstörungen. Klinische Befunde sind eine frühzeitige Visusminderung. Im Gesichtsfeld lassen sich zentrale Skotome nachweisen. In der Ophthalmoskopie fallen zentrale Pigmentepithel-

defekte oder eine Schießscheibenmakulopathie auf. Oft ist der Augenhintergrund aber auch unauffällig. Im Ganzfeld-ERG sind die zapfenabhängigen Reizantworten reduziert oder fehlen. Die stäbchenabhängigen Reizantworten sind normal. Am gesamten hinteren Pol findet sich eine deutliche Reduktion oder ein Fehlen der Reizantworten im mfERG.

3.1.1.2. Zapfen-Stäbchendystrophie

Die Zapfen-Stäbchendystrophie steht für eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die mit einem früheren oder stärkeren Funktionsverlust der Zapfen im Verhältnis zu den Stäbchen einhergeht [Michaelidis et al. 2006, Hamel 2007, Kellner & Kellner 2009]. Sie werden autosomal dominant, autosomal rezessiv und x-chromosomal vererbt, mehrere Genorte und Mutationen sind bekannt [RetNet 2011]. Die Zapfen-Stäbchendystrophie kann mit Syndromen assoziiert sein. Sie beginnt meistens in den ersten beiden Lebensdekaden, wobei spätere Manifestationen möglich sind. Die Patienten leiden unter einer progredienten Visusminderung mit Blendungsempfindlichkeit, Farbsinnstörungen und Zentralskotomen. Im Laufe der Krankheit kann es zu peripheren Gesichtsfeldausfällen kommen. Die Ophthalmoskopie kann zunächst einen unauffälligen Befund aufweisen. In späteren Stadien zeigen sich Pigmentepithelveränderungen am hinteren Augenpol und Gefäßverengungen. Eine morphologische Unterscheidung der Zapfen-Stäbchendystrophie von einer Retinitis pigmentosa ist im Spätstadium oft nicht mehr möglich. Im Ganzfeld-ERG kommt es zuerst zum Ausfall der zapfenabhängigen Reizantworten, später sind auch die Stäbchen betroffen. Am gesamten hinteren Pol findet sich eine deutliche Reduktion oder ein Fehlen der Reizantworten im mfERG.

3.1.1.3. Enhanced S Cone Syndrom

Das Enhanced S Cone Syndrom ist eine besondere Form der Zapfen- und Stäbchenfunktionsstörung assoziiert mit Mutationen im *NR2E3*-Gen [Audo et al. 2008]. Aufgrund einer Differenzierungsstörung der retinalen Zapfen während der Netzhautentwicklung kommt es zu einer deutlichen erhöhten Zahl blauempfindlicher Zapfen bei gleichzeitiger Reduktion der rot- und grünempfindlichen Zapfen. Patienten sind in der Regel nachtblind, haben zunächst oft eine gute zentrale und reduzierte

periphere Zapfenfunktion. Im Verlauf kommt es oft zu einer Visusminderung verbunden mit einer zentralen Bildung einer Retinoschisis. Ophthalmoskopisch zeigen sich oft mittelperiphere Pigmentierungen und unterschiedliche Defekte in der Makula. Bei erhaltenem Visus ist das Farbensehen gut. Charakteristisch ist das typische Ganzfeld-ERG mit gleich hohen Reizantworten bei Dunkel- und Helladaptation sowie verzögerter B-Wellen-Gipfelzeit.

3.2. Regional begrenzte Netzhaut-Aderhautdystrophien

3.2.1. Makuladystrophien

Als Makuladystrophie wird die heterogene Gruppe erblicher Erkrankungen der Makula zusammengefasst [Rozet et al. 2005, Renner 2008]. Zahlreiche Formen lassen sich klinisch und genetisch unterscheiden. Sie sind meist jedoch sehr selten. Am häufigsten treten Morbus Stargardt, Morbus Best. Musterdystrophien des retinalen Retinoschisis die Pigmentepithels, x-chromosomale und zentrale areoläre Aderhautdystrophie auf. Die North Carolina Makuladystrophie und die familiären Drusen treten selten auf, noch seltener kommt die Bietti's kristalline Dystrophie vor. Alle Makuladystrophien gehen mit einer Visusminderung, einer Farbsinnstörung und einem relativen oder absoluten Zentralskotom einher. Die Blendungsempfindlichkeit ist bei Makuladystrophien nicht so ausgeprägt wie bei der Zapfendystrophie.

3.2.1.1. Makuladystrophie unklarer Zuordnung

Diese Gruppe umfasst alle Makuladystrophien, die sich einer anderen Gruppe nicht eindeutig zuordnen lassen [Renner 2008]. Dies kann durch fehlende Familieninformationen, Frühstadien einer Makuladystrophie ohne typische Krankheitszeichen, atypische Verlaufsformen oder seltene Makuladystrophien bedingt sein. Bei der Erstdiagnose der Makuladystrophien lassen sich ca. 30% einer bestimmten Diagnose nicht zuordnen [Kellner et al. 1998].

3.2.1.2. Adulte vitelliforme Makuladystrophie

Ophthalmoskopisch und genetisch gesehen bilden die Musterdystrophien des retinalen Pigmentepithels eine heterogene Gruppe von Erkrankungen [Renner 2008]. Die adulte vitelliforme Makuladystrophie (AVMD) stellt die häufigste Form der Musterdystrophien dar. Seltener sind die multifokalen, die schmetterlingsförmigen oder makroretikulären Musterdystrophien und der Fundus pulverulentus. Sie werden als Musterdystrophien zusammengefasst, weil sich der klinische Verlauf ähnelt und weil schon verschiedene Formen der Musterdystrophien in einer Familie aufgetreten sind. Musterdystrophien werden autosomal dominant vererbt. Verschiedene Genmutationen wurden mit Musterdystrophien assoziiert [RetNet 2011]. Meistens kommt es in der vierten Lebensdekade zum Ausbruch der Krankheit. Die Patienten klagen selten über subjektive Beschwerden wie Schwierigkeiten beim Lesen oder Metamorphopsien. Das liegt daran, dass die Krankheit in der Regel langsam progredient verläuft. Klinische Befunde bei der adulten vitelliformen Makuladystrophie sind kleine gelbliche Läsionen in der Fovea. Schmetterlingsförmige oder radspeichenartige Veränderungen des retinalen Pigmentepithels zeigen sich bei der schmetterlingsförmigen Musterdystrophie. Die extrem seltene makroretikuläre Musterdystrophie hingegen weist netzartige Alterationen des Pigmentepithels auf, die sich von der Makula bis hin zur mittleren Peripherie ausdehnen. Beim Fundus pulverulentus lassen sich feine Pigmentverklumpungen in der Makula erkennen. Selten entstehen bei den Musterdystrophien choroidale Neovaskularisationen. Visus und Farbensehen sind variabel reduziert. Das Gesichtsfeld weist relative Zentralskotome auf. In der Regel ist das Ganzfeld-ERG normal.

3.2.1.3. Morbus Stargardt

Der M. Stargardt (synonym: Fundus flavimaculatus) ist die häufigste Makuladystrophie [Renner 2008, Walia & Fishman 2009]. Sie ist die sowohl häufigste hereditäre, autosomal rezessive Makuladystrophie mit einer Inzidenz von 1:10000 als auch die häufigste Augenerkrankung unter den juvenilen Makuladegenerationen. Die Vererbung ist am häufigsten autosomal rezessiv (*ABCA4*-Gen) und sehr selten autosomal dominant (*ELOVL4*-Gen) [RetNet 2011]. Die *ABCA4*-Gen-Mutationen beeinflussen die Transportprozesse im Vitamin A Kreislauf zwischen Photorezeptor und Pigmentepithel. Es bestehen fließende Übergänge zur autosomal rezessiven Zapfen-

Stäbchendystrophie, die auch mit *ABCA4*-Genmutationen assoziiert sein können. Die Erkrankung wird meistens zwischen dem fünften Lebensjahr und dem Adoleszenzalter diagnostiziert. Auch in späteren Lebensjahrzehnten ist eine Manifestation möglich. Symptomatische Zeichen treten meist beidseits innerhalb weniger Monate auf. Der klinische Befund zeigt sehr früh eine Veränderung des Foveolarreflexes. Weißlich-gelbe Flecken treten meist am hinteren Augenpol auf (Fundus flavimaculatus). Dieser Fundus flavimaculatus kann über Jahre erkennbar sein und keine wesentlichen Funktionsstörungen verursachen. In späteren Stadien entwickeln sich Pigmentepitheldefekte und schießscheibenähnliche Makulaveränderungen. Als Komplikation können choroidale Neovaskularisationen entstehen. Das Farbensehen zeigt unspezifische Störungen und das Gesichtsfeld weist relative und absolute zentrale oder parazentrale Skotome auf. Das Ganzfeld-ERG ist in der Regel nur gering verändert. Der M. Stargardt verläuft progredient.

3.2.1.4. Morbus Best

Der M. Best wird auch als vitelliforme Makuladystrophie bezeichnet, ist relativ häufig und wird autosomal dominant vererbt (BEST1-Gen) [Lorenz & Preising 2005, Boon et al. 2009a, RetNet 2011]. Der M. Best kann sich zwischen der ersten Lebenswoche und dem 60. Lebensjahr entwickeln. Klinisch lassen sich verschiedene Stadien unterscheiden. Im prävitelliformen Stadium oder Frühstadium ist das Sehvermögen kaum eingeschränkt, morphologisch werden gelblich zentrale Veränderungen sichtbar. Im vitelliformen Stadium fallen die eidotterähnlichen (vitelliforme - vom lateinischen vitellus = Eidotter), gelblichen, runden und im Bereich der Makula befindlichen Läsionen auf. Im Pseudohypopyon-Stadium verflüssigen sich diese 'Eidotter', was zu einem Visusverlust führt, mit einer Spiegelbildung in der Läsion ('Pseudohypopyon'). Im weiteren Stadium verlagern sich in der Läsion multiple gelbliche Ablagerungen wie 'Rührei' ab. Im Narbenstadium werden atrophische Veränderungen mit Abbau des gelblichen Materials sichtbar. Sekundär können choroidale Neovaskularisationen entstehen. Das Farbensehen ist nur mäßig eingeschränkt und im Gesichtsfeld lassen sich erst im späteren Verlauf absolute zentrale Skotome feststellen. Das Ganzfeld-ERG ist normal. Typischerweise ist ein reduzierte Hellanstieg im Elektrookulogramm nachzuweisen. Die Erkrankung verläuft progredient. Die Prognose ist günstiger als beim M. Stargardt.

