

**Aus der Abteilung für Kinderophthalmologie, Strabismologie und
Ophthalmogenetik des Universitätsklinikums Regensburg**

Leiterin: Univ. Prof. Dr. med Birgit Lorenz

**Funktionelle Auswirkungen bei X-chromosomaler
Retinoschisis – Untersuchungen bei Patienten mit
nachgewiesener Mutation im *XLRS1*-Gen**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

vorgelegt 2010

von Janine Hartl

geboren in Deggendorf

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1.Gutachter: Prof. Dr. med Birgit Lorenz

2.Gutachter: Prof. Dr. med Thomas Loew

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.2010

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Allgemeiner klinischer und genetischer Hintergrund	1
1.2 Sehbahn und Elektrophysiologie	3
1.3 Optische Kohärenztomographie	9
1.4 Perimetrie	11
1.5 Genetik.....	15
1.6 Aktuelle Erkenntnisse und Publikationen	16
1.7 Ziel der Arbeit.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Klinische Untersuchungsmethoden	21
2.3 Apparative Untersuchungsmethoden	22
2.4. Molekulargenetik	25
2.5 Datenanalyse.....	25
2.5.1 Interindividueller Visusverlauf	25
2.5.2 Optische Kohärenztomographie	26
2.5.3 Bestimmung der Gesichtsfeldflächen	30
3 ERGEBNISSE.....	35
3.1 Altersstruktur und andere Eigenschaften der Gruppen.....	35

3.2	Alterskorrelierter Visusverlauf	39
3.3	Elektroretinogramm.....	45
3.3.1	Skotopisches ERG	45
3.3.2	Photopisches ERG	57
3.3.3	Multifokales ERG	59
3.4	Bestimmung der prozentualen Zystenfläche anhand der OCT.....	61
3.5	Gesichtsfeld	67
3.6	Psychophysik – Physiologie – Morphologie	74
3.6.1	OCT vs. ERG.....	74
3.6.2	ERG vs. Gesichtsfeld.....	78
3.6.3	OCT vs. Gesichtsfeld.....	80
4	DISKUSSION	83
4.1	„Beginn“ der XLRS	83
4.2	Variabilität des Visus.....	85
4.2.1	Visusentwicklung in jungem Alter	85
4.2.2	Visusentwicklung in höherem Alter	89
4.3	Elektrophysiologie.....	90
4.3.1	Ganzfeld-ERG	90
4.3.2	Multifokales ERG	94
4.4.	Auswirkungen auf das Gesichtsfeld	95
4.5	Morphologische Veränderungen.....	98
4.6	Korrelation von Morphologie, Funktion und Genotyp.....	102
4.7	Aussichten für die Zukunft.....	105
4.8	Zusammenfassung	106
5	LITERATURVERZEICHNIS	108

Inhaltsverzeichnis

6 ANHANG 118

7 LEBENSLAUF 127

1 Einleitung

1.1 Allgemeiner klinischer und genetischer Hintergrund

In den Industriestaaten sind erbliche Netzhauterkrankungen in bis zu 55% Ursache für kindliche schwere, teils bis zur Erblindung führende, Sehstörungen [56]. Die X-chromosomale juvenile Retinoschisis (XLRS, X-linked Retinoschisis, OMIM 312700) stellt die führende Ursache einer Makuladystrophie bei jungen Männern dar. Die angegebene Prävalenz zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen wie Kaukasiern, Cherokee Indianern, Asiaten und Afroamerikanern [61] variiert zwischen 1:5.000 bis 1:25.000 [109] (z. B. 1:28.000 in Nordfrankreich [72] und 1:17.000 in Finnland [11]).

1898 beschrieb der deutsche Ophthalmologe Haas zum ersten Mal in einer Veröffentlichung „Über das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Choroidea“ die Symptome dieser Erkrankung [33]. Aufgrund des Auftretens der gleichen Erkrankung bei verwandten Patienten wurde die XLRS 1938 als Erbkrankheit mit einem X-chromosomal rezessiven Vererbungsmuster erkannt [58]. Dem Vererbungsmuster liegt eine Mutation auf dem X-Chromosom zugrunde, die sich auswirkt, wenn kein unveränderter Abschnitt auf einem zweiten X-Chromosom vorliegt. Das ursächliche Gen wurde 1997 von Sauer et al. [84] identifiziert und als *XLRS1* bezeichnet. Frauen mit *einem* veränderten Allel (Genabschnitt für ein Merkmal) sind daher meist nicht sichtbar betroffen. Eine Einschränkung ergibt sich, weil nach der Lyon-Hypothese bei Frauen in jeder einzelnen Körperzelle zufällig eines der X-Chromosomen funktionell ausgeschaltet wird. Das statistische Nebeneinander von 50% normalen und 50% betroffenen Zellen scheint sich jedoch funktionell bei der XLRS nicht auszuwirken, bei anderen Erkrankungen (Albinismus, Chorioideremie) sind aber mosaikartige Störungen nachweisbar [44,52,57]. Für Söhne von Konduktorinnen ergibt sich ein 50%iges Risiko, das betroffene Gen der Mutter zu erben, gleichzeitig besitzen sie kein balanzierendes Pendant, so dass sie erkranken. Töchter sind zu 50% Konduktorinnen, zu 50% gesund. Betroffene (Männer) geben das veränderte X-Chromosom obligat an alle ihre Töchter weiter, die dadurch Konduktorinnen sind, ihre Söhne aber erben das nicht betroffene Y-

Chromosom und sind daher immer gesund. Auch Frauen können das Vollbild einer XLRS zeigen, aber nur dann, wenn die *XLRS*-Gene beider X-Chromosomen mutiert sind [2,82].

Charakteristisch für die XLRS sind Veränderungen in der Makula, weswegen sie zu den makulär degenerativen, jedoch sehr langsam fortschreitenden, Erkrankungen gezählt werden kann. Nach Deutmann et al. [12] fallen in der Biomikroskopie der Retina in 98-100% eingelagerte winzige Zysten (sog. Mikrozysten) auf, die feine radiäre - von der Fovea ausgehende - Falten, darstellen (sog. Radspeichenstruktur). Kellner et al. [46] wiesen die typischen fovealen Zysten nur in 70% der Fälle nach. Beobachtet wird einerseits eine zentrale Schisis der Retina, v.a. im Bereich der inneren Körnerschicht, der äußeren plexiformen - und der Ganglienzellschicht, wodurch das zentrale Sehen vermindert ist [23,46]. Andererseits werden bei ca. 50% der Patienten auch periphere Netzhautveränderungen beschrieben [12,46]. Diese Veränderungen sind oft in der inferior - temporalen Region zu finden [46]. In früher Kindheit zeigen sich diese vermehrt als große bullöse Zysten, welche im späteren Alter Pigmentveränderungen zurücklassen können. In höherem Alter werden die zystischen Veränderungen gewöhnlich durch unspezifische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels ersetzt [24,34]. Weitere bekannte Veränderungen sind weiße Flecken am Augenhintergrund, welche an einen Fundus albipunctatus erinnern, dendritiforme Gefäße in der Netzhautperipherie und Glaskörperschleier, welche durch Abtrennung der dünnen inneren Schicht von den Schisishöhlen entstehen [96,101]. Die Hauptkomplikationen, welche im Verlauf der Erkrankung auftreten können, sind eine Netzhautablösung (Schisis-Ablatio), die behandelt werden kann [51,85], Glaskörperblutungen [12,25] und ein neovaskuläres Glaukom [25,51]. Ein neovaskuläres Glaukom beschreibt ein Krankheitsbild, welches als eine Folge einer Minderdurchblutung (Ischämie) in peripheren Netzhautanteilen angesehen wird. Aufgrund der Ischämie bilden sich neue Gefäße am Pupillarsaum der Iris bzw. am Kammerwinkel. Diese können als fibrovaskuläres Gewebe auf der Vorderfläche der Iris weiter wachsen und schließlich den Kammerwinkel verlegen. Der Verschluss dessen führt zu einem erheblichen Anstieg des Augeninnendrucks und infolge zum Glaukom [71].

Klinisch fallen die Patienten meist im Schulalter durch eine unspezifische Visusminderung – typischerweise auf 0,2 bis 0,5 - auf, welche meist bei einem Routinesehetest oder einer Einschulungsuntersuchung festgestellt wird. Die

Diagnosestellung dauert nach Erkennen des Erstsymptoms meist sehr viel länger. So wird die Erkrankung viel früher erkannt, wenn in der Familie weitere Betroffene bekannt sind oder direkt nach der Geburt ein Nystagmus oder Strabismus auftritt. Diese Symptome werden gehäuft bei sehr großen Schisisblasen beobachtet, die die gesamte Makula einnehmen. [17,24,28,66,70,95]. Es gibt Hinweise darauf, dass der Visus oft vom Teenageralter an bis zu 20 Jahren konstant bleibt oder leicht abfällt, sofern keine Komplikationen auftreten [19,34].

1.2 Sehbahn und Elektrophysiologie

Vor der Darstellung der durch XLRS hervorgerufenen Veränderungen der elektrophysiologischen Potentiale ist eine kurze Einführung in die physiologischen Grundlagen des Sehvorgangs sinnvoll:

„Ich behaupte, dass der Sehvorgang dann stattfindet, wenn das Bild der äußeren Welt auf die konkave Netzhaut projiziert wird.“ – dieses Prinzip, welches aus der Vorstellung entsteht, dass das menschliche Auge ein System mit einer Bikonvexlinse darstellt, welches ein reelles Bild auf eine lichtempfindliche Fläche wirft, wurde 1604 von Kepler [35] vorgeschlagen.

Als "Sehen" bezeichnet man die Wahrnehmung von Umwelt und Objekten aufgrund der Reizung der Retina durch Licht. Das von den Objekten ausgesandte, gebeugte oder reflektierte Licht wird durch Hornhaut und Linse auf die Netzhaut projiziert. Die Summe der Lichtpunkte lässt auf der Netzhaut ein umgekehrtes Bild des Objektes entstehen. Sobald ein Lichtquant in den Außensegmenten der Photorezeptoren von Rhodopsin-Molekülen absorbiert wird, löst dies eine komplexe Signaltransduktionskaskade aus, die am Ende zu einer Hyperpolarisation an der Membran führt. Diese Spannungsänderungen werden über Bipolarzellen an Ganglienzellen und von dort über den Nervus opticus in das Sehzentrum des Gehirns weitergeleitet [35,91]. Die Summe der kleinen Spannungsänderungen, die dabei in den verschiedenen Gruppen von Netzhautzellen generiert wird, kann aufgrund der hochparallelen Anordnung der Zellen als Summensignal mit Hilfe von Elektroden an der Schläfe als sog. Elektretinogramm (ERG) abgeleitet werden. Zapfen und Stäbchen beeinflussen sich außerdem gegenseitig und es findet zwischen diesen

einzelnen Sehbahneinheiten eine horizontale Abstimmung über Horizontal- und Amakrinzellen statt. Im Ganzfeld-ERG wird also die Vektorsumme aller elektrischen Einzelaktivitäten der Netzhaut sichtbar. Grundsätzlich wird hier zwischen skotopischem und photopischem ERG unterschieden [30,31]. Für die klinische Elektroretinographie wurde 1989 von der Internationalen Gesellschaft für klinische Elektrophysiologie des Sehens (ISCEV) versucht, ein Basisprotokoll für diese elektrophysiologische Untersuchungsmethode zu erarbeiten [59].

Beim skotopischen ERG werden dem Patienten in einer Halbkugel (Ganzfeldkugel) zunächst Blitze mit niedriger Intensität dargeboten. Während bei diesen Intensitäten die Antwort hauptsächlich durch die Stäbchen und ihrer Bipolarzellen vermittelt wird, reagieren bei helleren Blitzen zusätzlich die Zapfen mit und es resultiert eine gemischte Antwort der beiden Photorezeptortypen. Als Ergebnis der Ableitungen erhält man die in Abb. 1 dargestellten Messkurven, welche die Spannungsänderungen der Retina auf definierte Lichtblitze widerspiegeln.

Dunkeladaptiertes (skotopisches) Blitz-ERG

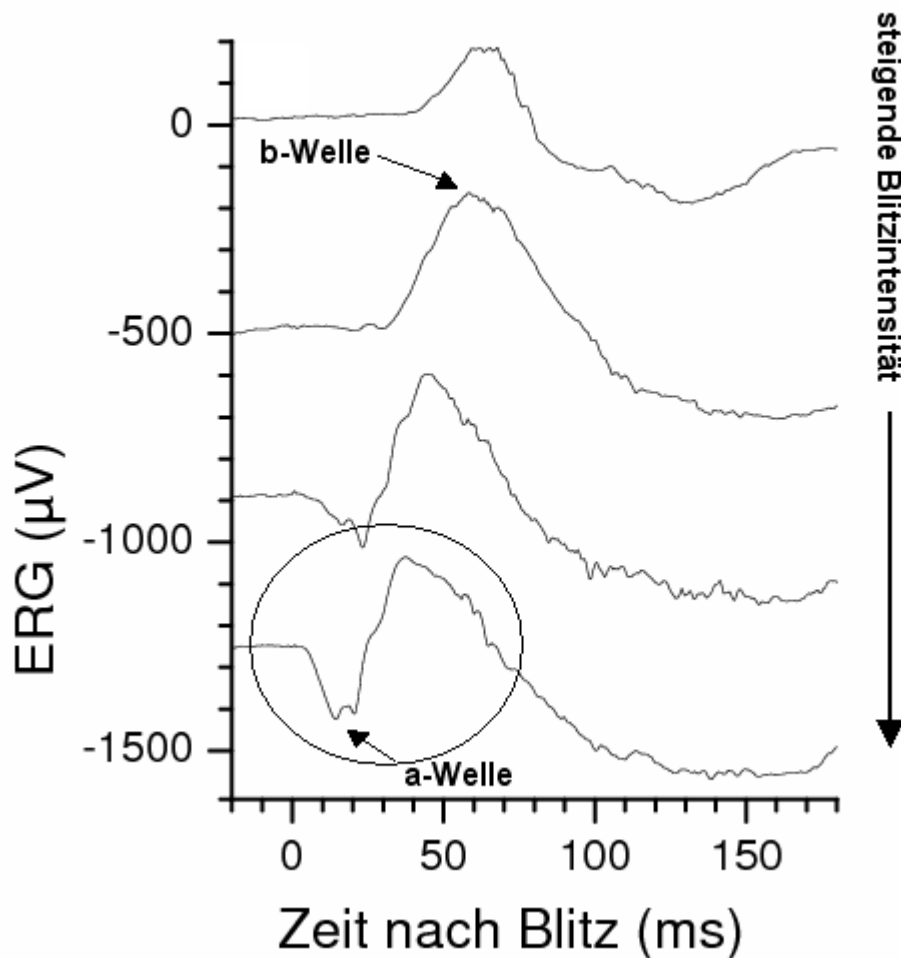


Abb. 1 Skotopisches Blitz-ERG einer Normalperson. Steigende Blitzintensität von Kurve 1-4. Eingekreist ist die Kombination aus *a*- und *b*-Welle bei einem Blitz von $2,61 \text{ cd} \cdot \text{s}/\text{m}^2$ (eigene Daten).

Mit zunehmender Blitzintensität tritt zunächst eine positive Welle, die sog. *b*-Welle, auf. Diese wird in den inneren Netzhautschichten generiert und spiegelt die Aktivität der Stäbchenbipolarzellen wider. Werden höhere Blitzintensitäten gewählt, lässt sich vor der *b*-Welle eine negative Welle, die sog. *a*-Welle, erkennen. Diese ist hauptsächlich Ausdruck der Aktivität der Photorezeptoraußensegmente. Am Übergang zur *b*-Welle, sozusagen am Gipfel, treten Antworten der Bipolarzellen hinzu. Die Photorezeptoraktivität löst ein langandauerndes negatives Signal aus, das bei niedrigen Intensitäten durch die positive *b*-Welle überlagert wird. Werden höhere Blitzintensitäten verwendet, tritt die *a*-Welle zunehmend früher auf und wird deshalb vor der *b*-Welle sichtbar.

Das skotopische Blitz-ERG wird in der Klinik verwendet, um Störungen verschiedenster Ursache zu quantifizieren, die die gesamte Netzhaut betreffen, und nach Möglichkeit den ursächlichen Mechanismus zu identifizieren.

Bei der kompletten Form der kongenitalen stationären Nachtblindheit (CSNB) ist die *b*-Welle im Gegensatz zur *a*-Welle stark reduziert. Dieses Phänomen wird auch als "negatives ERG" bezeichnet. Es lässt sich darauf zurückführen, dass bei dieser Erkrankung die Signalweiterleitung von den Stäbchen zu den Bipolarzellen gestört ist [5,36].

Bei der XLRS kommt es zu einer Netzhautspaltung und zu einem Funktionsverlust, insbesondere im Bereich der inneren Netzhautschichten. Genau wie bei der CSNB führt dies zu einer Reduktion der *b*-Welle. Da die *a*-Welle weniger beeinträchtigt erscheint, entsteht auch hier ein „negatives ERG“ [36]. Weitere Differenzialdiagnosen sind ein Zentralarterienverschluss, bei dem die inneren Netzhautschichten nicht mehr ausreichend versorgt werden [5] und die Melanoma-associated retinopathy, bei der durch Produktion von Antikörpern die depolarisierenden Bipolarzellen gestört werden [67]. Karpe [45] definierte 1945 den Terminus „negatives ERG“ als eine Konstellation, bei der der *b/a*-Quotient $\leq 1,0$ beträgt. Es gibt allerdings nur wenige Studien, welche genau diese Definition für ihre Auswertungen verwendet haben. Die meisten Autoren nahmen eigene Normwerte zur Definition eines „negativen ERGs“. Es gibt einige Studien, in welchen einzelne Patienten mit nicht negativem ERG bei XLRS beschrieben wurden [3,16,89].

Filtert man die gemessenen Signale so, dass nur hohe Frequenzen über 100 Hz angezeigt werden, werden die sog. oszillatorischen Potentiale (OPs) sichtbar (Abb. 2). Diese entsprechen in der ungefilterten Ableitung kleinen Wellen auf der aufsteigenden Flanke der *b*-Welle. Die OPs sind nach heutigen Erkenntnissen Ausdruck der Aktivität von synaptischen Feedback-Kreisen innerhalb der Retina.

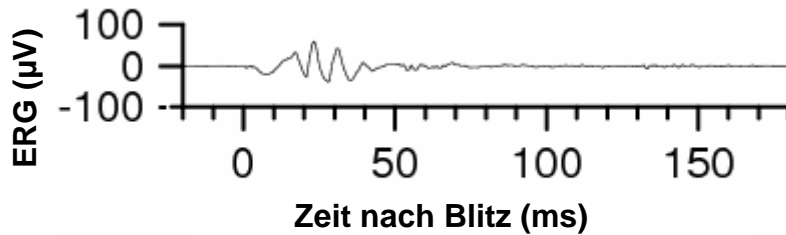


Abb. 2 Oszillatorische Potentiale (OPs) einer Normalperson (skotopisches ERG) (eigene Daten).

Wann und warum sich – wie bei XLRS - eine Reduktion der oszillatorischen Potentiale zeigt, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar [5].

Wie bereits gesagt, wird bei höheren Blitzintensitäten eine Mischantwort der Stäbchen *und* Zapfen gemessen. Um die Zapfenaktivität separat nachzuweisen, werden die Stäbchen und damit die elektrische Antwort zunächst mit einem konstanten Hintergrundlicht in der Ganzfeldkugel gesättigt [38]. Für diesen Mechanismus ist eine 10-minütige Helladaptation erforderlich.

Eine weitere Möglichkeit, Signale der Zapfen von denen der Stäbchen zu isolieren besteht darin, die Stimuli so schnell zu wiederholen, dass die Stäbchen ihr aufgrund längerer Zeitkonstanten nicht mehr folgen können. Hierzu werden, entsprechend dem - von der ISCEV - empfohlenem Standard, Blitze mit einer Frequenz von 30 Hz dargeboten. Die Reizantwort auf den ersten Blitz entspricht dabei der Antwort auf einen einzelnen Blitz und wird daher verworfen. Erst bei den nachfolgenden Antworten ist die Netzhaut an die schnelle Reizreihenfolge adaptiert.

Eine weitere elektrisch definierte Welle des ERGs entsteht bei Abschalten des Lichts: die sog. *d*-Welle, die Ausdruck der OFF-Antwort ist. Bei konventionellen Ableitungen werden so kurze Blitze verwendet, dass sich OFF- und ON-Antwort überlagern. Die *b*-Welle und die *d*-Welle im photopischen ERG entstehen bei Langzeitblitzen aufgrund einer Interaktion zwischen hyperpolarisierenden und depolarisierenden Bipolarzellen [5].

Ein bedeutender Fortschritt trat mit der Einführung des ortsauflösenden ERGs 1991 durch Sutter und Tran [92] ein, nachdem die fokale Elektroretinographie nur mäßige klinische Bedeutung erlangt hatte [83]. Hierbei wird die Netzhaut mit einem Schwarz-Weiß-Muster aus Hexagonen stimuliert, dessen einzelne Felder jeweils in einem pseudorandomisierten Zyklus (M-Sequenz) hell oder dunkel

werden, wobei sich dabei immer ein Hexagon von den anderen unterscheidet (z.B. 50 hell und 51 dunkel). Jedes Feld startet an einer anderen Position des Zyklus, so dass die jeweilige Kombination der Felder pseudozufällig ist. Der von den korrespondierenden Netzhautstellen ausgelöste Teil der Gesamtantwort kann mit Hilfe einer Kreuzkorrelationsfunktion aus dem ERG-Summenpotential extrahiert werden (Abb. 3).

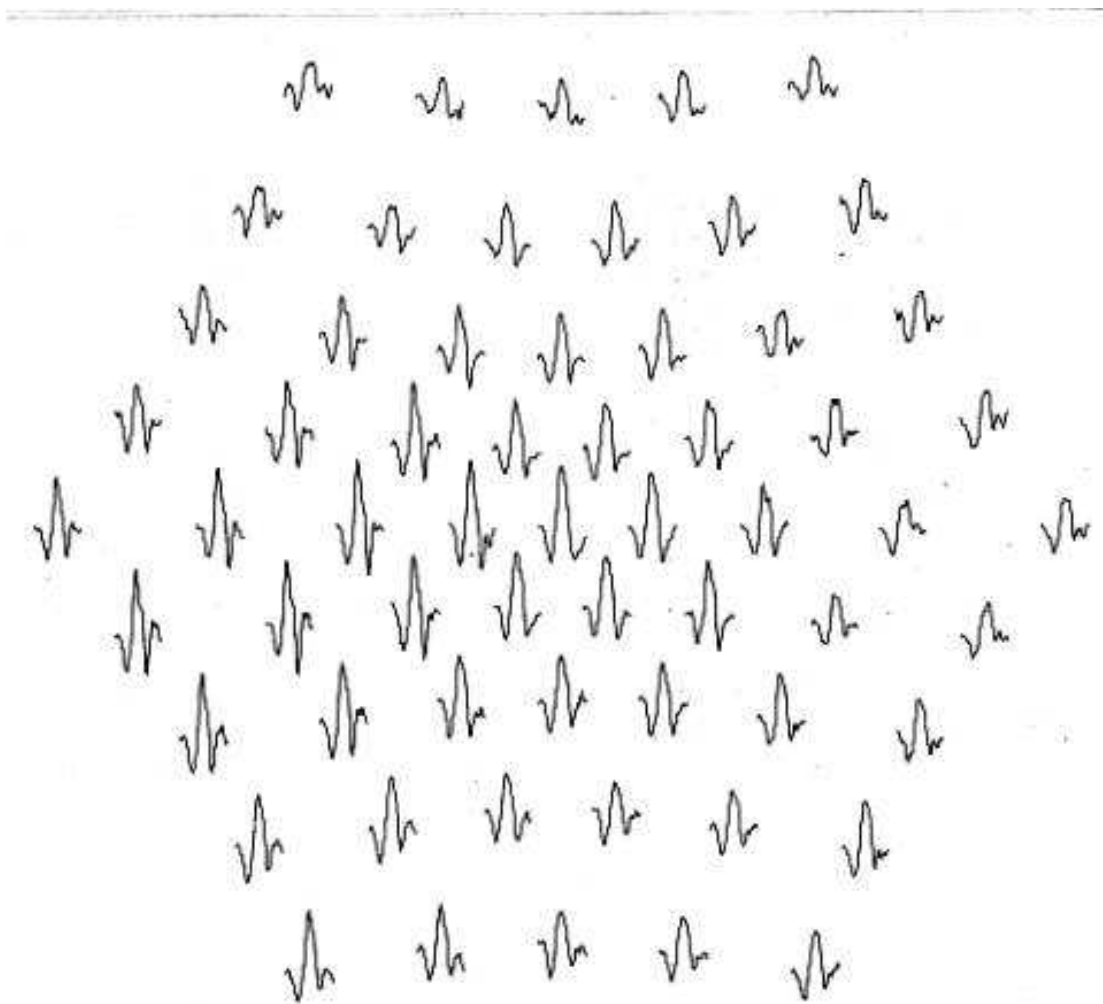


Abb. 3 Multifokales ERG einer Normalperson (eigene Daten).

Eine Studie von Piao et al. 2003 [68], in der die lokale Zapfenfunktion bei sieben XLR5-Patienten mit multifokalem ERG untersucht wurde, zeigte bei allen Patienten eine zentrale Amplitudenminderung und eine große Variabilität der Antworten außerhalb der Fovea. Huang et al. [42] fanden bei 9 Patienten eine Amplitudenminderung und eine Latenzverzögerung über dem gesamten Messfeld (103 Hexagone, 50° retinale Felder) mit einem nicht mehr messbaren oder sehr niedrigen zentralen Peak (Abb. 31). Hieraus lässt sich folgern, dass vor

allem die von zentralen Zapfen vermittelten Antworten, die der fovealen Schisis entsprechen und charakteristisch für die XLRS sind, am meisten betroffen sind. Jedoch können aus der großen Variabilität der Amplituden außerhalb der Fovea bis heute keine Aussagen über die Topografie der Schisis bei XLRS getroffen werden.

1.3 Optische Kohärenztomographie

Während die Netzhaut seit der Einführung des Ophthalmoskops bereits beobachtet werden konnte, wurde mit der optischen Kohärenztomographie (engl.: optical coherence tomography = OCT) eine ultrastrukturelle Schnittbildgebung möglich. Die OCT wurde 1991 von Huang et al. [41] eingeführt und ist ein nicht-invasives, bildgebendes und zweidimensionales Verfahren zur Darstellung von Gewebsquerschnitten, welches auf den Prinzipien der Niedrig-Kohärenz-Interferometrie basiert. Das Grundprinzip der OCT besteht darin, dass über ein interferometrisches Verfahren diejenigen Lichtteilchen herausgefiltert werden, die genau einmal im Gewebeinneren gestreut wurden und daher Informationen über die Position dortiger Strukturen transportieren. Diese Lichtteilchen werden anhand ihrer Interferenzfähigkeit herausgefiltert, d.h. es wird ein Lichtstrahl mit einer Kohärenzlänge von ca. 10 μm senkrecht zur Gewebeoberfläche eingestrahlt und das zurückgestreute Licht mit Hilfe einer interferometrischen Anordnung analysiert.

Das Herz einer jeden OCT stellt das Michelson Interferometer (oder dessen Varianten) dar. Abb. 4 zeigt den Aufbau eines solchen Interferometers.

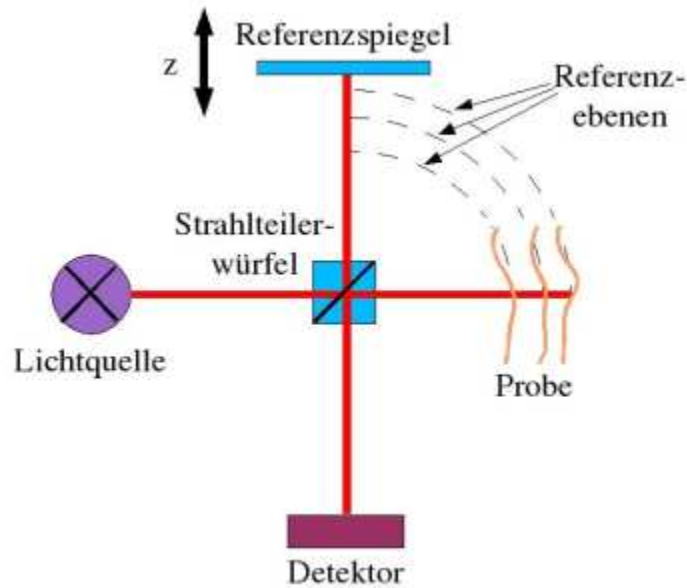


Abb. 4 Grundprinzip eines Interferometers (Quelle: Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Photonik und Terahertztechnologie)¹

An den Positionen der Referenzebenen weist der Referenzspiegel, der beweglich innerhalb der Strahlenachse in z-Richtung ist, die exakt gleiche optische Weglänge auf wie die jeweilige Probenschicht. Dadurch kann an diesen Stellen des Spiegels ein Interferenzmustersignal, welches abhängig von der Stärke der Rückstreuung der entsprechenden Probengrenzschicht ist, im Detektorarm erfasst werden. Nun kann man den Referenzspiegel einmal die Referenzebenen in z-Richtung durchfahren lassen und erhält so den sog. A-Scan (A = Amplitudenmodulation). Die Intensitäten dieser A-Scans werden nun grau- oder farbtonekodiert und man erhält eine eindimensionale morphologische Tiefeninformation des Gewebes. In den eindimensionalen Rasterverfahren wird der Strahl dann transversal in einer oder zwei Richtungen geführt, womit sich ein flächiger B-Scan oder ein dreidimensionales Tomogramm (C-Scan) aufnehmen lässt.

Diese Technik erlaubt, in-vivo Schnittbilder des menschlichen Auges und anderer Organe aufzunehmen [41]. Mithilfe der OCT ist die Darstellung von Organen mit Mikrometer Auflösung bis zu einer Tiefe von ein bis zwei Millimetern möglich. Die OCT hat große Bedeutung in der Augenheilkunde erlangt, weil sie es möglich macht, die Netzhaut mit ihren verschiedenen Schichten abzubilden, wobei z. B.

¹ aus: http://www.ruhr-uni-bochum.de/ptt/rub-grafiken/fotos/MICHELSON_NEU.PNG

eine Schisis oder Ablösung der Netzhaut frühzeitig erkannt und deren Verlauf verfolgt werden kann [18,41] (Abb. 5).

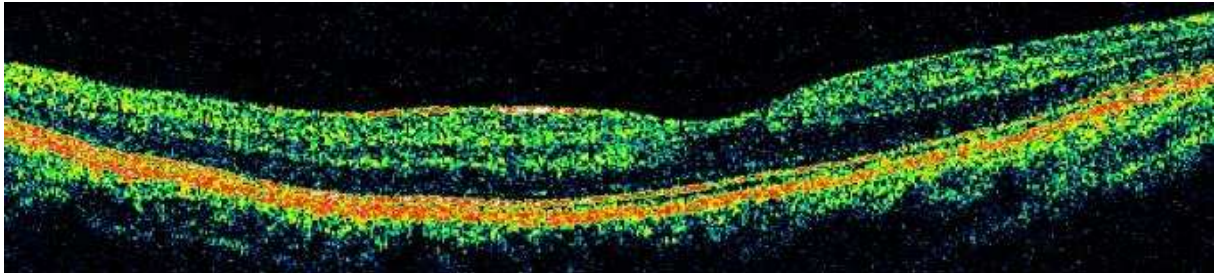


Abb. 5 OCT eines Normalprobanden (Aufnahme mit Hilfe des eigenen Stratus OCT 3 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena)).

Hochentwickelte Breitbandlaser ermöglichen seit 1996 die Entwicklung der UHR-OCT (= Ultra-High-Resolution-OCT), die die Tiefenauflösung von sehr vielen Mikrometern bis zu Bruchteilen von mehreren Mikrometern vorangetrieben hat [13,14]. Diese Technologie stand bei der Untersuchung der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten noch nicht zur Verfügung. Da die OCT schon im Vorschulalter angewendet werden kann und gute Ergebnisse produziert, lässt sich diese Untersuchung auch zur Diagnosefindung bei XLRs-Patienten anwenden. Mit dieser Methode lassen sich die bereits in frühem Kindesalter vorhandenen Zysten in der Retina darstellen [17].

1.4 Perimetrie

Neben den morphologischen Veränderungen in der Retina, welche mit der OCT visualisiert werden können, kann zur Abschätzung der psychophysikalischen Funktion die Gesichtsfeldperimetrie verwendet werden. Die Perimetrie (griech. *peri* = „herum“ und *metron* = „Maß“) dient im Allgemeinen der systematischen Vermessung des Gesichtsfeldes. Das Gesichtsfeld ist wiederum definiert als „*der bei unbewegtem (Geradeausblick) und adaptiertem Auge gesehene Bereich*“ oder in der klinischen Medizin als „*die Summe aller Richtungen, in denen das Auge gleichzeitig Licht wahrnimmt*“ [102]. Hiermit ist mit Licht der jeweils verwendete Stimulus gemeint (Helligkeit, Größe, Dauer). Das Gesichtsfeld erstreckt sich bei Geradeausblick nach temporal bis ca. 90°, nach nasal bis ca. 70°, sowie nach oben und unten bis ca. 60°.

H.M. Traquair [98] verglich das Gesichtsfeld mit einer Insel, die aus dem Meer der Blindheit ragt. Ihre höchste Erhebung entspricht der Fovea, ihre Peripherie fällt zum Meer der Blindheit hin verschieden steil ab und versinkt schließlich dort. Löcher, Mulden, Täler, die den natürlichen Abfall unterbrechen, werden als Gesichtsfelddefekte (= Skotome) bezeichnet.

Prinzipiell wird bei der Perimetrie die Licht*unterschied*sempfindlichkeit (LUE) gemessen. Kann ein Patient nur einen sehr hellen Punkt auf einem Hintergrund (Halbkugel) erkennen, so hat dieser eine geringe LUE. Bei wahrnehmbaren Punkten, die der Lichtintensität des Hintergrundes sehr ähnlich sind, weist der Patient eine hohe LUE auf. Die LUE wird in der logarithmischen Einheit Dezibel [dB] gemessen.

Grundsätzlich werden in der Perimetrie zwei unterschiedliche Messmethoden unterschieden: die kinetische und die statische. Zur kinetischen Perimetrie zählen sowohl die Fingerperimetrie (Syn.: Konfrontationsperimetrie) als auch die Konturperimetrie. Letztere wurde durch die Erfindung der ersten Halbkugel-Perimeter durch den Ophthalmologen Hans Goldmann (*21.11.1899 in Böhmen) Mitte des 20. Jahrhunderts bekannt und wird auch heute noch routinemäßig im klinischen Alltag eingesetzt. Das Prinzip der kinetischen Perimetrie besteht darin, einen beweglichen Stimulus definierter Intensität zu bewegen (im Regelfall von einem nicht wahrnehmbaren Gebiet außerhalb des Gesichtsfeldes des Patienten in ein für den Patienten sichtbares Areal), bis der Patient angibt, die Testmarke wahrgenommen zu haben.

Die benutzten Testmarken können in Helligkeit und Größe (und Dauer) variiert werden, so dass sowohl die relativ unempfindliche Gesichtsfeldperipherie als auch das hochempfindliche zentrale Gesichtsfeld untersucht werden können. Die Summe der Lokalisationen, an denen die Wahrnehmung von Testmarken gleicher (physikalischer) Eigenschaften endet, bildet -ähnlich den Höhenlinien eines Berges- Isopteren [86] (Abb. 6).

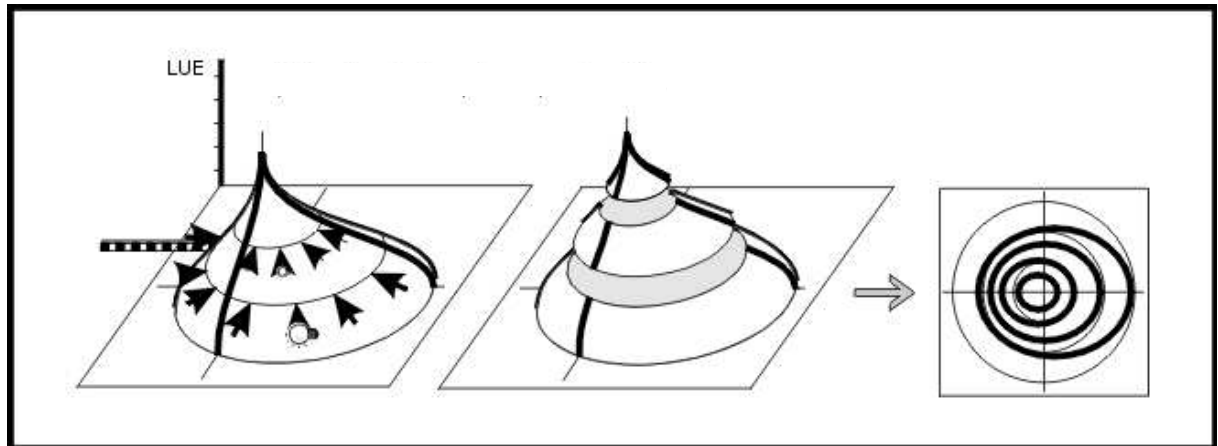


Abb. 6 Kinetische Isopterenperimetrie mit Modell des „Gesichtsfeldberges“ und der jeweiligen Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) (aus [86]).

Erfahrungsgemäß können Kinder ab 5 Jahren mit dem Goldmann-Perimeter untersucht werden. Die Untersuchung wird aber vor allem durch Ermüdung, Ablenkung und unzureichendem Verständnis erschwert, so dass die Befunde häufig wenig verlässlich sind.

Bei Patienten mit XLRS können in der Goldmann-Perimetrie relative zentrale Skotome gefunden werden. In Abhängigkeit des morphologischen Schadens der Peripherie können zudem periphere Gesichtsfeldeinschränkungen beobachtet werden [73] (Abb. 7).