3.2.1.5. Hereditäre Drusen

Drusen gehen vom retinalen Pigmentepithel aus. Sie bestehen aus gelblich-weißem Hyalin. Sie können bei verschiedenen Erkrankungen auftreten. Die hereditären Drusen sind sehr selten und werden autosomal dominant vererbt. Verschiedene Genassoziationen sind möglich [Renner 2008, RetNet 2011]. Selten manifestiert sich die Erkrankung im Kindesalter, meistens beginnt sie um das 30. Lebensjahr. Bei den Patienten stellt sich eine langsam progrediente Visusminderung ein. Selten kommt es zu einem schweren Verlauf im Kindesalter. Am hinteren Augenpol erscheinen zahlreiche helle Drusen, die radiär angeordnet sein können. Als Komplikation können choroidale Neovaskularisationen entstehen. Der Visus und das Farbensehen sind lange uneingeschränkt. Im Gesichtsfeld zeigen sich relative oder absolute Zentralskotome. Das Ganzfeld-ERG ist meistens normal.

3.2.1.6. Zentrale areoläre Aderhautdystrophie

Die zentrale areoläre Aderhautdystrophie ist selten und wird autosomal dominant vererbt [Goodwin 2008, Boon et al. 2009b]. Verschiedene Genmutationen wurden mit der zentralen areolären Aderhautdystrophie assoziiert [RetNet 2011]. Im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt tritt eine langsame Visusreduktion mit Leseschwierigkeiten ein. Die Krankheit verläuft langsam und beginnt mit unspezifischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels. Trotz verminderter Lesefähigkeit wegen perifoveolärer Läsionen kann der Visus unbeeinträchtigt sein. Im späteren Krankheitsverlauf manifestiert sich auch ein Visusverlust. Das Farbensehen zeigt unspezifische Störungen und das Gesichtsfeld weist zentrale und parazentrale Skotome auf. Das Ganzfeld-ERG ist entweder normal oder leicht reduziert.

3.2.1.7. X-chromosomale kongenitale Retinoschisis

Die x-chromosomale Retinoschisis ist mit Mutationen im RS1-Gen assoziiert und tritt relativ häufig auf [Tantri et al. 2004, Goodwin 2008, RetNet 2011]. Die angeborene beidseitige Visusminderung verläuft kaum progredient. Relativ selten kann es durch Einblutungen in den Glaskörper zur akuten Minderung des Visus kommen. Der Visus ist im Mittel auf 0,2 reduziert, selten besitzen die Patienten einen normalen Visus. Die Mehrzahl der Patienten lässt eine Hyperopie erkennen. Bei Patienten mit einem Alter über 30 Jahren sind oft nur noch unspezifische Pigmentepitheldefekte sichtbar, die eine Zuordnung zur zentralen Retinoschisis erschweren. Neben den obligatorischen Makulaveränderungen weist fast die Hälfte aller Patienten eine periphere Retinoschisis temporal unten auf. Sehr selten treten Einblutungen in den Glaskörper, Netzhautablösungen und der goldene Reflex mit Mizou Phänomen (bei längerem Aufenthalt im Dunkeln bilden sich die Netzhautveränderungen zurück) auf. Das Farbensehen ist mäßig beeinträchtigt und das Gesichtsfeld entspricht der jeweiligen Retinoschisis: bei der zentralen Retinoschisis zeigt sich ein zentrales Skotom und bei der peripheren Retinoschisis werden korrelierende Skotome darstellbar. Im Ganzfeld-ERG fällt ein negatives ERG mit ausgeprägten B-Wellen als Zeichen einer Funktionsstörung der inneren Netzhautschichten auf.

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Krankengeschichten derjenigen Patienten herangezogen, die sich im Zeitraum von 1993 bis einschließlich 2001 wegen einer hereditären Zapfen- oder Makuladystrophie in der Elektrophysiologischen Spezialsprechstunde der Augenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin in Berlin zur differenzierten Diagnostik und Beratung vorstellten. In der retrospektiven Auswertung wurden 261 Augen von 186 Patienten aufgenommen.

4.2. Methoden

Wichtige elektrophysiologische Untersuchungsmethoden für die Diagnose und Differentialdiagnose von hereditären Netzhaut-Aderhautdystrophien sind das Ganzfeld-ERG und das multifokale ERG [Kellner et al. 2009]. Eine gründliche vorherige augenärztliche Untersuchung mit Refraktionsbestimmung, Visusprüfung, Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte nach Medientrübungen, Bestimmung des Gesichtsfeldes und gegebenenfalls des Farbensehens ist eine Vorraussetzung, um elektrophysiologische Untersuchungen durchzuführen. Pathologische Ergebnisse dieser Untersuchungen stellen die Indikation für elektrophysiologische Untersuchungen dar. Die gewonnenen augenärztlichen Befunde unterstützen außerdem die Interpretation elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse.

Zur Qualitätssicherung wurden die herausgegebenen Standards und Empfehlungen der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) beachtet (www.iscev.org) [Marmor et al. 1998, Marmor et al. 2003].

Während das Ganzfeld-ERG eine elektrische Antwort der gesamten Netzhaut auf kurze Lichtreize misst, erfasst das mfERG lokale Reizantworten im Bereich der Makula. Je nach Krankheitssymptomatik des Patienten wird die entsprechende elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt.

Bei der Untersuchung sind Störeinflüsse und Artefaktmöglichkeiten sowohl beim Ganzfeld-ERG als auch beim mfERG zu berücksichtigen. Optimale Ergebnisse werden in Mydriasis erzielt. Vor und während der Untersuchung sollte auf eine korrekte Lage der Elektroden geachtet werden. Dabei lassen sich verschiedene Elektroden unterscheiden. Die besten Ergebnisse werden mit Hornhautelektroden erreicht, da sie die höchsten Amplituden erzielen. Goldfolienelektroden und Fadenelektroden sind für Patienten angenehmer, da der Kontakt zur Hornhaut geringer ist, die Ableitungen sind allerdings störanfälliger und die Ergebnisse der Amplituden niedriger. Überlagerte Augenbewegungen wie zum Beispiel bei einem Nystagmus oder bei geschlossenen Augen können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Das Ganzfeld-ERG erfordert eine ausreichende Dauer und Intensität von Dunkel- und Helladaption. Beim mfERG sollte die Helligkeit des Reizbildschirms immer wieder kontrolliert werden.

Zapfen und Stäbchen sind in der Netzhaut nicht gleichmäßig verteilt. Die meisten Stäbchen häufen sich in der Peripherie, wohingegen die Konzentration der Zapfen im Zentrum der Netzhaut am größten ist. Die Makula besitzt zwar die höchste Dichte an Photorezeptoren, verfügt aber nur über einen sehr geringen Anteil an der Gesamtzahl der Rezeptoren. In der Fovea centralis der Makula befinden sich keine Stäbchen und nur ein Prozent aller Zapfen, die jeweils mit einer eignen Bipolarzelle verschaltet sind, was zur Stelle des schärfsten Sehens führt. Bestimmte Reize zur Untersuchung der gesamten Netzhaut (Ganzfeld-ERG) oder der Makula (mfERG) führen deshalb zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Die Aufgabe bestand darin, das mfERG für jedes Auge eines Patienten auszuwerten. Hierzu wurden in einer VERIS-Datenbank Kurven aufgerufen, die Mittelwerte der Kurven in ringförmigem Abstand um die Fovea angewählt und für jede der einzelnen fünf Kurven folgende Werte erhoben:

> Die Amplitude der B-Welle P1 Die Gipfelzeit der A-Welle N1 Die Gipfelzeit der B-Welle P1

Pro mfERG wurden somit bei fünf Kurven 15 Werte erfasst.

Die Messtechnik des mfERGs geht auf Arbeiten von Marmarelis u. Marmarelis zurück. Sie wurde in der Ophthalmologie zum ersten Mal von Sutter und Tran angewendet. Das mfERG stellt eine relativ neue elektrophysiologische Methode dar, mit der die Makulafunktion eines Auges in circa sieben Minuten (ohne Vorbereitungszeit) analysiert werden kann.

4.3. Ganzfeld-Elektroretinogramm

Bei der Ableitung des Ganzfeld-ERGs werden Summenantworten der gesamten Netzhaut gemessen. Stäbchen und Zapfen sowie ihre nachgeschalteten Bipolarzellen reagieren mit messbaren Potenzialveränderungen bei Darbietung geeigneter Lichtreize. Das dunkeladaptierte (skotopische) Blitz-ERG misst Potenziale der Stäbchen, der Zapfen, der Bipolarzellen und der Müllerzellen. Stäbchen reagieren auf Helligkeit viel empfindlicher als Zapfen. Schon bei niedrigen Reizleuchtdichten kann die Funktion der Stäbchen und ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen überprüft werden. Höhere Leuchtdichten bei Dunkeladaption führen sowohl zu Antworten der Stäbchen als auch zu Antworten der Zapfen. Da Zapfen nicht sehr lichtempfindlich sind, lassen sie sich und ihrer nachgeschalteten Bipolarzellen mit Einzelblitzen im helladaptierten (photopischen) Ganzfeld-ERG und mit Flimmerlichtreizung erregen. Oszillatorische Potenziale isolieren vermutlich die Funktion der Amakrin- und/oder Horizontalzellen. Farbfilter werden eingesetzt, um Reizantworten der drei Zapfentypen zu unterscheiden. In einer ERG-Kurve präsentiert sich als Signalantwort eines Einzelblitzes die negative A-Welle (ein lang andauerndes negatives Signal) gefolgt von der positiven B-Welle (= Anstieg des Potenzials). Werden hohe Blitzintensitäten dargeboten, so führen diese dazu, dass die A-Welle früher ausschlägt. Je heller die Blitze, desto schneller die Reaktion der Photorezeptoren. So kommt es bei Darbietung schwacher Blitze zu einer Uberlagerung der A-Welle durch die B-Welle.

Die Untersuchung der Netzhaut erfolgt in Mydriasis. Es werden weiße Lichtreize in einer Ganzfeldkugel ausgestrahlt. Durch diese Ganzfeldkugel wird gewährleistet, dass die gesamte Netzhaut beleuchtet wird. Über Hornhautelektroden werden die elektrischen Aktivitäten der Photorezeptoren gemessen.

Dunkeladaptiertes Blitz-ERG

Wie schon erwähnt, läuft die Untersuchung des dunkeladaptierten ERGs in Mydriasis ab. Nach einer Dunkeladaption von circa 20 bis 30 Minuten werden Lichtblitze mit steigender Intensität eingesetzt. Dabei werden mindestens zwei Lichtblitze eingesetzt. Schwache Lichtblitze leiten Potenziale der Stäbchen ab, wohingegen eine kombinierte Stäbchen- und Zapfenantwort mit hohen Lichtblitzen gemessen wird. Um oszillatorische Potenziale zu ermitteln, werden spezielle Filter benutzt. Bei niedriger Blitzintensität ist im Kurvenverlauf zunächst nur die positive B-Welle, die als Ausdruck einer Aktivierung der Stäbchenbipolarzellen zu verstehen ist, sichtbar. Somit bestätigt die Ableitung einer normalen B-Welle eine regelrechte Funktion der Stäbchen.

Bei der Ableitung des klinischen ERGs nehmen die Amplituden mit Zunahme der Lichtintensität zu, die Gipfelzeiten dagegen ab. Wird das Licht gefiltert, wie es zum Beispiel bei einer Glaskörperblutung oder bei einem Katarakt vorkommt, so ist bei einer normalen Funktion der Netzhaut, der Kurvenverlauf nach rechts (das heißt zu höheren Blitzintensitäten hin) verschoben. Bei flächigen Netzhautschäden und somit Funktionsverlust der Rezeptoren ist hingegen der Kurvenverlauf der Amplitude vertikal kleiner. Eine Kombination beider Effekte kann zum Beispiel bei einer Netzhautablösung mit gleichzeitiger Glaskörperblutung sichtbar werden.

Mit dem dunkeladaptierten ERG können generalisierte Netzhautfunktionsstörungen unterschiedlicher Genese differenziert werden. Eine Reduktion der A- und B-Wellen deutet auf einen Funktionsverlust der Stäbchen (zum Beispiel Retinitis pigmentosa) hin. Die Bipolarzellen können aufgrund des Funktionsverlustes der Stäbchen keine Impulse weiterleiten. Eine reduzierte B-Welle und normale A-Welle (Synonym: negatives ERG) finden sich bei einem Funktionsausfall der inneren Netzhautschichten (zum Beispiel hereditäre Retinoschisis mit Spaltung der Netzhaut im Bereich der Bipolarzellen).



Abb. 4-1: Normales dunkeladaptiertes (skotopisches) Blitz-ERG. Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

Oszillatorische Potenziale

Werden im dunkeladaptierten ERG höher frequente Signale über 100 Hz gefiltert, so demaskieren sich kleine schnelle Wellen von der A- zur B-Welle, die man als oszillatorische Potenziale bezeichnet. Im helladaptierten ERG treten solche kleinen Auslenkungen im Bereich der B-Welle ebenso auf.



Abb. 4-2: Normale oszillatorische Potenziale. Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

Helladaptiertes Einzelblitz- und Flimmer-ERG

Zur Helladaption dient weißes Licht von 17-34 cd/m². Die Helladaption sollte eine Mindestdauer von zehn Minuten betragen, damit sich Prozesse im Bereich der Zapfensysteme anpassen können.

Höhere Blitzintensitäten bei Dunkeladaption führen, wie schon beschrieben, sowohl zu Antworten der Stäbchen als auch zu Antworten der Zapfen. Eine gezielte Untersuchung der Zapfenaktivität wird erreicht, wenn ein dauernd leuchtendes Hintergrundlicht im Ganzfeld dargeboten wird, welches zu einer Sättigung der Stäbchen führt. Als Signalantwort eines einzelnen Lichtblitzes bzw. eines Lichtreizes erfolgt ein kleines helladaptiertes (photopisches) ERG. In der Netzhaut existieren sogenannte ON-Bipolarzellen und sogenannte OFF-Bipolarzellen. Im Bereich des Stäbchensystems existieren nur depolarisierende ON-Bipolarzellen. Im Zapfensystem lassen sich depolarisierende ON- und hyperpolarisierende OFF-Bipolarzellen unterscheiden. Überlagerte Potenziale depolarisierender ON- und hyperpolarisierender OFF-Bipolarzellen bilden im helladaptierten ERG die B-Welle.

Beim Flimmer-ERG werden die Lichtblitze mit einer Frequenz von 30 Hz schnell hintereinander eingesetzt (geflimmert). Mit dieser Untersuchung werden nur Aktivitäten der Zapfen beurteilt, da die Stäbchen bei hohen Frequenzen gesättigt werden. Durch die Verwendung von Farbfiltern besteht die Möglichkeit, die einzelnen Zapfenarten separat zu untersuchen. Idealerweise wird zur Amplitudenbestimmung die sogenannte Fourier-Analyse, bei der die Amplitude definitionsgemäß den halben Wert einer Tal-Gipfel-Messung entspricht und mit deren Hilfe eine Folge von Gipfeln ermittelt werden kann, verwendet.

Mit dem helladaptierten ERG kann die Funktion der Zapfen beurteilt werden. Somit lassen sich Zapfendystrophien oder Netzhautfunktionsstörungen toxischer Genese wie es zum Beispiel bei Chloroquin der Fall ist, abschätzen und beurteilen. Das helladaptierte ERG erlaubt die Aussage und Differenzierung einer Makulaerkrankung oder einer generalisierten Zapfenfunktionsstörung.



Abb. 4-3: Helladaptiertes Einzelblitz-ERG. Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.



Abb. 4-4: Helladaptiertes Flimmer-ERG. Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

Tabelle 4-1: Normwerte des ERGs am UKBF Berlin

Stäbchen-Antwort:		
Alter in Jahren:	10-49	50-70
B-Welle Gipfelzeit [ms]	52-69	50-74
B-Welle Amplitude [mV]	327-600	314-511

Maximalantwort:		
Alter in Jahren:	10-49	50-70
A-Welle Gipfelzeit [ms]	11-15	11-15
A-Welle Amplitude [mV]	376-545	332-617
A-Welle Gipfelzeit [ms]	40-52	38-52
B-Welle Amplitude [mV]	600-874	534-824
B/A-Ratio	1.2-1.7	1.1-1.7

Oszillatorische Potenziale:		
Alter in Jahren:	10-49	50-70
OP Gipfelzeit [ms]	21-24	21-24
OP Amplitude [mV]	52-185	52-99

Einzelblitz-Zapfenantwort:		
Alter in Jahren:	10-49	50-70
A-Welle Gipfelzeit [ms]	11-15	11-15
A-Welle Amplitude [mV]	72-148	53-118
B-Welle Gipfelzeit [ms]	28-34	26-37
B-Welle Amplitude [mV]	200-349	166-317

30 Hz Flimmerlicht:		
Alter in Jahren:	10-49	50-70
Gipfelzeit [ms]	26-32	26-32
Amplitude [mV]	215-385	162-251

4.4. Multifokales Elektroretinogramm

Die multifokale Messtechnik geht auf Arbeiten von Marmarelis und Marmarelis zurück und wurde von Sutter für visuelle Anwendungen erstmals eingesetzt [Sutter & Tran 1992]. Das mfERG ist eine spezielle Methode zur Untersuchung der Makulafunktion. Mit geeigneten Hornhautelektroden können Potenzialveränderungen der Netzhaut abgeleitet werden. Durch die Verwendung multipler kleiner sechseckiger Reizfelder (Hexagone) und einer schnellen Folge von Reizmustern werden zahlreiche kleine ERG-Kurven des hinteren Augenpols errechnet. Werden beide Augen getrennt untersucht, dies ist empfehlenswert, da störungsfreier, so beträgt die Untersuchungszeit mit Vorbereitungszeit circa 30 Minuten und wird in mehreren Abschnitten von circa 30 Sekunden geteilt. Unter multifokalen Reizbedingungen können Reizantworten der Stäbchen, Zapfen, Bipolarzellen und Ganglienzellen erzeugt werden.

Beim mfERG führen spezifische Reize einzelner Zelltypen (Stäbchen, Zapfen, Bipolarzellen und Ganglienzellen) zu einer entsprechenden Antwort. Die einzelnen Antworten der Zelltypen können dabei angeregt oder unterdrückt werden. Man unterscheidet Reize mit Musterwechsel, Reize mit hoher Leuchtdichte und hoher Wiederholrate und multifokale lokale Blitzreize. Multifokale lokale Blitzreize aktivieren Zapfen und Bipolarzellen. Werden Reize mit hoher Leuchtdichte und hoher Wiederholrate dargeboten, so führen diese Reize zu einer Unterdrückung der Stäbchenantwort. Reize mit Musterwechsel bei gleich bleibender mittlerer Helligkeit isolieren die Ganglienzellantwort.