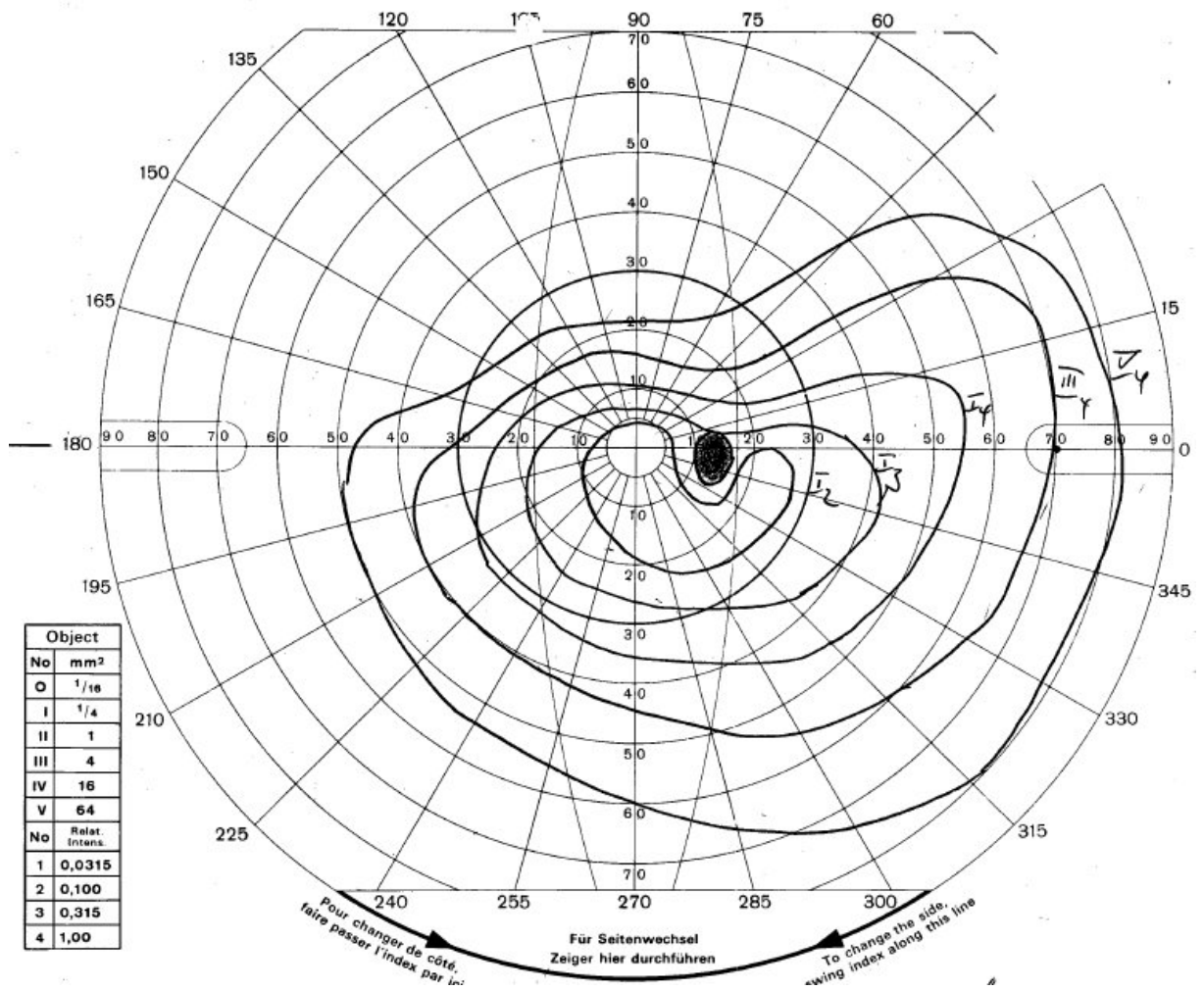


Abb. 7 Goldmann-Gesichtsfeld eines Patienten mit XLRV und peripherer Gesichtsfeldeinschränkung im oberen Bereich (eigene Messung).

Bei der automatischen statischen Rasterperimetrie, welche auf dem Prinzip der statischen Profilverimetrie aufbaut, werden unbewegliche (statische) Prüfpunkte als sog. Raster, netzartig über den gesamten Gesichtsfeldberg verteilt, dargeboten.

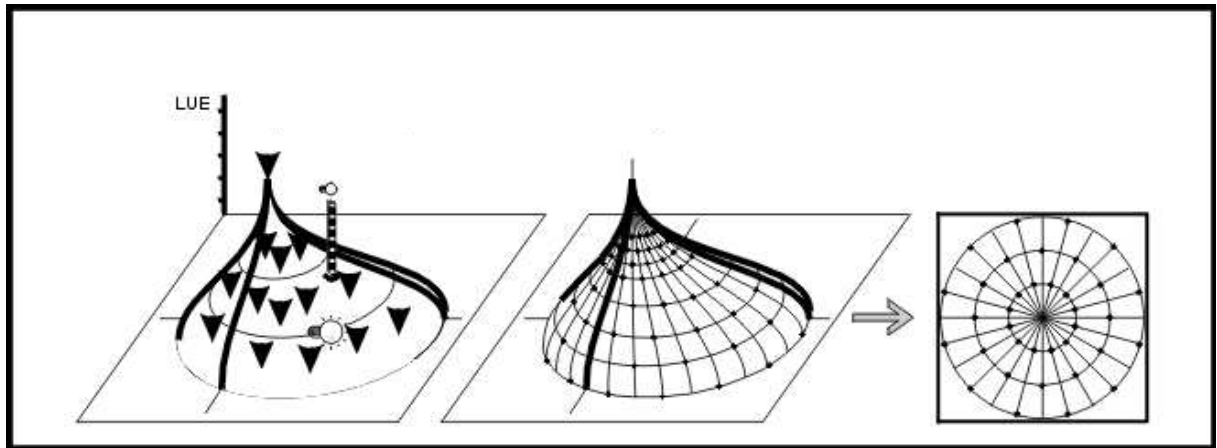


Abb. 8 Statische Rasterperimetrie mit Modell des „Gesichtsfeldberges“ und der jeweiligen Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) (aus [86]).

Je nach verwendeter Methode wird z.B. für jeden Gesichtsfeldort die Intensität des Prüfpunktes in kleinen Schritten so lange variiert bis ein sog. Antwortwechsel eintritt. Das bedeutet, dass auf den vormals wahrgenommenen Stimulus nicht mehr reagiert wird (oder umgekehrt). Dieses wird für jeden Gesichtsfeldort wiederholt, um die Lage der lokalen LUE-Schwelle zu ermitteln [86] (Abb. 8).

1.5 Genetik

1996 identifizierten Sauer et al. [84] das als *XLRS1* bezeichnete Gen, dessen Defekt oder Fehlen nachweislich für das Auftreten der XLRS verantwortlich ist. *XLRS1* befindet sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms Xp22.2. Es besteht aus 6 Exons, welche für ein Protein, bestehend aus 224 Aminosäuren, kodieren. Dieses Protein wird auch als „Retinoschisin“ bezeichnet. Es wird sezerniert und besitzt eine Discoidin-Domäne, welche von den Exons 4 bis 6 kodiert wird. Des Weiteren funktioniert es als Oligomer und ist an der Zelladhäsion und an Zell-Zell-Interaktionen beteiligt. Immunhistochemisch wurde nachgewiesen, dass dieses Protein in allen retinalen Schichten einschließlich Ganglien-, Amakrin-, Bipolarzellen und Photorezeptoren exprimiert wird. Besteht ein Defekt des Gens durch Mutationen oder fehlt es gänzlich (Deletion), so ist die Adhäsion der Netzhautschichten reduziert und dies führt zur oben aufgeführten Spaltung der Netzhaut. 1998 führte das Retinoschisis-Consortium² [97] das

² Zusammenschluss aus 6 Arbeitsgruppen aus den Niederlanden, Deutschland, Frankreich, USA, Finnland und UK, welche sich mit den genetischen und klinischen Hintergründen der XLRS.

größte Mutationsscreening seit Identifizierung des XLRS-Gens durch, wobei bei 234 familiären und sporadischen Retinoschisis – Fällen 82 verschiedene Mutationen bei 214 Patienten gefunden wurden. Zur Zeit sind über 100 verschiedene Mutationen im XLRS-Gen bekannt (XLRS-Genbank: <http://www.dml.nl/rs/> und Human Gene Mutation Database: <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>), welche in 75% Missense-Mutationen beinhalten. Nonsensemutationen, Deletionen/Insertionen und splice site Mutationen werden ebenfalls beobachtet. Die Mutationen treten vor allem in den Exons 4 bis 6 auf [22,32,96].

1.6 Aktuelle Erkenntnisse und Publikationen

In letzter Zeit wurde durch verschiedene Arbeitsgruppen die Existenz von Phänotyp-Genotyp-Korrelationen bei Patienten mit XLRS untersucht. Sowohl Pimenides et al. [69], Shinoda et al. [88], Eksandh et al. [15] als auch viele andere kamen in ihren Studien zu dem Ergebnis, dass spezifische Mutationen nicht mit der Schwere des Phänotyps korrelieren. Sogar innerhalb großer Familien mit identischen Mutationen bei den Betroffenen zeigte sich eine große Variabilität in der Schwere und Ausprägung der Erkrankung [15,69]. Diese sowohl inter- als auch intrafamiliären Unterschiede in der Krankheitsausprägung lassen vermuten, dass andere genetische Faktoren oder Umwelteinflüsse existieren, welche den Phänotyp beeinflussen.

Die wichtigste Frage nach einer zukünftigen Behandlung der Erkrankung wurde bisher anhand von spezifischen Mausmodellen untersucht, welche genetisch verändert wurden. Diese Mutanten zeigten trotz anderer Verteilung von Zapfen und Stäbchen einen ähnlichen Phänotyp wie die betroffenen Patienten, z.B. eine Reduktion der *b*-Welle, die Degeneration der Photorezeptoren und die Schisis der Retina [106,109]. Bei diesen Mäusen konnte durch eine Gentherapie die verloren gegangene *b*-Welle wieder hergestellt werden [60,109]. Diese Untersuchungen werden in Zukunft die wichtigste Grundlage zur Erforschung bzw. Entwicklung einer Gentherapie für Patienten mit XLRS sein.

1.7 Ziel der Arbeit

Bei Patienten mit XLRS finden sich bereits in frühestem Alter durchgehende zystische Veränderungen der Retina mit dem größten Anteil in der Makula. Bis heute ist der Zusammenhang zwischen den sichtbaren Veränderungen und den funktionellen Auswirkungen bei dieser Erkrankung nicht geklärt. Ebenso wenig kann vorhergesagt werden, inwieweit sich die Erkrankung und speziell der Visus in höherem Alter entwickelt und ob ein „guter“ oder „schlechter“ Verlauf in Zusammenhang mit spezifischen Mutationen steht.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit besteht darin, einen Vergleich zwischen Anatomie, Elektrophysiologie und Psychophysik bei 11 Patienten mit gleichen und 5 Patienten mit unterschiedlichen Mutationen zu ziehen. Hierzu werden neben der klinischen Untersuchung, der bestkorrigierte Visus bestimmt sowie ein Ganzfeld-ERG, ein Gesichtsfeld nach Goldmann und eine OCT durchgeführt und die Ergebnisse sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgewertet.

Unter der Vorstellung, dass die Zysten im Bereich der Retina die funktionelle Integrität der einzelnen Zellen stören, sollte eine große Zystenfläche sowohl mit einem stark reduzierten Visus als auch mit ausgeprägten ERG-Veränderungen und einem eingeschränkten Gesichtsfeld einhergehen. Um dies zu prüfen, werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen miteinander korreliert. Zusätzlich wird der Verlauf der einzelnen Parameter aufgezeigt, um die Entwicklung in späterem Alter abschätzen zu können.

Neben der Entwicklung in höherem Alter werden 5 Patienten < 6 Jahren in die Studie eingeschlossen, um Veränderungen in sehr jungem Alter darzustellen und einen Einblick in die Ausprägung der Erstsymptome zu gewinnen. Hiermit entsteht die Hoffnung, primäre Veränderungen insoweit zu erkennen, dass damit eine Frühdiagnostik der XLRS möglich ist. Hiermit könnten Hinweise zum pathophysiologischen Ablauf der Erkrankung gewonnen und für eine evtl. in Zukunft mögliche Gentherapie genutzt werden.

Um einen Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der phänotypischen Ausprägung der XLRS herzustellen, werden die Ergebnisse sowohl intrafamiliär als auch zwischen den beiden Gruppen verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden insgesamt 16 Patienten, welche in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Gruppe 1 beinhaltet insgesamt 11 Patienten (Nr. 101-111), mit einer P193L-Mutation im *XLRS1*-Gen. Neun dieser Patienten (Nr. 101-109) stammen aus einer Großfamilie aus Bayern, in welcher - nach unserer Kenntnis - in über vier Generationen insgesamt bei 11 Familienmitgliedern XLRS-Fälle diagnostiziert wurden. Die Mitglieder dieser Familie wiesen sehr geringe Migrationstendenzen auf und leben seit Generationen nicht mehr als 80 Kilometer voneinander entfernt. Neun Familienmitglieder wurden über Jahre in der Abteilung für Pädiatrische Ophthalmologie des Universitätsklinikums Regensburg (Leitung: Univ. Prof. Dr. med. Birgit Lorenz) mitbetreut und deren Daten in der hier vorliegenden Arbeit retrospektiv analysiert. Daten, welche vor 1991 erhoben wurden, kamen bei zwei Patienten (Pat. 102, 108) aus der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leitung: Prof. Dr. O.-E. Lund). Zusätzlich wurden in der Zeit von Januar 2006 bis Oktober 2007 bei möglichst vielen dieser Patienten Kontroll- und weiterführende elektrophysiologische und bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Dies gelang bei 8 Patienten. Hierzu gehörte auch die molekulargenetische Bestätigung der Mutation des *XLRS1*-Gen im Labor für Ophthalmogenetik der Universitätsklinik Regensburg (Leitung: Dr. rer. Medic., Dipl. Biol. Markus Preising [Aktuelles XLRS-Projekt: „Genotyp- und Phänotyp-Korrelation bei X-chromosomaler juveniler Retinoschisis (Dissertation von Julia Schmeisser)]). Alle Patienten wiesen einen Basentausch von Cytosin nach Thymidin an der Position 578 (*C578T*) bzw. hierdurch einen Austausch der Aminosäure Prolin durch Lysin (*P193L*) auf. Bei einem nicht nachuntersuchten Patienten (Pat. 103) stand bis zuletzt kein Blut zur molekulargenetischen Untersuchung zur Verfügung, die Erkrankung wird aber aufgrund der klinischen sowie elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse in Zusammenschau mit der familiären Situation als gesichert angesehen. Zudem wurden zwei weitere (Pat. 110 und 111), von der genannten Familie unabhängige, Patienten mit XLRS in die Studie

eingeschlossen, welche nachweislich die gleiche Mutation in ihrem Erbgut tragen. Bei einem Patienten (Pat. 111) war in der jeweiligen Verwandtschaft kein weiterer Betroffener bekannt.

Gruppe 2 diente als Kontrollgruppe und schloss 5 Patienten (Nr. 112-116) mit unterschiedlichen Mutationen im *XLRS1*-Gen ein. Eine Auflistung der Patienten mit jeweiliger Mutation findet sich in Tabelle 1 und 2 auf Seite 37.

Der Stammbaum (Abb. 9) zeigt die typischen Zeichen eines X-chromosomalen Erbgangs, d.h., dass Frauen im heterozygoten Zustand als Konduktorinnen der Erkrankung fungieren (im Stammbaum: Kreise mit Punkt), ohne selbst daran zu erkranken. Sie können das veränderte X-Chromosom an ihre Nachkommen weiter vererben. Folglich sind alle hemizygoten Männer, die das defekte Allel auf ihrem X-Chromosom tragen, von der Krankheit betroffen (im Stammbaum: Schwarze Kästchen).

Folglich wurden 16 Patienten mit XLRS insgesamt 79-mal untersucht. Für die Untersuchungen lag im Rahmen der „Genotyp-Phänotyp-Korrelation von Netzhauterkrankungen“ ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Regensburg vor. Jeder Patient bzw. die Eltern (in erster Linie die Mütter) wurden sowohl für die klinischen Untersuchungen, als auch für das genetische Screening umfangreich aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

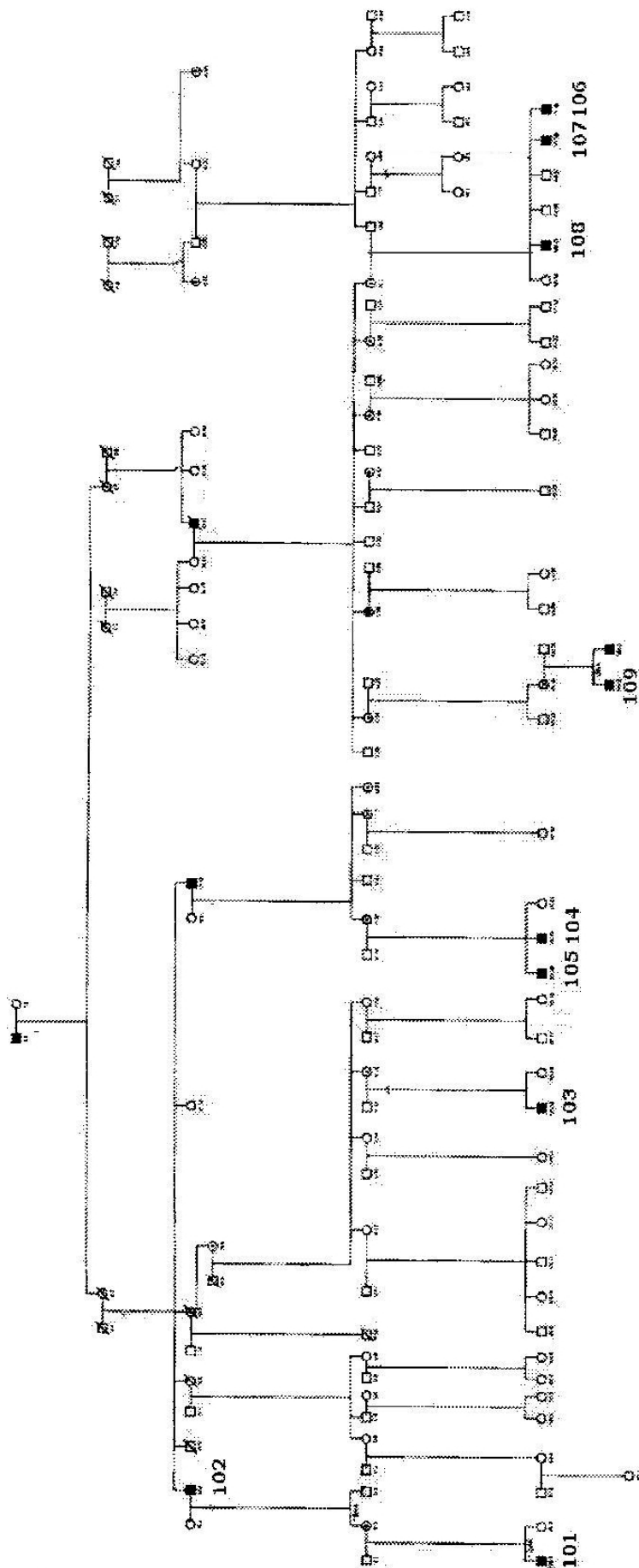


Abb. 9

Stammbaum der Familie mit einer *P193L*-Mutation. Die Zahlen kennzeichnen die jeweiligen Patientennummern.

2.2 Klinische Untersuchungsmethoden

Zu den für diese Arbeit - im Rahmen der XLRs-Diagnostik - relevanten klinischen Untersuchungsmethoden gehörten ein ausführliches Anamnesegegespräch, in welchem genau geklärt wurde, welche Symptome in welchem Lebensalter zum ersten Mal aufgetreten waren und inwiefern der Patient in seinem täglichen Leben seitdem eingeschränkt ist. Außerdem wurde ein besonderes Augenmerk auf die Familienanamnese gelegt, wodurch die Verwandtschaftsverhältnisse der Patienten genauestens eruiert wurden und diese in einem Stammbaum festgehalten werden konnten.

Bei möglichst allen Untersuchungsterminen wurde eine ausführliche augenärztliche Untersuchung durchgeführt. Zunächst wurde der Fernvisus mithilfe von Reihenoptotypen, dem Snellenhaken-(E), Zahlen- und Landoltring-C-Test, sowie dem Preferential-looking-Test bei Säuglingen bestimmt, der Nahvisus anhand von Lesetafeln. An der Spaltlampe wurde der vordere Augenabschnitt und, falls möglich, in Miosis der Augenhintergrund beurteilt. Anschließend erfolgte eine objektive Refraktionsbestimmung anhand eines Autorefraktometers bzw. einer Skiaskopie. Weiterhin wurde der orthoptische Status erhoben. Zum Nachweis eines Strabismus wurde der Cover-Test (simultan und alternierend) durchgeführt oder bei jüngeren Kindern die Augenstellung nach Hornhautreflex geprüft. Das beidäugige Sehen wurde anhand des Bagolini-Tests, die Tiefenwahrnehmung anhand des Titmus- und Lang-Tests überprüft. Nach einer medikamentös erzeugten Mydriasis durch Applikation von Mydriatikum Stulln® (Pharma Stulln GmbH) wurde eine direkte und indirekte Ophthalmoskopie zur Beurteilung des Augenhintergrundes, insbesondere der Auffälligkeiten an der Makula, durchgeführt.

2.3 Apparative Untersuchungsmethoden

2.3.1 Elektrophysiologie

Nach der klinischen Untersuchung wurden bei 15 Patienten in maximaler Mydriasis an einer Nicolet Spirit Untersuchungseinheit (Fa. NICOLET, Madison USA) insgesamt 28 Ganzfeld-ERGs abgeleitet. Dies entspricht einer Untersuchungsrate von 1,9 ERGs pro Patient. Davon konnten 23 ERGs ausgewertet werden. Die übrigen ERGs konnten aufgrund des Alters der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt bzw. aufgrund von schlechten Untersuchungsergebnissen nicht weiter ausgewertet werden. Die Ableitbedingungen entsprachen dem 1989 festgelegten Standard der Internationalen Gesellschaft für klinische Elektrophysiologie des Sehens (ISCEV). Die Ableitung erfolgte mit einer DTL-Fadenelektrode. Auf der Grundlage des ISCEV-Leitfadens (letzte Updates von 2004 und 2008) [59] wurden nach einer 20-minütigen Dunkeladaptationszeit Reizantworten in folgender Reihenfolge abgeleitet:

- Stäbchenantwort am dunkeladaptierten Auge
- Maximalantwort am dunkeladaptierten Auge
- Oszillatorische Potentiale am dunkeladaptierten Auge
- Antworten auf 30-Hz-Flimmer-ERG
- helladaptierte Antwort mit Hintergrundlicht

Nach der Dunkeladaptation wurde der Patient aufgefordert, den Fixationspunkt in der Ganzfeld-Kugel genau zu fixieren und die Augen während der Messungen möglichst ruhig zu halten. Zunächst wurden die Stäbchenantworten mit einem Blitz gemessen, dessen Reizstärke 2,44 logarithmische Einheiten unterhalb des weißen Standardblitzes, welcher 1,5-3 cd/m² auf der Kugeloberfläche betragen sollte (bei uns: 2,61 cd/m²), abgeleitet. Die Stimulusdauer betrug 0,1 ms. Der empfohlene Mindestabstand von 2 Sekunden zwischen den Blitzen wurde eingehalten. Mit dem erwähnten Standardblitz wurde anschließend die Maximalantwort (kombinierte Stäbchen- und Zapfenantwort) abgeleitet. Das Intervall zwischen den einzelnen Blitzen betrug hier 10 Sekunden. Auf diese

Messung folgte die Ableitung der Oszillatorischen Potentiale (OPs) mit dem Standardblitz und einem Intervall von 15 Sekunden.

Nach dieser Messung wurde die Ganzfeldkugel mit einer Hintergrundbeleuchtung von 34 cd/m² ausgeleuchtet, um die Stäbchenantworten zu unterdrücken. Der Patient sollte dazu 10 Minuten an diese Helligkeit adaptiert sein. Mit dem Standardblitz wurden anschließend die helladaptierten Antworten mit einem Flimmerlicht mit einer Frequenz von 30 Blitzen/Sekunde gemessen und darauffolgend dieselben auf Einzelblitze.

Zur Auswertung der Ganzfeld-ERGs wurden die Software SigmaPlot® 2002 für Windows, Version 8.0 der Firma SPSS Inc. und MedCalc 2009, Version 11 verwendet. Als Messparameter wurden sowohl für das skotopische als auch für das photopische ERG die Amplituden der *a*- und *b*-Wellen verwendet. Für das skotopische ERG zusätzlich der *b/a*-Quotient. Photopisch konnten bei 15 Patienten 23 ERGs abgeleitet werden, wobei nur 19 Kurven ausgewertet werden konnten. Zum Vergleich standen aus der eigenen Klinik altersabhängige Normwerte (0-20J., 21-35J., 36-50J., 51-65J.) zur Verfügung.

Des Weiteren wurden bei 10 von 16 Patienten ein multifokales ERG mit dem Veris-System über eine DTL-Fadenelektrode abgeleitet. Sechs mfERGs erfolgten mit dem Veris 3.0, die übrigen 4 mit dem Nachfolger Veris 5.1d252. Es wurde ein Muster aus 61 Hexagonen verwendet.

2.3.2 OCT

Neben den elektrophysiologischen Untersuchungen konnten bei 8 Patienten insgesamt 14 OCT-Untersuchungen an einem Stratus OCT 3 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena) durchgeführt werden. Dies entspricht einer Untersuchungsrate von 1,8 OCT-Untersuchungen pro Patient. Davon konnten 12 OCTs mit dem in Kapitel 2.5.2 beschriebenen Verfahren weiter ausgewertet werden. Bei Patient 113 war eine Auswertung aufgrund des Nystagmus und den damit einhergehenden Artefakten nicht möglich.

Die Patienten wurden aufgefordert, den angegebenen Fixationspunkt genau zu fixieren und mögliche Augenbewegungen zu vermeiden. Mit Hilfe einer Videoinfrarotaufnahme des Fundus wurde die OCT-Position auf der Retina visualisiert und an jedem Auge pro Untersuchung sechs 6mm-„Radial-Scans“

(0°;30°;60°;90°;300°;330°) und mindestens fünf 6mm- Horizontal-Scans (0°) aufgezeichnet (Abb. 10). Bei 2 Patienten wurden erweiterte OCT-Aufnahmen mit 6mm-Horizontal-Scans aufgezeichnet, welche die periphere Netzhaut mit einschlossen. Die axiale Auflösung bei diesem Gerät beträgt 10µm, die horizontale Auflösung 20µm³.

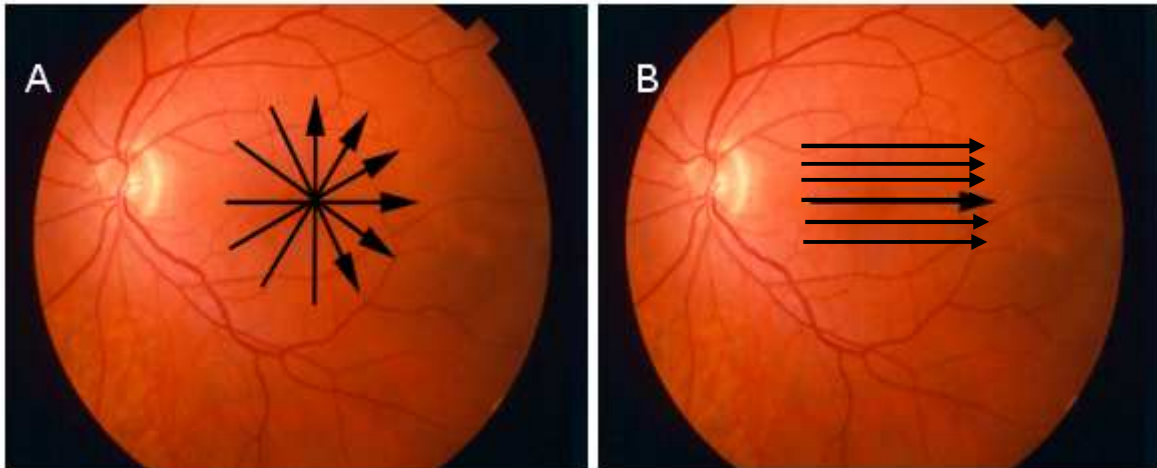


Abb. 10 **Links:** Fundusbild mit eingezeichneten Radial Scans (0°-330°) über der Makula (Scanlänge 6 mm). **Rechts:** Fundusbild mit 6 horizontalen Scans (0°) über der Makula (Scanlänge 6 mm).

Weitere 4 Patienten erhielten insgesamt 4 Aufnahmen mit dem Stratus OCT 1 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena). Diese Aufnahmen konnten wegen der geringen Auflösung nicht für die weitere Auswertung verwendet werden.

Zur Auswertung wurden bei 6 Patienten die Zystenflächen der radialen Scans verwendet. Bei einem Patienten (107) waren nur Horizontal-Scans der Makula und bei Patient 112 nur Schnitte bei 0° und 30° zur Auswertung vorhanden.

2.3.3 Gesichtsfeld

Um zu überprüfen, ob Patienten mit XLRS Einschränkungen im Gesichtsfeld zeigen, konnten bei 11 Patienten insgesamt 22 Gesichtsfelduntersuchungen mit einem Goldmann-Perimeter durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung

³

wurde ein Stimulus mit konstanter Helligkeit auf einem Meridian von der Peripherie mit einer Geschwindigkeit von 2 Grad/s zum Zentrum hin bewegt, bis er vom Patienten wahrgenommen wurde. Diese Untersuchung wurde für mehrere Mediane durchgeführt, wobei dadurch ein horizontaler Schnitt durch den Gesichtsfeldberg bestimmt wurde, dessen Projektion auf die Basis des Gesichtsfeldberges als Isoptere erscheint. Wir führten die Perimetrie mit folgenden Stimuli bei einer Hintergrundbeleuchtung von 10cd/m² durch: V/4, III/4, I/4, I/3, I/2. Die Marke I/4 konnte bei allen untersuchten Patienten an wenigstens einem Auge ausgewertet werden, die Marke III/4 bei 18 von 22 Untersuchungen. Außerdem waren bei 7 Patienten Fundusfarb-, Fundusautofluoreszenz- oder rotfreie Aufnahmen zur Auswertung vorhanden.

2.4 Molekulargenetik

15 von 16 Patienten wurden auf das Vorhandensein einer Mutation im *XLRS1*-Gen molekulargenetisch untersucht. Bei einem Patienten war bis zum Studienzeitpunkt kein Blut zur molekulargenetischen Untersuchung vorhanden. Als Nachweisverfahren wurde die SSCP (englisch: single strand conformation polymorphism analysis) kombiniert mit direkter Sequenzierung verwendet.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Interindividueller Visusverlauf

Bei allen 16 Patienten wurde – wenn möglich - zu jedem Untersuchungstermin mit einem der oben genannten Verfahren der bestkorrigierte Fernvisus bestimmt. Insgesamt konnte dieser 65mal (an wenigstens einem Auge) gemessen werden, wobei dies einer durchschnittlichen Untersuchungsrate von 4,1 pro Patient entspricht. Zur weiteren Auswertung wurde ebenfalls die Software SigmaPlot® verwendet. Die Visuswerte wurden in logMAR (Minimum Angle of Resolution = Kehrwert der Sehschärfe) umgerechnet, da sich nur bei logarithmischer, jedoch nicht bei arithmetischer Skalierung des Visus etwa gleiche, der Empfindungsstärke entsprechende Stufen, ergeben. Bei dieser Umrechnung nimmt der Wert der Sehschärfe in logMAR bei Zunahme des Sehvermögens ab.

Um den Einfluss einer Amblyopie durch einen möglicherweise vorhandenen Strabismus auszuschließen, wurden nur die Messungen des besseren Auges verwendet. Die so errechneten Visuswerte wurden in Verlaufsgraphiken dargestellt und für 14 Patienten die Differenz des Visus bei Erstuntersuchung mit dem der Letztuntersuchung berechnet. Patient 104 wurde zwar 2 Mal vorgestellt, jedoch wurde der Visus aufgrund des kurzen Untersuchungsabstandes nur einmal bestimmt. Patient 116 wurde zum Zeitpunkt der Studie bislang nur einmal vorgestellt.

2.5.2 Optische Kohärenztomographie

Von 7 Patienten konnten insgesamt 11 OCT-Serien mit der Graphiksoftware „The Gimp2.2“ des Herstellers www.gimp.org ausgewertet werden. Die Original-Abzüge wurden zunächst mit dem Graphic Viewer „IrfanView“, einer Freeware des Herstellers www.irfanview.de, ausgeschnitten, so dass nur der Ausschnitt der einzelnen OCT-Aufnahme zur Auswertung verwendet wurde. Zunächst wurde mit „The Gimp“ die Pixelanzahl des Gesamtbildes mit Hilfe des Histogrammes bestimmt. Es folgte die untersucherabhängige Markierung der Zysten in der Retina mit dem Tool „Zauberstab“ und einer „Pixelschwelle“ von 40,1. Die so markierten Zysten wurden mit weißer Hintergrundfarbe markiert und die Pixelmenge anhand des Histogrammes bestimmt. Anschließend wurde die Gesamtretnafläche mit einer „Pixelschwelle“ von 54,6 markiert, die Pixelanzahl bestimmt und die Restfläche mit blauer Hintergrundfarbe markiert. Für die Untergrenze der Retina wurde möglichst genau das retinale Pigmentepithel verwendet (Abb. 11, Abb. 12). Diese Auswertung wurde für jede der 6 radialen Aufnahmen durchgeführt und anhand der Formel $\text{Pixelanzahl der Zysten} / \text{Pixelanzahl der Retina} \times 100$ die durchschnittliche Zystenfläche der globalen OCT berechnet. Die 6 Werte wurden addiert und der Mittelwert berechnet.

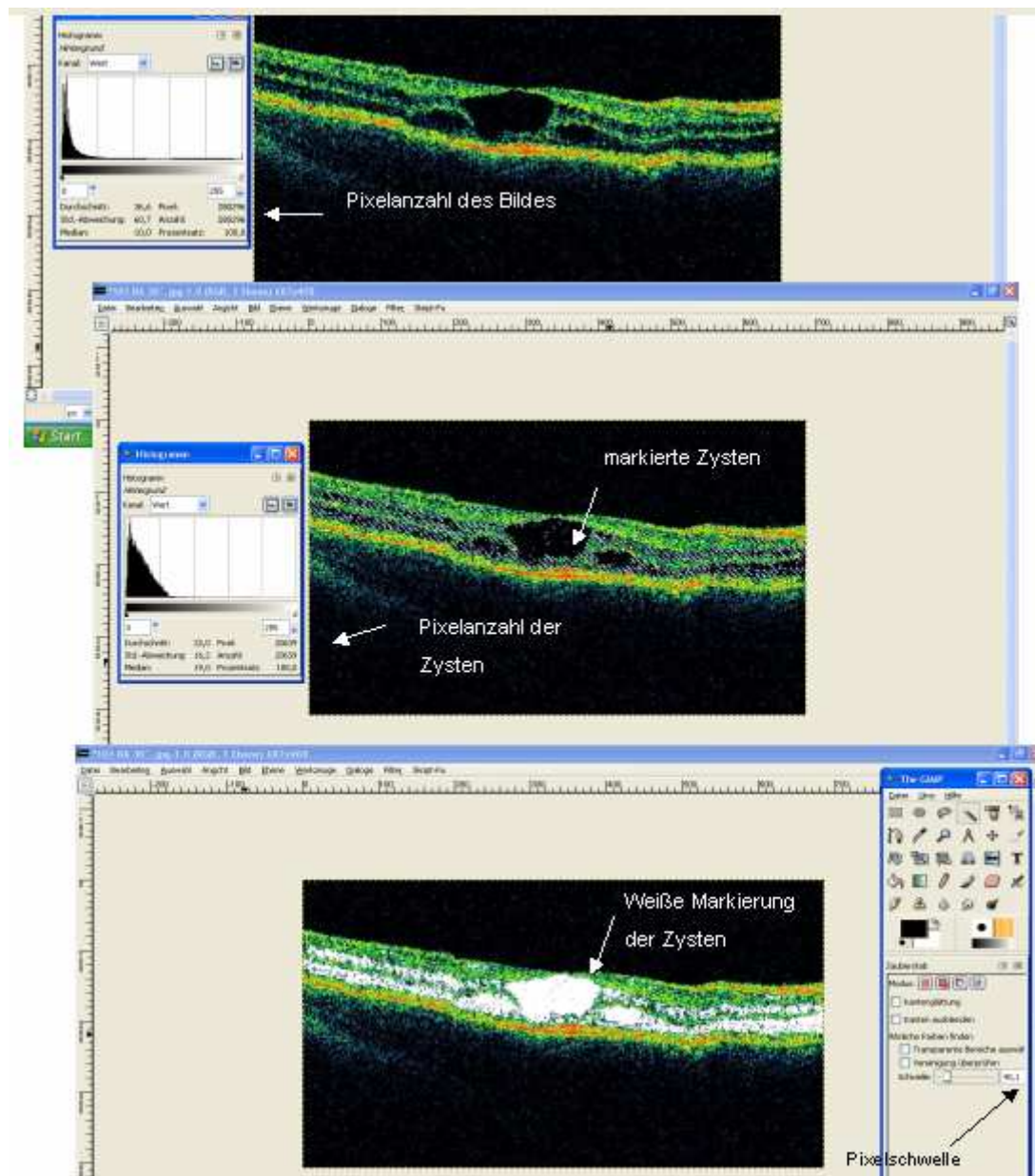


Abb. 11 Auswertung der Zystenfläche in der globalen OCT. Dargestellt sind die verschiedenen Arbeitsschritte vom Originalbild bis zur Kennzeichnung der Zystenfläche.

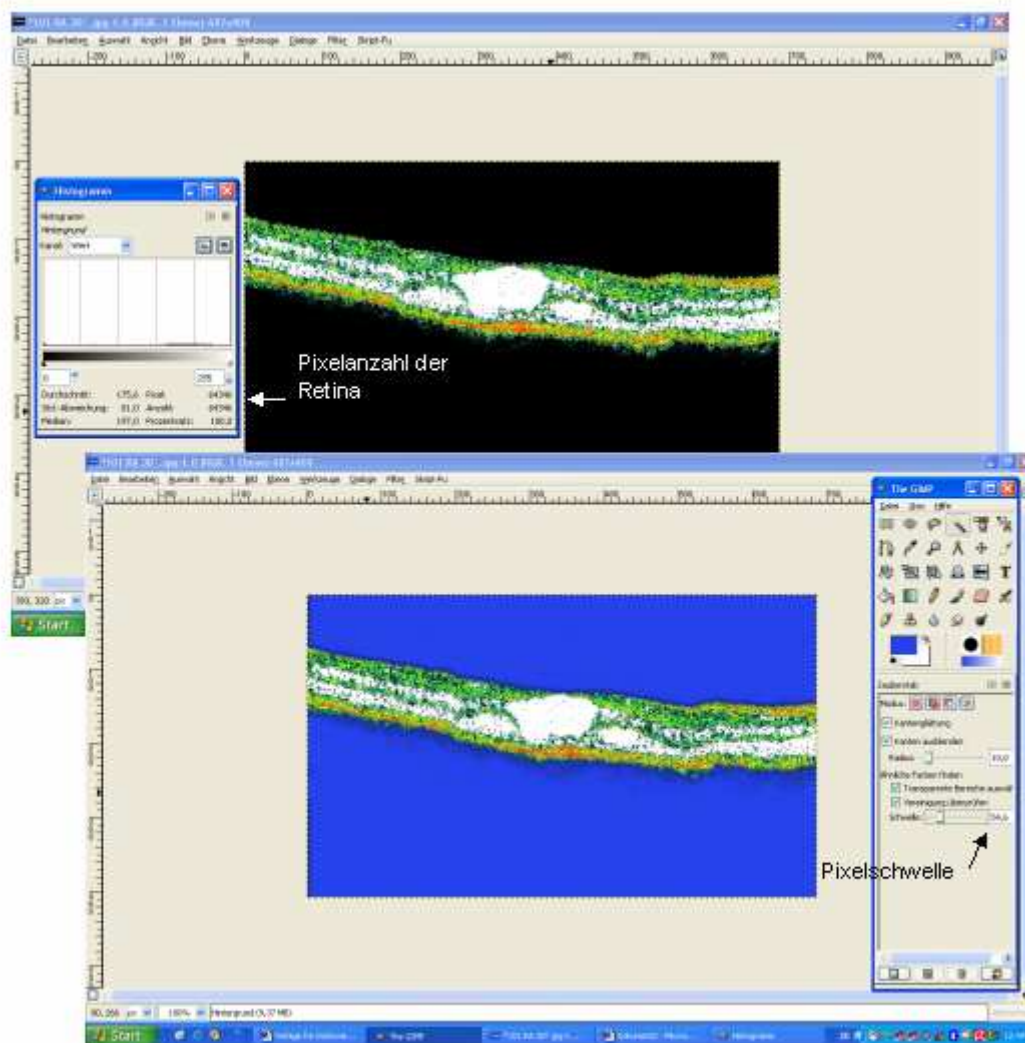


Abb. 12 Auswertung der Zystenfläche in der globalen OCT. Dargestellt ist die Markierung und die Berechnung der Retinafläche.