Die Untersuchung des mfERGs wird wie beim Ganzfeld-ERG über eine Hornhautelektrode sinnvollerweise in Mydriasis abgeleitet. Technisch gesehen werden multifokale Stimuli auf einem Monitor dargeboten. Mit einem Reizfeld von 61 oder 103 Sechsecken (Größe circa +/-30° des zentralen Gesichtsfeldes), die aneinander grenzen, wird durch schnellen Wechsel der Sechsecke zwischen schwarz oder weiß ein Reizmuster in kurzer Zeit erzeugt. Der Patient fixiert bei der Untersuchung das Zentrum des dargebotenen Reizmusters. Um einer Adaption vorzubeugen, ist in etwa die Hälfte der Felder weiß und die andere schwarz. Der Helligkeitswechsel jedes einzelnen Sechsecks beziehungsweise jedes einzelnen Feldes wechselt dabei in einer mathematisch festgelegten Reihenfolge, in einer m-Sequenz genannten Folge,

zwischen weiß und schwarz. Diese m-Sequenz stellt sich für jedes Sechseck gleich dar, unterliegt aber einem anderen Rhythmus, das heißt jedes Sechseck schaltet unabhängig von allen anderen Sechsecken. Im Computer ist die zeitliche Folge der Abgaben von weißen Lichtreizen für alle Sechsecke gespeichert. Somit können die Reizantworten für jedes einzelne Sechseck errechnet werden.

Graphisch gesehen, ergeben sich schließlich viele in etwa gleich große ERG-Kurven, die als jeweilige Reizantwort jedes einzelnen Sechseckes im Bereich der Makula zu verstehen sind. Die Kurven können nun unterschiedlich ausgewertet werden. Man kann die Messkurven zu einer einzelnen Kurve, die der Zapfenantwort im Ganzfeld-ERG ähnelt, zusammenrechnen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Messkurven als eine farbige 3-D-Darstellung anzufertigen. Somit kann auch der Patient das Ergebnis besser verstehen und erkennen.

Sehr früh können Funktionsstörungen der zentralen Netzhaut mit dem mfERG diagnostiziert werden, vor allem wenn am Augenhintergrund noch keine pathologischen Veränderungen sichtbar sind. Das mfERG ist eine wichtige Ergänzung zum Ganzfeld-ERG. Setzt man beide Untersuchungsmethoden zusammen ein, so können regionale Makulaerkrankungen von generalisierten Netzhautfunktionsstörungen differenziert werden (zum Beispiel Zapfen- versus Makuladystrophie).



Abb. 4-5: Beispiel eines Reizmusters beim mfERG. [archopht.ama-assn.org/]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.



Abb. 4-6: Regionale Reizantwortkurven eines normalen mfERGs. [www.augenzentrum-siegburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.



Abb. 4-7: Amplituden der 103 Antworten eines normalen mfERGs in 3-D-Darstellung. [www.augenklinik.kssg.ch/]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

Tabelle 4-2: Normwerte des mfERGs am UKBF Berlin

(Stand 22.03.1999, 61 Hexagone, fünf Ringe)

Latenzen A-Welle												
Parameter	Einheit	Median	Mean	St.	95% obere Grenze							
Ring 1	ms	15,8	16,0	1,4	19,2							
Ring 2	ms	15,0	15,2	1,1	17,5							
Ring 3	ms	15,0	14,6	1,1	15,8							
Ring 4	ms	15,0	14,8	1,0	16,7							
Ring 5	ms	15,0	15,4	1,8	16,7							

Latenzen B-Welle												
Parameter	Einheit	Median	Mean	St.	95% obere Grenze							
Ring 1	ms	29,2	29,3	1,98	32,5							
Ring 2	ms	28,3	28,2	1,6	31,7							
Ring 3	ms	27,5	27,3	1,6	30,8							
Ring 4	ms	27,5	27,5	1,7	30,8							
Ring 5	ms	28,3	28,4	1,5	31,7							

Amplituden B-Welle												
Parameter	Einheit	Median	Mean	95% untere Grenze								
Ring 1	nV/deg ²	137,7	141,8	40,2	74,5							
Ring 2	nV/deg ²	70,3	72,1	17,9	46,2							
Ring 3	nV/deg ²	44,7	47,6	11,8	26,6							
Ring 4	nV/deg ²	37,2	37,4	8,6	20,9							
Ring 5	nV/deg ²	32,8	33,8	8,5	17,9							

5. Auswertung und Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden die Untersuchungsergebnisse von 186 Patienten herangezogen. Von 372 möglichen Augen wurden 261 ausgewertet. Das lag zum Beispiel daran, dass Ableitungen zu artefaktreich waren oder dass ein Auge des Patienten blind war. Es kam auch vor, dass auf Wunsch des Patienten nur ein Auge untersucht wurde. In der folgenden Tabelle 5-1 sind die Ergebnisse des mfERG für die einzelnen Krankheitsgruppen sowie für die Gruppe aller Makuladystrophien und aller generalisierten Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien zusammengefasst. In dieser Übersichtstabelle sind die pathologischen Werte für die Amplituden P1, für die Latenzen N1 und für die Latenzen P1 zur besseren Übersicht fett markiert.

				Amp	litude	n P1			La	tenzen	N1			La	tenzen	P1	
Tabelle 5	-1		A_R1	A_R2	A_R3	A_R4	A_R5	N1_R1	N1_R2	N1_R3	N1_R4	N1_R5	P1_R1	P1_R2	P1_R3	P1_R4	P1_R5
			Norm- und Mittelwerte														
Normal Mittel	wert		141,8	72,1	47,6	37,4	33,8	16,0	15,2	14,6	14,8	15,4	29,3	28,2	27,3	27,5	28,4
Untere Normg	renze		74,5	46,2	26,6	20,9	17,9										
Obere Normgi	enze							19,2	17,5	15,8	16,7	16,7	32,5	31,7	30,8	30,8	31,7
DX	N	DX- Nr.							ø-Wert	e der Ur	ntersuch	ung					
Makuladystrophie unklarer Zuordnung	73	16	67,1	38,6	28,7	24,1	22,2	19,1	18,0	17,2	17,3	17,5	34,2	32,6	31,4	31,6	31,5
Adulte vitelliforme Makuladystrophie	48	11	72,7	46,7	33,2	26,4	23,4	17,2	17,6	16,3	16,4	17,1	33,7	31,9	30,8	31,2	31,7
M. Stargardt	44	13	46,6	23,1	20,9	21,1	21,2	16,7	17,9	17,2	17,3	17,2	36,7	34,0	32,5	31,8	31,6
M. Best	19	12	52,3	34,1	28,6	25,2	23,6	23,4	17,5	17,0	16,9	17,2	39,3	33,7	31,6	32,6	32,6
Hereditäre Drusen	14	14	69,5	46,9	34,7	29,4	26,8	18,0	17,1	16,2	16,2	16,9	32,5	31,2	30,0	30,4	30,7
Zentrale areoläre Aderhautdystrophie	10	15	49,3	20,0	14,8	13,8	14,7	14,9	17,5	19,2	18,6	18,5	35,8	33,5	35,9	36,0	32,2
X-chromosomale Retinoschisis	8	17	80,3	46,7	32,9	25,6	21,7	17,0	17,5	16,6	17,2	17,7	32,1	31,5	32,0	32,0	33,3
Zapfen- Stäbchendystrophie	27	21	50,0	18,7	12,5	10,4	9,3	17,2	19,9	18,7	19,6	18,0	38,3	37,0	35,3	39,0	36,3
Zapfendystrophie	16	20	42,4	22,4	20,2	18,1	16,9	22,5	17,7	18,8	18,6	18,0	40,5	34,9	33,5	34,3	33,9
Enhanced S Cone Syndrom	2	50	66,8	37,0	19,9	11,7	7,8	15,0	18,4	17,5	17,5	21,7	30,4	35,0	40,4	41,7	53,3
Alle Makuladystrophien	216	11- 17	62,1	36,4	27,6	23,8	22,2	18,3	17,8	17,1	17,1	17,3	35,1	32,8	31,7	31,9	31,8
Alle Zapfen- & Zapfen- Stäbchendystrophien	43	20- 21	47,2	20,1	15,4	13,3	12,2	19,2	19,1	18,8	19,2	18,0	39,1	36,2	34,6	37,2	35,4

Tabelle 5-1: Übersicht der Ergebnisse des mfERGs

DX=Diagnose, N=Zahl der Augen, A=Amplitude, R=Ring

P1=Positive Komponente, N1=Negative Komponente,

ø-Werte der Untersuchung (Durchschnittswerte der Untersuchung)

Es fällt auf, dass bei den Makuladystrophien außer bei der x-chromosomalen Retinoschisis die Amplituden P1 vor allem in Ring 1 reduziert sind. Die Latenzen N1 und P1 lassen unterschiedliche Ergebnisse erkennen, sind aber meitens verzögert. Ganz normale Latenzen P1 weisen die hereditären Drusen und die x-chromosomale Retinoschisis auf. Beim M. Stargardt besteht die stärkste Amplitudenreduktion. Die xchromosomale Retinoschisis zeigt dahingegen überhaupt keine Amplitudenreduktion. Eine Amplitudenreduktion in allen Ringen und eine P1 Latenzverlängerung in allen Ringen fällt bei der areolären Aderhautdystrophie auf. Am geringsten weichen die Ergebnisse von den Normwerten bei der x-chromosomalen Retinoschisis und bei den hereditären Drusen ab. Beim M. Best fällt auf, dass fast alle Ringe eine Latenzverzögerung aufweisen. Ein Sonderfall dieser Augenerkrankungen ist das Enhanced S Cone Syndrom. Diese offenbart eine deutliche Amplitudenreduktion und eine deutliche Latenzverzögerung in den peripheren Ringen.