Um die periphere Zystenfläche der einzelnen OCT-Aufnahmen abzuschätzen, wurden diese in 3 Teile aufgeteilt, wobei die durchschnittlichen Zystenflächen des zentralen Drittels, wie oben beschrieben, bestimmt wurden (Abb. 13). Diese wurden anschließend mit Excel von der durchschnittlichen Zystenfläche der globalen OCT-Aufnahme subtrahiert, wobei die durchschnittlichen Zystenflächen der peripheren Retina übrig bleiben.

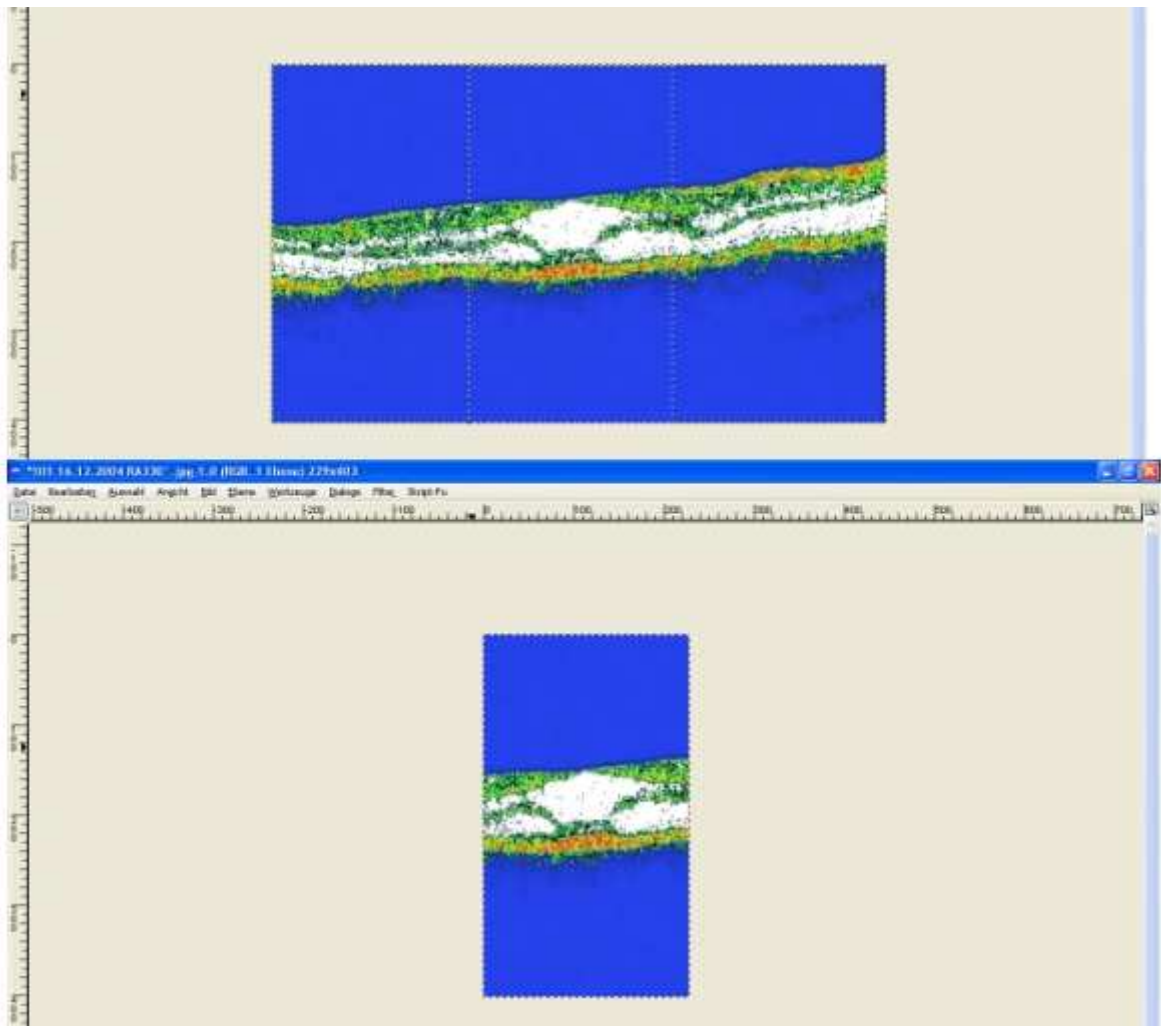


Abb. 13 Auswertung der Zystenfläche in der peripheren OCT. Dargestellt ist die Aufteilung der globalen OCT-Aufnahme in 3 Teile. Übrig bleibt das zentrale Drittel, in dem die durchschnittlichen Zystenflächen mit dem oben genannten Verfahren bestimmt wurde. Diese Flächen wurden anschließend von der globalen Aufnahme subtrahiert.

2.5.3 Bestimmung der Gesichtsfeldflächen

Die Goldmann–Gesichtsfelder wurden ebenfalls mit der Graphiksoftware „The Gimp 2.2“ ausgewertet. Ausgemessen wurden die Marken I/4 sowie III/4, da diese sich frühzeitig bei Verlust der Lichtempfindlichkeit konzentrisch verengt. Bei 2 Patienten (103,105) stand zur Auswertung nur die Marke I/4 zur Verfügung. Um die hier beschriebenen Untersuchungsergebnisse mit Normwerten zu vergleichen, wurden die Werte von Niederhauser und Mojon [65] verwendet, welche in einer Studie bei 20-40-jährigen Probanden Gesichtsfeldmessungen durchführten (Abb. 14).

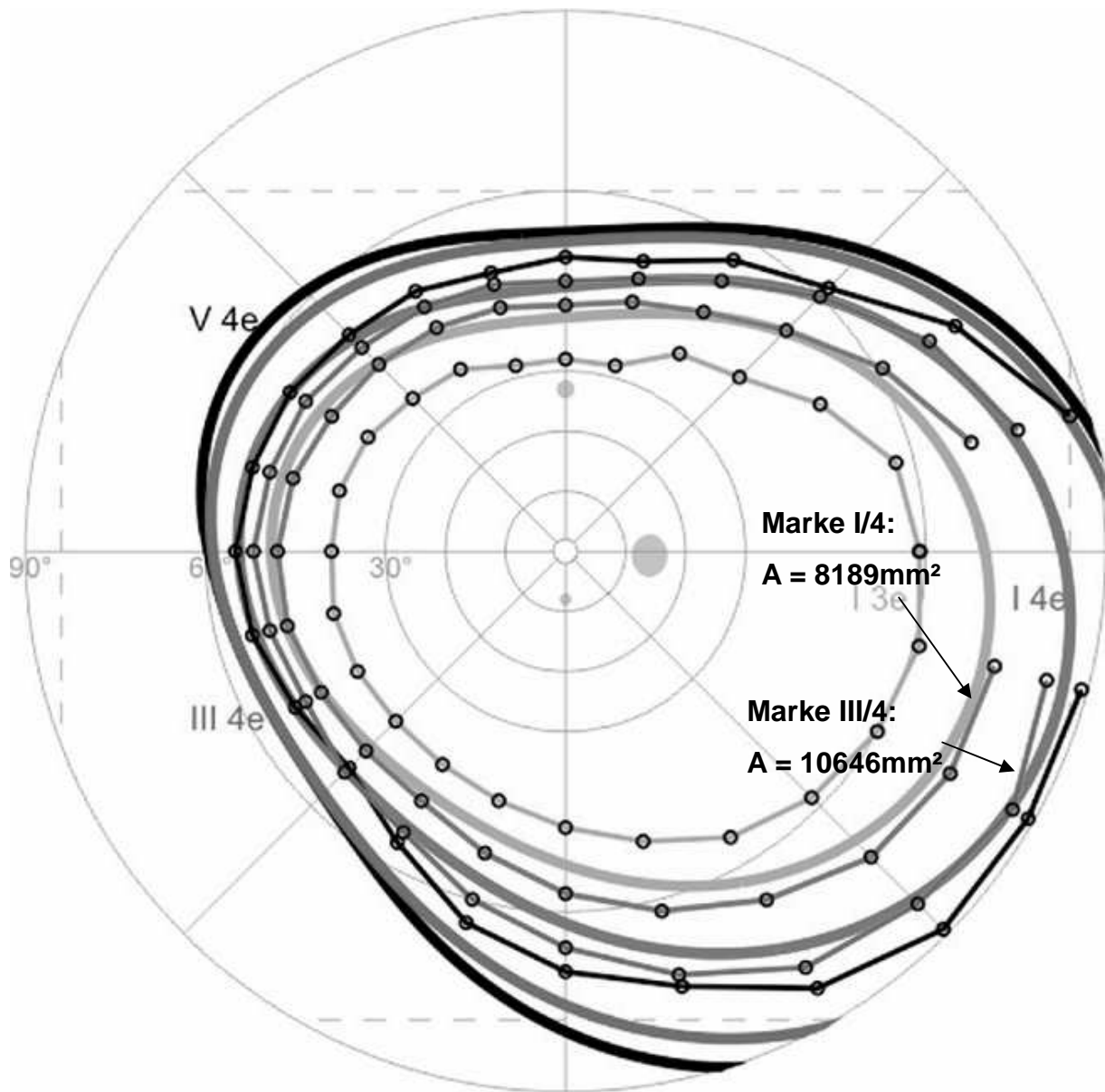


Abb. 14 Goldmann-Gesichtsfeld mit mittleren reaktionszeitkorrigierten (durchgängige Linien) (Vonthein et al 2007 [103]) Werten von Probanden im Alter von 30 Jahren und – unkorrigierte Werte (○) von Probanden im Alter von 20-40 Jahren von Niederhauser und Mojon [65]. Als Flächennormwerte (A) dienten die unkorrigierten Isopteren I/4 und III/4.

Die für die Marke I/4 und III/4 dargestellten Kurven wurden in einen Auswertungsbogen unserer Klinik übertragen und mit der im Folgenden dargestellten Technik ausgewertet.

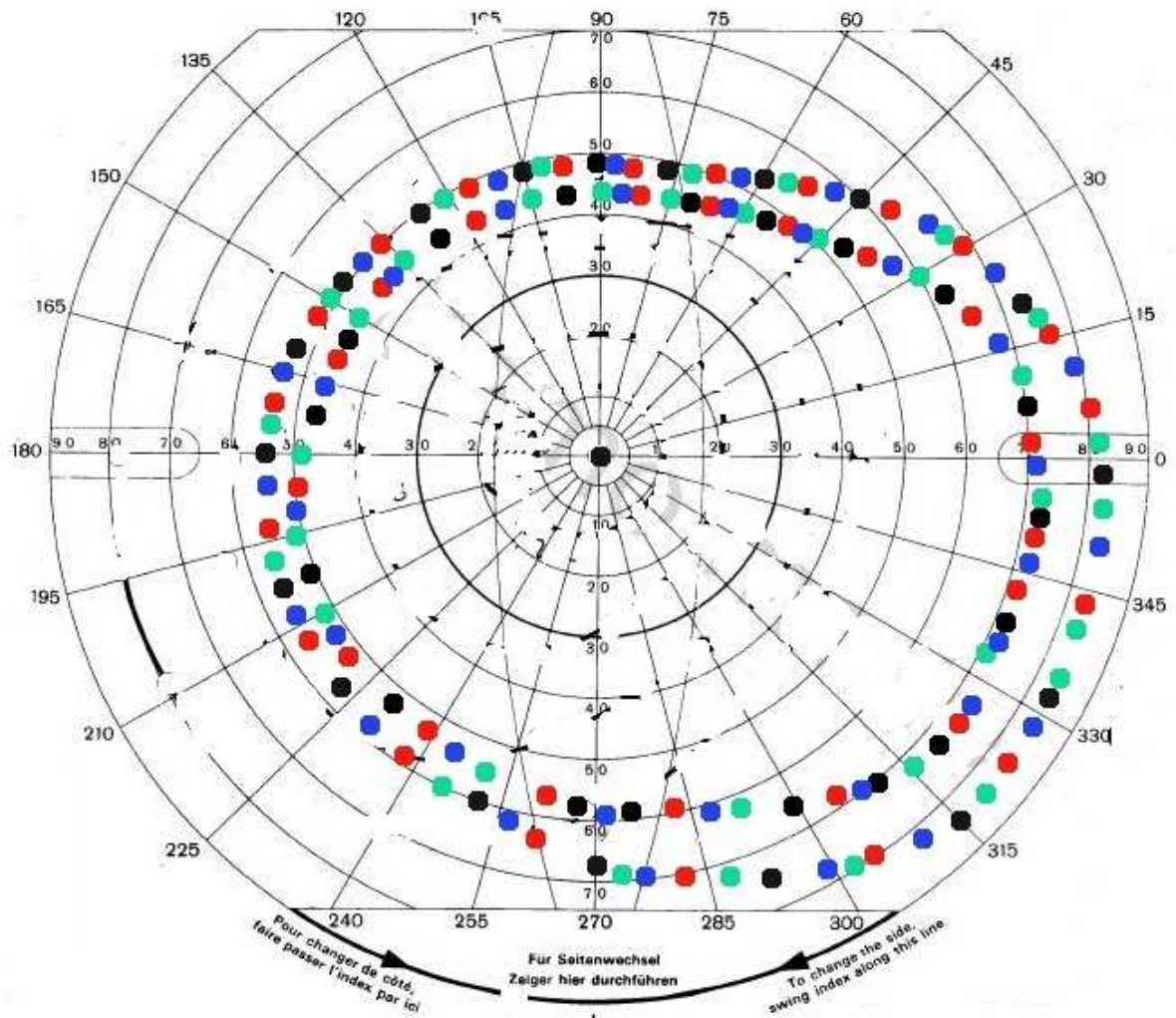


Abb. 15 Übertragene Werte von Niederhauser und Mojon [65] in die klinikseigene Goldmann-Vorlage. Marke I/4: innere Linie, Marke III/4: äußere Linie. Die verschiedenen Farben kennzeichnen die Anzahl der Messdurchgänge (insgesamt 4). Daraus wurde der Mittelwert für die einzelnen Flächen berechnet.

Zur Auswertung wurde ein digitales Bild des Gesichtsfeldes in „The Gimp 2.2“ kopiert und sämtliche Abstände in Millimetern ausgemessen. Es wurden jeweils 18 Punkte auf den Gesichtsfeldlinien markiert und die x- und y-Koordinaten mittelpunktskorrigiert in Excel übertragen (Abb. 15). Mit den Ergebnissen wurde das Gesichtsfeld folgendermaßen in Excel berechnet.

Vorgehen:

Bestimmung des Abstandes $|\vec{R}_m|$ (Mittelpunktskorrektur)

Bestimmung des Abstandes $|\vec{R}_{n-1;0}|$ und daraus Berechnung von $|\vec{R}_{n-1}|$

Bestimmung des Winkels $\alpha_{n;n-1}$

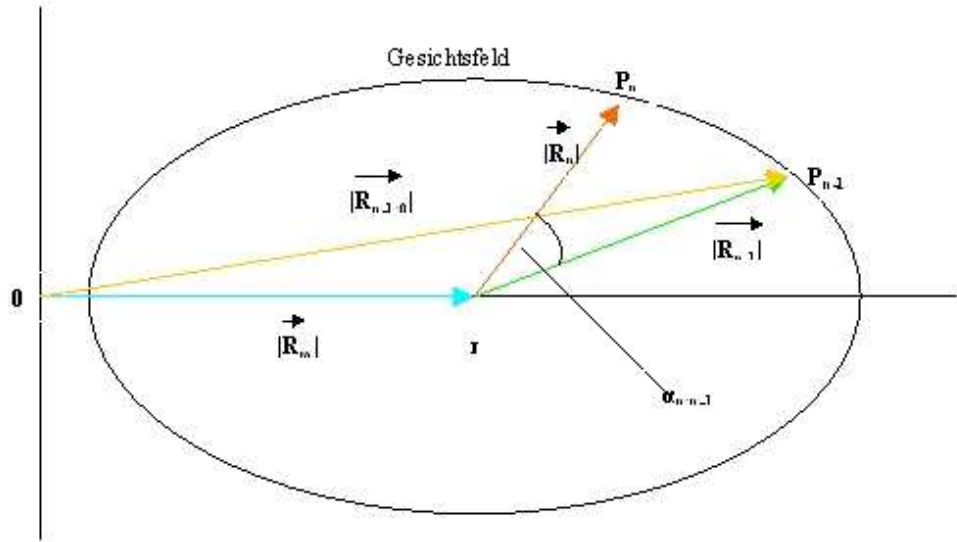


Abb. 16 Modell zur Berechnung der Gesichtsfeldfläche in mm². P_n und P_{n-1} kennzeichnen die vom Untersucher zur Auswertung markierten Punkte.

Die Gesamtfläche des Gesichtsfeldes wurde aus der Anzahl n einfacher Dreiecke bestimmt, wobei gilt: $A_{ges} = \sum A_K$ für $k = 1 \dots n$.

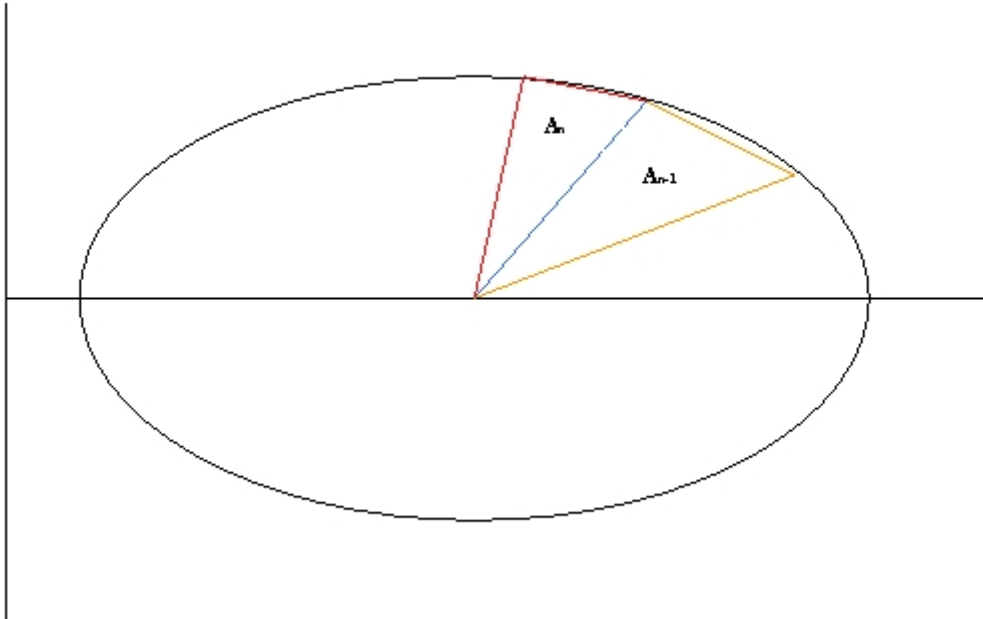


Abb. 17 Gesichtsfeldberechnung: Die Fläche wird aus n-Dreiecken bestimmt.

Im allgemeinen Dreieck gilt:

$$A = \frac{1}{2} * g * h \text{ mit Grundseite } g = \max(|\vec{R}_n|; |\vec{R}_{n-1}|)$$

Bestimmung der Höhe h:

$$h = \max(|\vec{R}_n|; |\vec{R}_{n-1}|) * \cos(\alpha_{n;n-1})$$

Daraus folgt für die Gesamtfläche:

$$A_{\text{ges}} = \frac{1}{2} \sum [\max(|\vec{R}_k|; |\vec{R}_{k-1}|)]^2 * \cos(\alpha_{k;k-1}) \text{ für } k = 1 \dots n$$

Als obere Normwertgrenze der Absolutwerte wurde die Differenz aus den Mittelwerten und 2 Standardabweichungen der Normwerte von Niederhauser und Mojon [65] definiert. Durch Vergleich mit diesen Normwerten konnte die jeweilige relative Gesichtsfeldfläche pro Patient ermittelt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Altersstruktur und andere Eigenschaften der Gruppen

Molekulargenetisch konnte bei 9 Patienten in Gruppe 1 ein Basenaustausch von Cytosin nach Thymin an der Position 578 (*C578T*) bzw. hierdurch einen Austausch der Aminosäure Prolin durch Lysin (*P193L*) nachgewiesen werden. In Gruppe 2 wurden bei 5 Patienten 4 unterschiedliche Mutationen festgestellt: Patient 112: Missense-Mutation 638 G→A (*R213Q*), Patient 113: Missense-Mutation 626 G→A (*R209H*), Patienten 114+115: Missense-Mutation 214 G→A (*E72K*), Patient 116: Missense-Mutation 626 G→T (*R209L*) (vgl. Tab. 1, 2).

Für einen Vergleich mit anderen Studien war eine genaue Analyse der Altersstruktur und mögliche Unterschiede der Gruppen wichtig. Die erste Vorstellung der Patienten der Gruppe 1 erfolgte im Mittel mit 14,1 Jahren (1,3 bis 40,7 Jahre) und damit später als die der Gruppe 2 mit 9,6 Jahren (4,6 bis 16,2 Jahre; vgl. Tab. 1 und 2). Die letzte Vorstellung erfolgte in Gruppe 1 mit im Mittel 23,0 Jahre (4,2 bis 63,5 Jahre) später als in Gruppe 2 mit 15,3 Jahre (10,2 bis 22,3 Jahre). Der individuelle Beobachtungszeitraum (Abstände zwischen der Erstvorstellung und letzten Untersuchung in der Abteilung) war somit in Gruppe 1 mit im Mittel 8,9 Jahren (0,1 bis 22,8 Jahre) höher als in Gruppe 2 mit 5,7 Jahren (2,3 bis 7,6 Jahre). In dieser Zeit wurden die Patienten beider Gruppen in der Abteilung bis zu 11 Mal nachkontrolliert, ein Ungleichgewicht der Nachbeobachtungsfrequenz war nicht ersichtlich (vgl. Abb. 18).

Die Erstvorstellung der Patienten in Gruppe 1 erfolgte hauptsächlich im Rahmen von Familienuntersuchungen. So fiel Patient 101 im Alter von 2,6 Jahren mit einer Ablatio retinae auf. In den darauffolgenden Untersuchungen wurde zunächst die Diagnose einer „familiären exsudativen Vitreoretinopathie“ gestellt, wobei diese nach Bekanntwerden mehrerer Familienmitglieder mit XLRS revidiert werden konnte und innerhalb kurzer Zeit die richtige Diagnose gestellt wurde. Pat. 102, 108, 109 und 110 fielen jeweils durch eine unklare Visusminderung auf, welche in Kenntnis der jeweiligen erkrankten Familienmitglieder rasch zur Diagnose XLRS führte. Bei Pat. 106 und 107 stand zu Beginn der Erkrankung ein

Strabismus und/oder Nystagmus, welcher bereits seit Geburt vorhanden war, im Vordergrund. Auch hier konnte in Zusammenschau der Genetik und der bekannten Familienmitglieder auf die XLRS geschlossen werden. Bei den Brüdern 104 und 105 wurde auswärts in einem Alter von 17 bzw. 15 Jahren die Diagnose einer Stäbchen-Zapfen-Dystrophie gestellt. Nach einer elektrophysiologischen Untersuchung mit typischen Veränderungen konnte auch hier die richtige Diagnose gestellt werden. In Gruppe 2 fielen 3 Patienten (112,114,116) im Alter < 10 Jahren mit unklarem Visusverlust sowie ein Patient (113) durch Nystagmus auf, so dass weitere Untersuchungen angeschlossen wurden. Patient 115 wurde im Alter von 9 Jahren im Rahmen einer Familienuntersuchung diagnostiziert. Tabelle 1 und 2 zeigt die jeweiligen Zeitpunkte der Erstvorstellung. Hierbei wurden sowohl die Erstvorstellungen bei uns als auch bei auswärtigen Augenärzten berücksichtigt.

Gr. 1	Alter bei EU (Jahre)	Alter bei LU (Jahre)	BZR (Jahre)	Anzahl der U	Mutation	Erstsymptome (Alter)	Diagnose anhand
101	2,6	18,2	15,6	11	P193L	Ablatio retinae mit Visusverlust (2)	OCT, ERG und betroffene Familienmitglieder
102	40,7	63,5	22,8	4	P193L	Reduzierter Visus (40)	Familienuntersuchung
103	5,9	18,1	12,2	3	*	Nystagmus (5)	Familienuntersuchung
104	17,9	18,0	0,1	2	P193L	Reduzierter Visus (12)	typ. Makulaveränderungen
105	15,5	26,6	11,1	6	P193L	Reduzierter Visus (15)	Bruder mit XLR5
106	1,3	14,0	12,7	8	P193L	Nystagmus/Strab.(0)	Familienuntersuchung
107	9,1	15,6	6,5	6	P193L	Strabismus (0)	Familienuntersuchung
108	10,1	16,5	6,4	4	P193L	Reduzierter Visus (10)	typ. Makulaveränderungen
109	1,8	4,2	2,6	3	P193L	Glaskörperblutung (1)	Familienuntersuchung
110	29,7	36,4	6,7	3	P193L	Reduzierter Visus (19)	betroffene Familienmitglieder
111	20,2	22,1	1,9	2	P193L	Reduzierter Visus (8)	typ. Makulaveränderungen
Min	1,3	4,2	0,1	2			
Max	40,7	63,5	22,8	11			
Median	10,1	18,1	6,7				
MW	14,1	23,0	8,9				
SD	12,5	15,7	6,8				

Tab. 1 Gruppe 1 mit Darstellung des jeweiligen Alters bei Erstuntersuchung (EU), Letztuntersuchung (LU) und dem jeweiligen Beobachtungszeitraum (BZR) sowie Anzahl der Untersuchungen (U). Erstsymptome mit jeweiligem Alter () sowie ursächliche Befunde bzw. Untersuchungen, die schlussendlich zur richtigen Diagnose führten.

Gr. 2	Alter bei EU (Jahre)	Alter bei LU (Jahre)	BZR (Jahre)	Anzahl der U	Mutation	Erstsymptome (Alter)	
112	16,2	22,3	6,1	3	R213Q	Hyperopie (16)	typ. Makulaveränderungen
113	4,6	12,2	7,6	8	R209H	Nystagmus (0)	bekannte Fam.mitglieder
114	9,7	16,6	6,9	3	E72K	Reduzierter Visus (9)	typ. Makulaveränderungen
115	7,9	10,2	2,3	2	E72K	Reduzierter Visus (7)	bekannte Fam.mitglieder
116	9,6	*	*	1	R209L	Reduzierter Visus (9)	typ.Makulaveränderungen
Min	4,6	10,2	2,3	1			
Max	16,2	22,3	7,6	8			
Median	9,6	14,4	6,5				
MW	9,6	15,3	5,7				
SD	4,2	5,4	2,4				

Tab. 2 Gruppe 2 mit Darstellung des jeweiligen Alters bei Erstuntersuchung (EU), Letztuntersuchung (LU) und dem jeweiligen Beobachtungszeitraum (BZR) sowie Anzahl der Untersuchungen (U). Erstsymptome mit jeweiligem Alter () sowie ursächliche Befunde bzw. Untersuchungen, die schlussendlich zur richtigen Diagnose führten. Patient 116 wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nur einmal untersucht.

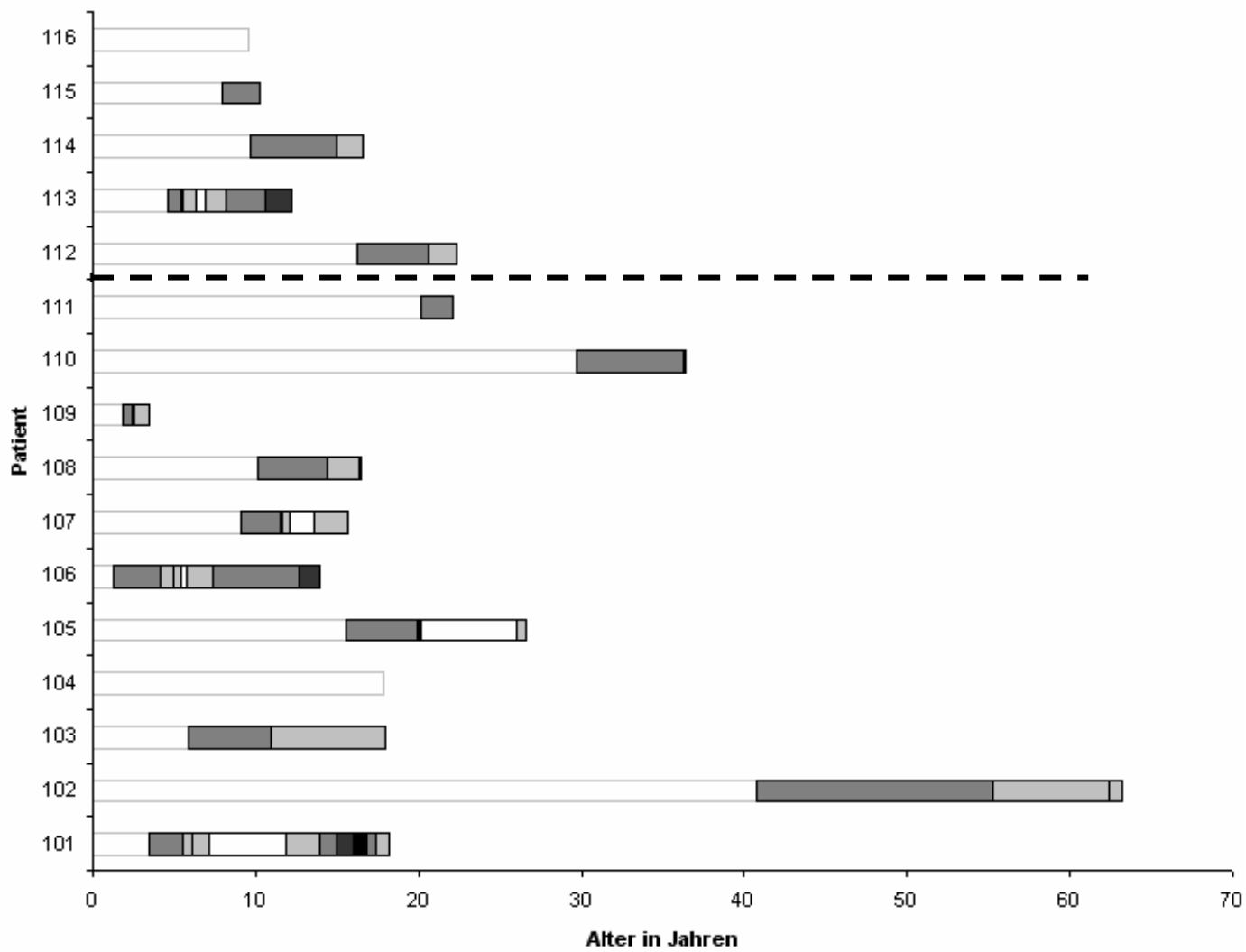


Abb. 18 Untersuchungszeitpunkte für die Patienten der Gruppe 1 (oben) und 2 (unten), durch die gestrichelte Linie getrennt. Die verschiedenen Abschnitte der Balken kennzeichnen die Dauer bis zur Erst- bzw. Folgeuntersuchung für jeden Patienten. Pat. 116 und 104 wurden jeweils nur einmal untersucht.

3.2 Alterskorrelierter Visusverlauf

Für alle Patienten mit X-chromosomaler Retinoschisis stellt die reduzierte Sehschärfe, welche bereits bei manchen Patienten im frühesten Kindesalter nachgewiesen werden kann, das offensichtlichste Problem dar.

Um dies und die Frage zu analysieren, ob Patienten mit XLRS im Verlauf erwarten müssen, auf ein sehr niedrigeres Visusniveau abzusinken, wurde der bestkorrigierte Fernvisus von 16 Patienten zu jedem Zeitpunkt erfasst. Im Mittel betrug der Visus bei Erstvorstellung 0,35 logMAR (Median 0,30, SD 0,18) mit einem besten Visus von 0,10 logMAR und einem schlechtesten Visus von 1 logMAR. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Visuswerte der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Alter.

Pat.	Alter (EU) (Jahre)	Visus in logMAR (EU'')	Alter (LU) (Jahre)	Visus in logMAR (LU)	BZR (Jahre)	Δ_{EU-LU}
Gr. 1						
101	3,5	0,4	18,2	0,3	14,7	0,1
102	40,7	0,4	63,5	0,22	22,7	+0,18
103	5,9	0,52	18,1	0,52	12,2	0
104	17,9	0,3	18,0	*	0,1	*
105	15,5	0,22	26,6	0,4	11,1	-0,18
106	4,2	0,17	14,0	0,4	9,8	-0,23
107	11,5	0,4	15,6	0,3	4,1	+0,1
108	10,1	0,22	16,5	0,22	6,4	0
109	2,4	0,1	4,2	0	2,6	+0,1
110	29,7	0,52	36,4	0,52	6,7	0
111	20,2	0,7	22,1	0,15	1,9	+0,55
Min	3,5	0,1	4,2	0	0,1	0
Max	40,7	0,7	63,5	0,52	22,7	+0,55
MW	14,6	0,36	23,0	0,3	8,4	+0,062
Median	11,5	0,4	18,1	0,3	6,7	+0,05
SD	12,0	0,18	15,6	0,16	6,6	-0,21
Gr. 2						
112	16,2	0,52	22,3	0,7	6,1	-0,18
113	4,6	1	12,2	1	7,6	0
114	9,7	0,4	16,6	0,4	6,9	0
115	7,9	0,7	10,2	0,7	2,3	0
116	9,6	0,4	*	*	*	*
Min	4,6	0,4	10,2	0,4	2,3	0
Max	16,2	1	22,3	1	7,6	-0,18
MW	9,6	0,6	15,3	0,7	5,7	-0,045
Median	9,6	0,52	14,4	0,7	6,5	0
SD	4,2	0,25	5,4	0,24	2,4	-0,09

Tab. 3 Visus (in logMAR) des jeweils besseren Auges bei Erst- und Letztvorstellung und deren Differenz; * keine weiteren Untersuchungsergebnisse vorhanden. " Visus bei erstmalig möglicher Messung.

Der Visus war bei allen untersuchten Patienten reduziert. Vereinfachend werden 3 Niveaus des Visus unterschieden: Ein dezimaler Visus $\leq 0,2$ (entsprechend 0,7 logMAR; Sehbehinderung nach den Kriterien der WHO), ein Visus $\geq 0,5$ (Visusanforderung an Fahrtauglichkeit) und ein Visus innerhalb dieser Werte. In Gruppe 1 erzielte ein Patient (111) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung einen Visus $\leq 0,2$ ($\geq 0,7$ logMAR), in Gruppe 2 zwei Patienten (113,115). Bei der

Letzuntersuchung erzielten in Gruppe 2 drei Patienten (112,113,115) einen Visus $\leq 0,2$ ($\geq 0,7$ logMAR), wobei in Gruppe 1 kein Patient unter 0,2 lag.

Auffällig waren 2 Patienten (106,109), die bei der Erstuntersuchung < 5 Jahre alt waren und einen sehr guten Visus von dezimal 0,67 (metrisch 6/9; 0,17 logMAR) (Crowding Cards in 3m) und 0,8 (0,1 logMAR) (Cardiff Cards) erreichten.

Leider konnte die Frage, in welchem Alter die Visusminderung einsetzte, mit den vorhandenen Daten nicht befriedigend analysiert werden.

Bei einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 8,4 Jahren (Min 0,1, Max 22,7, Median 6,7) innerhalb Gruppe 1 zeigte sich im Verlauf im Mittel ein praktisch konstanter Visus mit einer mittleren Abweichung von +0,062 logMAR (Median 0,05 logMAR) am jeweils besseren Auge. Ein deutlicher Unterschied zwischen letzter Wiedervorstellung und früheren Werten mit einer Visusverschlechterung $\geq 0,1$ logMAR trat dennoch bei 2 Patienten (105,106) auf, wohingegen 4 Patienten (101,102,107,111) aus dieser Gruppe eine Verbesserung um $\geq 0,1$ logMAR zeigten.

In Gruppe 2 blieb der Visus nach im Mittel 5,7 Jahren (Min 2,3, Max 7,6, Median 6,5) am besseren Auge weitgehend konstant, ein Patient (112) wies eine Verschlechterung um $\geq 0,1$ logMAR auf.

Insgesamt zeigten beide Gruppen eine sehr große altersunabhängige Streuung der Visuswerte, wobei die mittleren Visuswerte im Laufe der Erkrankung weitgehend stabil blieben, obwohl 3 Patienten bei Erstvorstellung einen Visus $\leq 0,2$ zeigten. Bei 3 Patienten konnte dennoch eine Visusverschlechterung im Verlauf beobachtet werden. Die für einen Visus von 0,2 notwendige Auflösung kann unter physiologischen Bedingungen und der Umgebungshelligkeit bei der Visusprüfung durch periphere Anteile der Netzhaut erreicht werden, ist also nicht nicht an die Makula gebunden (Abb. 19). Anhand der gezeigten Daten wäre der Visus von dezimal 0,2 noch in 10° Abstand von der Fovea zu erreichen.

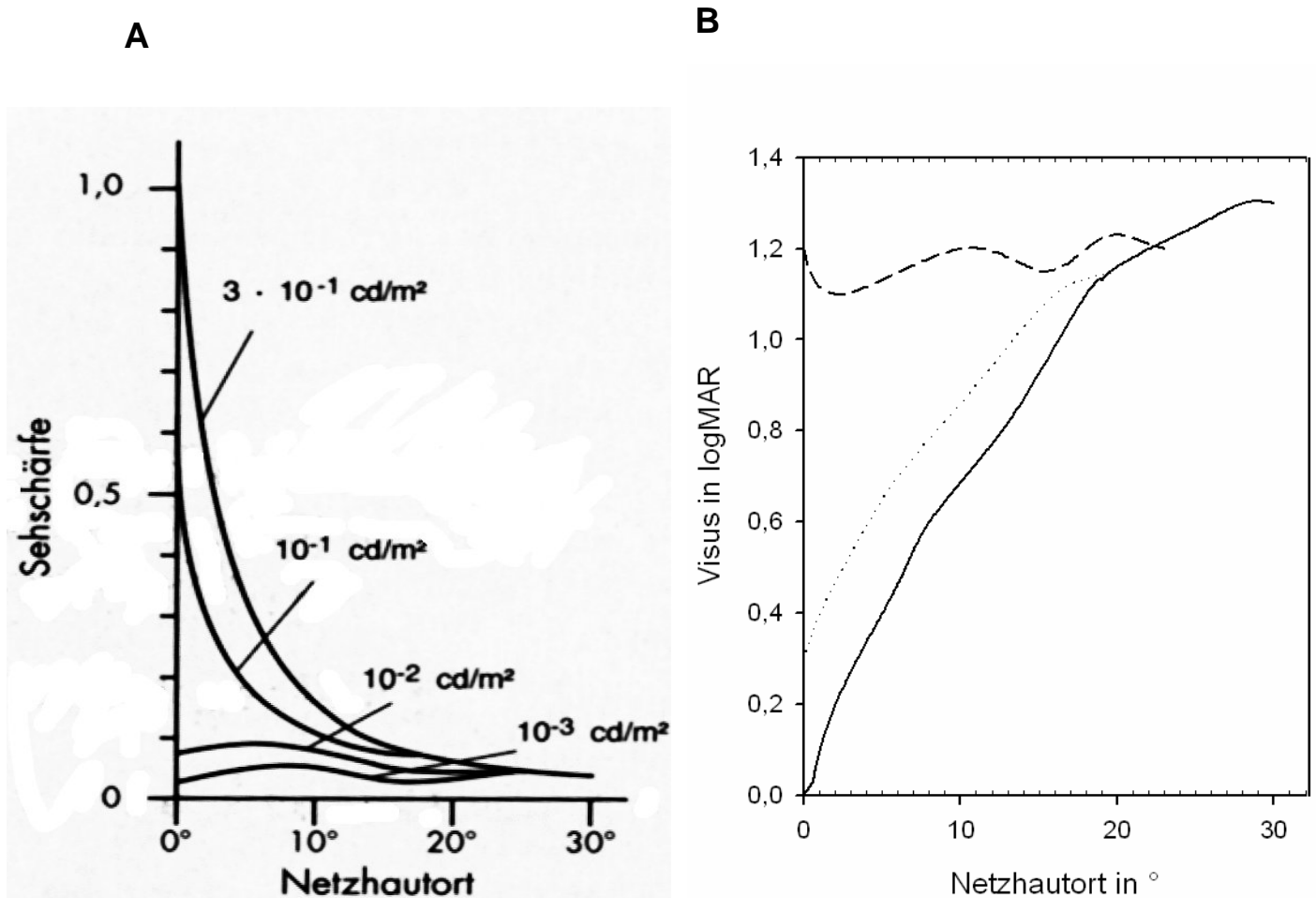


Abb. 19 A Dezimale Sehschärfe als Funktion der Exzentrizität [29]. Unter Tageslicht ist die Sehschärfe zentral sehr hoch und fällt zur Peripherie hin rasch ab. Unter skotopischen Bedingungen (unterste Kurve) liegt ein funktionelles Zentralskotom aufgrund des zentralen stäbchenfreien Bereichs vor (aus [54]). B Sehschärfe aus A transformiert in logMAR.

Einen auffällig schlechten Visus wies Patient 113 auf. Mit einem Visus um 1,0 logMAR (Dezimalvisus 0,1) lag er deutlich unter dem Mittelwert von 0,36 logMAR (0,436). In seiner Augenanamnese ist seit dem 6. Lebensmonat ein Pendel-Ruck-Nystagmus mit schlechter Fixation bekannt, außerdem findet sich in der Makula seines rechten Auges eine große Narbe (Abb. 34), welche untypisch für die XLR5 ist.

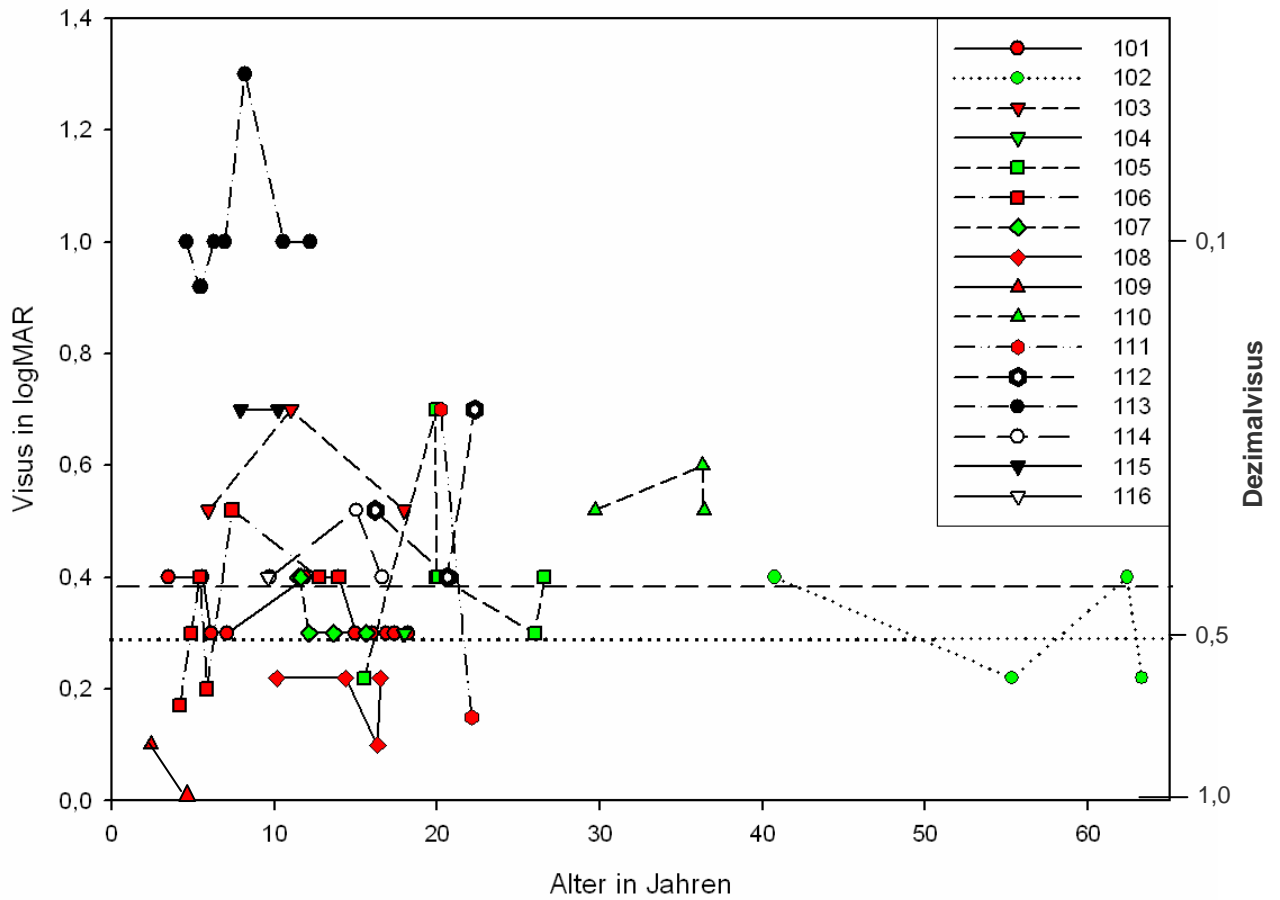


Abb. 20 Gruppe 1 (bunte Symbole) und Gruppe 2 (schwarz-weiße Symbole): Alterskorrelierter Visusverlauf des jeweils besseren Auges in logMAR mit Mittelwert aller Visuswerte (-----) und Visusmindestwert für das Erlangen des Führerscheins (.....). Die Symbole unter der 0,3 logMAR-Markierung entsprechen den Untersuchungsergebnissen, welche der Mindestanforderung entsprechen.

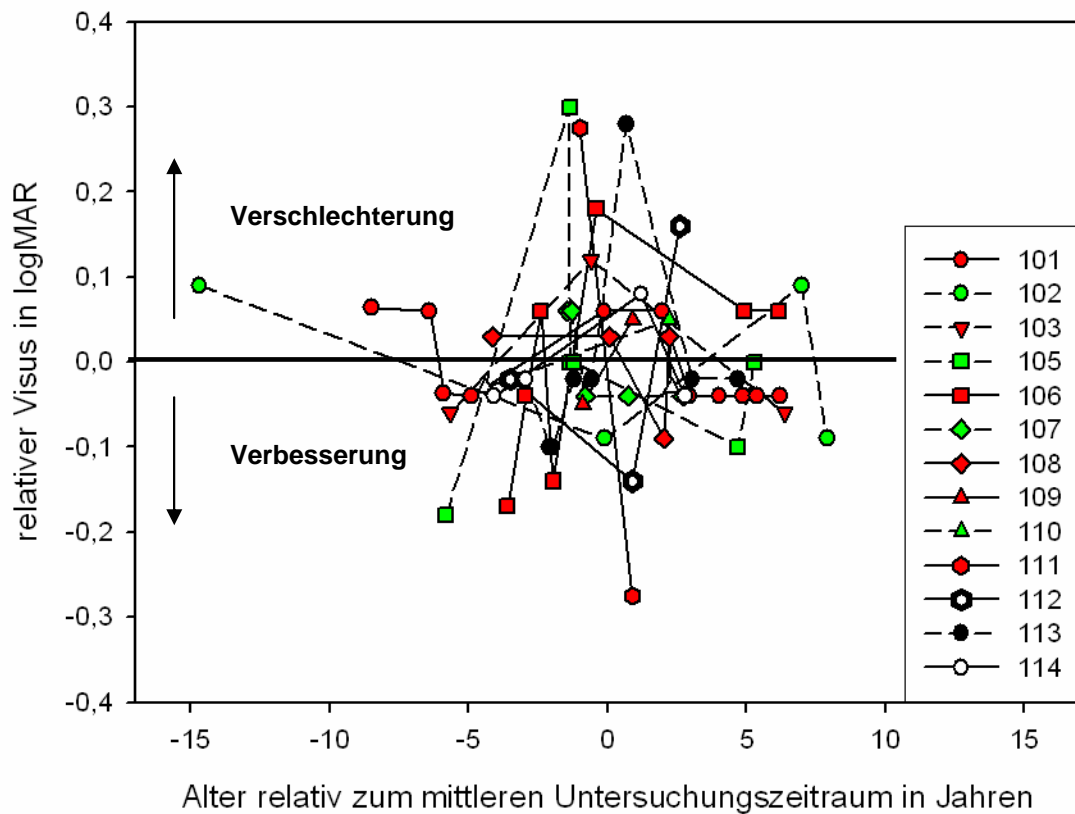


Abb. 21 Gruppe 1 + 2: Alterskorrelierter Visusverlauf des jeweils besseren Auges. An der y-Achse wurden die Visuswerte relativ zu ihrem Mittelwert in logMAR aufgetragen, an der x-Achse das Alter des jeweiligen Patienten relativ zum mittleren Untersuchungszeitraum. — keine Änderung.

In Abb. 20 ist für die Sehschärfeentwicklung weder bei jungen noch bei älteren Patienten ein eindeutiger Nachweis einer Visusverschlechterung zu erkennen. Um kleinere Trends zu erkennen, wurden die vorhandenen Daten in Abb. 21 bezüglich der x- und y-Achse normalisiert. Die intraindividuell teils größeren Änderungen ergaben im Gesamtbild keinen konsistenten Trend.

Für viele Patienten spielt das Erlangen der Fahrerlaubnis für ihren beruflichen als auch privaten Alltag eine sehr große Rolle, zumal alle untersuchten Patienten in ländlichen Gebieten wohnen und dort für eine ausreichende Mobilität ein Kraftfahrzeug wichtig ist. Die gepunktete Linie in Abb. 20 kennzeichnet den logMAR-Visus, welcher für die Teilnahme am Straßenverkehr als Autofahrer nach Fahrerlaubnisverordnung erreicht werden muss. Diese Anforderung erfüllt keiner der Patienten der Gruppe 2 und viele Patienten in Gruppe 1. Aufgrund der hohen

longitudinalen Streuung erzielten 4 Patienten in Gruppe 1 (25% der Patienten) an zumindest einem Untersuchungstag den gesetzlich geforderten Visus (Prüfung hier allerdings nicht mit Landoltringen). Es ist also durchaus möglich, mit XLRS eine Fahrerlaubnis zu erlangen.

3.3 Elektroretinogramm

3.3.1 Skotopisches ERG

Im Rahmen der XLRS kommt es zu Veränderungen in den inneren und äußeren Schichten der Retina, wodurch u.a. die Signalweiterleitung von den Stäbchen auf die Bipolarzellen gestört wird, so dass typischerweise eine Abnahme der *b*-Welle resultiert [25,46,47,94]. Zur klinischen Diagnostik wird häufig der Quotient aus *b*- und *a*-Welle nach Standardblitz im Dunkeln berechnet. Aus den Normwerten von 19 Patienten aus 3 Altersgruppen (siehe Anhang 5) ergab sich als Mittelwert der individuellen *b/a*-Quotienten 2,02 bzw. als unterer Grenzwert bei Abzug von 2 Standardabweichungen 1,36. Somit wurde die Grenze eines „normalen“ *b/a*-Quotienten mit 1,4 festgelegt. Wegen der diagnostischen Relevanz wurde genauer analysiert, wie viele Patienten die Schwelle von 1,4 unterschritten und ob die *b*-Welle und somit auch das Verhältnis der beiden Amplituden im Verlauf weiter abnahm.

Bei 15 der 16 untersuchten Patienten konnte zumindest einmal ein skotopisches Ganzfeld-ERG nach ISCEV-Standardbedingungen abgeleitet werden (Tab. 4). Bei einem Patienten (104) waren keine ERG-Daten zur Auswertung vorhanden.

Pat.	Alter [Jahre]	a-Welle [μ V]		b-Welle [μ V]		b/a	
		BA	SA	BA	SA	BA	SA
101	11,9	141		217		1,53	
	16,0	140		158		1,13	
102	63,5	147	221	188	303	1,29	1,37
103	18,0	266	164	168	117	0,63	0,71
105	26,6	122	102	124	133	1,02	1,30
106	2,9	131	134	227	220	1,74	1,64
	4,9	98	56	82	61	0,84	1,08
	12,7	148	63	201	109	1,35	1,73
107	14,0	67	64	81	92	1,21	1,45
	9,1	190	210	215	275	1,13	1,31
108	15,6	176	154	191	163	1,08	1,06
	14,4	171	167	223	140	1,30	0,63
109	1,8	69	96	129	148	1,87	1,54
110	36,4	232	313	262	350	1,13	1,12
111	20,2	143	203	153	222	1,07	1,09
112	16,2	326	346	319	323	0,98	0,93
	22,3	230	207	199	188	0,86	0,91
113	10,6	78	107	115	209	1,48	1,96
	12,2	105	177	181	237	1,72	1,33
114	15,0	218	180	279	236	1,28	1,31
	16,6	145	187	221	248	1,53	1,33
115	7,9	213	213	332	304	1,56	1,43
116	9,6	123	156	125	155	1,01	0,99
Mittelwert -2 SD						1,36	1,36
5%-Perzentile	0-20 J	150	150	270	270		
	21-25 J	140	140	280	280		
	36-50 J	105	105	272	272		
	51-65 J	133	122	294	294		

Tab. 4 Skotopisches ERG: Altersabhängige a- und b-Wellen-Amplituden mit zugehörigen b/a-Quotienten beider Augen, welche mit dem ISCEV-Standardblitz abgeleitet wurden. BA: Visus-besseres Auge, SA: Visus-schlechteres Auge. In fetter Kursivschrift Werte unterhalb des Normbereichs (5%-Perzentile bzw. Normwerte – 2 SD (grau); Anhang 6).

Die Amplituden der b-Welle für beide Augen waren nicht systematisch unterschiedlich und in praktisch allen Fällen ähnlich. In Abb. 22 A und B wurden die skotopischen b-Wellen-Amplituden beider Gruppen, welche mithilfe des ISCEV-Standardblitzes abgeleitet wurden, graphisch dargestellt und mit den Werten von Normprobanden, welche in Altersgruppen eingeteilt wurden, verglichen. In Gruppe 1 (Pat. 101-111) erzielten überraschenderweise 3 Patienten (102,107,110) an wenigstens einem Untersuchungstag am Visus-schlechteren Auge eine normalgroße b-Welle, am Visus-besseren Auge jedoch niemand. In Gruppe 2 (Pat. 112-116) zeigten 3 Patienten (112,114,115) am besseren Auge und 2 Patienten (112,115) am schlechteren Auge eine normale

b-Welle – wären also als „normal“ zu bewerten. Ein Patient aus Gruppe 1 (107) und 2 Patienten aus Gruppe 2 (112,114), welche initial „normal“ waren, wiesen bei späteren Kontrollen *b*-Wellen unter der Norm auf.

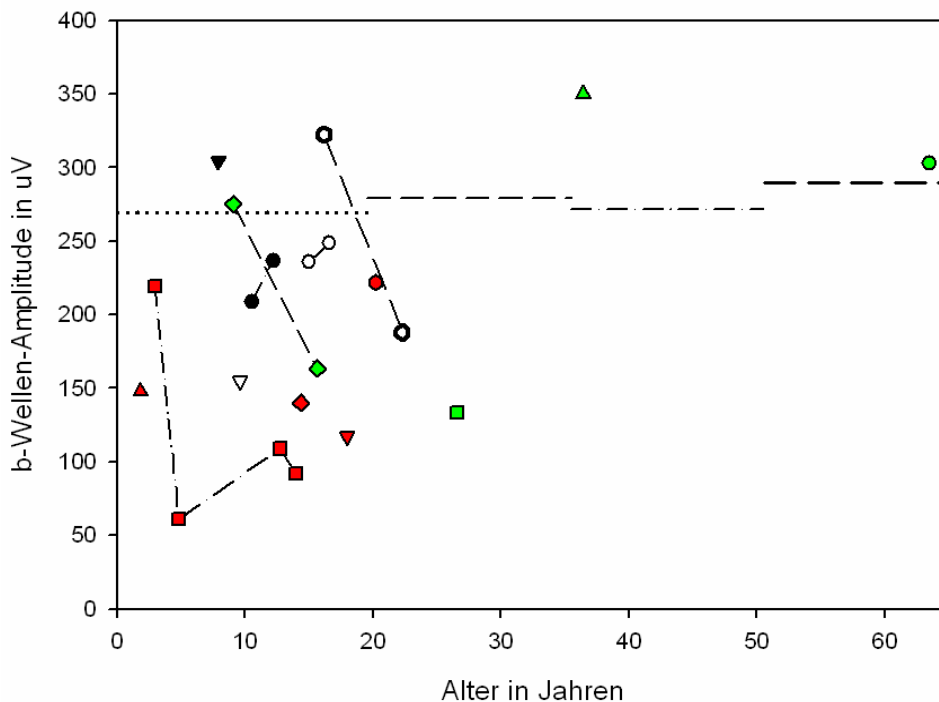
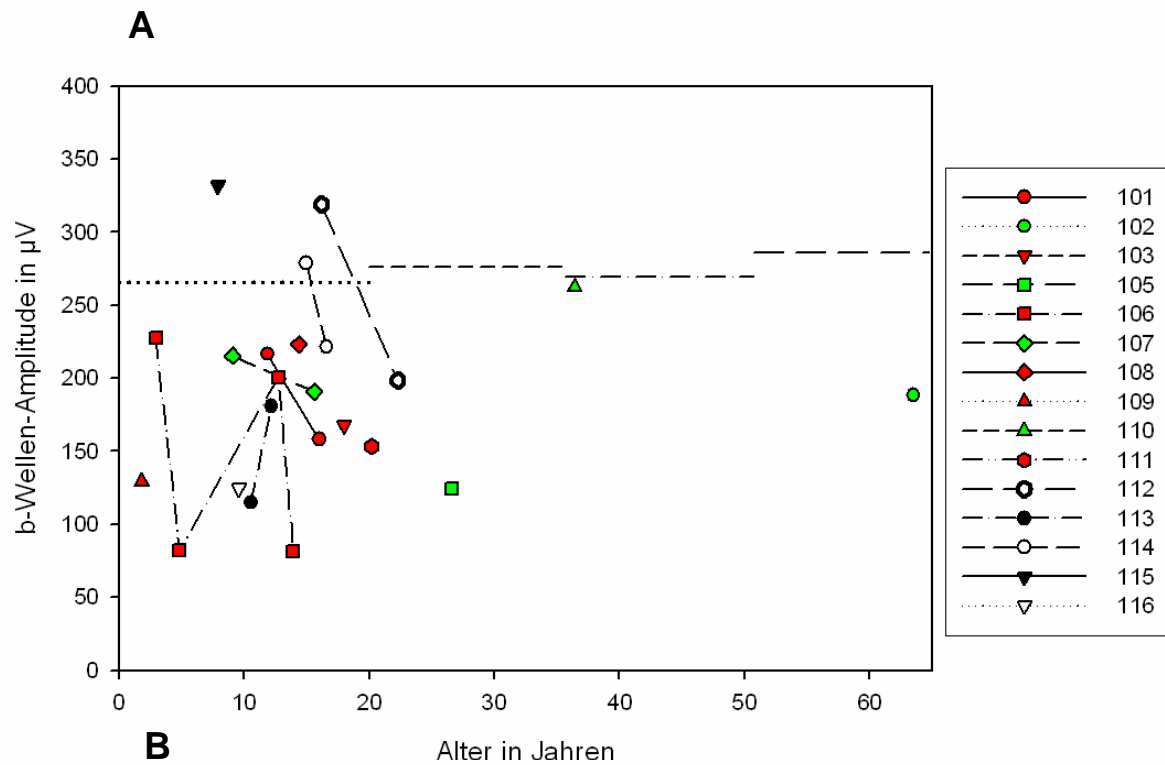


Abb. 22 Größe der *b*-Welle im skotopischen ERG für das bessere (A) und schlechtere Auge (B) für Gruppe 1 und Gruppe 2. Die mittlere Amplitude betrug in A 190,9 μV , in B 201,6 μV . Eigene alterskorrelierte Normwerte⁴: Linien entsprechen jeweils der 5%-Perzentile von (0-20J.), --- (21-35J.), - - - (36-50J.), - - - (51-65J.) (Anhang 6).

⁴ Die Perzentilengrenzen wurden von den ERG-Normwertgraphiken einzelner Altersgruppen abgelesen, welche zur Auswertung der in dieser Studie gemessenen ERGs verwendet wurden (Anhang 6).

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der *b*-Welle besteht, wurde in Abb. 23 die *b*-Welle für alle Patienten am visus-besseren Auge bei Erstvorstellung mit dem jeweiligen Alter korreliert.

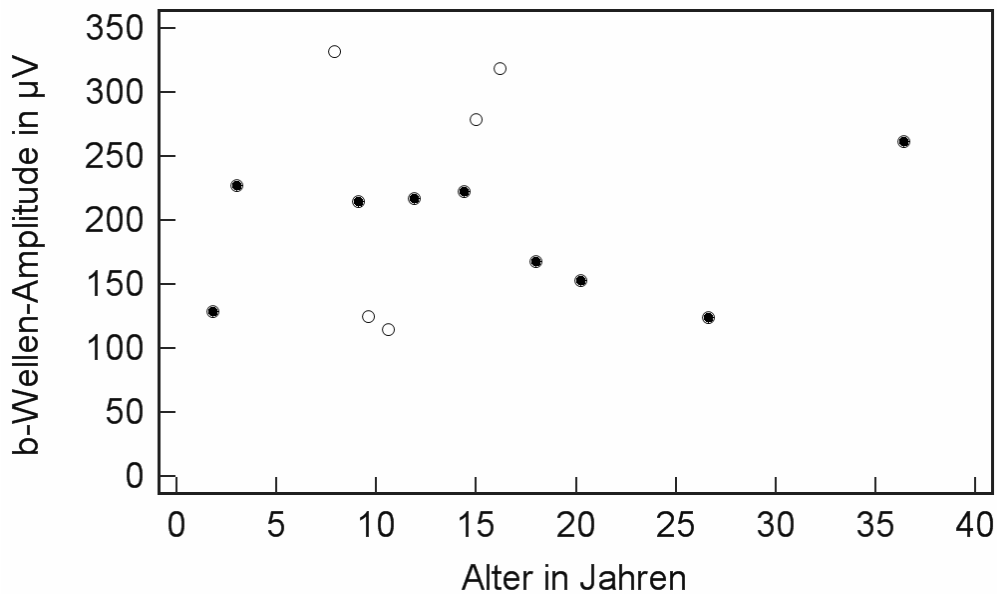


Abb. 23 Verhältnis von skotopischer *b*-Welle (Visus-besseres Auge) bei Erstvorstellung und dem jeweiligem Alter aller Patienten (ausgenommen Pat. 102). ρ (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient) = -0,002, P (Signifikanzlevel) = 0,99. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation. Gruppe 1: geschlossene Symbole, Gruppe 2: offene Symbole.

Wie in Abb. 23 ersichtlich, bestand – genau wie bei unserem Normprobandenkollektiv (siehe Anhang) - keine systematische Änderung der Amplitude der *b*-Welle mit dem Alter der Patienten. Ausgenommen wurde Patient 102, welcher mit 63,5 Jahren weit über dem Altersmittelwert lag und die Analyse verfälschen könnte.

Die Amplituden der *a*-Welle zeigten bei 9 von 15 Patienten an beiden Augen im gesamten Verlauf der Erkrankung eine normale Amplitude, darunter 6 Patienten mit normaler *b*-Welle an wenigstens einem Auge an einem Untersuchungstag. Patient 115 wies zwar normale *a*- und *b*-Wellen-Amplituden auf, jedoch einen auffälligen Quotienten der beiden Werte (s.u.).

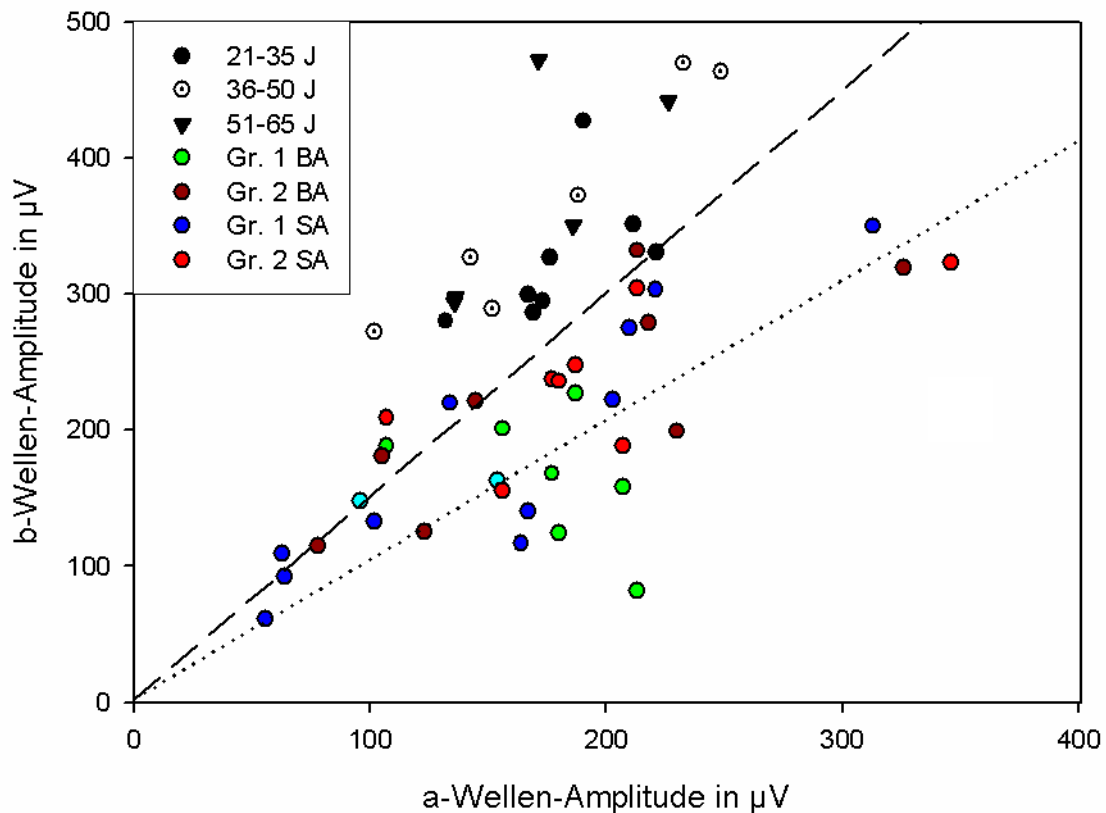


Abb. 24 Verhältnis von *b*- und *a*-Wellen-Amplitude einer Gruppe von Normalprobanden (Anhang 5) nach Standardblitz. Es besteht auch hier eine nicht unerhebliche Streuung. Ebenso dargestellt die *b*- und *a*-Wellen-Amplitude aus unseren beiden Gruppen zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Standardblitz. Eingezeichnet ist zusätzlich der Mittelwert der „normalen“ *b*-Welle = 2,02 (gestrichelte Linie) und der Mittelwert – 2 SD = 1,36 (gepunktete Linie) (siehe Anhang 5).

Die Streuung der beiden Amplituden erschwert eine Einordnung in pathologische oder normale Werte erheblich. In Abb. 24 wird jedoch ersichtlich, dass sich sowohl die Normwerte als auch die Amplituden unserer Patienten entlang einer Diagonalen orientieren. Dies weist darauf hin, dass es Faktoren gibt, die Amplituden generell, aber nicht ihr Verhältnis beeinflussen. Für den Quotienten aus *b*- und *a*-Welle (den *b/a*-Quotienten) sollte daher die Streuung geringer sein, da sich der Fehler sozusagen herauskürzt.

Abb. 25 A und B zeigt den *b/a*-Quotienten für das bessere und schlechtere Auge der Patienten mit XLRS in Abhängigkeit vom Alter. Das als Grenze des Normalen definierte Verhältnis von 1,4 (siehe Kapitel 3.3.1) wird durch die waagrechte gestrichelte Linie markiert. Der *b/a*-Quotient streute für Gruppe 1 zwischen 0,63 und 1,87 (MW 1,23, Median 1,17, SD 0,30), für Gruppe 2 zwischen 0,86 und 1,96 (MW 1,29, Median 1,32, SD 0,32). Zwei von 15 Patienten (109,115) hatten

an keinem der beiden Augen einen auffälligen b/a-Quotient. Zwei Patienten zeigten am visus-besseren Auge einen Anstieg des b/a-Quotienten. Insgesamt besteht sowohl intra- als auch interindividuell der Aspekt eines Absinkens des b/a-Quotienten im klinischen Verlauf.

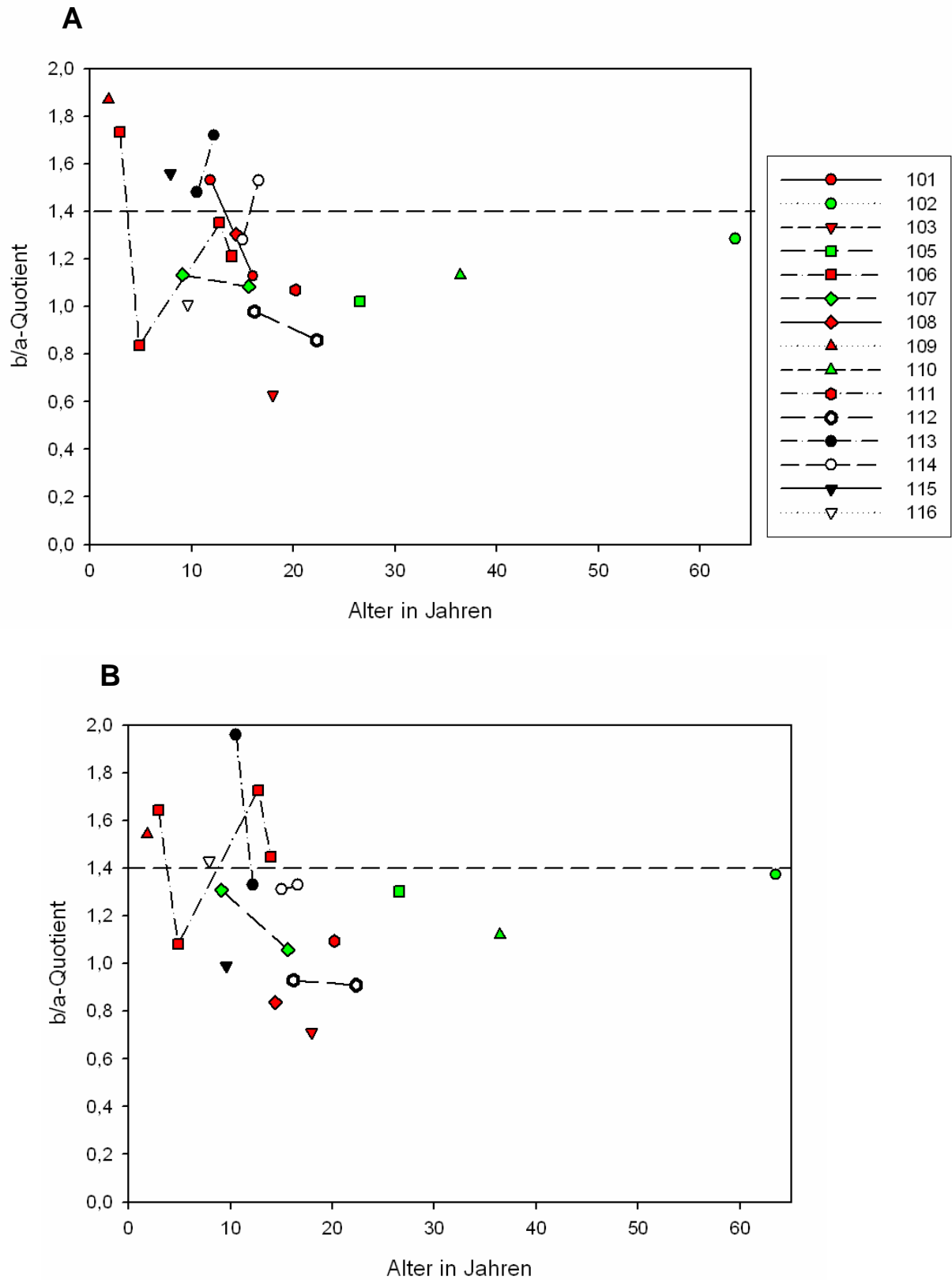
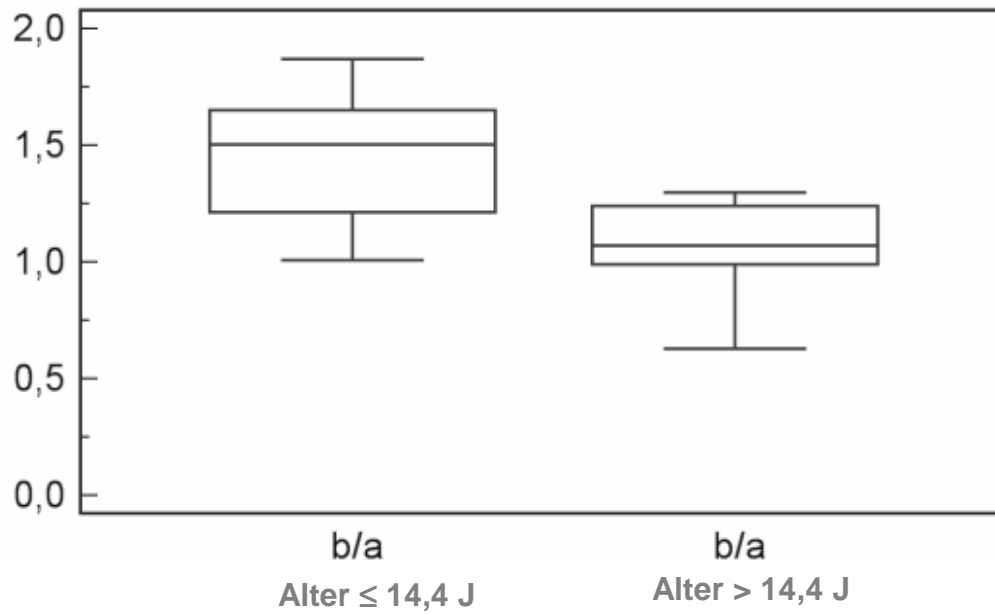


Abb. 25 Größe des b/a-Quotienten im skotopischen ERG für das bessere (A) und schlechtere (B) Auge. Die waagrechte gestrichelte Linie kennzeichnet die untere Grenze des normalen b/a-Quotienten.

Um den Trend zu einem kleineren b/a-Quotienten im Alter statistisch zu verifizieren, wurden die Patienten im Folgenden am Altersmittelwert bei der ersten ERG-Untersuchung (14,4 Jahre) in 2 Gruppen eingeteilt und der Unterschied beider Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test geprüft.



Mann-Whitney Test

Durchschnittsrang (erste Gruppe) 11,25

Durchschnittsrang (zweite Gruppe) 5,75

Teststatistik T 90,0

P = 0,0148

Abb. 26 Vergleich der zwei Altersgruppen hinsichtlich des b/a-Quotienten am visus-besseren Auge bei Erstvorstellung. Die Patienten (ausgenommen Pat. 102) wurden anhand ihres Alters am Mittelwert getrennt. Signifikant kleinerer b/a-Quotient ($p=0,0148$) in höherem Alter (Mann-Whitney Test)

Abb. 26 zeigt die signifikant kleineren b/a-Quotienten in der älteren Gruppe. Zur Bestätigung eines im Verlauf abfallenden b/a-Quotienten wurde der Spearman's Korrelationskoeffizient aller b/a-Quotienten berechnet, welche bei Erstvorstellung am Visus-besseren Auge gemessen wurden (Abb.27).