Bei den Zapfen- (ZD) und Zapfen-Stäbchen Dystrophien (ZSD) resultiert eine Amplitudenreduktion in allen Ringen. Die Latenzen weisen alle außer der Latenz N1 in Ring 1 eine Verzögerung auf. Vergleicht man die ZD mit den ZSD, so sind die Amplituden bei den ZSD nach peripher hin stärker reduziert als bei den ZD. Auch die Latenzen sind bei den ZSD stärker verzögert als bei den ZD.

Vergleicht man alle regional begrenzten Makuladystrophien mit den generalisierten Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien, so lassen sich für die generalisierten Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien in allen Ringen, für die regional begrenzten Makuladystrophien nur in Ring 1 und 2, eine Amplitudenreduktion erkennen. Die Amplituden sind bei den generalisierten Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien auch in Ring 1 und 2 wesentlich stärker reduziert als bei den regional begrenzten Makuladystrophien. Für beide Gruppen zeigt sich eine Verzögerung in fast allen Latenzen. Dabei sind die Latenzen der generalisierten Zapfen- und Zapfen- Makuladystrophien stärker verzögert als die Latenzen der regional begrenzten Makuladystrophien.

In den folgenden Abschnitten des fünften Kapitels werden die Ergebnisse der Amplituden P1, der Latenzen N1 und P1 graphisch dargestellt und erläutert.
5.1. Makuladystrophie unklarer Zuordnung

Es wurden 73 Augen mit Makuladystrophie unklarer Zuordnung untersucht. In der Abb. 5-1a sind die Durchschnittswerte für die Amplituden graphisch dargestellt. Die Amplituden in Ring 1 und 2 befinden sich unterhalb der unteren Normgrenze. Für die Ringe 3-5 ergeben sich Amplituden im Normbereich. Die Latenzen N1 (Abb. 5-1b) sind in den Ringen 2-5 leicht verzögert und ergeben nur für Ring 1 einen normalen Wert. Die Latenzen P1 (Abb. 5-1c) zeigen eine Latenzverzögerung in den Ringen 1-4. Nur für die Latenz P1 in Ring 5 liegt der Wert knapp im Normbereich.



Abb. 5-1a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die Makuladystrophie unklarer Zuordnung



Abb. 5-1b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die Makuladystrophie unklarer Zuordnung



Abb. 5-1c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die Makuladystrophie unklarer Zuordnung

5.2. Adulte vitelliforme Makuladystrophie

Bei der adulten vitelliformen Makuladystrophie wurden 48 Augen untersucht. Bei den Amplituden ergibt sich nur im zentralen Ring eine eindeutige Reduktion, in den anderen Ringen liegen die Amplituden im Normbereich (Abb. 5-2a). Allerdings befindet sich der Wert für Ring 2 im Bereich der unteren Normgrenze. Uneinheitlich sind die Ergebnisse für die Latenzen N1 und P1 (Abb. 5-2b und Abb. 5-2c). Die Latenz N1 ist in Ring 2, 3 und 5 verzögert, die Latenz P1 ist in Ring 1, 2 und 4 verzögert und Ring 3 und 5 liegen im oberen Normbereich.



Abb. 5-2a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die adulte vitelliforme Makuladystrophie



Abb. 5-2b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die adulte vitelliforme Makuladystrophie



Abb. 5-2c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die adulte vitelliforme Makuladystrophie

5.3. Morbus Stargardt

Beim M. Stargardt führen die Untersuchungen an 44 Augen zu folgenden Ergebnissen: deutliche und signifikante Reduktion in den Ringen 1-3 (Abb. 5-3a). Die Amplituden der peripheren Ringe 4 und 5 liegen jeweils im unteren Normbereich. Die Latenzen N1 sind alle außer im zentralen Ring 1 verzögert (Abb. 5-3b). Auch für die Latenzen P1 in den Ringen 1-4 zeigt sich eine Latenzverzögerung, die nach außen hin abnimmt. Dieser Tendenz folgend, liegt die Latenz P1 für Ring 5 gerade im Normbereich (Abb. 5-3c).



Abb. 5-3a: Ergebnisse der Amplituden P1 für den M. Stargardt



Abb. 5-3b: Ergebnisse der Latenzen N1 für den M. Stargardt



Abb. 5-3c: Ergebnisse der Latenzen P1 für den M. Stargardt

5.4. Morbus Best

Untersuchungen an 19 Augen bei Patienten mit M. Best ergeben eine signifikante Amplitudenreduktion in den Ringen 1 und 2 (Abb. 5-4a). Die Werte der Amplituden in den peripheren Ringen 3-5 befinden sich im Normbereich. Die Latenzen N1 und P1 sind fast alle verzögert mit Ausnahme von N1 in Ring 2, bei der die Latenz oberhalb der oberen Normgrenze liegt (Abb. 5-4b und Abb. 5-4c).



Abb. 5-4a: Ergebnisse der Amplituden P1 für den M. Best



Abb. 5-4b: Ergebnisse der Latenzen N1 für den M. Best



Abb. 5-4c: Ergebnisse der Latenzen P1 für den M. Best

5.5. Hereditäre Drusen

Auffällig bei den Ergebnissen der hereditären Drusen, bei der 14 Augen untersucht wurden, ist eine deutliche Amplitudenreduktion in Ring 1. Bei den Amplituden in den Ringen 2-5 liegen die Werte im Normbereich (Abb. 5-5a). Die Latenzen N1 in den Ringen 3 und 5 sind als einzige verzögert (Abb. 5-5b). Alle Latenzen P1 befinden sich im oberen Normbereich (Abb. 5-5c).



Abb. 5-5a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die hereditären Drusen



Abb. 5-5b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die hereditären Drusen



Abb. 5-5c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die hereditären Drusen

5.6. Zentrale areoläre Aderhautdystrophie

Die Untersuchungsergebnisse der zehn Augen bei Patienten mit zentraler areolärer Aderhautdystrophie zeigen von allen Makuladystrophien die stärkste Amplitudenreduktion (Abb. 5-6a). Die Latenzen N1 sind in den peripheren Ringen 3-5 verzögert, in Ring 2 grenzwertig und in Ring 1 normal (Abb. 5-6b). Die Latenzen P1 weisen alle ohne Ausnahme eine Verzögerung auf (Abb. 5-6c).



Abb. 5-6a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die zentrale areoläre Aderhautdystrophie



Abb. 5-6b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die zentrale areoläre Aderhautdystrophie



Abb. 5-6c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die zentrale areoläre Aderhautdystrophie

5.7. X-chromosomale Retinoschisis

Die Werte der x-chromosomalen Retinoschisis, bei der acht Augen untersucht wurden, zeigen die geringsten Abweichungen von der Norm von allen in dieser Arbeit untersuchten Augenerkrankungen. Die Amplituden liegen in allen Ringen innerhalb des unteren Normbereichs (Abb. 5-7a). Die Latenzen N1 und P1 sind in den Ringen 3-5 verzögert (Abb. 5-7b und Abb. 5-7c).



Abb. 5-7a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die x-chromosomale Retinoschisis



Abb. 5-7b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die x-chromosomale Retinoschisis



Abb. 5-7c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die x-chromosomale Retinoschisis

5.8. Zapfen-Stäbchendystrophie

Bei der Zapfen-Stäbchendystrophie führen 27 Augen zu folgenden Ergebnissen: In allen Ringen zeigt sich eine ausgeprägte Amplitudenreduktion (Abb. 5-8a). Sowohl die Latenzen N1 als auch die Latenzen P1 sind fast alle mit der einzigen Ausnahme von N1 in Ring 1 deutlich verzögert (Abb. 5-8b und Abb.5-8c).



Abb. 5-8a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die Zapfen-Stäbchendystrophie



Abb. 5-8b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die Zapfen-Stäbchendystrophie



Abb. 5-8c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die Zapfen-Stäbchendystrophie

5.9. Zapfendystrophie

Die Ergebnisse der 16 untersuchten Augen mit Zapfendystrophie weisen ausnahmslos sowohl bei allen Amplituden als auch bei allen N1 und P1 Latenzen pathologische Werte auf (Abb. 5-9a-Abb. 5-9c).



Abb. 5-9a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die Zapfendystrophie



Abb. 5-9b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die Zapfendystrophie



Abb. 5-9c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die Zapfendystrophie

5.10. Enhanced S Cone Syndrom

Beim Enhanced S Cone Syndrom wurden zwei Augen untersucht. Wie bei den Zapfenund Zapfen-Stäbchendystrophien sind alle Amplituden reduziert (Abb. 5-10a). Die Latenzen N1 zeigen außer in Ring 1 eine deutliche Verzögerung (Abb. 5-10b). Bei den Latenzen P1 fällt außer in Ring 1 eine nach peripher zunehmende ausgeprägte Verzögerung auf (Abb. 5-10c). Von allen untersuchten Augenerkrankungen weist diese Erkrankung die ausgeprägteste Verzögerung vor allem für die Latenzen P1 auf.



Abb. 5-10a: Ergebnisse der Amplituden P1 für das Enhanced S Cone Syndrom



Abb. 5-10b: Ergebnisse der Latenzen N1 für das Enhanced S Cone Syndrom



Abb. 5-10c: Ergebnisse der Latenzen P1 für das Enhanced S Cone Syndrom

5.11. Alle Makuladystrophien

Fasst man die Resultate aller Augen mit Makuladystrophien, bei der insgesamt 216 Augen untersucht wurden, zusammen, so weisen diese sowohl in Ring 1 und 2 eine reduzierte als auch in den anderen Ringen im unteren Normbereich liegende Amplituden auf (Abb. 5-11a). Die Latenz N1 ist in Ring 1 normal. In allen anderen Ringen ist sie sowohl für die Latenz N1 als auch für die Latenz P1 verzögert (Abb. 5-11b und Abb. 5-11c).