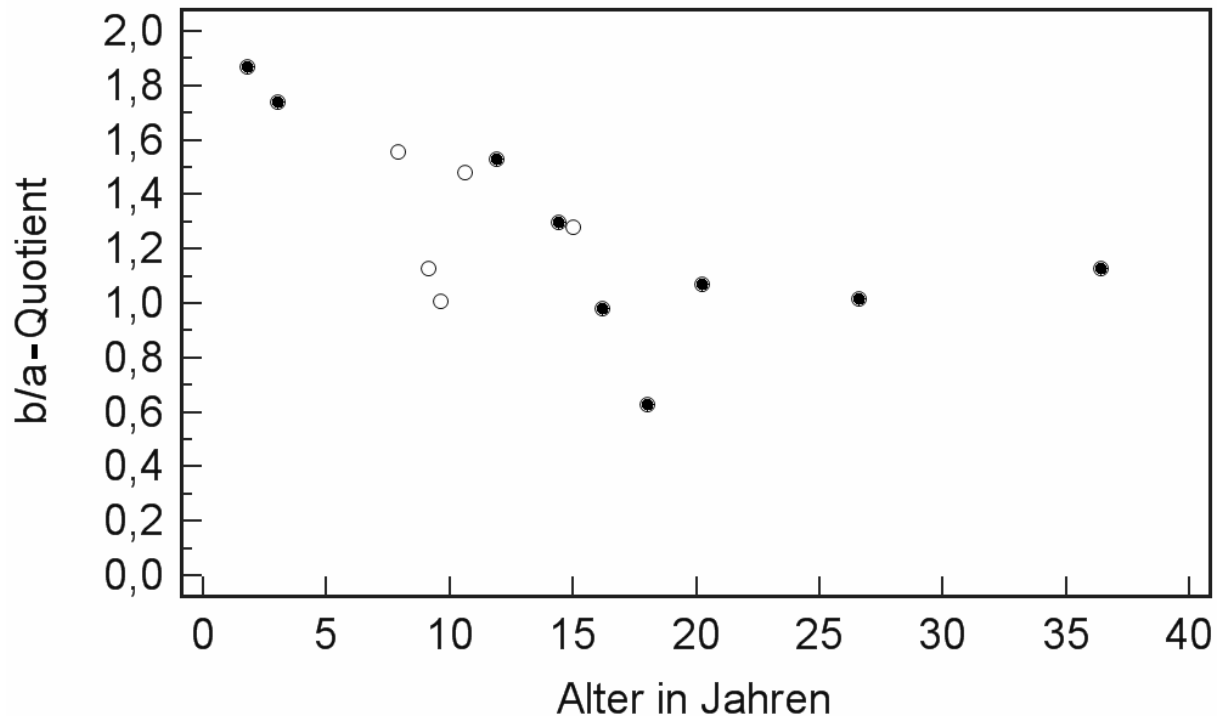


Abb. 27 Skotopischer b/a-Quotient aller Patienten in Abhängigkeit vom Alter. Dargestellt ist jeweils der Quotient für das bessere Auge bei Erstableitung eines ERGs. Der Abfall mit dem Alter ist signifikant (Spearman's Korrelationskoeffizient $\rho = -0,684$, $P = 0,0136$). Gruppe 1: geschlossene Symbole, Gruppe 2: offene Symbole.

Abb. 27 zeigt den nach einer Spearman's Korrelationsanalyse signifikanten Abfall des b/a-Quotienten im Verlauf der Erkrankung ($p = 0,0136$). Unter der (einfachsten) Annahme eines linearen Abfalls des b/a-Quotienten bis zum Alter von 25 Jahren nahm der b/a- Quotient der Patienten jedes Jahr im Mittel um ca. 0,05 ab. Einen solchen Abfall konnte bei den Normprobanden nicht beobachtet werden.

Bei Patient 106, welcher bei Erstuntersuchung einen normalen b/a-Quotienten aufwies, zeigte sich bei der letzten Vorstellung nach 11 Jahren eine Reduktion des b/a-Quotienten um ca. 30% (0,53) am besseren Auge bzw. 22% (0,19) am schlechteren Auge. Gleichzeitig waren sowohl bei Erstuntersuchung als auch zu allen anderen Untersuchungszeitpunkten die *b*- als auch die *a*-Wellen-Amplitude reduziert, welche im Krankheitsverlauf zudem weiter abnahmen (Abb. 28).

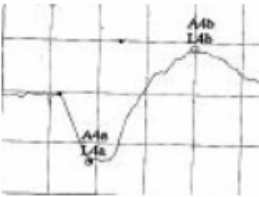

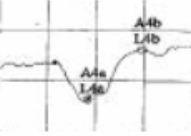
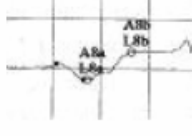
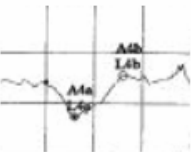
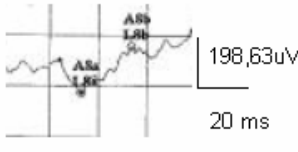
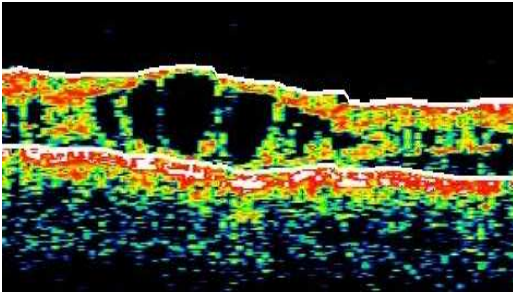
Alter in Jahren	RA			LA		
	Visus logMAR	Stäbchen-ERG	b/a	Visus logMAR	Stäbchen ERG	b/a
3	n.m.		1,74	n.m.		1,64
12,7	0,4		1,35	1,1		1,73
14	0,4		1,21	0,7		1,45

Abb. 28 Visus, skotopisches ERG nach ISCEV-Standardblitz und b/a-Quotient für Patient 106 zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten. n.m.: Visusbestimmung noch nicht möglich.

Im Folgenden sollen mögliche Gründe gesucht werden, die zu dem in allen Aspekten normalen skotopischen ERG bei Patient 115 führten. Dazu wurde die Krankheitsgeschichte von diesem Patienten erneut analysiert und die morphologischen Veränderungen mittels der OCT aufgezeigt.

Der Patient wurde in der Abteilung im Alter von 8 Jahren mit einem reduzierten Visus von beidseits dezimal 0,2 erstmals vorgestellt. Zwei Onkel mütterlicherseits, sowie der Urgroßvater waren nachweislich an XLR5 erkrankt. Das skotopische ERG bei Erstuntersuchung wies einen b/a-Quotienten von 1,43 am RA und 1,56 am LA mit normalen *a*- und *b*-Wellen-Amplituden auf. Das photopische ERG erbrachte eine Reduktion der *a*-Wellen-Amplitude bei erhaltener *b*-Welle. Trotz dieser normalen Werte des skotopischen Ganzfeld-ERGs zeigte die durchgeführte OCT, massive zystische Veränderungen der Makula (Abb. 29). Am Fundus konnten typische radspeichenartige Veränderungen der Makula und ein metallischer Reflex in der Peripherie gesehen werden. Anhand dieser Untersuchungsergebnisse lassen sich die Grenzen der Diagnostik anhand des Ganzfeld-ERGs aufzeigen.

RA



LA

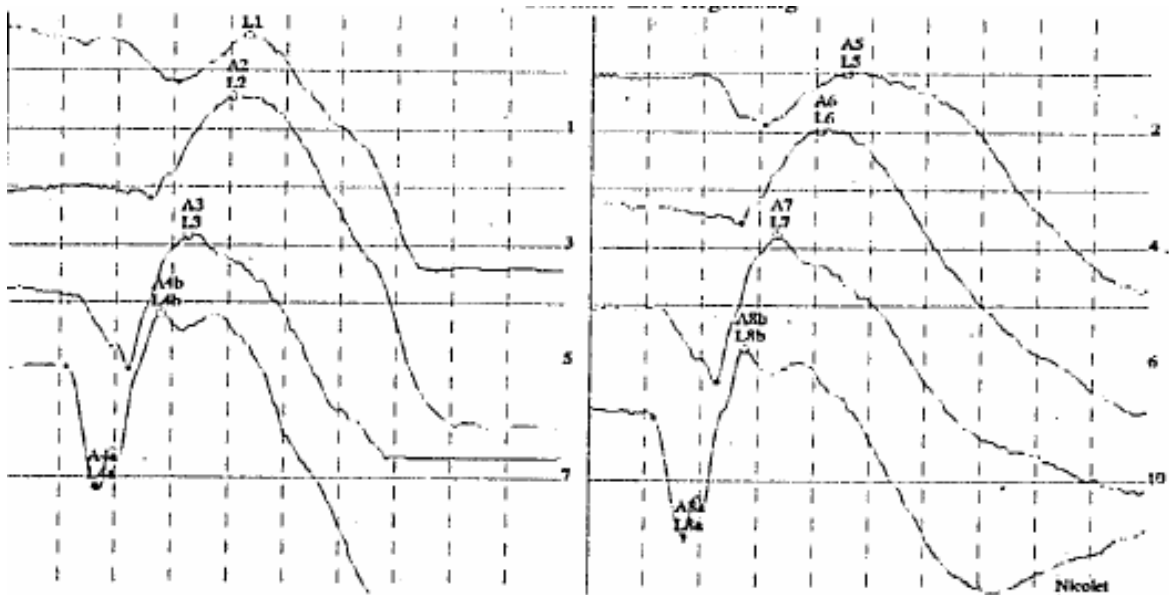
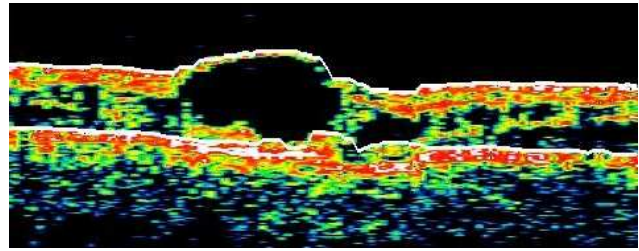


Abb. 29 Beleg der Grenzen der Diagnostik des Ganzfeld-ERGs für die topografische Diagnostik der Makula am Beispiel von Patient 115: Trotz massiver zystischer Veränderungen der Makula im Stratus OCT1 (horizontaler Schnitt) zeigen sich im ERG normale skotopische Antworten für 4 verschiedene Blitzintensitäten.

Bei diesem Patienten konnte sowohl vor als auch zum Studienzeitpunkt keine höhere aufgelöste OCT durchgeführt werden, um die Veränderungen an der Retina genauer zu beurteilen.

Trotz untypischen ERGs wiesen die klinischen Ergebnisse auf die Diagnose XLR5 hin, wobei sie abschließend mit einer E72K-Mutation im *XLR51*-Gen bestätigt werden konnte.

Zusammenfassend wies im skotopischen ERG einer von 15 Patienten (Pat. 115) ein normales skotopisches ERG auf. Zehn Patienten zeigten an wenigstens

einem Auge typische Zeichen der XLRS (reduzierte *b*-Welle bei normaler *a*-Wellen-Amplitude). Der *b/a*-Quotient nahm signifikant mit dem Alter ab.

3.3.2 Photopisches ERG

Während in das skotopische ERG Stäbchen- und Zapfenpotentiale eingehen, wird die Stäbchenantwort im photopischen ERG durch den Hintergrund unterdrückt. So können die Veränderungen des Zapfen-Systems bei X-chromosomaler Retinoschisis isoliert analysiert werden.

Tab. 5 zeigt die *a*- und *b*-Wellen-Amplituden, welche mit Einzelblitzen bei photopischem Hintergrund mit dem ISCEV-Standardblitz abgeleitet wurden.

Pat.	Alter [Jahre]	BA		SA	
		b-Welle [μ V]	a-Welle [μ V]	b-Welle [μ V]	a-Welle [μ V]
Gr. 1					
101	11,9	81	36	-	-
	16,0	76	28	-	-
102	63,5	144	54	90	38
103	18,0	61	79	-	-
105	26,6	-	-	-	-
106	3,0	40	16	46	19
	4,9	49	18	36	19
	12,7	58	22	75	14
	14,0	58	30	85	24
107	9,1	-	-	-	-
	15,6	47	28	56	20
108	14,4	56	20	38	20
109	1,8	49	23	47	25
110	36,4	74	18	95	37
111	20,2	70	26	75	43
Gr. 2					
112	16,2	-	-	-	-
	22,3	65	41	59	21
113	10,6	31	16	68	17
	12,2	24	13	59	26
114	15,0	85	49	109	42
	16,6	76	28	99	40
115	7,9	117	28	109	20
116	9,6	-	-	-	-
5%-Perzentile	0-20 J	116	32	116	32
	21-35 J	104	22	104	22
	36-50 J	88	20	88	20
	51-65 J	112	28	112	28

Tab. 5 Photopisches ERG: Gruppe 1 und 2: altersabhängige a- und b-Welle des photopischen Ganzfeld-ERGs, - kennzeichnet fehlende oder nicht auswertbare ERG-Kurven. Fett gedruckt: Amplituden unterhalb der jeweiligen 5%-Perzentile (Anhang 7). BA = Visus-besseres Auge, SA = Visus-schlechteres Auge.

Hierbei fällt auf, dass alle Patienten an mindestens einem Auge ein auffälliges photopisches ERG zeigten. Daraus resultierte, dass die Zapfen bei den hier untersuchten Patienten durch die aufgetretene Retinoschisis bereits beeinträchtigt waren. Die a- und b-Wellen-Amplituden wurden für jeden Patienten im Vergleich zu den jeweiligen Normwerten in der nachfolgenden Graphik dargestellt (Abb. 30). Die dargestellten altersabhängigen Normwerte wurden anhand eines kleinen Kollektivs erstellt und weisen starke intra- sowie interindividuelle Schwankungen auf.

Im Vergleich zum skotopischen ERG, in welchem Patient 115 keine Auffälligkeiten aufwies, wurden im photopischen ERG reduzierte *b*-Wellen-Amplituden gefunden.

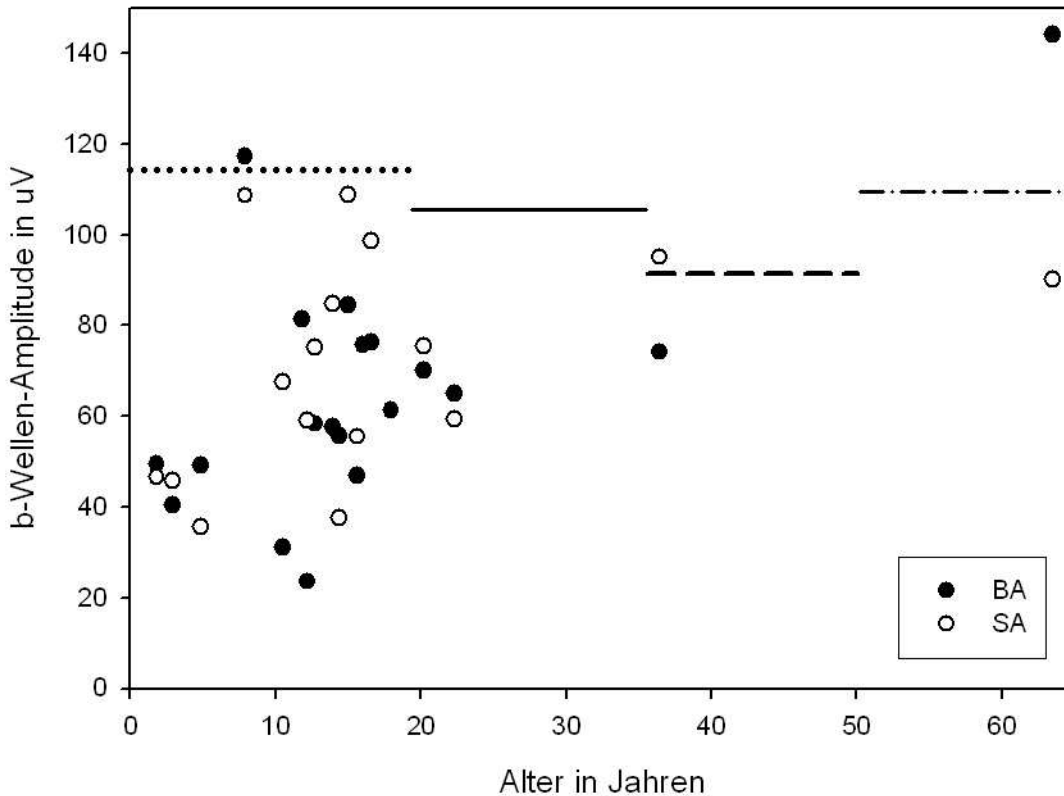


Abb. 30 Gruppe 1 und 2: *b*-Wellen-Amplituden des photopischen ERGs mit altersabhängigen Normwerten. BA und SA kennzeichnen das jeweils bessere und schlechtere Auge. Linien entsprechen jeweils der 5%-Perzentile von (0-20J.), — (21-35J.), - - - - - (36-50J.), - · - · - (51-65J.)

3.3.3 Multifokales ERG

Durch Korrelationsanalyse und spezielle Stimulierung kann mit dem multifokalen ERG das elektrische Summensignal der Netzhaut einzelnen Stimulationsregionen zugeordnet werden. Bei gutem Signal-Rauschverhältnis und ruhiger Fixation ist diese Abgrenzung geeignet, den Sehnervenkopf und mit entsprechend höherem Aufwand noch kleinere Strukturen aufzulösen. Leider waren so gute Bedingungen bei den hier untersuchten Patienten in den meisten Fällen nicht gegeben. Ein Hauptproblem war die unzureichende Fähigkeit zur Fixation, teils durch einen sehr ausgeprägten Nystagmus, teils durch mangelnde

Aufmerksamkeit aufgrund des Alters (jüngster Patient mit 8 Jahren), weshalb die Trennschärfe wesentlich erniedrigt war. Aufgrund der fovealen Schisis, welche bei fast allen Patienten mit XLRS nachweisbar ist, ergibt sich im multifokalem ERG das typische Merkmal einer zentralen Amplitudenminderung. Abb. 31 zeigt ein multifokales ERG von Patient 110 im Alter von 36,4 Jahren sowie das im gleichen Alter durchgeführte OCT mit ausgeprägter bullöser fovealer Schisis.

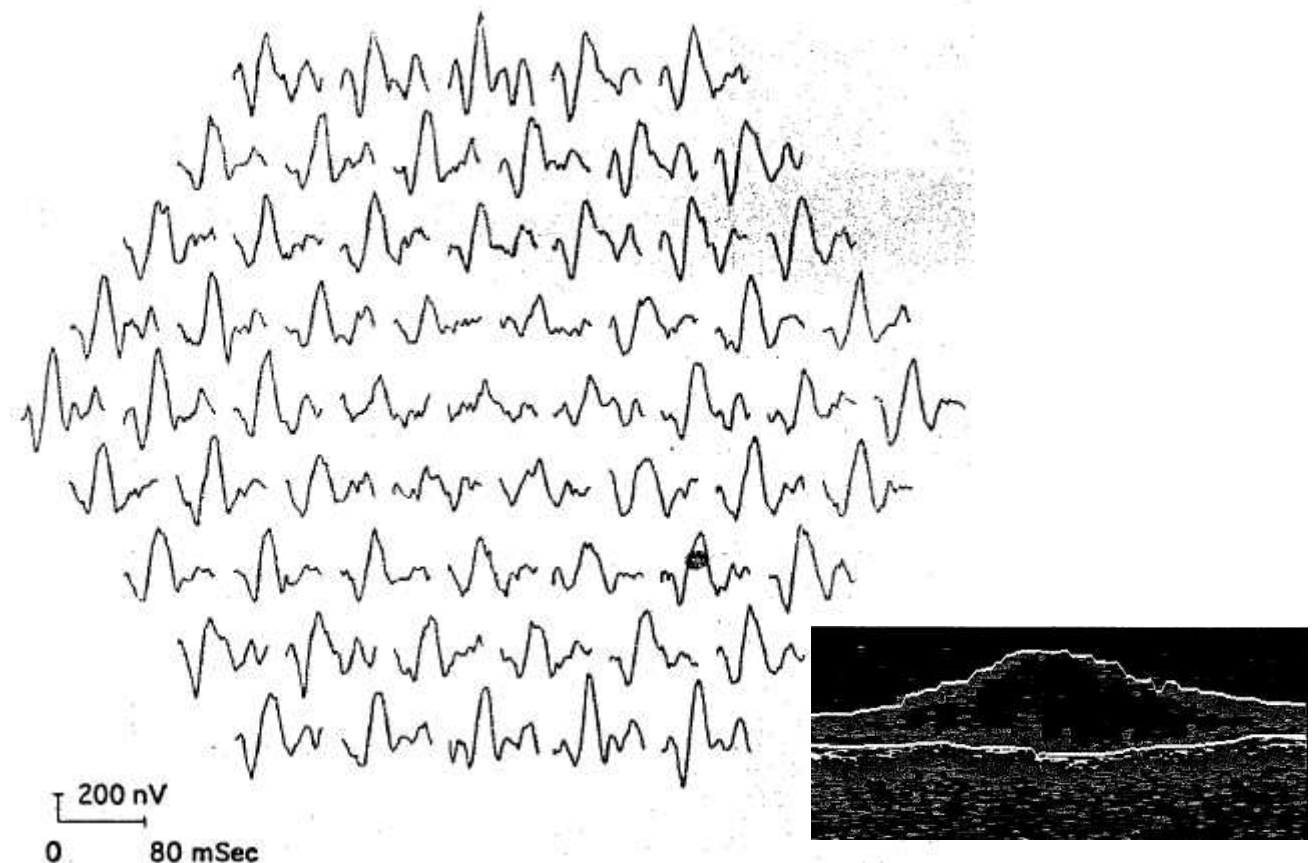


Abb. 31 Multifokales ERG und OCT von Patient 110 im Alter von 36,4 Jahren. Filtereinstellung: 10Hz. Auffällig ist trotz allem die zentrale Amplitudenreduktion.

Bei 10 von 16 Patienten konnte ein multifokales ERG abgeleitet werden, wobei eines (Pat. 107) aufgrund starker Artefakte nicht ausgewertet werden konnte. Die übrigen 9 mfERGs wiesen die typische zentrale Amplitudenminderung auf. Da im multifokalen ERG keine spezifischen Unterschiede in der Ausprägung der einzelnen Kurven gesehen und somit auch keine Aussage über die Störungen in einzelnen retinalen Regionen getroffen werden konnte, wurde diese Untersuchung für diese Studie nicht weiter ausgewertet.

3.4 Bestimmung der prozentualen Zystenfläche anhand der OCT

Nachdem sich elektrophysiologisch mit dem ERG nur geringe Hinweise auf eine Progression der Erkrankung ergaben, stellte sich als nächstes die Frage nach möglichen morphologischen Veränderungen. *In vivo* steht hierfür die Optische Kohärenztomographie zur Verfügung, die bei 8 von 16 Patienten mit dem Stratus OCT 3 durchgeführt werden konnte. Die OCT-Aufnahmen von Patient 113 konnten aufgrund des ausgeprägten Nystagmus und der Pixelverschiebungen („Spikes“) (Abb. 33) nicht ausgewertet werden, so dass nur Daten von 7 Patienten zur Verfügung standen. Weitere 4 Patienten wurden mit dem Stratus OCT 1 untersucht. Die Zystenflächen sind in dieser Version aufgrund der geringen Auflösung noch so ungenau abgrenzbar, so dass die OCT nicht, wie oben gezeigt, ausgewertet werden konnte. Abb. 32 zeigt einen Querschnitt durch die gesunde Retina mit Beschriftung der einzelnen histologischen Schichten.

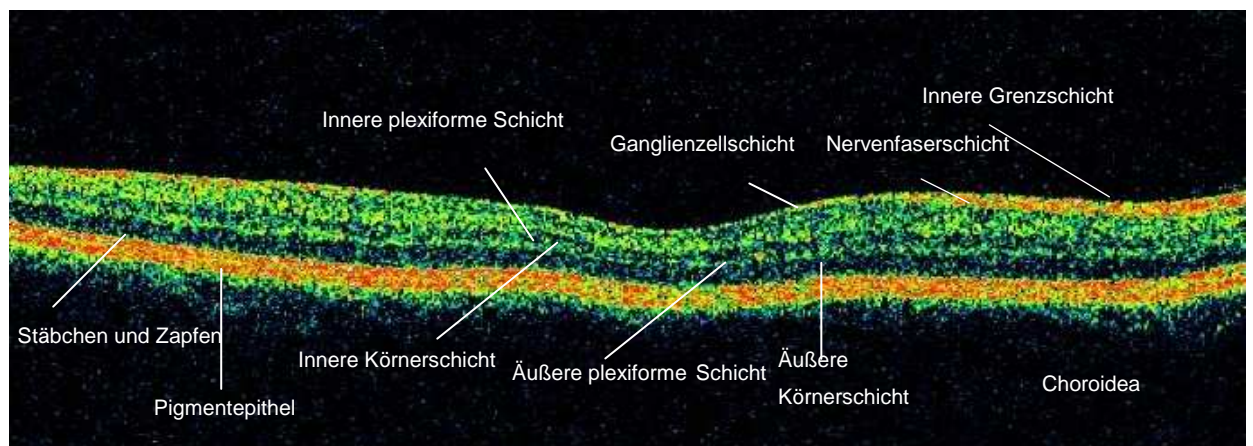


Abb. 32 OCT einer gesunden Retina mit histologischer Korrelation der einzelnen Schichten. Die äußere Körnerschicht enthält Kerne der Stäbchen- und Zapfen, die innere Körnerschicht beinhaltet die Kerne der Bipolarzellen.

Alle mit der OCT untersuchten Patienten zeigten Veränderungen an der Retina. In Gruppe 1 lagen bei 4 Patienten OCTs zur Auswertung mit dem oben genannten Verfahren vor (Tab. 6, Abb. 33). Der durchschnittliche Zystenflächenanteil lag zwischen 10,4% und 35,9% (MW 26,0, Median 27,6, SD 9,3). In Gruppe 2 wurden die OCTs von 3 Patienten ausgewertet, wobei der

durchschnittliche Zystenflächenanteil zwischen 20,1% und 26,9% (MW 23,4 Median 24,0, SD 2,7) betrug.

Pat.	Zystenfläche			Pat.	Zystenfläche		
Gr. 1	Alter	BA	SA	Gr. 2	Alter	BA	SA
101	15,0	27,6	*	112	20,6	25,5	20,1
101	16,0	34,6	*	112	20,9	24,6	*
101	16,9	29,4	*	112	22,3	26,9	*
106	12,7	30,7	34,3	114	15,0	20,5	23,5
106	14,0	20,4	26,3	116	9,6	20,6	25,8
107	15,6	35,9	*				
109	4,2	10,8	10,4				

Tab. 6 OCT: Gruppe 1 und 2: durchschnittliche Zystenfläche in %, aufgeteilt in besseres und schlechteres Auge. * nicht auswertbare bzw. nicht vorhandene OCTs. BA = Visus-besseres Auge, SA = Visus-schlechteres Auge.

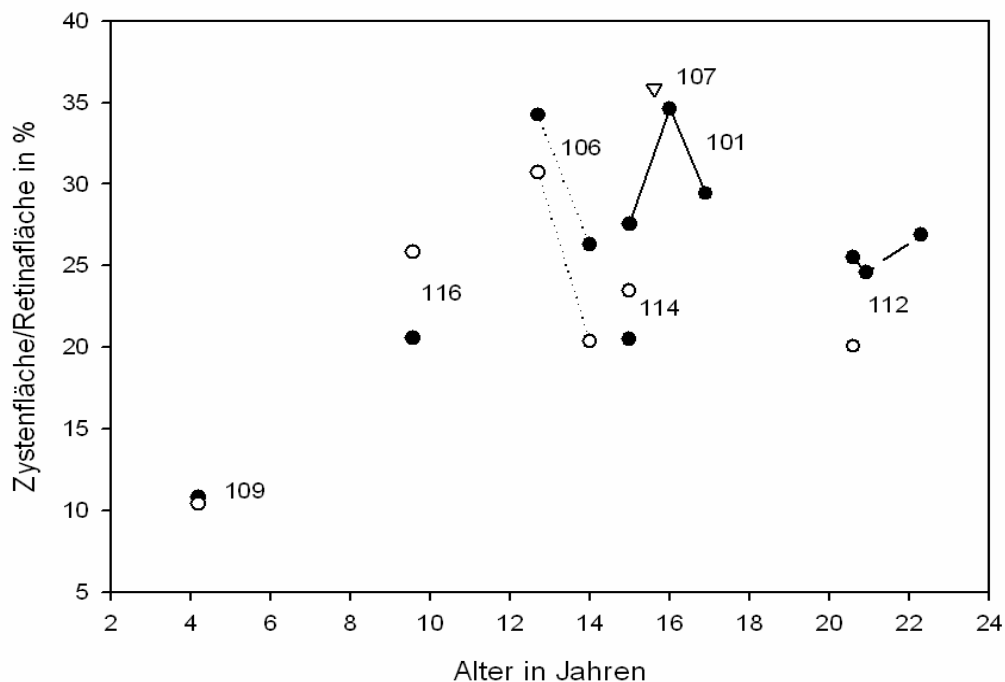
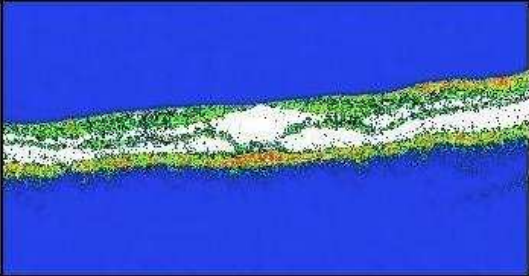
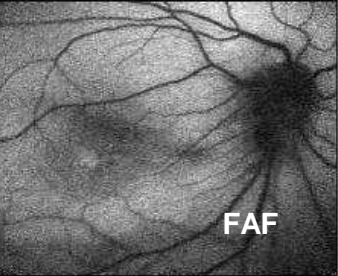
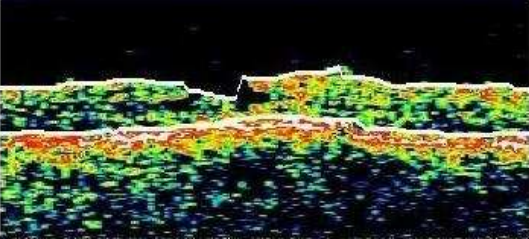
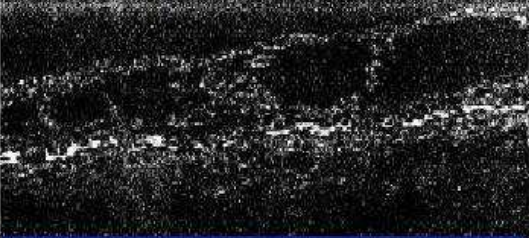
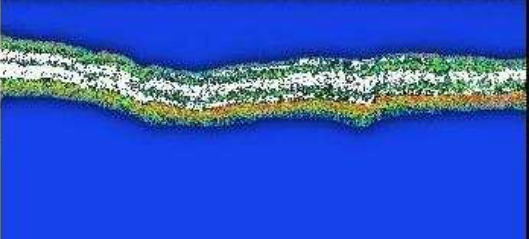
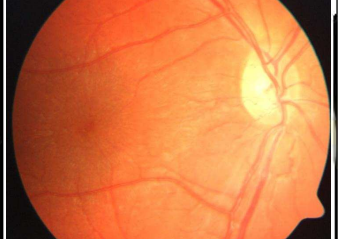
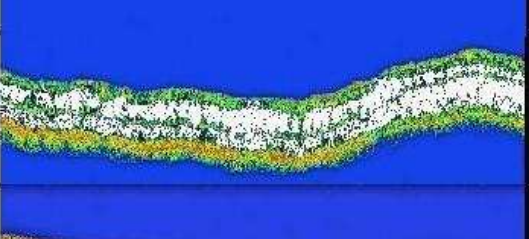
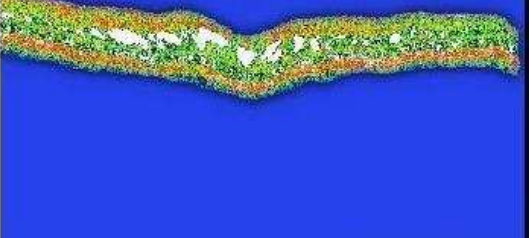
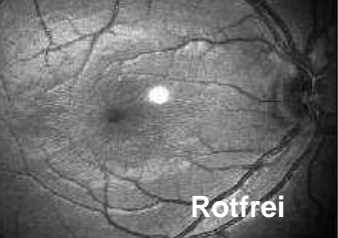



Abb. 33 Zystenanteil in der OCT: Darstellung der durchschnittlichen Zystenfläche der Retina des besseren (●) und schlechteren Auges (○) in Abhängigkeit vom Alter. Die dargestellten Nummern kennzeichnen die Patienten.

Beim morphologischen Vergleich der einzelnen OCT-Bilder (Abb. 34) fiel eine gewisse Systematik in der Ausprägung der zystischen Veränderungen auf. In den Fundusbildern ließen sich typische Veränderungen der XLRS, wie die Radspeichenstruktur der Makula (101,106,109,112,114,116) nachweisen.

Lediglich bei Patient 113 fiel eine Narbenbildung im Bereich der Makula auf. Qualitativ hatten 9 von 12 untersuchten Patienten vornehmlich große zystische Veränderungen im Bereich der Makula (101,103,109,110,112,113,114,115,116), während Patient 102 durchgehende zystische retinale Aufweitungen aufwies. Auffallend war bei 2 Geschwistern (106,107) eine Änderung der Zystenmorphologie im Verlauf. So wiesen diese im Alter von 9 Jahren große bullöse Zysten im Bereich der Makula auf. Nach 5 Jahren hingegen konnte eine durchgehende Aufweitung der Netzhaut mit kleineren Zysten beobachtet werden. Vier Patienten (103,106,107,113) mit größerer zentraler Schisis wiesen zusätzlich einen Strabismus und/oder Nystagmus auf. Ihr Alter bei Diagnosestellung lag mit 5,2 Jahren (Min 1,3J. Max 9,1J.) deutlich unter dem medianen Durchschnittsalter von 10,1 Jahren bzw. 9,6 Jahren der Patientengruppen 1 und 2. Die Mehrzahl der Zysten aller Patienten lag insgesamt in der inneren und äußeren Körnerschicht, also im Bereich der Photorezeptoren und der Kerne der Bipolarzellen (Abb. 34).

Pat	Alter	OCT	MW	
101	16,0		34,6	 FAF
102	63,5		*	*
103	18,1		*	*
106	14,0		20,4	
107	15,6		35,9	*
109	4,2		10,8	 Rotfrei
110	36,4		*	*

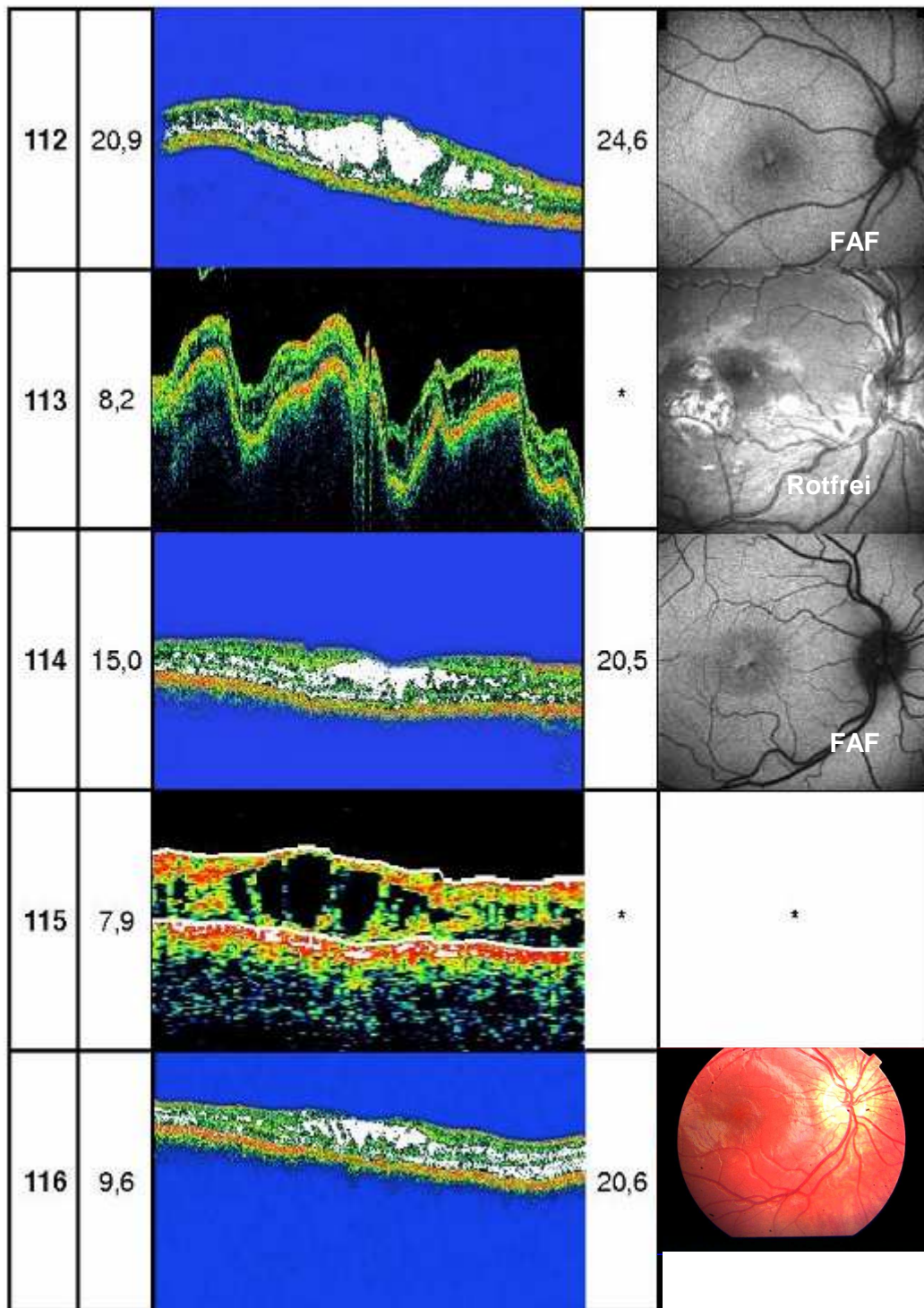


Abb. 34 Vergleich der OCT mit Fundusaufnahmen, Rotfrei- und Autofluoreszenzbildern (FAF) [105]: Gruppe 1+2: OCT-Bilder der XLRS-Patienten mit mittlerer durchschnittlicher Zystenfläche der Radial-Scans in % (MW) und altersgleichem Fundus-Bild bzw. Infrarot -oder Autofluoreszenzbild. * kennzeichnet fehlende Werte bzw. Bilder. Bei Patient 102, 103, 110 und 115 konnte die Zystenfläche aufgrund der geringen Auflösung nicht ausgewertet werden. Aufgrund des ausgeprägten Nystagmus bei Patient 113 war die Auswertung dieser Aufnahmen nicht möglich.

Patient 109, der mit 4,2 Jahren jüngster Patient, fiel durch besonders geringe Veränderungen von 10,8% Zystenfläche am Visus-besseren bzw. 10,4% am schlechteren Auge auf.

Um der Frage nachzugehen, ob sich die Zysten im Laufe verändern bzw. vergrößern, wurde in Abb. 35 der OCT-Verlauf von Patient 101 mit dem jeweiligen Autofluoreszenz-Bild genauer dargestellt.