Abb. 5-11a: Ergebnisse der Amplituden P1 für alle Makuladystrophien



Abb. 5-11b: Ergebnisse der Latenzen N1 für alle Makuladystrophien



Abb. 5-11c: Ergebnisse der Latenzen P1 für alle Makuladystrophien

5.12. Alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien

Fasst man die Untersuchungen der ZD und der ZSD ohne das Enhanced S Cone Syndrom zusammen, so lässt sich für 43 Augen eine starke Reduktion der Amplituden in allen Ringen erkennen (Abb. 5-12a). Eine stark ausgeprägte Verzögerung zeigt sich für alle Latenzen außer für die Latenz N1 in Ring 1, dessen Latenz der oberen Normgrenze entspricht (Abb. 5-12b und Abb. 5-12c).



Abb. 5-12a: Ergebnisse der Amplituden P1 für alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien



Abb. 5-12b: Ergebnisse der Latenzen N1 für alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien



Abb. 5-12c: Ergebnisse der Latenzen P1 für alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien

6. Diskussion

Das mfERG wurde in zahlreichen Studien diagnostisch eingesetzt. Ein Vergleich der Ergebnisse zwischen verschiedenen Erkrankungen innerhalb eines Patientenkollektivs liegt aber bisher nicht vor. Im folgenden werden zunächst die krankheitsspezifischen Charakteristika diskutiert und dann die Krankheitsgruppen miteinander verglichen.

6.1. Ergebnisse bei spezifischen Makuladystrophien

Die Ergebnisse des mfERGs zeigen teilweise unterschiedliche funktionelle Störungen bei verschiedenen Makuladystrophien.

Die Makuladystrophie unklarer Zuordnung bildet eine unspezifische Gruppe von Erkrankungen mit dringendem klinischen Verdacht auf eine hereditäre Ursache, ohne dass eine sichere Zuordnung zu einer spezifischen Makuladystrophie möglich ist [Kellner et al. 1998]. Im mfERG zeigt sich entsprechend eine selektive Amplitudenreduktion der beiden inneren Ringe, während die Latenzen in allen Ringen außer dem äußeren Ring leicht verzögert war. Der diagnostische Wert des mfERGs ist insbesondere bei Makuladystrophien mit geringen klinischen Veränderungen dokumentiert worden [Hubsch & Graf 2002, Wildberger et al. 2003].

Die adulte vitelliforme Makuladystrophie geht in der Regel mit einer kleinen subfovealen Läsion einher, die sich klinisch und im OCT dokumentieren lässt. Im mfERG zeigte sich nur im Ring 1 eine eindeutige Verzögerung, wie dies auch zuvor beschrieben wurde [Schatz et al. 2003, Renner et al. 2004].

Beim M. Stargardt kann die klinische Ausprägung und damit auch die im mfERG nachweisbare Funktionsstörung sehr variabel sein [Kretschmann et al. 1998, Eksandh et al. 2001a, Gerth et al. 2002]. Es zeigten sich beim M. Stargardt in allen Bereichen des mfERGs Funktionsstörungen. Während die Amplitudenverluste vorwiegend die zentralen drei Ringe betreffen, sind die Latenzen in den ersten vier Ringen verzögert und im äußeren Ring grenzwertig. Die beobachtete Latenzverzögerung steht im Gegensatz zu früheren Beobachtungen, die eine reduzierte Amplitude mit normaler

Latenz berichteten [Kretschmann et al. 1998]. Dies könnte durch unterschiedliche Schweregrade der Ausprägung in den verschiedenen Patientenkollektiven bedingt sein, eine verzögerte Latenz ist somit kein Ausschlusskriterium für die Diagnose eines M. Stargardt.

Der M. Best ist in Bezug auf das mfERG die am häufigsten untersuchte Makuladystrophie [Eksandh et al. 2001b, Palmowski et al. 2003, Scholl et al. 2002, Renner et al. 2005, Schatz et al. 2006]. Beim M. Best zeigte sich die Diskrepanz, dass die Amplituden nur in den zentralen Ringen reduziert waren, während sich eine Latenzverlängerung in allen Ringen zeigte, das heißt auch in Bereichen die klinisch und im OCT unauffällig aussehen. Diese Verteilung der Funktionsstörungen ist auch von Scholl et al. 2002 beschrieben worden, während Palmowski et al. 2003 in einer kleinen Gruppe von drei Patienten keine Latenzverzögerungen fand.

Bei den hereditären Drusen korrelierte die auf den zentralen Ring begrenzte Funktionsstörung nicht mit den klinischen Veränderungen, die in der Regel ein größeres Areal am hinteren Pol einnehmen, so dass man Funktionsstörungen in Ring 1-3 erwarten könnte. Eine geringe Veränderung des mfERGs bei ausgeprägten morphologischen Veränderungen wurde auch in einem von zwei untersuchten Patienten zuvor beobachtet [Gerber & Niemeyer 2002].

Die zentrale areoläre Aderhautatrophie zeigte die ausgeprägteste Amplitudenreduktion aller Makuladystrophien, was wohl durch den stärksten Verlust der Photorezeptoren in den betroffenen Arealen erklärt werden kann [Boon et al. 2009, Feigl & Haas 2001, Renner et al. 2009].

Das mfERG bei x-chromosomaler Retinoschisis wurde in mehreren Studien untersucht [Huang et al. 2003, Eksandh et al. 2005, Lesch et al. 2008]. Während sich bei den hier untersuchten Patienten nur geringe Veränderungen zeigten, die allerdings alle Ringe betreffen, fanden andere Studien insbesondere eine zentrale Amplitudenreduktion.

63

6.2. Vergleich aller Makuladystrophien

Der Vergleich der Ergebnisse des mfERGs bei den verschiedenen Makuladystrophien zeigt, dass eine deutliche Diskrepanz zwischen morphologischen und funktionellen Änderungen bestehen kann. Vom klinischen Befund zu erwarten war, dass die Funktionsausfälle bei der zentralen areolären Aderhautdystrophie und dem M. Stargardt am stärksten ausgeprägt sind. Unerwartet ist die geringe Funktionsstörung bei den hereditären Drusen im Vergleich zur adulten vitelliformen Makuladystrophie, obwohl erstere in der Regel ein wesentlich größeres Areal als nur die zentrale Fovea betreffen. Darüber hinaus ist die Art der Funktionsstörung des Zapfensystems bei den verschiedenen Makuladystrophien offenbar unterschiedlich. Allerdings bleibt unklar, warum es beim M. Best in dieser und anderen Untersuchungen [Scholl et al. 2002] in einem wesentlich größeren Areal zu Latenzverzögerungen kommt, aber nicht zu Amplitudenreduktionen. Die Latenzverzögerungen finden sich in Arealen, die morphologisch unauffällig erscheinen. Umgekehrt zeigten die hereditären Drusen, vorwiegend unterhalb ebenfalls eine Erkrankung des Pigmentepithels und Photorezeptoren ähnlich dem M. Best, in Bereichen deutlicher morphologischer Veränderungen keine Funktionsausfälle im mfERG.

6.3. Ergebnisse bei spezifischen Zapfendystrophien

Die Ergebnisse des mfERGs zeigen ausgeprägte funktionelle Störungen bei verschiedenen Zapfendystrophien.

Als Indikator für eine generalisierte Zapfenfunktionsstörung liessen sich sowohl bei den ZD als auch bei den ZSD ausgeprägte Amplitudenreduktionen und Latenzverzögerungen in allen Ringen erkennen. Spezifische Untersuchungen zum mfERG bei Zapfendystrophien sind selten und beschränken sich auf wenige Patienten [Robson et al. 2008, Greenstein et al. 2004]. Vergleicht man die Amplituden bei den ZSD mit den Amplituden bei den ZD, so sind die Amplituden bei den ZSD nach peripher noch stärker reduziert als bei den ZD.

Ein Sonderfall der Zapfendystrophien ist das Enhanced S Cone Syndrom [Marmor et al. 1999], bei dem nur zentral die Rot-Grün Zapfen erhalten sind. Dies spiegelt sich im

mfERG mit einer deutlichen Zunahme der Latenzzeiten nach peripher wider. Diese von Marmor et al. 1999 beschriebene charakteristische Latenzverteilung ist für das Enhanced S Cone Syndrom ein diagnostisch wichtiges Zeichen und eins der wenigen eindeutigen Verteilungsmuster von Funktionsstörungen im mfERG, die spezifisch auf eine bestimmte Erkrankung hinweisen.

6.4. Vergleich aller regional begrenzten Makuladystrophien mit den generalisierten Zapfendystrophien

Zapfendystrophien führen zu einer deutlich stärkeren, mit dem mfERG nachweisbaren Funktionsstörung als Makuladystrophien sowohl in Bezug auf die Ausprägung der Amplitudenreduktion als Zeichen für die Zapfenfunktion als auch in Bezug auf die Latenzverzögerung als Zeichen der Informationstransmission im Zapfensystem.

Eine vergleichbare Studie, die eine große Zahl verschiedener Makula- und Zapfendystrophien mit einer konstanten Technik untersucht hat, existiert nicht. Die Ergebnisse zeigen, dass das mfERG geeignet ist, die regionalen Funktionsstörungen am hinteren Augenpol bei hereditären Netzhauterkrankungen mit vorwiegender Beteiligung des Zapfensystems zu differenzieren [Hood et al. 2002]. Dies ist bedeutsam, weil natürlich insbesondere bei fovealen Erkrankungen die Fixation schwierig ist [Chisholm et al. 2001].

Grundsätzlich ist natürlich zu erwarten, dass die Funktionsstörungen im mfERG bei ZD stärker ausgeprägt sind als bei MD. Für den praktischen Ablauf der Diagnostik ist das Ergebnis jedoch von Bedeutung. Bei Verdacht auf eine Makuladystrophie ist zunächst ein mfERG ausreichend. Zeigen sich deutlich Veränderungen in allen Ringen, ist zur Abgrenzung zwischen MD und ZD zusätzlich ein Ganzfeld-ERG erforderlich.