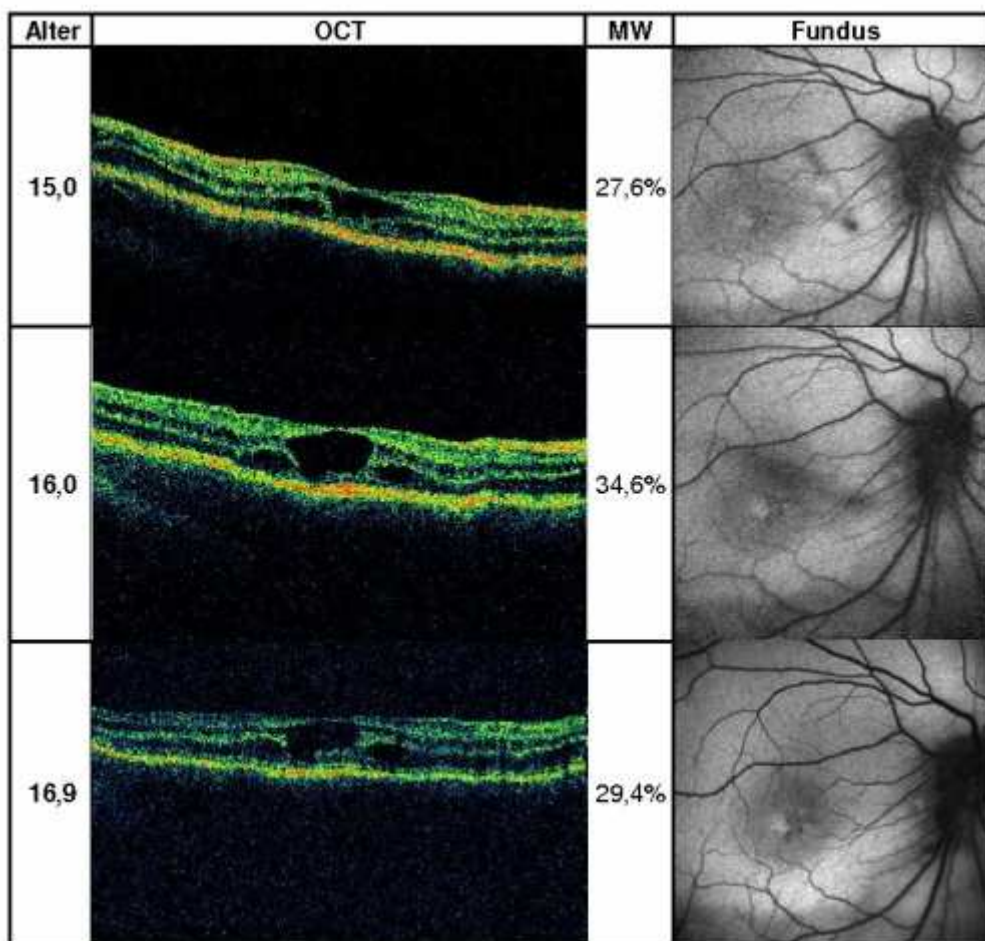


Abb. 35 Patient 101: OCT-Abbildungen (30°) mit Darstellung der Zystenfläche im Verlauf (Mittelwert der jeweils 6 radialen Schnitte) und entsprechende Autofluoreszenz-Bilder.

Patient 101 zeigte eine Schwankung der ermittelten Zystenfläche mit Zunahme um 7% innerhalb eines Jahres und nachfolgender Abnahme um 5,2% nach weiteren 0,9 Jahren. Die Schwankungen könnten jedoch methodisch bedingt sein, da 5% durchaus im Bereich der Messgenauigkeit liegen.

Insgesamt ergab die Auswertung der OCT-Bilder ausgeprägte zystische Veränderungen bei allen untersuchten Patienten, wobei nur Patient 109 einen

ungewöhnlich niedrigen Zystenanteil aufwies. Zudem scheint es zwei Ausprägungsarten der Zysten (siehe S. 62) zu geben. Während des Beobachtungszeitpunktes von 1,9 Jahren konnten im Mittel keine Schwankungen beobachtet werden.

3.5 Gesichtsfeld

Während Visus und OCT-Aufnahmen in erster Linie die Makula und angrenzende Netzhautareale untersuchen, wurde mit den Beobachtungen am Gesichtsfeld sowohl der zentrale Bereich als auch die Peripherie untersucht. Hierbei stellte sich die Frage, inwieweit die Peripherie durch Zysten verändert sein muss, um eine pathologische Veränderung in der Lichtunterschiedsempfindlichkeit herbeizuführen. Dazu wurde bei 11 von 16 Patienten ein Gesichtsfeld nach Goldmann [27] durchgeführt. Dieses Verfahren ist der gängige Standard der kinetischen Perimetrie, wird aber üblicherweise bis auf die Angabe der erzielten Radien der Isopteren nicht quantitativ ausgewertet. Zum besseren Vergleich der einzelnen Untersuchungen wurden mit dem in Methoden dargestellten Verfahren die Gesichtsfeldflächen bei Prüfung der Marke I/4 sowie III/4 ausgemessen. Als Normwerte dienten die gleichermaßen analysierten Gesichtsfelder von Niederhauser und Mojon 2002 [65].

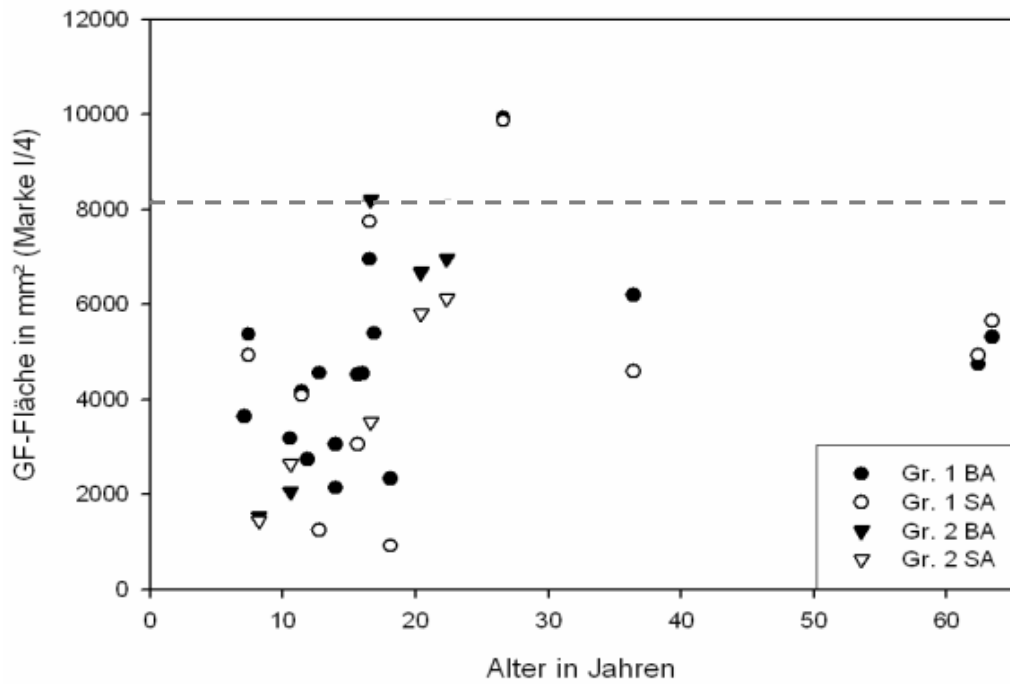


Abb. 36 Goldmann- Gesichtsfeld in Abhängigkeit vom Alter. Quantifizierung der Gesichtsfeldfläche der Marke I/4. Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Normfläche (MW-2SD = 8110 mm²) nach Niederhauser und Mojon [65] für Probanden im Alter von 20-40 Jahren (siehe Anhang 2).

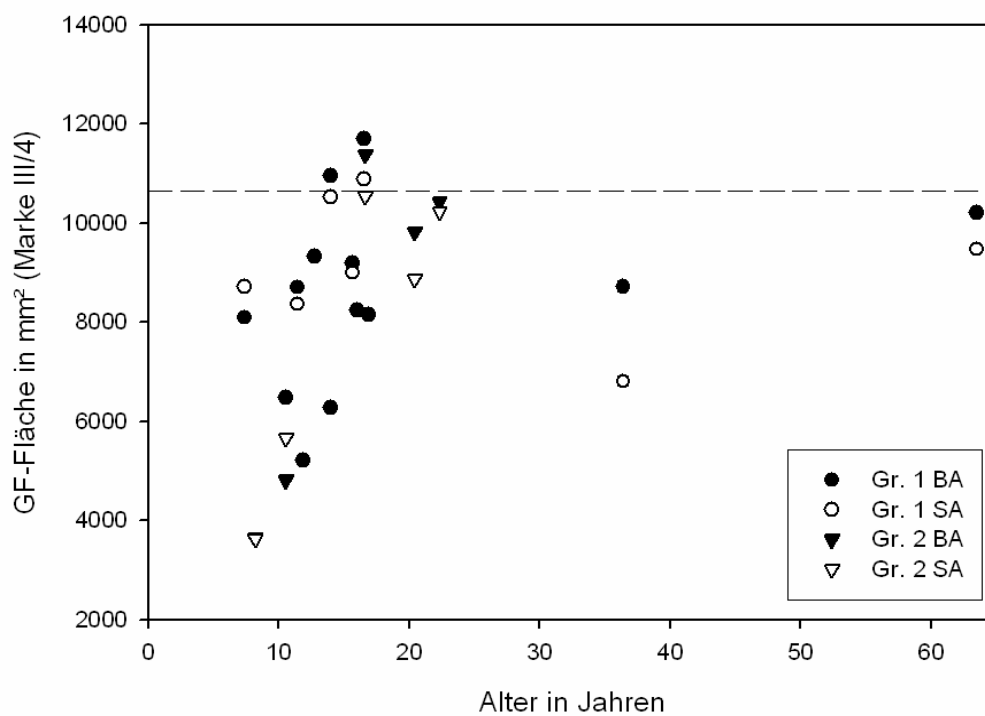


Abb. 37 Goldmann- Gesichtsfeld in Abhängigkeit vom Alter. Quantifizierung der Gesichtsfeldfläche der Marke III/4. Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Normfläche (MW-2SD = 10569 mm²) nach Niederhauser und Mojon [65] für Probanden im Alter von 20-40 Jahren (siehe Anhang 2).

In Gruppe 1 erreichte ein Patient (105) für die Marke I/4 ein regelrechtes Gesichtsfeld (Abb. 39) mit Werten aus dem Mittelwert – 2SD, in Gruppe 2 ein Patient am besseren Auge (114) (Abb. 36). Für die Marke III/4 erreichten in Gruppe 1 zwei Patienten (106,108) an mindestens einem Auge normale Außengrenzen, in Gruppe 2 ein Patient am besseren Auge (Abb. 37).

In den Abb. 35 und 36 zeigte sich eine Tendenz zur Vergrößerung der Gesichtsfeldfläche mit dem Alter. Daher wurden die Werte aller jungen Patienten im Folgenden bezüglich ihrer Änderung im Alter genauer betrachtet (Abb. 38).

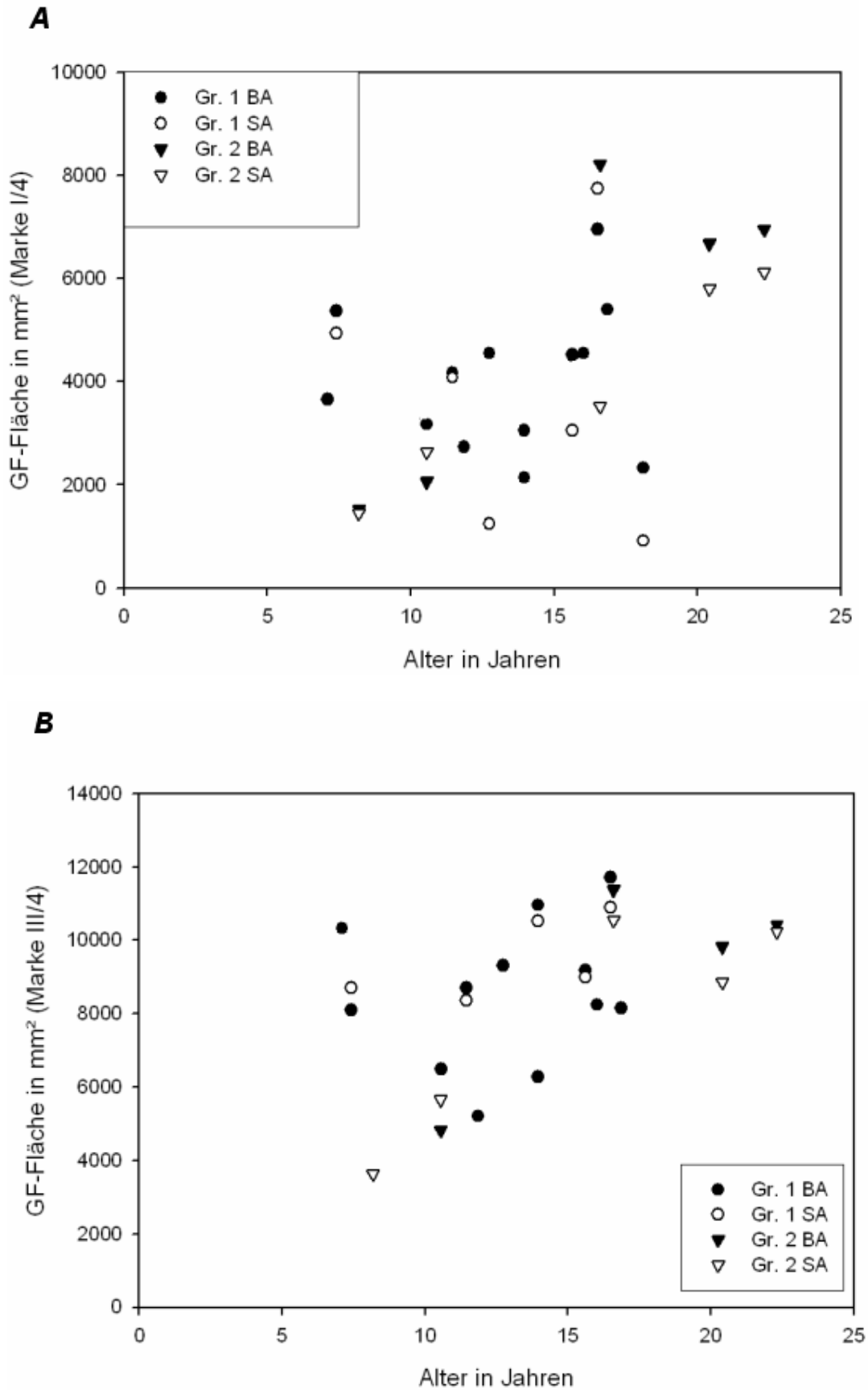


Abb. 38 Regressionsanalyse der Goldmann-Gesichtsfelddaten für die Marke I/4 (A) und III/4 (B) bei Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren. BA = Visus-besseres Auge, SA = Visus-schlechteres Auge.

Für beide Marken zeigte sich ein Trend zu einer größeren Gesichtsfeldfläche in höherem Alter. Mittels einer Korrelationsanalyse nach Spearman, bei welcher die jeweiligen Gesichtsfeldmessungen am visus-besseren Auge bei Erstvorstellung verwendet wurden, ließ sich für die Marke III/4 ($\rho=0,750$, $R=0,662$) eine stärkere positive Korrelation mit dem jeweiligen Alter erkennen als für die Marke I/4 ($\rho=0,550$, $P=0,1198$).

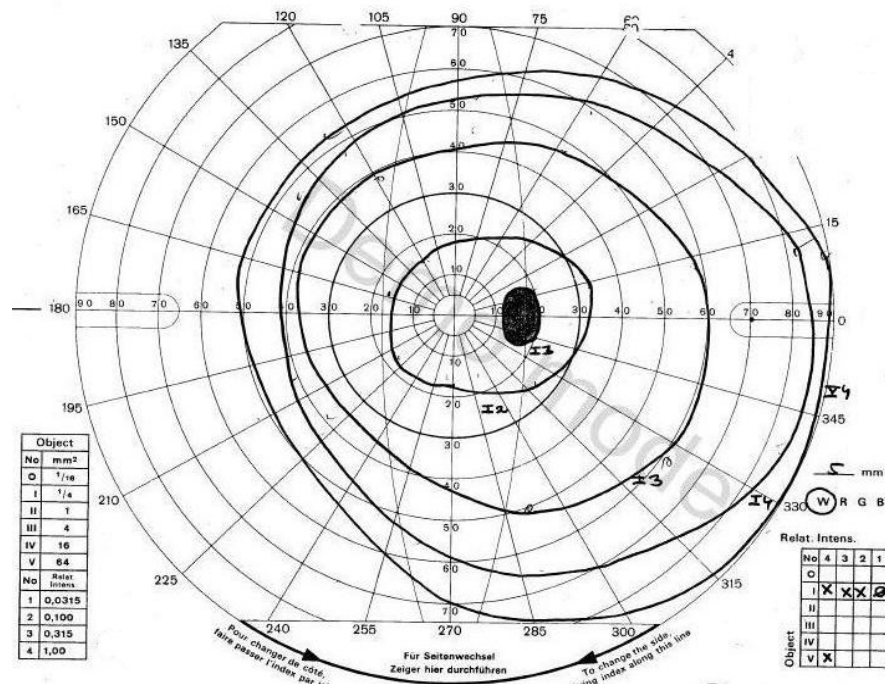


Abb. 39 Normales Goldmann-Gesichtsfeld von Patient 105 im Alter von 26,6 Jahren.

Auffällig war, dass bis auf Patient 101, der ein Skotom im oberen und nasalen Gesichtsfeld aufwies (Abb. 40), die Patienten für beide Marken alle eine konzentrische Einengung zeigten.

Insbesondere Patient 106 wies im Krankheitsverlauf eine weitere Reduktion der Gesichtsfeldfläche auf. Während die Fläche für die Marke III/4 beidseits stabil blieb, reduzierte sich das Gesichtsfeld für die Marke I/4 innerhalb 6,6 Jahren am besseren Auge um 3234 mm² auf 39% bzw. am schlechteren Auge um 3699mm² auf 43% der ursprünglichen Fläche (Abb. 41).

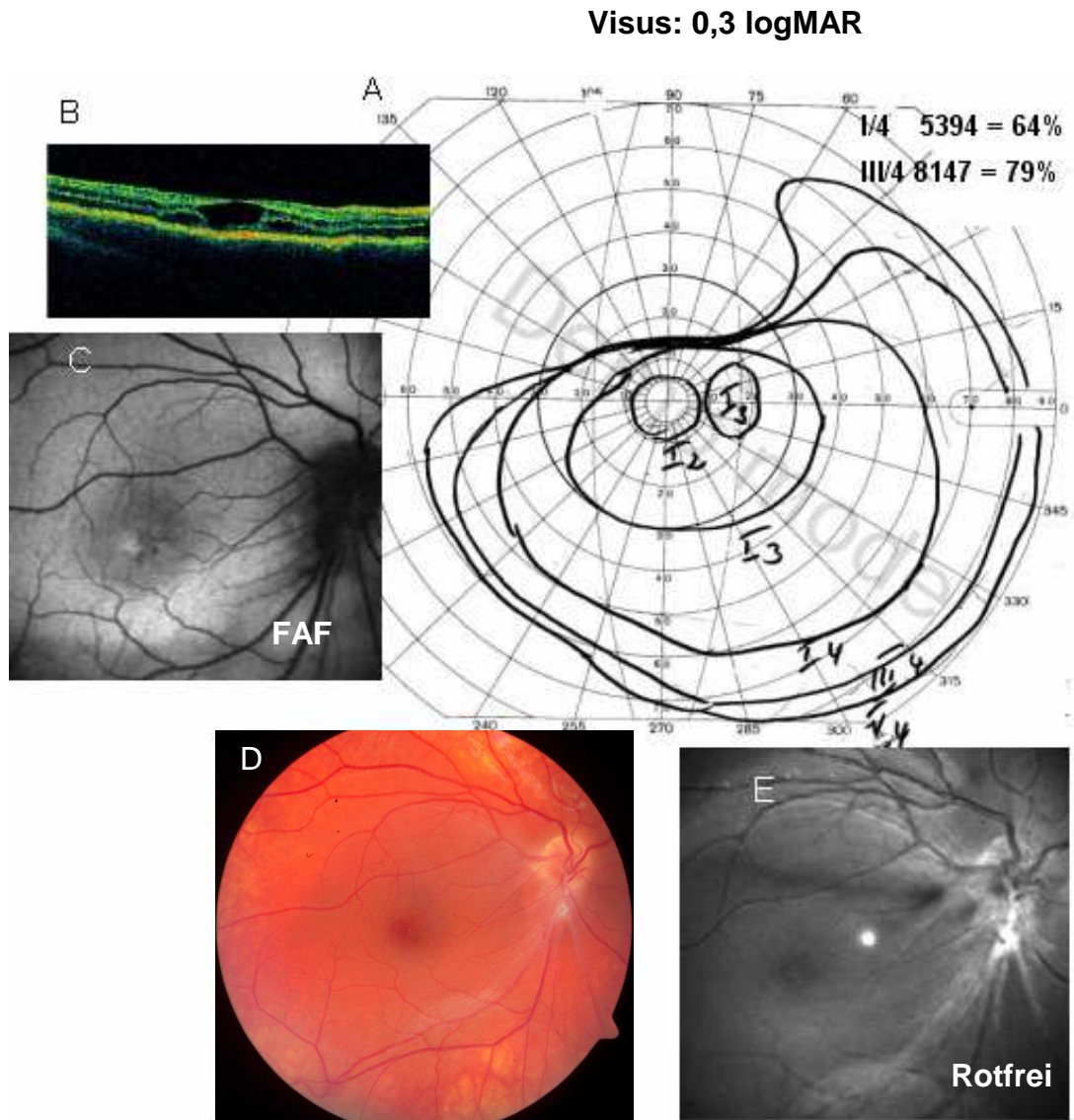


Abb. 40 Untersuchungsergebnisse von Patient 101 im Alter von 16,9 Jahren. Z.n. Ablatio-OP rechts mit Plombenannäherung und Kryokoagulation im Alter von 3 Jahren, Z.n. Ablatio-OP mit PPV und Silikonöltamponade mit 3 Jahren.

A Goldmann-Gesichtsfeld: deutliche Einschränkung oben und nasal; für die Marke I/4 konnten nur 64% des Normalbereichs erreicht werden, für II/4 79%. B Deutliche zystische Veränderungen der Makula in der OCT. C Autofluoreszenz und E rotfreie Aufnahme: radspeichenartige Veränderungen der Makula. D Fundus: Schisisbereich unterhalb des temporalen unteren Gefäßbogens bis in die Peripherie reichend entsprechend dem Gesichtsfeldausfall, peripher davon Kryonarben.

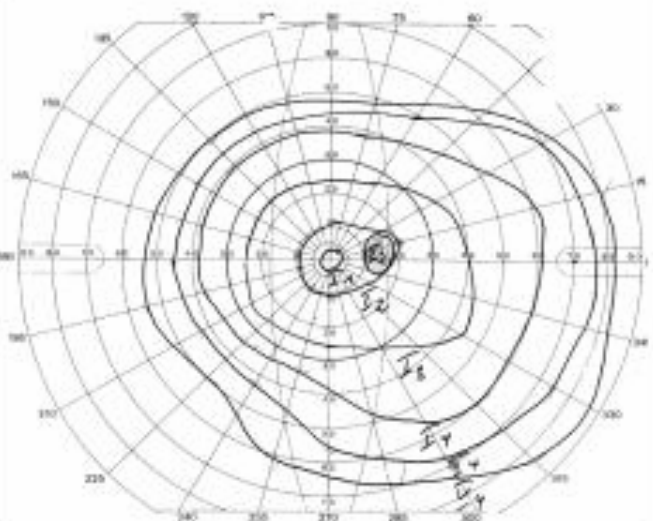
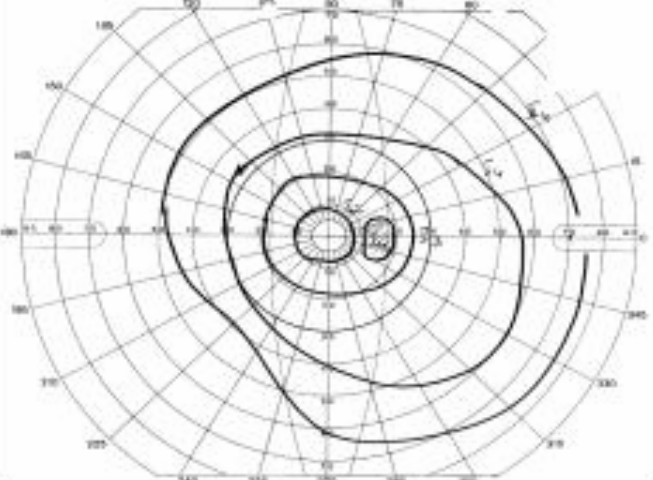
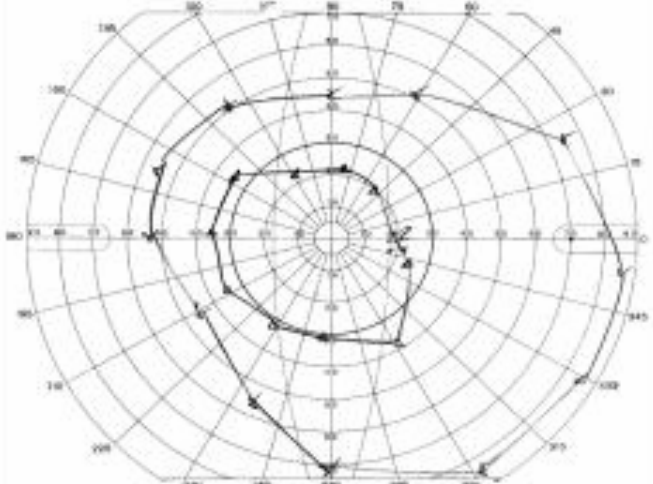
Alter in Jahren	Gesichtsfeld	GF-Fläche in mm ²	V _{msus} in logMAR
7,4		5369	0,3
12,7		4552	0,4
14		2135	0,4

Abb. 41 Gesichtsfeld-Verschlechterung bei Patient 106 (RA) zwischen einem Alter von 7,4 und 14 Jahren. Die Reduktion der Fläche für die Marke 1/4 beträgt 3234mm² innerhalb dieser 6,6 Jahren.

3.6 Psychophysik – Physiologie – Morphologie

In den vorangehenden Kapiteln wurden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sowohl der Patienten mit einer P193L-Mutation (Gruppe 1), als auch derer mit anderen Mutationen im *XLRS1*-Gen (Gruppe 2) dargestellt. Im Folgenden wird nach möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen gesucht, um die Befunde von Ganzfeld-ERG, OCT und Gesichtsfeld zu korrelieren. Wenn die XLRS in erster Linie durch die Separierung der Zellen zu Störungen führt, sollte zwischen Morphologie (untersucht mit der OCT), Elektrophysiologie (ERG) und lokaler Lichtunterschiedsempfindlichkeit (Gesichtsfeld) ein Zusammenhang bestehen.

3.6.1 OCT vs. ERG

In einem ersten Schritt wurde die Korrelation von OCT und ERG untersucht. Robson und Frishman zeigten 1999, dass die *b*-Welle des Ganzfeld-ERGs in erster Linie die Aktivität der Bipolarzellen darstellt [79], die bei XLRS offenbar bevorzugt beeinträchtigt ist. Vermutlich kommt es durch die Zystenbildung in der Retina zu einem Verlust der Synapsen der Photorezeptoren mit ihren nachfolgenden Bipolarzellen und somit zu einer Unterbrechung der Reizweiterleitung. Man sollte also erwarten, dass die Bipolarreaktion und damit die *b*-Welle umso schwächer ist, je stärker die durchschnittlichen zystischen Veränderungen ausfallen.

Der Vergleich für 6 von 16 untersuchten Patienten, bei denen zum gleichen Zeitpunkt sowohl eine OCT als auch ein ERG durchgeführt wurden, ist in Abb. 42 dargestellt. Die durchschnittliche relative Zystenfläche wurde aus 6 radialen OCTs gemittelt und als Schätzer für die gesamte Netzhaut verwendet (siehe Kapitel 2.5.2). Wie oben dargestellt, zeigte sich sowohl für die OCT (vgl. Abb. 33) als auch für die skotopische und photopische *b*-Welle (vgl. Abb. 22, 30) eine sehr große Streuung der Parameter.

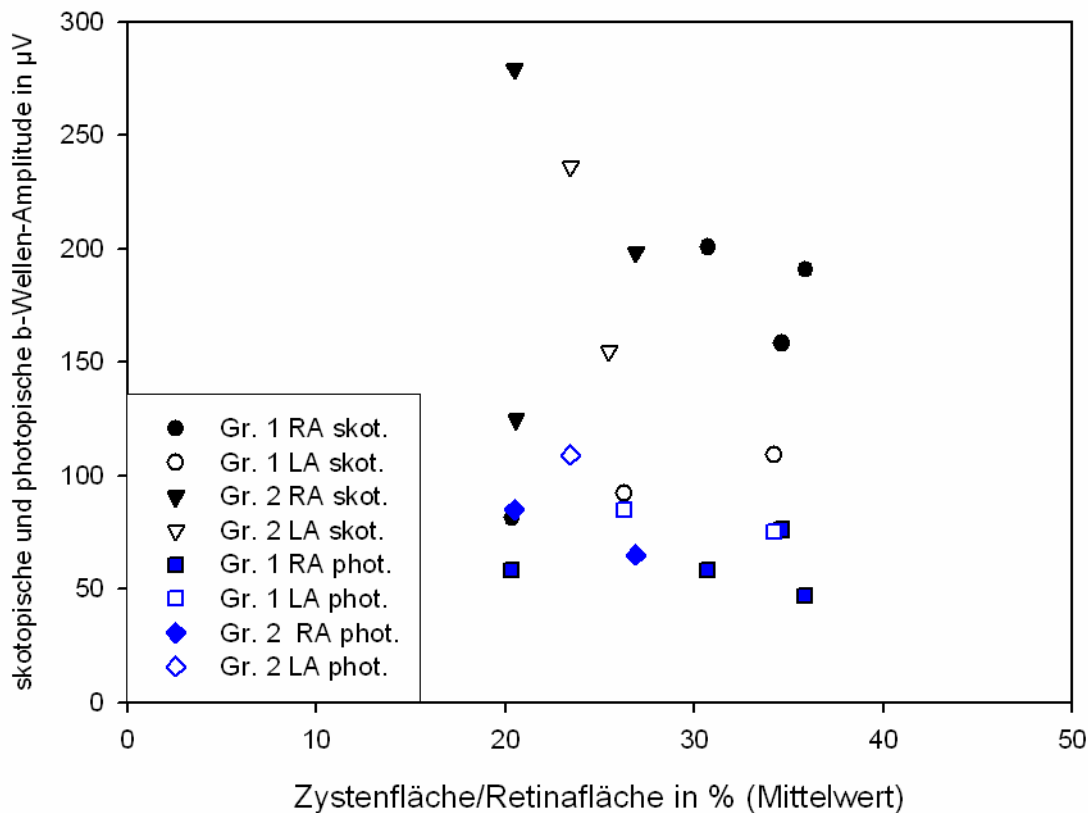


Abb. 42 OCT vs. ERG: Gruppe 1 und 2: Korrelation der durchschnittlichen Zystenfläche (berechnet aus den globalen Aufnahmen) im OCT mit den skotopisch und photopisch abgeleiteten *b*-Wellen-Amplituden.

Da schon bei Normalpersonen eine hohe Variabilität der Amplitude des ERGs besteht [39] und sie offenbar nicht mit dem zu korrelierendem Parameter zusammenhängt, stellt sie für den Vergleich ein großes Problem dar. Um den Fehler zu minimieren, kann (s.o.) die charakteristische Senkung der *b*-Welle (führt im Extremfall zum negativen ERG) bei normaler *a*-Welle auch durch den Quotienten der Amplituden beider Wellen beschrieben werden. Sind beide ERG-Wellen gleichermaßen durch den Fehler beeinträchtigt, würde sich der Fehler im *b/a*-Quotienten „herauskürzen“. Entsprechend stellt Abb. 43 die durchschnittliche Zystenfläche in der OCT dem zeitgleich gemessenen skotopischen *b/a*-Quotienten gegenüber. Zu erwarten war nach der oben genannten Hypothese, dass eine niedrige Zystenfläche mit einem hohen *b/a*-Quotienten einhergeht und umgekehrt. Bei den vorhandenen Daten fand sich aber auch nach der Quotientenbildung und bei Variabilität der Schisis keine Korrelation zur elektrophysiologischen Funktion. Auch eine ausgeprägte Schisis konnte mit

einem normalen b/a-Quotienten von 1,45 einhergehen (Pat. 106). Die Untersuchungsergebnisse dieses Patienten sind in Abb. 44 genauer dargestellt.

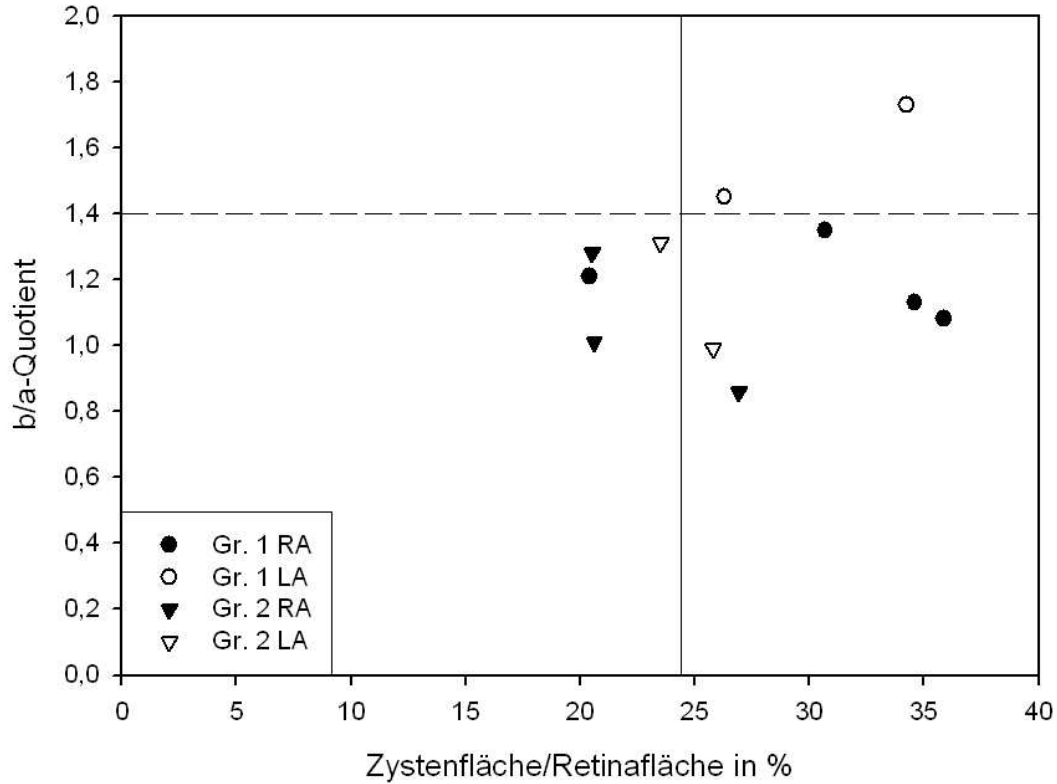


Abb. 43 OCT vs. ERG: Gruppe 1 und 2: Korrelation der durchschnittlichen Zystenfläche in der globalen OCT mit dem jeweiligen b/a-Quotienten mit Darstellung des Mittelwertes der durchschnittlichen Zystenfläche (senkrechte Linie) und der Normwertgrenze des b/a-Quotienten (waagrechte gestrichelte Linie).

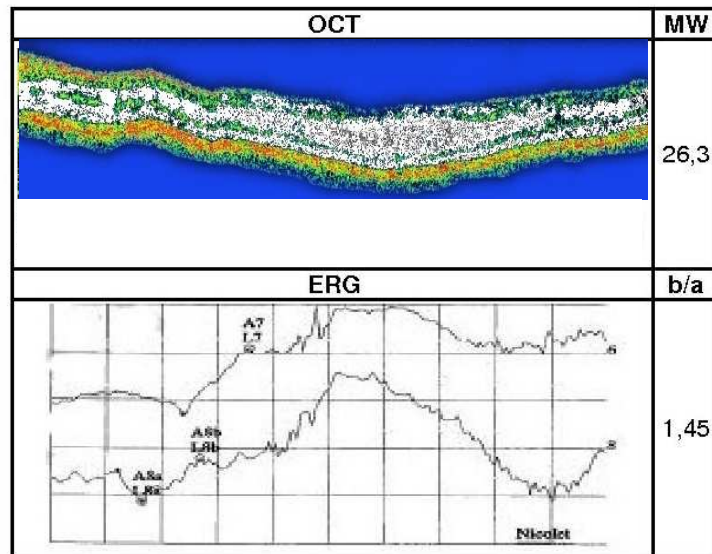


Abb. 44 OCT des schlechteren Auges mit entsprechendem ERG von Patient 106 im Alter von 14 Jahren. Trotz großer Zystenfläche ergab sich ein normaler b/a-Quotient im skotopischen ERG.

Der Grund dieser Diskrepanz wird schnell klar: Bei Patient 106 waren *b*- und *a*-Welle gleichermaßen reduziert.

Eine mögliche Ursache für die fehlende Korrelation der beiden Parameter lag in der Schätzung der peripheren Zysten anhand der paramakulären Netzhaut. Um die Veränderungen der Peripherie zu untersuchen, wurde als Pilotversuch bei 2 Patienten (106,107) die OCT auch in weiter peripheren Anteilen der Netzhaut durchgeführt, um etwaige Diskrepanzen des Schätzers mit der realen Situation aufzudecken. Da sich die Durchführung peripherer OCTs als schwierig erwies, wurde als mögliche Verbesserung der Schätzung die Makula aus den vorhandenen zentralen OCTs „ausgeschnitten“.

Dazu wurde die OCT-Aufnahme in 3 Teile aufgeteilt und nur die Zystenfläche in den äußeren beiden Teilen berechnet (siehe Kap. 2.5.2).

Die so berechnete periphere Zystenfläche wurde nachfolgend mit der skotopischen *b*-Welle korreliert (Abb. 45)

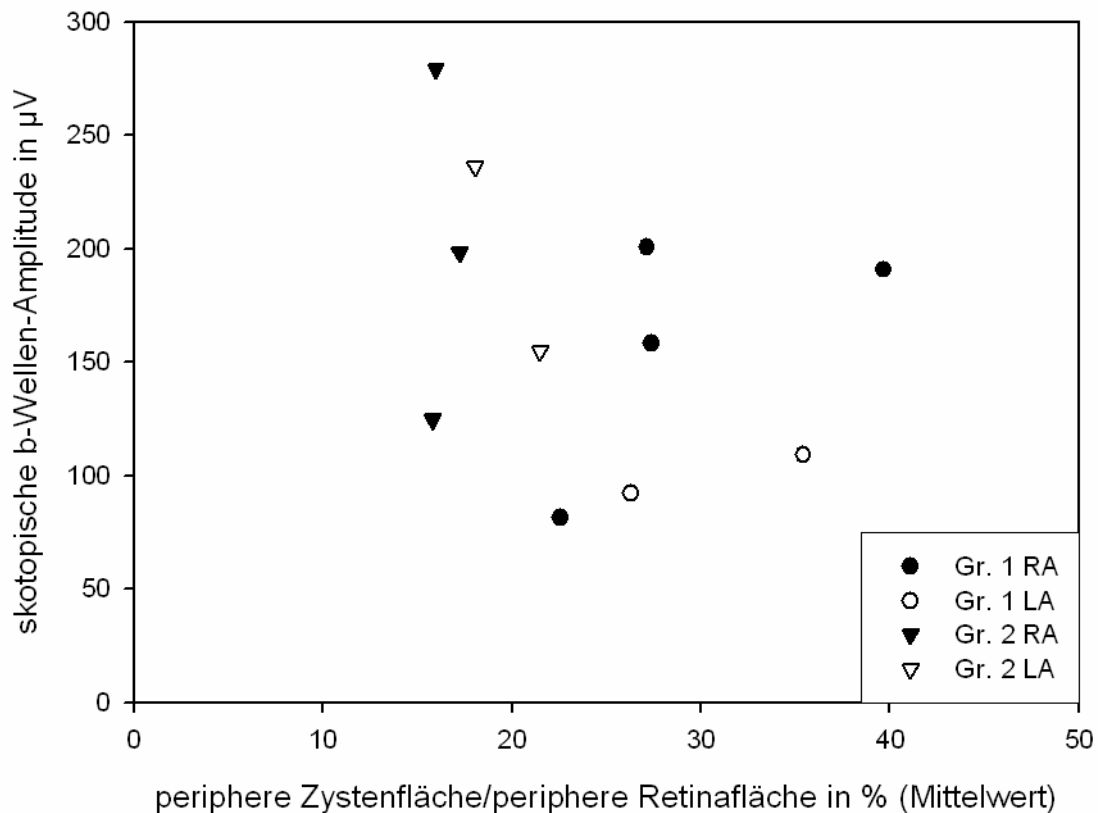


Abb. 45 OCT vs. ERG: Gruppe 1 und 2: Korrelation der durchschnittlichen peripheren Zystenfläche in der OCT mit der skotopischen *b*-Wellen-Amplitude.

Da die Makula zum Ganzfeld-ERG nur einen geringen Teil der Antworten beiträgt und die periphere Retina den größten Teil der Amplitude generiert, wurde eine Korrelation der beiden Parameter erwartet. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Insgesamt ließ sich also keine Korrelation der durchschnittlichen Zystenfläche in der OCT mit den elektrophysiologischen Parametern des ERGs erkennen.

3.6.2 ERG vs. Gesichtsfeld

Als Nächstes wurde das ERG mit der Funktion der Lichtunterschiedsempfindlichkeit verglichen. Sie ist bei vielen Erkrankungen der Netzhaut reduziert. Die Prüfung der Schwelle (statische Perimetrie) an beliebig vielen Gesichtsfeldorten ist nicht praktikabel. Eine lokal begrenzte Störung über einen allgemeinen Empfindlichkeitsverlust hinaus ist nur bei einer vollständigen Schisis zu erwarten, die am Fundus recht gut identifiziert werden kann. Daher

wurde als Maß der Netzhautfunktion der Bereich erfasst, in dem die Prüfmarken III/4 oder I/4 wahrgenommen wurden (kinetische Perimetrie).

Da für die Marke I/4 bei den meisten der untersuchten Patienten aussagekräftige Ergebnisse produziert werden konnten, wurde diese Marke zur weiteren Auswertung verwendet.

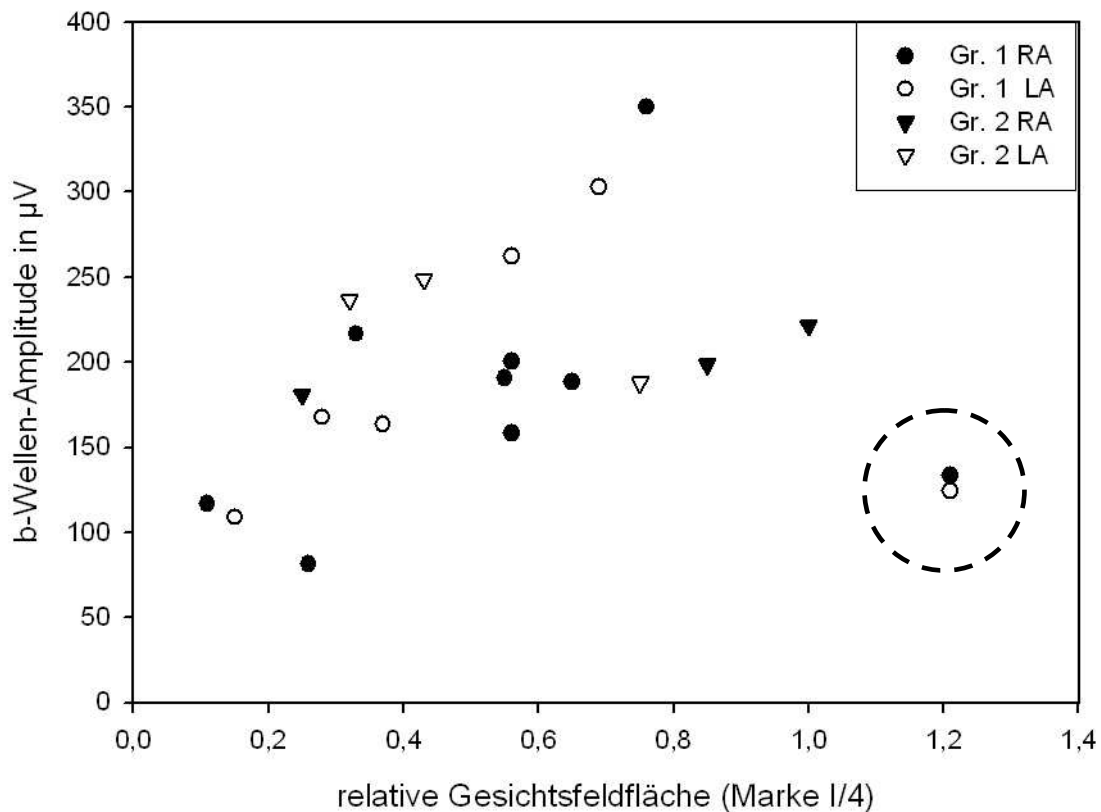


Abb. 46 Gesichtsfeld vs. ERG: Gruppe 1 und 2: Vergleich der skotopischen *b*-Wellen-Amplitude mit der Gesichtsfeldfläche der Marke I/4 (Goldmann). Der Kreis kennzeichnet die beiden Ausreißer (beide Augen von Pat. 105).

Abb. 46 vergleicht die *b*-Wellen-Amplituden mit der jeweiligen relativen Gesichtsfeldfläche der Marke I/4. Es finden sich zwei potentielle Ausreißer (beide Augen von Pat. 105) mit normaler Gesichtsfeldfläche trotz deutlich reduzierter *b*-Welle. Insgesamt scheint es einen Trend zu größeren Gesichtsfeldflächen bei höherer *b*-Wellen-Amplitude zu geben.

Um dies zu testen, wurden bei allen Patienten (mit Ausnahme der beiden Ausreißer) die Gesichtsfeldflächen des rechten Auges, welche bei Erstvorstellung gemessen wurden, mit der jeweiligen *b*-Welle korreliert. Hierbei

ergab sich eine signifikante Korrelation der Gesichtsfeldfläche mit der *b*-Welle des skotopischen Ganzfeld-ERGs ($\rho=0,608$, $P=0,0682$).

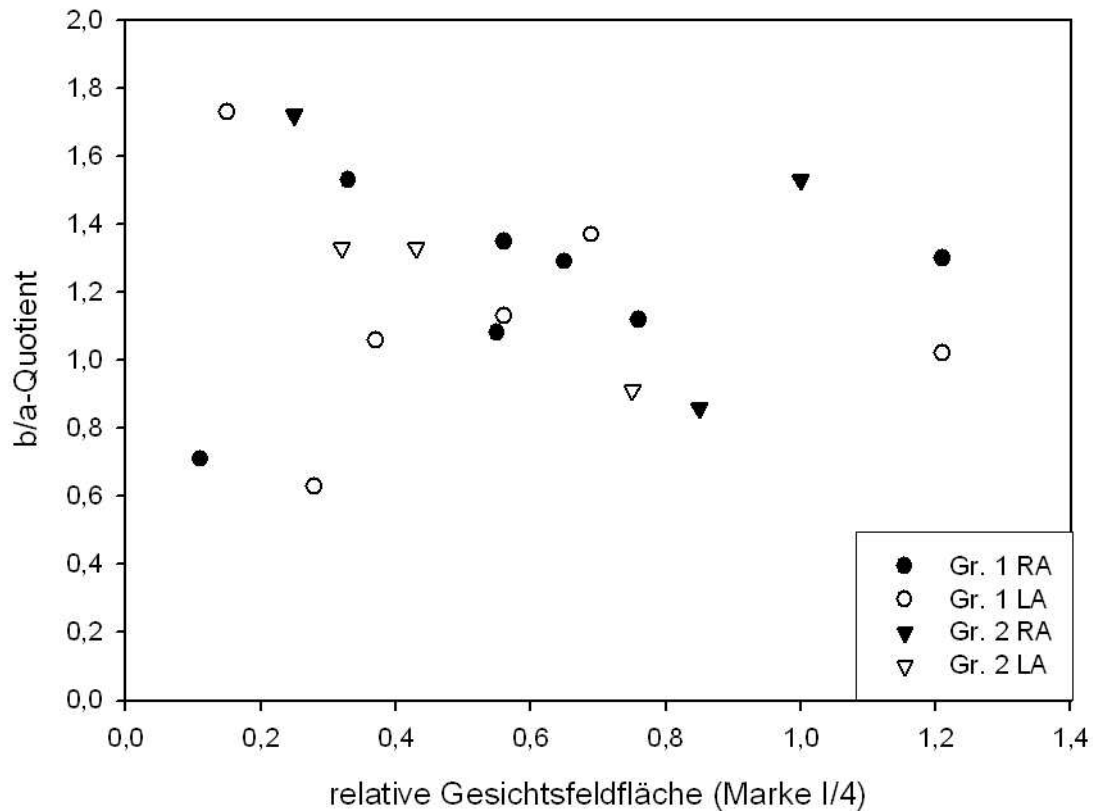


Abb. 47 Gesichtsfeld vs. ERG: Gruppe 1 und 2: Korrelation des b/a-Quotienten mit der Goldmann-Gesichtsfeldfläche der Marke I/4.

In Abb. 47 wurde zum Vergleich – wie schon zuvor – statt der *b*-Welle der b/a-Quotient verwendet. Hier zeigte sich jedoch keine Korrelation der beiden Parameter.

3.6.3 OCT vs. Gesichtsfeld

Die dritte Korrelationsanalyse untersuchte den Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Zystenfläche in der OCT und der Gesichtsfeldfläche.

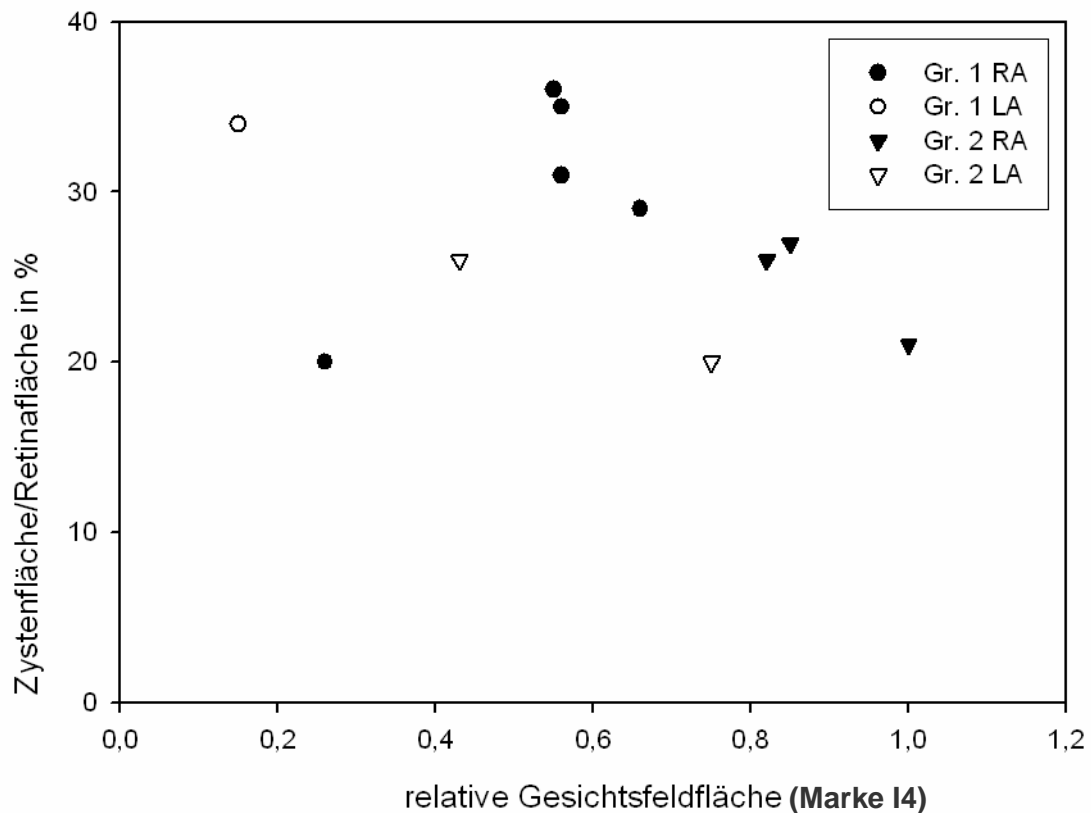


Abb. 48 OCT (global) vs. Gesichtsfeld: Gruppe 1 und 2: relative Gesichtsfeldfläche versus durchschnittliche OCT-Zystenfläche in %.

In Abb. 48 zeigte sich keine deutliche Korrelation der Gesichtsfeldfläche mit der durchschnittlichen Zystenfläche in der OCT. Erwarten würde man eine kleine Gesichtsfeldfläche bei großer zystischer Veränderung bzw. eine normalere Gesichtsfeldfläche bei geringen zystischen Veränderungen. Es lässt sich ein leichter Trend in diese Richtung vermuten.

Um diesen Trend deutlicher erscheinen zu lassen wurde in Abb. 49 die periphere Zystenfläche mit der Gesichtsfeldfläche verglichen.

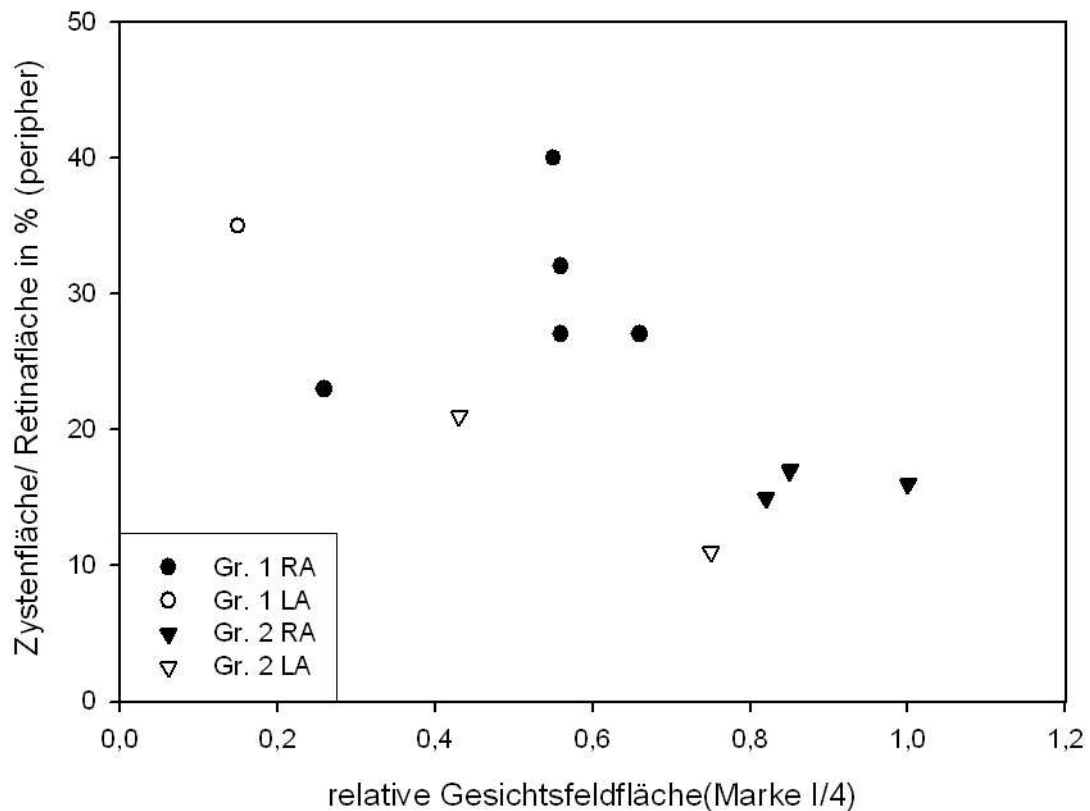


Abb. 49 OCT (peripher) vs. Gesichtsfeldfläche: Gruppe 1 und 2: Vergleich der peripheren Zystenfläche im OCT mit der relativen Gesichtsfeldfläche des Goldmann-Gesichtsfeldes.

Der vorher erwähnte angedeutete Trend stärkerer Schisis bei kleineren Gesichtsfeldern erschien jetzt deutlicher.

Zusammenfassend konnten bei beiden XLRs-Patientengruppen morphologische (OCT), elektrophysiologische (ERG) und Funktionsstörungen (Gesichtsfeld) festgestellt werden. Der pathophysiologisch prognostizierte Zusammenhang der drei Parameter war bis auf die signifikante Reduktion der Gesichtsfeldfläche bei kleiner *b*-Welle (vorbehaltlich der beiden Ausreißer) jedoch nicht zu belegen bzw. höchstens als Trend sichtbar.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse einer systematischen Nachuntersuchung von 16 Patienten der Abteilung Kinderophthalmologie, Strabismologie und Ophthalmogenetik der Universitätsaugenklinik Regensburg mit molekulargenetisch nachgewiesener X-chromosomalen Retinoschisis vor, der führenden Ursache einer Makulopathie bei Jungen bzw. Männern. Elf Patienten (Tab. 1 und 2) mit einer P193L-Mutation bzw. 5 Patienten mit anderen Mutationen im *XLRS1*-Gen wurden quantitativ und ortsauflösend bezüglich anatomischen und optisch erfassbaren Veränderungen gegenüber den elektrophysiologischen und funktionellen Schäden der Erkrankung verglichen. Gleichzeitig wurden auch die longitudinalen Ergebnisse aus bis zu 22 Jahren Nachbeobachtung mit einbezogen, um Fragen zu Diagnostik und Verlauf der XLRS zu beantworten.

4.1 „Beginn“ der XLRS

Vermutlich tritt die XLRS ab frühestem Kindesalter auf, vielleicht sogar schon ab Geburt. Der genaue Beginn bzw. die initialen Veränderungen bei z.B. Säuglingen sind nach wie vor unklar, obwohl das auslösende Gen seit 1997 bekannt ist. In der hier untersuchten Patientengruppe betrug das niedrigste Erstvorstellungsalter in unserer Klinik 1,3 Jahre. Die meisten Patienten stellten sich mit einem Median von ca. 10 Jahren vor. Dies ist für die Erstvorstellung in einem Zentrum der Maximalversorgung vergleichsweise spät, wenn man bedenkt, dass ein Kind mit einer reduzierten Sehschärfe spätestens in der Schule auffallen muss (Tab. 1, Tab. 2, Abb. 18), und die wenigsten niedergelassenen Augenärzte in der Lage sind, die Erkrankung abschließend zu diagnostizieren.

Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv stellte die Visusminderung, teilweise kombiniert mit Nystagmus und/oder Strabismus, Erstsymptome dar. Mit diesen Auffälligkeiten wurden viele dieser Patienten zum Teil über Jahre von ambulanten Augenärzten beobachtet und schließlich wegen „unklarer Visusminderung“ oder dem Verdacht auf „Makuladystrophie“ vorgestellt. Einige der Kinder wurden über Jahre wegen „Amblyopie“ erfolglos mit wechselseitiger

Okklusion behandelt. Die korrekte Anwendung des Begriffs vorausgesetzt, wurde in diesen Fällen die retinale Ursache der Sehstörung oder des Schielens nicht erkannt, obwohl keine einseitig wirksame Behinderung des Sehens durch z.B. Linsentrübung oder einseitiges Schielen vorlag. Viele Patienten wären allerdings ohne Kenntnis der bereits erkrankten Familienmitglieder nicht diagnostiziert worden, so dass der Großteil unserer Patienten erst im Rahmen von Familienuntersuchungen in unserer Klinik diagnostiziert wurden.

Die Situation scheint in anderen Ländern vergleichbar zu sein. So berichteten George et al. 1996 [25] über 56 Patienten aus Großbritannien und Nordirland, bei denen ein Zeitraum von durchschnittlich 8 Jahren zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der endgültige Diagnose bestand.

Grundsätzlich war in den Daten kein spezieller Ablauf der XLRS in der ersten Lebenshälfte erkennbar. Immerhin 4 der hier untersuchten Patienten waren bei Erstuntersuchung jünger als 5 Jahre und zeigten bei hinreichend genauer Untersuchung verschiedene Ausprägungen der Zysten in der Netzhaut, wobei vor allem große bullöse Veränderungen im Bereich der Makula im Vordergrund standen (OCT, Fundus). Ein Patient aus unserem Kollektiv erlitt bereits im Alter von 3 Jahren eine Ablatio am linken Auge mit plötzlichem Visusverlust, das zweite Auge folgte wenige Monate später. Solch schwere Stadien mit Konfluieren der Zysten und der Entstehung einer Schisisablatio sind in der Literatur nicht vor dem 3. Lebensmonat beschrieben. George et al. [24] berichteten von insgesamt 5 Patienten aus 5 Familien, die jünger waren als 5 Jahre, und bei Erstuntersuchung eine Visusminderung, kombiniert mit einem Nystagmus und/oder Strabismus sowie eine bullöse Ausprägung der Schisis zeigten. Diese Beobachtung konnte von Renner et al. bei einem von 24 Patienten bestätigt werden. Sowohl diese Autoren als auch Gerth et al. [26] berichten, die XLRS beginne mit dem Auftreten einer großen bullösen Schisis, die im Verlauf abflache und bei vielen Patienten in späterem Alter in atrophische Veränderungen übergehe. Bei unserem Patientenkollektiv konnte die These, dass bullöse Veränderungen gehäuft mit einem Nystagmus/Strabismus gehäuft auftreten, nicht bestätigt werden, da vorrangig Patienten mit durchgehenden zystischen Veränderungen diese Klinik zeigten. Bei zwei der untersuchten Patienten (102,110) waren OCT-Untersuchungen im Alter > 36 Jahre vorhanden. Da Patient 110 auch in diesem Alter (noch) eine große bullöse Schisis aufwies, kann

die Hypothese der Abflachung der Schisis mit zunehmenden Alter bestätigt werden.

4.2 Variabilität des Visus

4.2.1 Visusentwicklung in jungem Alter

Sowohl bei dem hier gezeigten Patientenkollektiv als auch bei Patienten, welche von anderen Autorengruppen untersucht wurden, stellte eine Visusminderung das Erstsymptom der XLRs dar [8,12,25]. Problematisch ist bei diesem Symptom jedoch die unabhängig von verschiedenen Messmethoden (Kap. 2.2) auftretende große Streuung des Visus zwischen 0,05 (1,3 logMAR) und 0,8 (0,1 logMAR), die auch im individuellen Verlauf sichtbar wird. Eine nähere Korrelation des Visus mit dem OCT-Befund der Makula bezüglich Ausprägung und dem Ausmaß der zystischen Veränderungen war jedoch nicht erkennbar. Dies lässt sich daraus erklären, dass nicht beurteilt werden kann, wo die einzelnen Zysten liegen, die für den schlechten Visus verantwortlich sind. Zudem wird die Funktion der defekten Zellen teilweise von den Nachbarzellen übernommen, v.a. wenn es kleine Zysten sind.

Apushkin et al. [3] hatten 2005 bereits versucht, den Visus anhand der OCT-Veränderungen zu erklären. Sie verglichen den bestkorrigierten Visus von 28 Patienten mit XLRs (9-57 Jahre) einerseits mit der Ausprägung der Zysten im Bereich der Makula und andererseits mit der Fovea-Dicke. Eine reduzierte Fovea-Dicke wurde bei 5 Patienten > 33 Jahren ohne zystische Veränderungen der Makula beschrieben. In dieser Studie konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der zystischen Veränderungen in der Makula, der Foveadicke und des Visus gefunden werden. Auch mit hochauflösender Fourier-domain OCTs (FD-OCT) konnten Gerth et al. 2008 [26] keine Korrelation nachweisen. Sie beschrieben jedoch die auch hier beobachtete schwache Korrelation der Ausprägung der zystischen Veränderungen mit dem Alter.

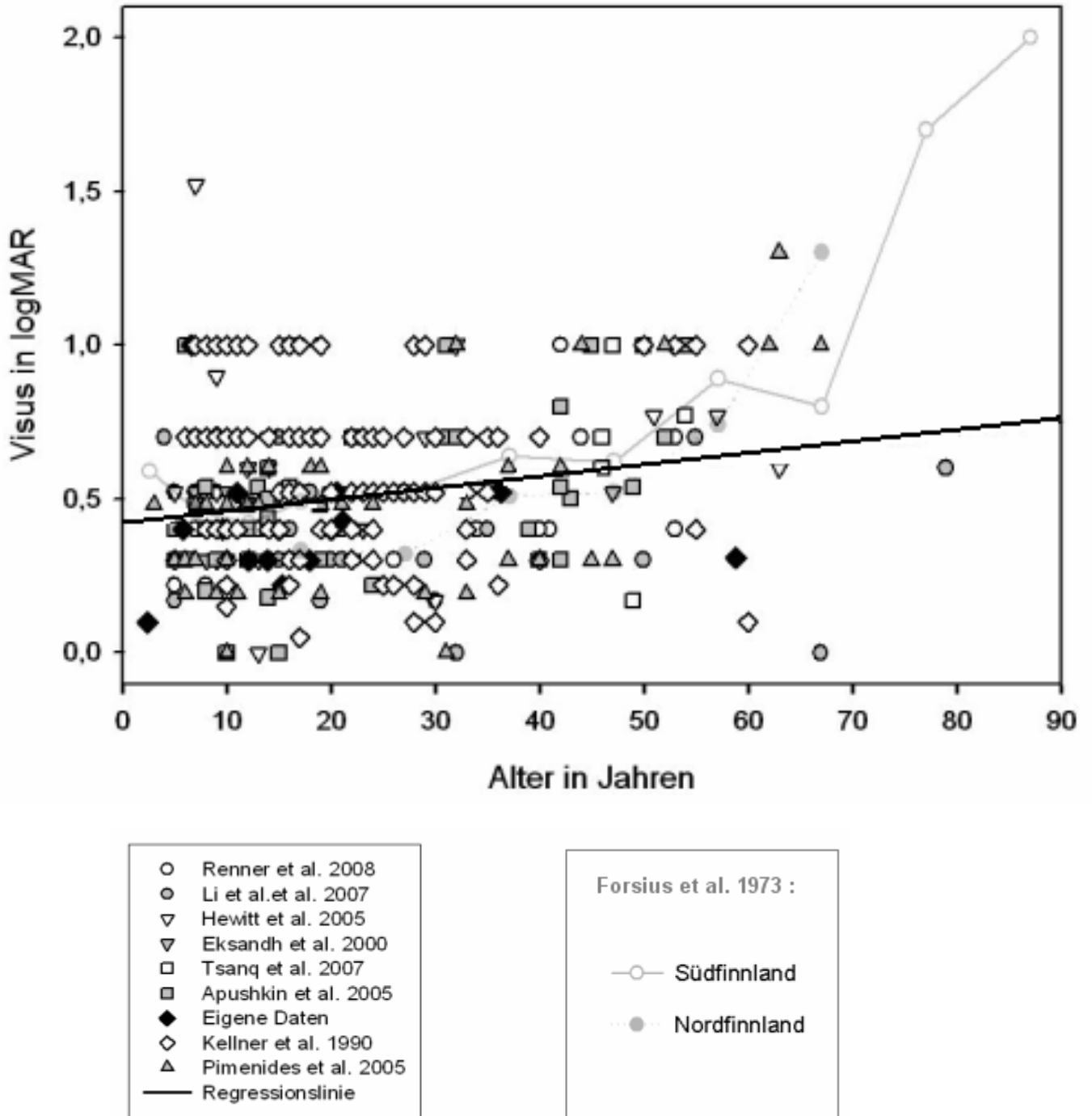


Abb. 50 Metaanalyse altersabhängiger Visusangaben (in logMAR) von Patienten mit XLRS unterschiedlicher Herkunft [78,55,37,15,99,4,46,69,19].

Abb. 50 beinhaltet eine Übersicht der einzelnen altersbezogenen Visuswerte von XLR5-Patienten aus allen im Sommer 2009 in PubMed gelisteten Veröffentlichungen.

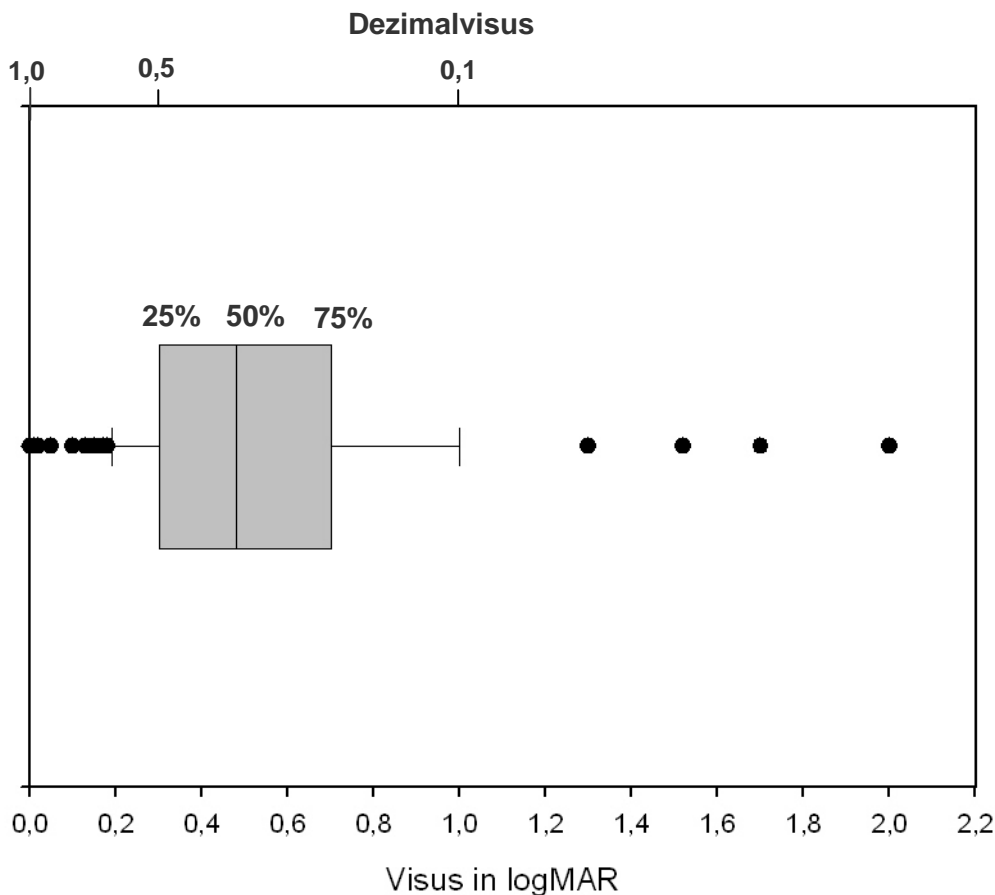


Abb. 51 Box-Plot zur quantitativen Verteilung der Visuswerte aus Abb. 50. Dargestellt sind die 50%-, 25%- und 75%-Perzentile sowie der minimale und maximale Wert.

Abb. 51 zeigt einen Box-Plot, in welchen alle Visuswerte aus Abb. 50 eingetragen wurden. Sie zeigt, dass 25% der Patienten einen Visus von wenigstens 0,5 (0,3 logMAR) erzielten, 50% von wenigstens 0,32 (0,5 logMAR) und 75% von wenigstens 0,2 (0,7 logMAR). Der Vergleich mit verschiedenen anderen Arbeitsgruppen zeigt, dass die Variabilität des Visus unabhängig von dem untersuchten Patientenkollektiv und der Mutation im *XLR5*-Gen auftritt. Auch wenn insgesamt eine Tendenz zu einer Zunahme des logMAR um 0,07 pro Dekade (entspricht einer Abnahme des Visus) besteht, so kann diese Tendenz nicht als signifikant angesehen werden.

Die derzeit ausführlichsten Angaben hierzu stammen von Forsius et al. [19], die 1973 Untersuchungen an zwei finnischen Populationen mit insgesamt 183 Patienten mit XLR5 (136 Pat. aus Nordfinland, 47 Pat. aus Südfinnland) (graue

Kurven in Abb. 50) durchführten. Nach ihren Daten verbesserte sich der Visus in der Adoleszenz, verschlechterte sich dann langsam und fiel im Alter über 60 Jahre deutlich ab.

Unklar bleibt, welche Faktoren für die große Variabilität des Visus verantwortlich waren. Schon innerhalb unserer Großfamilie (Gruppe 1) fiel eine große Varianz der Visuswerte auf, die sich nicht von der gemischten Gruppe 2 unterschied. Bisher wurden in keinem Genotyp-Phänotyp-Vergleich stärker oder schwächer wirksame Mutationen identifiziert [15,25,37,55]. Insofern ermöglicht die Kenntnis der Mutation die Diagnose, aber keine Einschätzung des Visus.

Offen bleibt die Frage, ob der schlechte Visus bereits bei Geburt vorhanden ist oder erst in den ersten Jahren eintritt. Bei normaler physiologischer Visusentwicklung sollte ein Kind bereits mit 6 Jahren einen Dezimalvisus von 1,0-1,25 (0 logMAR) erreichen [40]. Ist dies, wie bei den hier untersuchten Patienten nicht der Fall, stellt sich die Frage, ob bei den betroffenen Kindern bereits in der Netzhautentwicklung eine Störung auftritt, und die Visusminderung sekundär durch Zystenbildung entsteht oder durch andere Phänomene eingetreten war. Bei den beschriebenen 4 sehr jungen Patienten (2,4-4,6 Jahre) streute der Visus bei Erstuntersuchung unabhängig vom Alter und der Ausprägung der zystischen Veränderungen zwischen 0,1 logMAR und 1,0 logMAR.

Unklar ist, ob die Patienten, die bereits in frühester Kindheit eine Störung und damit evtl. zusätzlich eine Amblyopie haben, durch eine - im Hinblick auf die Gentherapie in Entwicklung - einen Visusanstieg erfahren würden.

Interessant ist aber, wann die entsprechenden Patienten erkannt werden. Ist der unterschiedliche Zeitpunkt der Erstvorstellung Folge der Verschlechterung oder das Produkt des unterschiedlichen Zeitpunktes der Prüfung der Funktion? Optimal wäre bei Kindern, die im Alter von 5-6 Jahren keinen normalen Visus erreichen, die bestmöglichen sinnvollen Untersuchungen durchzuführen, um die Ursache möglichst schnell zu finden. Wird eine Visusminderung in diesem Alter nicht erkannt, hat dies gravierende Auswirkungen auf die Zukunft der kleinen Patienten. Dies schließt sowohl die schulische, als auch die soziale Entwicklung mit ein. Denkbar wäre auch im Allgemeinen ein Screeningprogramm für Säuglinge, um im frühesten Kindesalter bereits Störungen, wie die Sehschärfeminderung oder die Zysten anhand einer Funduskopie bei XLR5, zu

erkennen. Länder, in denen Screeningprogramme bereits etabliert sind, untersuchen jedoch Kinder meist erst im Alter zwischen 4-6 Jahren [73]. Zu diesem Zeitpunkt ist bei den meisten Kindern mit XLRS allerdings die Visusminderung schon eingetreten.

4.2.2 Visusentwicklung in höherem Alter

In höherem Lebensalter kann es sowohl mit als auch ohne eine zuvor bestehende ophthalmologische Erkrankung zu einer altersbedingten Makuladegeneration mit konsekutivem Visusabfall kommen. In der hier gezeigten Patientengruppe hatte der mit 63½ Jahren älteste Patient einen dezimalen Visus von immerhin 0,6.

Anders verhielt sich der Visus bei den beschriebenen Patienten mit XLRS in der Studie von Forsius et al. [19]. Hier fiel dieser in höherem Alter deutlich ab. Sechs von 12 Patienten über 70 Jahre hatten einen Visus $\leq 0,05$. Allerdings kann in der Studie von Forsius et al. bei nur zwei Patienten über 80 Jahre ein Selektionseffekt nicht ausgeschlossen werden.

Leider konnte auch anhand unseres kleinen Patientenpools mit nur einem Patienten > 60 Jahre keine Aussage über die Visusentwicklung im Alter getroffen werden. Zusammenfassend ist die erreichte Sehschärfe bei XLRS auch ohne Komplikationen sehr unterschiedlich, im individuellen Leben meist recht stabil und es ist noch unsicher, ob es in höherem Alter zu einer Verschlechterung kommt. Für die Beurteilung der frühkindliche Funktion bei der Erkrankung fehlen entsprechend frühe Patientenbeobachtungen.

Da der Visus als Parameter an sich sehr empfindlich gegenüber winzigen Strukturveränderungen ist, wurde im Folgenden ein wesentlich stabileres Parameter, nämlich das ERG, verwendet.

4.3 Elektrophysiologie

4.3.1 Ganzfeld-ERG

In Abb. 52 wird ein Kernproblem der Diagnostik der XLRS dargestellt, nämlich dem nach Ansicht vieler Autoren wichtigsten klinischen Merkmal, dem „negativen ERG“. Mit dieser Definition ist ein ERG gemeint, bei dem die (skotopische) Amplitude der *b*-Welle so hochgradig reduziert ist, dass sie kleiner als die Amplitude der *a*-Welle ist, d.h. der Gipfel der *b*-Welle liegt unter der isoelektrischen Linie [79]. Aus dieser Überlegung wurde in vielen Studien ein skotopischer *b/a*-Quotient $<1,0$ als Grenzwert verwendet [50,77,78]. In der hier gezeigten Patientengruppe lag diese Situation lediglich bei 4 von 15 (27%) (teils grenzwertige Befunde) Patienten vor (Tab. 4).