Eine Differentialdiagnose verschiedener MD oder ZD ist mit dem mfERG nicht möglich, mit Ausnahme des Enhanced S Cone Syndroms, bei dem die Verteilung der Latenzen mit zunehmender Exzentrizität charakteristisch ist. Die unterschiedlichen Ergebnisse des mfERGs bei den verschiedenen MD zeigen jedoch, dass die Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und Funktionsausfällen nicht immer nachvollziehbar ist. Für ein noch besseres Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen wünschenswert wären Techniken, die die Funktionsausfälle in noch kleineren funktionellen Einheiten in direkter Korrelation zur Morphologie untersuchen lassen.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Krankengeschichten von 186 Patienten der Augenklinik des UKBF in Berlin in einem Zeitraum von acht Jahren (1993 – 2001). Dabei wurden 261 Augen von 372 möglichen Augen analysiert.

Beim Vergleich des mfERGs bei den verschiedenen Makuladystrophien erschließt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen Morphologie und der zu erwartenden Resultate. Die stärkste Amplitudenreduktion im zentralen Ring ergibt sich beim M. Stargardt. Hier fallen nicht nur im Bereich einiger Amplituden sondern auch im Bereich fast aller Latenzen von der Norm abweichende Ergebnisse auf. Die zentrale areoläre Aderhautdystrophie weist hingegen in allen Ringen der Amplituden pathologische Werte auf. Die Makuladystrophie unklarer Zuordnung zeigt in den beiden zentralen Ringen eine Amplitudenreduktion. Die Latenzen sind fast alle verzögert. Beim M. Best resultiert eine ähnliche Verteilung der Ergebnisse wie bei den Makuladystrophien unklarer Zuordnung. Allerdings ist nicht ganz klar, warum es hauptsächlich zu einer Latenzverzögerung in unauffällig zu erscheinenden Arealen kommt und kaum zu einer Amplitudenreduktion. Bei der adulten vitelliformen Makuladystrophie stellt sich nur in Ring 1 eine leichte Verzögerung der Amplitude heraus. Die Ergebnisse bei den hereditären Drusen korrelieren nicht eindeutig mit den größeren morphologischen Veränderungen am hinteren Augenpol und zeigen nur im zentralen Ring eine Amplitudenreduktion. Fast alle Latenzen sind unauffällig. In dieser Arbeit weichen die Ergebnisse des mfERGs bei der x-chromosomalen Retinoschisis am geringsten von der Norm ab.

In der Auswertung zeigen die ZSD in allen Ringen eine Amplitudenreduktion. Fast alle Latenzen außer der Latenz N1 in Ring 1 sind deutlich verzögert. Bei den ZD fallen nicht nur in allen Ringen eine reduzierte Amplitude auf. Auch im Bereich der Latenzen kommen Funktionsstörungen zum Ausdruck. Dabei weisen die ZSD eine deutlichere und stärkere Amplitudenreduktion nach peripher hin auf als die ZD.

67

Das Enhanced S Cone Syndrom nimmt eine Sonderstellung bei den ZD ein. Die Latenzzeiten nehmen nach peripher hin zu. Diese Latenzverteilung im mfERG ist für das Enhanced S Cone Syndrom spezifisch.

Ein Vergleich der Gruppe aller MD mit der Gruppe aller ZD und ZSD lässt im mfERG eine deutlichere Funktionsstörung bei der Gruppe aller ZD und ZSD als bei der Gruppe aller MD erkennen, was zu erwarten war. Dies spiegelt sich vor allem in einer stärkeren Amplitudenreduktion bei der Gruppe aller ZD und ZSD wider.

Zusammengefasst erlaubt das mfERG eine Differenzierung zwischen MD und ZD, eine spezifische Diagnose eines Enhanced S Cone Syndroms und eine detaillierte und differenzierte Definition von regionalen Funktionsstörungen am hinteren Augenpol bei hereditären Netzhauterkrankungen mit vorwiegender Beteiligung des Zapfensystems.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Audo I., Michaelides M. et al. (2008). Phenotypic variation in enhanced S-cone syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. **49**(5): 2082-93.
- Bach M. und Kellner U. (2000). [Electrophysiological diagnosis in ophthalmology]. Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie.
 Ophthalmologe. 97(12): 898-920.
- 3 Bird A.C. (1995). Retinal photoreceptor dystrophies LI. Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. Review. **119**(5): 543-62.
- 4 Boon C.J., Klevering B.J. et al. (2009). Central areolar choroidal dystrophy. Ophthalmology. **116**(4): 771-82.
- 5 Boon C.J., Klevering B.J. et al. (2009). The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. Prog Retin Eye Res. Review **28**(3): 187-205.
- 6 Boon C.J., Klevering B.J. et al. (2009). Central areolar choroidal dystrophy. Ophthalmology. **116**(4): 771-82.
- 7 Chisholm J.A., Keating D. et al. (2001). The impact of fixation on the multifocal electroretinogram. Doc Ophthalmol. **102**(2): 131-9.
- 8 Coupland S.E. & Bechrakis N.E. (2008). Anatomie von Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. Retina. U. Kellner and J. Wachtlin. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 3-7.
- 9 Eksandh L., Andreasson S. et al. (2005). Juvenile X-linked retinoschisis with normal scotopic b-wave in the electroretinogram at an early stage of the disease. Ophthalmic Genet. **26**(3): 111-17.

- 10 Eksandh L., Ekstrom U. et al. (2001). Different clinical expressions in two families with Stargardt's macular dystrophy (STGD1). Acta Ophthalmol Scand. **79**(5): 524-30.
- Eksandh L., Bakall B. et al. (2001). Best's vitelliform macular dystrophy caused by a new mutation (Val89Ala) in the VMD2 gene. Ophthalmic Genet. 22(2): 107-15.
- 12 Feigl B. and Haas A. (2001). [Multifocal ERG in central areolar choroidal dystrophy]. Multifokales ERG bei zentraler areolarer Aderhautdystrophie. Ophthalmologe. **98**(11): 1074-8.
- 13 Gerber D.M. and Niemeyer G. (2002). Ganzfeld and multifocal electroretinography in Malattia Leventinese and Zermatt Macular Dystrophy. Klin Monbl Augenheilkd. **219**(4): 206-10.
- 14 Gerth C., Andrassi-Darida M. et al. (2002). Phenotypes of 16 Stargardt macular dystrophy/fundus flavimaculatus patients with known ABCA4 mutations and evaluation of genotype-phenotype correlation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. **240**(8): 628-38.
- Goodwin P., (2008). Hereditary retinal disease. Curr Opin Ophthalmol. Review.
 PMID: 18408503 [PubMed indexed for MEDLINE]. 19(3): 255-62.
- Greenstein V.C., Holopigian K. et al. (2004). Atypical multifocal ERG responses in patients with diseases affecting the photoreceptors. Vision Res. 44(25): 2867-74.
- Hamel C.P. (2007). Cone rod dystrophies. Orphanet J Rare Dis.
 PMID: 17270046 [PubMed indexed for MEDLINE]. Free PMC Article Free text Related citations 1(2): 7.
- Hood, D. C. (2000). Assessing retinal function with the multifocal technique. Prog Retin Eye Res. **19**(5): 607-46.

- Hood D.C., Frishman L.J. et al. (2002). Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. Invest Ophthalmol Vis Sci. 43(5): 1673-85.
- 20 Huang, S., Wu D. et al. (2003). The multifocal electroretinogram in X-linked juvenile retinoschisis. Doc Ophthalmol. **106**(3): 251-5.
- 21 Hubsch, Graf S. and M. (2002). Foveal cone dystrophy: diagnostic ranking of the multifocal electroretinogram. Klin Monbl Augenheilkd. **219**(5): 370-2.
- Lang, G.K., Amann J. et al. (2004). Augenheilkunde: Verstehen Lernen –
 Anwenden. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 12: 321-324
- Kellner U., Tillack H. et al. (2004). Hereditare Netzhaut-Aderhaut-DystrophienTeil
 1: Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Patientenbetreuung. Ophthalmologe.
 101(3): 307-19.
- Kellner U. (2008). Physiologie und Pathophysiologie der Retina und des Glaskörpers. Retina. U. Kellner and J. Wachtlin. Stuttgart, Georg Thieme Verlag:
 9-18.
- 25 Kellner U., Kellner S. et al. (2009). Evidence-based diagnostic approach to inherited retinal dystrophies 2009. Klin Monbl Augenheilkd. **226**(12): 999-1011.
- 26 Kellner U. and Kellner S.(2009). Clinical findings and diagnostics of cone dystrophy. Ophthalmologe. **106**(2): 99-108.
- 27 Kellner U., Jandeck C. et al. (1998): Hereditäre Makuladystrophien. Ophthalmologe. **95**: 597-601.
- 28 Khurana R.N., Sun X. et al. (2009). A reappraisal of the clinical spectrum of North Carolina macular dystrophy. Ophthalmology. **116**(10):1976-83.
- 29 Kretschmann U., Seeliger M.W. et al. (1998). Multifocal electroretinography in

patients with Stargardt's macular dystrophy. Br J Ophthalmol. 82(3): 267-75.

- 30 Lesch B., Szabo V. et al. (2008). Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X-linked juvenile retinoschisis. Mol Vis. **14**: 2321-32.
- 31 Lorenz B., Preising M.N. (2005) Best's disease. Overview of pathology and its causes. Ophthalmologe. Review. German. **102**(2): 111-5.
- 32 Marmor M.F., Hood D.C. et al. (2003). Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). Doc Ophthalmol. **106**: 105–115.
- Marmor M.F., Zrenner E. (1999). Standard for clinical electroretinography. Doc
 Ophthalmol. 97: 143–156.
- 34 Marmor M.F., Tan F. et al. (1999). Topography of cone electrophysiology in the enhanced S cone syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. **40**(8): 1866-73.
- 35 Mataftsi A., Zografos L. et al. (2004). Bietti's crystalline corneoretinal dystrophy: a cross-sectional study. Retina. **24**(3): 416-26.
- 36 Michaelides M., Hardcastle A.J. et al. (2006). Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. Surv Ophthalmol. Review. **51**(3): 232-58.
- 37 Palmowski A.M., Allgayer R. et al. (2003). Detection of retinal dysfunction in vitelliform macular dystrophy using the multifocal ERG (mf-ERG). Doc Ophthalmol. **106**(2): 145-52.
- 38 Renner A.B., Kellner U. et al. (2005). Recording of both VEP and multifocal ERG for evaluation of unexplained visual loss electrophysiology in unexplained visual loss. Doc Ophthalmol. **111**(3): 149-57.
- 39 Renner A.B., H. Tillack et al. (2005). Late onset is common in best macular
dystrophy associated with VMD2 gene mutations. Ophthalmology. **112**(4): 586-92.

- 40 Renner A.B., Tillack H. et al. (2004). Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. Retina. **24**: 929-939.
- 41 Renner A.B. (2008). Hereditäre Retinopathien. Retina. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 297-345.
- 42 Renner A.B., Fiebig B.S. et al. (2009). Phenotypic variability and long-term follow-up of patients with known and novel PRPH2/RDS gene mutations. Am J Ophthalmol. **147**: 518-530.
- 43 RetNet, http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/2011
- 44 Robson A.G., Michaelides M. et al. (2008). Functional correlates of fundus autofluorescence abnormalities in patients with RPGR or RIMS1 mutations causing cone or cone rod dystrophy. Br J Ophthalmol. **92**(1): 95-102.
- Rozet J.M., Gerber S. et al. (2005). Hereditary macular dystrophies. Ophtalmol.
 Review. French. 28(1): 113-24.
- 46 Rüther K., Leo-Kottler B.(2008). Diagnose und Management hereditärer
 Optikusatrophien und Netzhautdegenerationen. Klin Monatsbl Augenheilkd. 225:
 143-59.
- Schatz P., Klar J. et al. (2006). Variant phenotype of Best vitelliform macular dystrophy associated with compound heterozygous mutations in VMD2. Ophthalmic Genet 27(2): 51-6.
- 48 Schatz P., Abrahamson M. et al. (2003). Macular appearance by means of OCT and electrophysiology in members of two families with different mutations in RDS (the peripherin/RDS gene). Acta Ophthalmol Scand. 81(5): 500-7.

- Scholl H.P., Schuster A.M. et al. (2002). Mapping of retinal function in Best macular dystrophy using multifocal electroretinography. Vision Res. 42(8): 1053-61.
- 50 Sutter E.E. and Tran D.(1992). The field topography of ERG components in man - I. The photopic luminance response. Vision Res. **32**: 433-446.
- 51 Tantri A., Vrabec T.R. et al. (2004). X-linked retinoschisis: a clinical and molecular genetic review. Surv Ophthalmol. Review. **49**(2): 214-30.
- 52 Walia S., Fishman G.A. (2009). Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. Ophthalmic Genet. Review. **30**(2): 63-8.
- Wildberger H., Niemeyer G. et al. (2003). Multifocal electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD). Klin Monbl Augenheilkd. 220(3): 111-5.

9. Abbildungsverzeichnis

Seite

1	Abb. 2-1: Kolb, H. (2007). The organization of the retina and visual system. A schematic section through the human eye with a schematic enlargement of the retina. [webvision.med.utah.edu]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	9
2	Abb. 2-2: Kolb, H. (2007). The organization of the retina and visual system. Simple organization of the retina. [webvision.med.utah.edu], zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	11
3	Abb. 4-1: Normales dunkeladaptiertes (skotopisches) Blitz-ERG. Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	26
4	Abb. 4-2: Normale oszillatorische Potenziale. Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	27
5	Abb. 4-3: Helladaptiertes Einzelblitz-ERG Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach. [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	29
6	Abb. 4-4: Helladaptiertes Flimmer-ERG Ophthalmologische Elektrodiagnostik von Michael Bach [www.uniklinik-freiburg.de]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	29
7	Abb. 4-5: Beispiel eines Reizmusters beim mfERG. [archopht.ama-assn.org/]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	32
8	Abb. 4-6: Regionale Reizantwortkurven eines normalen mfERGs. [www.augenzentrum-siegburg.de];	33

zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.

9	Abb. 4-7: Amplituden der 103 Antworten eines normalen mfERGs in 3-D-Darstellung. [www.augenklinik.kssg.ch/]; zuletzt aufgerufen am 22.08.2011.	33
10	Abb. 5-1a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die Makuladystrophie unklarer Zuordnung	37
11	Abb. 5-1b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die Makuladystrophie unklarer Zuordnung	38
12	Abb. 5-1c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die Makuladystrophie unklarer Zuordnung	38
13	Abb. 5-2a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die adulte vitelliforme Makuladystrophie	39
14	Abb. 5-2b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die adulte vitelliforme Makuladystrophie	40
15	Abb. 5-2c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die adulte vitelliforme Makuladystrophie	40
16	Abb. 5-3a: Ergebnisse der Amplituden P1 für den M. Stargardt	41
17	Abb. 5-3b: Ergebnisse der Latenzen N1 für den M. Stargardt	42
18	Abb. 5-3c: Ergebnisse der Latenzen P1 für den M. Stargardt	42
19	Abb. 5-4a: Ergebnisse der Amplituden P1 für den M. Best	43
20	Abb. 5-4b: Ergebnisse der Latenzen N1 für den M. Best	44

21	Abb. 5-4c: Ergebnisse der Latenzen P1 für den M.Best	44
22	Abb. 5-5a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die hereditären Drusen	45
23	Abb. 5-5b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die hereditären Drusen	46
24	Abb. 5-5c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die hereditären Drusen	46
25	Abb. 5-6a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die zentrale areoläre Aderhautdystrophie	47
26	Abb. 5-6b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die zentrale areoläre Aderhautdystrophie	48
27	Abb. 5-6c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die zentrale areoläre Aderhautdystrophie	48
28	Abb. 5-7a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die x-chromosomale Retinoschisis	49
29	Abb. 5-7b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die x-chromosomale Retinoschisis	50
30	Abb. 5-7c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die x-chromosomale Retinoschisis	50
31	Abb. 5-8a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die Zapfen-Stäbchendystrophie	51
32	Abb. 5-8b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die Zapfen-Stäbchendystrophie	52

33	Abb. 5-8c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die Zapfen-Stäbchendystrophie	52
34	Abb. 5-9a: Ergebnisse der Amplituden P1 für die Zapfendystrophie	53
35	Abb. 5-9b: Ergebnisse der Latenzen N1 für die Zapfendystrophie	54
36	Abb. 5-9c: Ergebnisse der Latenzen P1 für die Zapfendystrophie	54
37	Abb. 5-10a: Ergebnisse der Amplituden für das Enhanced S Cone Syndrom	55
38	Abb. 5-10b: Ergebnisse der Latenzen N1 für das Enhanced S Cone Syndrom	56
39	Abb. 5-10c: Ergebnisse der Latenzen P1 für das Enhanced S Cone Syndrom	56
40	Abb. 5-11a: Ergebnisse der Amplituden P1 für alle Makuladystrophien	57
41	Abb. 5-11b: Ergebnisse der Latenzen N1 für alle Makuladystrophien	58
42	Abb. 5-11c: Ergebnisse der Latenzen P1 für alle Makuladystrophien	58
43	Abb. 5-12a: Ergebnisse der Amplituden P1 für alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien	59
44	Abb. 5-12b: Ergebnisse der Latenzen N1 für	60

alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien

45 Abb. 5-12c: Ergebnisse der Latenzen P1 für alle Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien 60

10. Tabellenverzeichnis

1	Tabelle 4-1: Normwerte des ERGs am UKBF Berlin	30
2	Tabelle 4-2: Normwerte des mfERGs am UKBF Berlin	34
3	Tabelle 5-1: Übersicht der Ergebnisse des mfERGs	35

Seite

11. Abkürzungsverzeichnis

A:	Amplitude
Abb.:	Abbildung
AVMD:	Adulte vitelliforme Makuladystrophie
cd:	Candela
3-D-Darstellung:	Drei-dimensionale-Darstellung
deg ² :	Degrees (Grad) zum Quadrat
DX:	Diagnose
ERG:	Elektroretinogramm
Hz:	Herz
ISCEV:	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
LA:	Linkes Auge
M.:	Morbus
MD:	Makuladystrophie
mfERG:	Multifokales Elektroretinogramm
mm:	Millimeter
mm²:	Millimeter zum Quadrat
ms:	Millisekunde
mV:	Millivolt
μV:	Mikrovolt
N:	Zahl
N1:	Negative Komponente
Nr.:	Nummer
nV:	Nanovolt
OCT:	Optische Kohärenz Tomographie
OP:	Oszillatorische Potenziale
ø-Werte:	Durchschnittswerte
P1:	Positive Komponente
RA:	Rechtes Auge
RPE:	Retinales Pigmentepithel
s:	Sekunde
St.:	Standard

UKBF:	Universitätsklinikum Benjamin Franklin
VERIS:	Vergabe Recht Informations System

- ZD: Zapfendystrophie
- ZSD: Zapfen-Stäbchendystrophie

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Kellner, meinem Doktorvater, für die Betreuung bei der Erstellung dieser Dissertation.

13. Lebenslauf

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

<u>Erklärung:</u>

"Ich, Monique Michèle Arzheimer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation: Zapfenund Makuladystrophien – Analyse des multifokalen Elektroretinogramms selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

Datum

Unterschrift