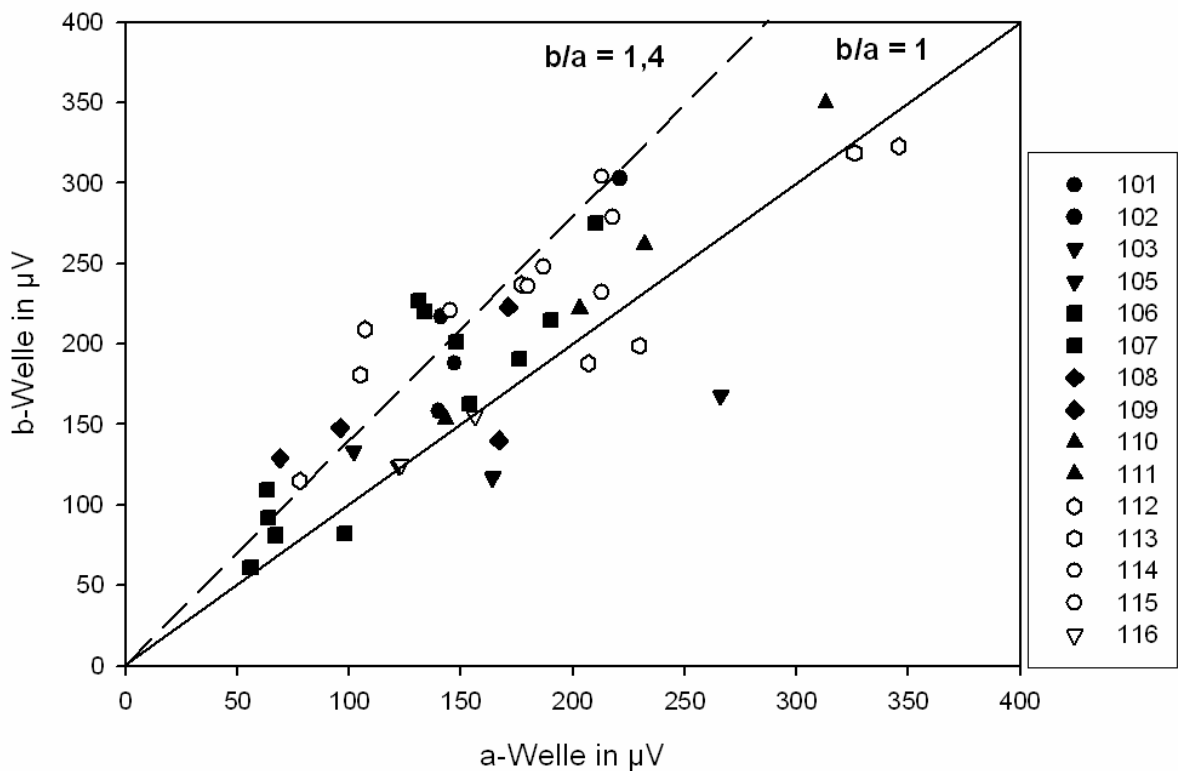


Abb. 52 Gegenüberstellung der *b*- und *a*-Wellen-Amplituden (Ableitung mit Standardblitz) des skotopischen ERGs bei den hier untersuchten Patienten mit XLRS.

Pathophysiologisch kommt es bei der XLRS vermutlich durch die zystischen Veränderungen zu Funktionsverlusten von Zellen in den inneren und äußeren Schichten der Retina [3,8,17]. Hierdurch wird die Signalweiterleitung von den Photorezeptoren auf die Bipolarzellen gestört. Nach derzeitigem Verständnis der Komponenten des ERG tragen die Photorezeptoraußensegmente wesentlich zur *a*-Welle von Stäbchenantworten bei, während die *b*-Welle vor allem aus der Depolarisation der ON-Bipolarzellen resultiert [79,80]. Unter dieser Annahme wäre also bei vorrangiger Schädigung der inneren retinalen Schichten die *b*-Welle reduziert, wobei die *a*-Welle normal wäre. Hierbei wird aber vernachlässigt, dass die *a*-Welle, und auch die im skotopischen ERG, bei der Standardblitzantwort sowohl Stäbchen- als auch Zapfensignale enthält und deshalb nicht zwischen Schäden an Zapfen oder Stäbchen differenziert werden kann. Zudem besteht die *a*-Welle nicht nur aus Antworten der Photorezeptoren, sondern diese werden spätestens zum Zeitpunkt ihres Gipfels - für photopische ERGs schon deutlich früher- durch post-rezeptorale Potentiale, u.a. von OFF-Bipolarzellen, überlagert. Tatsächlich geht also die negative Photorezeptorkomponente weiter, das Überwiegen der positive Antwort führt dann zur *b*-Welle [20].

Mit anderen Worten, würde man bei der Diagnostik der XLRS allein nach einem *b/a*-Quotienten kleiner 1 suchen, hätte dieses Suchverfahren eine Quote von falsch-Gesunden von ca. 73%. Des Weiteren sind in der Literatur auch Fälle von Patienten mit XLRS mit einer normalen *b*-Wellen-Amplitude beschrieben [16].

Bei genauem Hinsehen erweist sich das Kriterium eines „negativen ERGs“ bei der Diagnostik von jungen XLRS-Patienten als problematisch.

Die Auswertung der Amplituden und des *b/a*-Quotienten mit der Definition des negativen ERGs <1 ist zwar für den Kliniker augenfällig, aber weder pathophysiologisch begründbar, noch stabil. Das *b/a*-Verhältnis ändert sich bei verschiedenen Blitzintensitäten. Dies resultiert daraus, dass die *b*-Welle, welche durch Antworten nach erheblicher Verstärkung entsteht, schon bei deutlich niedrigeren Blitzintensitäten ansteigt, dann aber ihr Maximum findet. Die *a*-Welle hingegen steigt bei hellern Blitzen noch weiter an [20].

Bei der Definition des negativen ERGs mit einem b/a -Quotienten <1 wird aber vernachlässigt, dass Patienten mit XLRS sehr wohl neben der Bipolarzellschädigung auch Schäden an den Photorezeptoren mit resultierender reduzierter a -Welle haben können. Dies wurde von Bradshaw et al. 1999 anhand von ERG-Untersuchungen bei 19 XLRS-Patienten bestätigt [6]. Hierbei entsteht die relevante Gefahr, bei einer zusätzlich reduzierten a -Welle einen „normalen“ b/a -Quotienten zu finden und die Erkrankung nicht als XLRS zu werten. Bei Bradshaw et al. hatte nur 1/3 der Patienten die typische Konfiguration des „negativen“ ERGs.

Basierend auf diesen Überlegungen wurde in dieser Studie der normale Quotient für den b/a -Quotienten von normalverteilten Werten für die b - und a -Wellen-Amplituden ausgehend, auf den Mittelwert zuzüglich zwei Standardabweichungen der Stichprobe festgesetzt. Er lag für 19 Probanden unter ISCEV-Standardbedingungen über 1,36. Für die Altersgruppe <20 Jahren ist die Trennschärfe aufgrund der hier verwendeten geringen Zahl an Normprobanden dieses Alters begrenzt und die Möglichkeit falsch-positiver Ergebnisse (Patient fälschlich als krank gewertet) erhöht.

Bei den hier verwendeten altersgestaffelten Normwerte ließ sich – entgegen der bisherigen Vermutungen - kein relevanter Abfall sowohl der a - und b -Wellen-Amplitude sowie des b/a -Quotienten erkennen. Es ergab sich sogar eine Verbesserung mit dem Alter. Dies konnte anhand der Bildung der Mittelwerte für jede Altersklasse bestätigt werden (siehe Anhang). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die geringe Anzahl an Normprobanden mit einer großen interindividuellen Streuung der Amplituden, die sich bei einem kleinen Kollektiv umso stärker auswirkt. Allerdings konnte bei den Patienten mit XLRS ein signifikanter Abfall im Verlauf beobachtet werden. Patient 109 und 115 waren zum Zeitpunkt der ERG-Ableitung jünger als 8 Jahre und wiesen einen im Normbereich liegenden b/a -Quotienten auf. Anhand dieses Ergebnisses lässt sich jedoch vermuten, dass der Quotient im weiteren Verlauf tendenziell absinken wird.

Eine altersbezogene Änderung ist durchaus plausibel: Weleber [107] untersuchte 1981 den Einfluss des Alters auf die Entwicklung der einzelnen ERG-Komponenten. Bei 24 augengesunden Probanden (9-67 Jahre) wurden

Ganzfeld-ERGs abgeleitet. Hierbei ergab sich eine signifikante Reduktion der skotopischen und photopischen *b*-Wellen-Amplituden sowie der gemischten Antworten mit dem Alter. Da sich laut Weleber die *a*-Welle im Alter nicht verringert, ist auch der *b/a*-Quotient mit zunehmenden Alter niedriger. Diese Ergebnisse fordern eine Anpassung der 95% - sowie 99%-Konfidenzintervalle der ERG-Normwerte in Abhängigkeit vom Alter. Wird das nicht berücksichtigt, ergibt sich die Gefahr, bei der Auswertung z.B. des *b/a*-Quotienten bei Patienten höheren Alters falsch-niedrige Werte (bei fehlender Altersanpassung) zu erhalten und die Patienten falsch als krank einzustufen.

Bei der Auswertung des photopischen ERGs fiel auf, dass alle untersuchten Patienten ein pathologisches photopisches ERG zeigten. Sogar bei Patient 115, welcher ein normales skotopisches ERG aufwies, ließen sich Veränderungen bei den photopischen Amplituden (Tab. 5) nachweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Renner et al. 2008 [78], Bradshaw et al. 1999 [6] und 2004 [7] und Stanga et al. 2001 [90]. Allerdings ließ sich in der Literatur auch ein Bericht über 3 Patienten (10-21 Jahre) ohne pathologische Veränderungen des Zapfen-ERGs finden. Tanimoto et al. [93] berichteten über eine Familie mit einer Pro192Thr-Mutation im *XLRS1*-Gen, wobei alle eine normale photopische *a*-Wellen-Amplitude aufwiesen und ein Patient zusätzlich eine normale photopische *b*-Wellen-Amplitude zeigte.

Aufgrund der Seltenheit eines normalen photopischen ERGs bei XLRS ist es zusammenfassend also durchaus überlegenswert, den Verdacht auf eine XLRS zunächst mit dem wesentlich schneller und früher durchführbaren photopischen ERG zu prüfen und erst in einem zweiten Schritt ein skotopisches ERG anzustreben.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse für das ERG bei XLRS, dass die alleinige Beurteilung des *b/a*-Quotienten zur Diagnosestellung ungeeignet ist. Auch bei Befunden mit „widersprüchlichen“ ERG-Auffälligkeiten sollte die Diagnose XLRS nicht vorschnell verworfen werden.

4.3.2 Multifokales ERG

Ein großes Problem dieser Technik ist die Abhängigkeit der Ergebnisse von den gewählten Messbedingungen bzw. den nachträglich zugeführten „Glättungstools“. Da die Untersuchung sehr anfällig für Störungen jeglicher Art ist und dadurch leicht ein unbefriedigendes Signal-Rausch-Verhältnis entsteht, verwenden viele Untersucher hochfrequente Filtereinstellungen, um „schönere“ Kurven zu erreichen. Seeliger et al. [87] konnten allerdings mit Hilfe von Untersuchungen an vier Rs1h-/Y-Mäusen zeigen, dass das Heraufsetzen der unteren Grenzfrequenz auf z.B. 10 Hz die negative Form des multifokalen ERGs kaschieren kann und so die Ergebnisse verfälscht. Aufgrund dessen wird bei der Ableitung des mfERGs eine Herabsetzung des Filters auf 2 Hz gefordert. Ähnliches wird auch mit dem Hilfsmittel beobachtet, das der Auslöschung von Artefakten dient – dem Effekt kann aber durch ein längeres Zeitfenster entgegengewirkt werden.

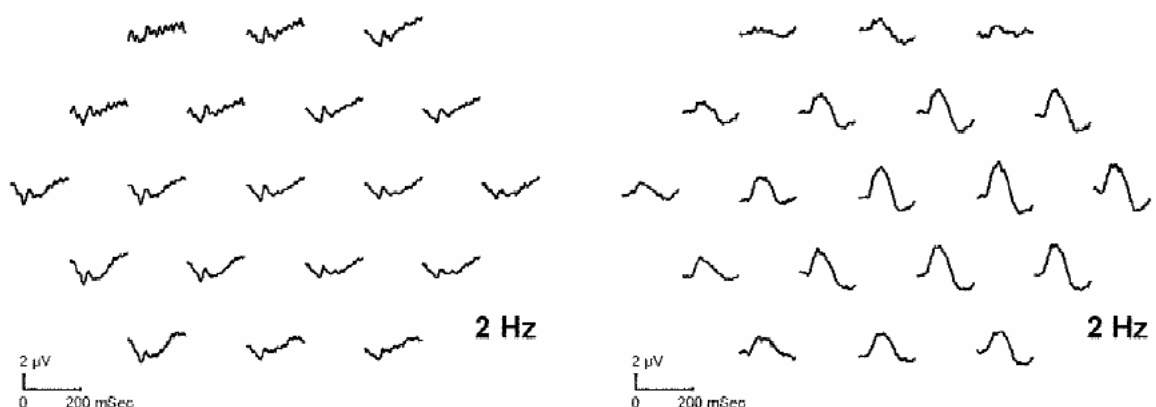


Abb. 53 Multifokales ERG einer Rs1h-/Y-Maus (links) mit negativen Wellenformen im Vergleich zu einer gesunden Maus (rechts) (aus [87]).

In unserem gezeigten Patientenkollektiv erhielten viele Patienten ein multifokales ERG, wobei ein Trend zur zentralen Amplitudenreduktion gesehen werden konnte. Da durch ein ungenügendes Signal-Rauschverhältnis als auch durch teils mangelnde Aufmerksamkeit der jungen Patienten die Qualität der Aufnahmen begrenzt war, wurde diese Untersuchung nicht weiter ausgewertet.

Piao et al. [68] führten 2003 zum ersten Mal multifokale ERGs an 7 XLRS-Patienten im Alter von 18 bis 25 Jahren durch. Alle 7 Patienten hatten funduskopisch Auffälligkeiten im Bereich der Makula, wobei 5 Patienten mikrozystische Veränderungen aufwiesen, die beiden anderen eine unspezifische Makuladegeneration. Im multifokalen ERG fiel bei allen Patienten eine zentralbetonte Reduktion der Amplituden auf. Dies spricht für eine Dysfunktion der Zapfen-vermittelten Potentiale im Bereich der Fovea - der Stelle mit den morphologisch größten Auffälligkeiten. Zusätzlich wurde außerhalb der Fovea eine große Variabilität der Amplituden bis hin zu normalen Antworten beobachtet

Zusammenfassend stellt das mfERG bei Patienten mit XLRS eine zusätzliche Möglichkeit in der Diagnostik dar und kann vor allem bei unsicherer Diagnose und Verdacht auf diese Erkrankung zusätzlich abgeleitet werden.

4.4. Auswirkungen auf das Gesichtsfeld

Die hier vorliegende Studie beschreibt erstmals systematisch Gesichtsfelduntersuchungen von Kindern mit XLRS ab 7 Jahren. Insgesamt gibt es in der Literatur wenige Angaben zu Gesichtsfeldmessungen bei sehr jungen Patienten.

In dieser Studie wurden die Gesichtsfeldflächen für die Marken I/4e und III/4e nach Goldmann quantitativ ausgewertet. Diese erschien neutraler und empfindlicher, als der bloße Vergleich der Lage der Außenmarken mit der Norm. I/4e wurde gewählt, weil sie in einem Bereich des „Gesichtsfeldberges“ liegt, in dem dieser flacher wird und sich Änderungen der Lichtempfindlichkeit schneller in einer Einschränkung zeigen. Beim Vergleich der Gesichtsfeldfläche mit Netzhautarealen ist zu bedenken, dass letztere auf Grund der Krümmung mit der Messung der Flächen des Gesichtsfeldbefundes für periphere Exzentrizitäten überschätzt werden⁵. Weleber und Tobler [108] veröffentlichten 1986 ein allgemeines Computerprogramm, das die Größe der korrespondierenden

⁵ Weil Punkte gleicher Exzentrizität von der Makula auf der Netzhaut enger zusammenliegen, als auf der Repräsentation des Gesichtsfeldes als plane Fläche dargestellt, ergibt sich für die Netzhaut eine Kugel­fläche.

Netzhautareale durch Transposition der planen Flächen in Kugeloberflächen berechnen. Die tatsächliche Fläche [108] weicht aber nur wenig von der in dieser Arbeit verwendeten Fläche ab. Sie beträgt z.B. für 20° 99%, für 30° 96%, für 50° 87%, für 70° 77% und für 80° 69%. Die Differenz wurde daher hier vernachlässigt. In der recherchierbaren Literatur fand sich keine quantitative Gesichtsfeldauswertung *bei XLRS*.

Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass alle bis auf einen Patienten eine mehr oder weniger ausgeprägte konzentrische Gesichtsfeldeinengung aufwiesen. Pathophysiologisch nicht sofort erklärlich, nahm die Gesichtsfeldfläche bis zu einem Alter bis 25 Jahren mit dem Alter tendenziell zu. Vonthein et al. [103] hingegen beschrieben bei ihren 83 untersuchten Probanden im Alter von 10 bis 80 Jahren stabile Gesichtsfeldausdehnungen bis zu einem Alter von 30 Jahren. Danach kam es zu einem stetigen Abfall der erreichten Außengrenzen, v.a. für die kleinen und dunkleren Stimuli.

Eine Erklärung für die relativ kleinen erzielten Flächen bei den untersuchten sehr jungen Patienten wäre, dass bei Prüfung von außen nach innen die Gesichtsfelder in dieser Altersgruppe wegen erhöhter Reaktionszeit durch Ermüdung, Ablenkung und teils mangelndes Verständnis unterschätzt werden. Zudem ist in diesem Alter die Fähigkeit zur Fixation (Abb. 54) eingeschränkt. Nach Schiefer [86] ist ein verwertbares Ergebnis für die zentralen Isopteren mit kinetischen Verfahren erst jenseits des vollendeten 7. Lebensjahres zu erwarten. Nach Tschopp et al. [100] können jedoch gesunde Kinder mit 7 Jahren nach einem speziellem Trainingsprogramm schon Schwellen wie Erwachsene erreichen. Kinder ohne spezielles Training erzielen ab einem Alter von 13 Jahren mit Erwachsenen vergleichbare Ergebnisse. In der Literatur werden die Gesichtsfeldeinschränkungen bei XLRS-Patienten unterschiedlich beschrieben. So berichteten Apushkin et al. [3] bei 11 ihrer Patienten (Alter der Patienten war aus den Studienangaben nicht ersichtlich) von einer oberen oder oberen-nasalen Einengung des Gesichtsfeldes – auch ohne Nachweis einer peripheren Retinoschisis. Dem gegenüber fanden Hewitt et al. [37] ein breites Spektrum von Gesichtsfeldbefunden. Von 16 untersuchten Augen (ohne spezifische Altersangabe) hatten drei eine allgemein reduzierte Lichtempfindlichkeitsschwelle, drei eine obere, zwei eine nasale Einschränkung

des Gesichtsfeldes, ein Auge wies ein ringförmiges Skotom auf. Sieben waren bezüglich des Gesichtsfeldes unauffällig.

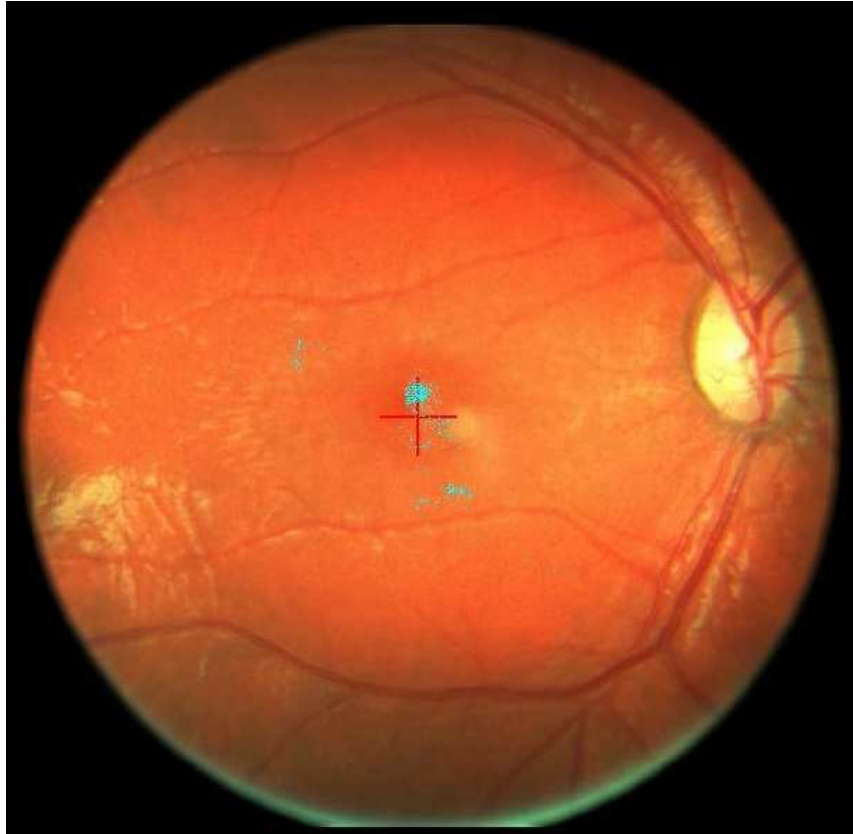


Abb. 54 Fixationsprüfung bei Patient 106. Innerhalb der geforderten 2° lagen nur 17% der aufgezeichneten Fixationspunkte.

Im Großen und Ganzen gestaltet sich die Auswertung und die Einordnung der erreichten Gesichtsfeldflächen in pathologisch oder nicht-pathologisch sehr schwierig, da es in der Literatur nur sehr wenige Normwertstudien (siehe Vonthein et al. [103]) bezüglich der Goldmann Perimetrie gibt. Die Bewertung der erreichten Gesichtsfeldflächen für das Alter unter 15 Jahren ist wegen der fehlenden soliden Normwertbasis sehr schwierig.

In den letzten Jahren gab es einen Vorstoß in der Entwicklung einer funduskontrollierten Perimetrie, welche vor allem bei Kindern mit Fixationsproblemen, gute Ergebnisse brachten. Hierbei werden die Fixationsfehler dadurch ausgeglichen, dass die jeweiligen Stimulationen nur dann erfolgen, wenn das Gerät den Fundus identifizieren kann. In einer Studie von Kuoliene et al. [53] wurden 40 Kinder im Alter zwischen 4 und 40 Jahren

anhand einer statischen funduskontrollierten Perimetrie untersucht. Hierbei wurden in 93% sehr gute Ergebnisse erzielt. Das jüngste Kind war hierbei erst 5 Jahre alt. Somit stellt die funduskontrollierte Perimetrie eine aussichtsreiche Methode zur Gesichtsfeldmessung bei Kindern dar.

4.5 Morphologische Veränderungen

Bei Patienten mit XLRS wird die OCT mittlerweile regelmäßig zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung in entsprechend zahlreichen Studien beschrieben [3,8,17,78,90].

Zum Zeitpunkt der Studie waren OCT-Geräte der 4. Generation noch nicht kommerziell eingeführt. Daher wurden alle mit der beschriebenen Technik ausgewerteten Untersuchungen mit einer OCT der 3. Generation durchgeführt, die bereits eine Unterscheidung einzelner Schichten der Retina und ihre morphologische Einordnung ermöglichte.

In dieser Arbeit wurde die Netzhaut im Hinblick auf die Form der Schisis, den quantitativen Anteil der Zystenfläche an der gescannten Retinafläche und die Veränderungen im Krankheitsverlauf analysiert.

Ein Nachteil bei der hier verwendeten Methode zur quantitativen Auswertung der Zystenfläche ist die Unsicherheit bei der Kennzeichnung der Zysten bzw. der „gesunden“ Retina. Aufgrund der Auflösung ist es nicht möglich zwischen kleinen Artefakten und sehr kleinen Zysten zu unterscheiden. Jedoch war es mit diesem Verfahren möglich den Anteil der Zystenfläche in Bezug zur unveränderten Retinafläche abzuschätzen.

Es bestätigte sich, dass Zysten sowohl in inneren wie äußeren Schichten der Netzhaut auftreten, wie erstmals von Condon et al. [9] berichtet.

Dies wirft die Frage nach dem pathophysiologischen Entstehungsmechanismus der Zysten bzw. Funktionsausfall bei Patienten mit XLRS auf. Bereits 1986 beschrieben Condon et al. [9] in histopathologischen Untersuchungen von erwachsenen Patienten mit XLRS (genauere Angaben zum Alter fehlen in der Originalarbeit) das Auftreten der Zysten in tieferen Schichten. Genau genommen

ist schon die Bezeichnung „Zyste⁶“ im Rahmen der XLRS nicht richtig. Condon et al. beobachteten, dass sich im Bereich der Schisis ein amorphes Material mit extrazellulären Filamenten nachweisen lässt. Es wird vermutet, dass diese intraretinalen Filamente aus defekten Müller-Zellen, die die gesamte Retina durchziehen, stammen und dass ihre Akkumulation zu einer Degeneration der retinalen Zellen mit konsekutiver Schisisbildung führen kann.

Im Durchschnitt wiesen unsere Patienten in 30-40% der von der OCT erfassten Retinafläche „Zysten“ auf. Hier stellt sich die Frage, ob diese Fläche allein durch Zerstörung von Zellen frei wird oder durch Volumenvergrößerung der Zwischenräume entsteht. Histologisch wiesen Weber et al. 2002 [106] in histopathologischen Untersuchungen an Rs1h-/Y-Mäusen eine Schisisbildung im Bereich der inneren und äußeren retinalen Schichten nach, zudem einen massiven Verlust von Photorezeptorkernen und –außensegmenten. Teilweise werden die zerstörten Zellen durch funktionslose Zellen ersetzt. Diese Untersuchungen weisen also auf eine Zerstörung der Zellen hin, die aus der fehlenden Zell-Zell-Interaktion, die nach Weber aus der gestörten Interaktion in der mutierten Discoidin-Domäne des Retinoschisins, resultiert. Kjellstrom et al. [48] dagegen fanden in ihren Rs1h-/Y-Mäusen eine Altersabhängigkeit der histopathologischen Veränderungen. In sehr frühen Jahren wiesen die Mäuse Schäden im Bereich der Photorezeptoren sowie in der inneren Körner- sowie äußeren plexiformen Schicht auf. Im mittleren Alter wurden vor allem Hinweise auf eine primäre Schädigung der Photorezeptoren nachgewiesen, die in späterem Alter in eine Regression der Schisisblasen übergehen. Im Gegensatz zum humanen Modell lässt sich im Mausmodell eine Progression der Erkrankung erkennen. Bislang weisen die meisten Studien mit XLRS-Patienten – inklusive der hier vorgestellten - auf eine lange Stabilität und eine große Interindividualität der Erkrankung hin.

Bezüglich der Ausprägungen der Zysten im Bereich der Fovea fanden sich bei unseren Patienten zwei unterschiedliche Phänotypen: bei 75% der Patienten bestanden in der zentralen Fovea große zystische Veränderungen bei sonst kleinen Zysten, während bei Pat. 102 durchgängig nur kleine zystischen Veränderungen vorlagen. Bei Patient 106 und 107 ließ sich eine Veränderung

⁶ Zyste = flüssigkeitsgefüllter Raum mit Wandstruktur

der Zyystenmorphologie im Verlauf beobachten. Dies lässt zwei Typen der phänotypischen Ausprägung der XLRS vermuten, die auch bereits von anderen beschrieben wurden [8,17]. In der hier vorgelegten Studie ließen sich Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Alter dahingehend erkennen, dass ein niedriges Alter häufiger mit einer großen bullösen Schisis einherging. Jedoch der Zusammenhang mit der Molekulargenetik bislang unklar.

In Zusammenhang mit den großen zentralen Veränderungen in jungem Alter fiel sowohl bei dieser Studie (Abb. 55) als auch in der Literatur (Tab. 7) ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines Strabismus und/oder Nystagmus auf.


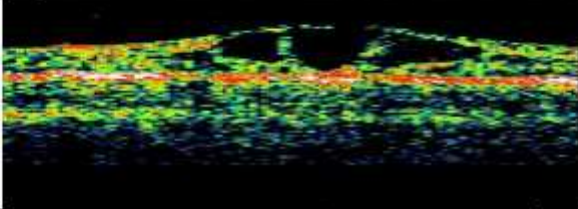
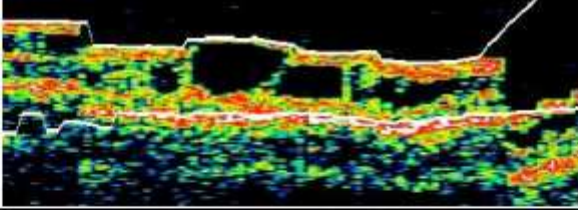
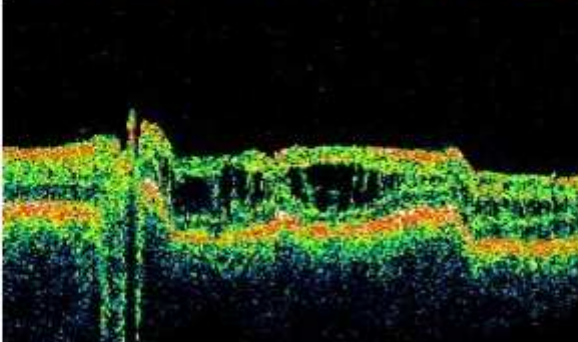
Patient	Alter	OCT-Aufnahme	Auffälligkeiten
103	18		Pendelnystagmus Strabismus divergens
106	9		Nystagmus Strabismus convergens sinister
107	9		Strabismus divergens sinister
113	8		Pendel-Ruck-Nystagmus

Abb. 55 Daten von 3 Patienten aus Gruppe 1 (103, 106, 107) und einem Patienten aus Gruppe 2 (113). Dargestellt ist die Gegenüberstellung von OCT-Veränderungen im frühen Krankheitsalter und den beobachteten klinischen Auffälligkeiten.

Veröffentlichung	Patientenanzahl	Klinische Merkmale	Alter bei Beginn
George et al. 1995 [24]	5	Nystagmus und/oder Strabismus mit ausgeprägter bullöser Schisis in der Makula	1 Monat - 15 Monate
Tanna AP et al. 1998 [95]	2	1 Patient mit Nystagmus und fovealer Schisis 1 Patient mit Strabismus und fovealer Schisis	3 und 4 Jahre
Park JHC et al. 2000 [66]	1	Strabismus und foveale Schisis und bullöse Schisis im unteren Quadranten	17 Mon.
Gopal L et al. 2001 [28]	1	Strabismus und bullöse Schisis der kompletten temporalen Retina	6 Monate
Eriksson U et al. 2004 [17]	2	2 Patienten mit Strabismus und bullöser Schisis in der Makula	5 und 16 Monate
Prasad A et al. 2006 [70]	1	Strabismus und bullöse makuläre Retinoschisis bds., Glaskörperblutungen bds. und periphere Netzhautablösung bds.	9 Monate

Tab. 7 Veröffentlichungen mit Erwähnung des gleichzeitigen Auftretens einer bullösen Retinoschisis mit Strabismus und/oder Nystagmus bei XLRSPatienten. Diese Ausprägungen wurden in frühester Kindheit beobachtet.

George et al. [24] führten 1995 eine retrospektiven Studie durch, in welcher sie die Krankheitsverläufe von 5 XLRSPatienten aufzeigten, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung jünger als 18 Monate waren. Aufgrund des Nystagmus bzw. Strabismus wurden die Kinder früher ophthalmologisch untersucht und die gleichzeitig vorhandene bullöse Schisis erkannt. Auffällig war, dass sowohl die klinischen Zeichen, als auch die großen Blasen in der Makula in späterem Alter nicht mehr beobachtet werden konnten. Statt dessen fanden sich Pigmentveränderungen, welche auf ein Zusammenfallen der zuvor bestandenen Schisisblasen hindeuteten, allgemein aber bei XLRSP von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben wurden. Der Mechanismus bzw. die genauere Ursache dieser Involution der zentralen Schisis blieb unklar. Bei den hier untersuchten Patienten konnte in den Grenzen der beschränkten Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren mit wiederholten OCT-Aufnahmen kein Zusammenfallen der Blasen beobachtet werden.

4.6 Korrelation von Morphologie, Funktion und Genotyp

XLRS ist mit einer Prävalenz bis maximal 1:5000 (siehe S. 1) die häufigste erbliche Erkrankung bei Jungen, die zu einer juvenilen Makuladegeneration führt. Die vereinfachte Hypothese „Mutation xy im RS1-Gen führt nachweislich immer zum gleichen Phänotyp!“ wurde in den letzten Jahren vermehrt in Studien im Rahmen von Geno-Phänotyp-Korrelationen untersucht. Es ist jedoch gerade nicht so, dass der Phänotyp und Verlauf der Erkrankung vorhersagbar sind, insbesondere, da die Variationsbreite bei Patienten mit verschiedenen, aber auch mit gleicher Mutation sehr groß ist. Offenbar ist unser derzeitiges Wissen über die Pathophysiologie der Erkrankung bzw. genetische Modifikatoren unvollständig und das Untersuchen ausreichend großer Patientengruppe mit vergleichbaren Mutationen schwierig.

Eksandh et al. [15] führten 2000 eine der wenigen größeren Studien mit insgesamt 30 schwedischen Patienten durch, bei denen 7 verschiedene Mutationen im XLR1-Gen nachgewiesen werden konnten. Bei den Patienten wurden u.a. Fundusaufnahmen und ERGs durchgeführt sowie der bestkorrigierte Visus bestimmt. Aufgrund der großen Variabilität der Ausprägung des Phänotyps sowohl intra- als auch interfamiliär kamen Eksandh et al. zu dem Ergebnis, dass eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit XLRS nicht möglich ist.

Wang et al. postulierten 2002, dass alle Mutationen im RS1-Gen zu einem fälschlich gefalteten Protein führen und dadurch die Sekretion von intaktem Retinoschisin vermindert wird [104]. Daraus ließe sich folgern, dass unabhängig davon, ob bei einem Patienten eine Missense-Mutation oder Deletion im RS1-Gen vorliegt, es trotzdem am Ende zum gleichen pathologischen Mechanismus kommt [15,43,104]. Welcher Faktor für die interfamiliäre Variabilität und die Schwere der Erkrankung verantwortlich ist, ist noch nicht bekannt.

Die Motivation für diese Studie war in gewissem Sinn der umgekehrte Zugang: Die genaue Darstellung der Befunde von 11 Patienten mit identischer Mutation im RS1-Gen (P193L), von denen 9 Patienten nachweislich aus der gleichen Familie stammten und somit einen genetisch ähnlicheren Hintergrund hatten als gänzlich unverwandte Patienten. Schon innerhalb dieser Gruppe fand sich eine große Streuung der Parameter, auch bei Berücksichtigung des Alters. Die

Streuung der Befunde ist offenbar nicht gänzlich zufällig wie anhand der Trends zwischen morphologischen Veränderungen und der Funktion demonstriert d.h. es kommt tatsächlich zu einer unterschiedlich starken Pathologie. Aufgrund der Streuung lassen sich aus dem Genotyp keine nutzbaren Vorhersagen der Ausprägung des Phänotyps ableiten.

In der Literatur zur XLR5 finden sich mehrere Versuche, die Schädigung der Netzhaut auf bestimmte Subsysteme einzugrenzen. Aufgrund histopathologischer Untersuchungen wurde in den 90er Jahren bekannt, dass das *XLR5*-Protein vor allem in den Stäbchen und Zapfen exprimiert wird. Dies warf die Frage auf, ob die Photorezeptoren dadurch selbst in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Khan et al. [47] untersuchten mit Hilfe sehr heller Stimuli anhand eines „long-flash-ERGs“ die *a*-Welle und versuchten, zusätzlich eine mögliche Differenzierung der Schädigung im Bereich des ON- oder OFF - Pfades zu erreichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Expression des Proteins keinen Einfluss auf die Funktion der Photorezeptoren hat. Des Weiteren war sowohl der ON - als auch der OFF – Pfad von der Schädigung betroffen. Zusammenfassend konnte in dieser Studie eine primäre Störung im Bereich der Photorezeptoren ausgeschlossen werden, der genaue Ursprung der Schädigung aber nicht lokalisiert werden.

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass die Existenz der „Zysten“ unmittelbar die Funktion benachbarten Zellen stört, im einfachsten Fall „mechanisch“: Je ausgeprägter die Raumforderung, desto schlechter funktioniert die Netzhaut sowohl in elektrophysiologischen wie auch psychophysischen Untersuchungen.

Da eine weit periphere morphologische Analyse der Netzhaut sich als sehr schwierig erwies, wurde als Schätzer eine Analyse der parazentralen Netzhaut mit Aussparung der Makula gewählt. Die Korrelation der OCT mit dem ERG wurde durch dessen Streuung der Amplitudengröße erschwert. Bei der Berücksichtigung der spezifischen Veränderung des *b/a*-Quotienten zeigte sich keine Abhängigkeit. Trotz der signifikanten Abnahme des *b/a*-Quotienten mit dem Alter konnte kein sicherer Trend für die Entwicklung der Zystenfläche ermittelt werden, vermutlich, weil zu wenig OCT-Ergebnisse von sehr jungen Patienten vorlagen.

Die Interpretation der Ergebnisse des Ganzfeld-ERGs wird dadurch begrenzt, dass bis heute noch nicht geklärt ist, welche Zellen genau zu den Veränderungen im Ganzfeld-ERG beitragen. Mehrere Studien belegen, dass das defekte Protein Retinoschisin hauptsächlich in den Photorezeptoren und den Bipolarzellen exprimiert, von dort rasch von den Müller-Zellen aufgenommen und in die inneren Schichten der Netzhaut transportiert wird. Dies erklärt auch die Zystenbildung in diesen Schichten [21,63,75,76]. Es wird vermutet, dass das defekte Retinoschisin zu einer Adhäsionsstörung der retinalen Zellen führt und es so zu einem Auseinandergleiten der einzelnen Schichten kommt. Zudem ist bekannt, dass die Müller Zellen, welche an der Entwicklung der Netzhaut beteiligt sind, sekundär durch das defekte Protein geschädigt werden [10,74]. Das Mitwirken dieser Zellen bei der retinalen Entwicklung würde auch die Tatsache erklären, dass bereits bei sehr jungen Kindern starke Veränderungen an der Netzhaut nachgewiesen werden können. Lange Zeit wurden die Müller-Zellen als die Zellen angesehen, welche den größten Teil an der Pathologie der XLRS beitrugen. Alexander et al. [1] hingegen stellten 2001 eine Beteiligung der Müller-Zellen an der Bildung der *b*-Welle in Frage. Dies begründeten sie zum einen mit der Tatsache, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das *XLRS1*-Gen sowohl in den Photorezeptoren, als auch in den Bipolarzellen exprimiert wird, jedoch nicht in den Müller Zellen [32,62]. Zweitens wurde gezeigt, dass diese Zellen wenig direkten Einfluss auf die Bildung der *b*-Welle im Ganzfeld-ERG haben [79]. Letztendlich ist ihr Beitrag zur Pathophysiologie bei XLRS bis heute noch nicht abschließend geklärt.

Somit kann die These der Korrelation von morphologischen Veränderungen mit den funktionellen Schäden, in Form des Ganzfeld-ERGS, nicht gänzlich verworfen werden. Jedoch bleibt die Unklarheit über die Entwicklung der „Zysten“ und in Folge die zu beobachtenden funktionellen Pathologien.

Unklar ist bis heute, wie weit sich die zystischen Veränderungen im Einzelnen in die Peripherie ausdehnen und wie sie sich verteilen. Auch Gerth et al. [26], untersuchten 2008 mit Hilfe der FD-OCT die zentralen morphologischen Veränderungen bei Patienten mit XLRS. Jedoch konnte auch mit diesen höher aufgelösten OCTs keine Aussage über die Veränderungen in der peripheren Retina getroffen werden. Daten über die Zystenausdehnung in der Peripherie fehlen bis heute.

Eine mögliche Fehlerquelle für die in den Abb. 35 und Abb. 36 zusammengestellten Daten und den fehlenden Zusammenhang zwischen Zystenfläche und Ganzfeld-ERG wäre, dass die Zystenfläche im Zentrum lediglich einen Schätzer für die Gesamtzystenfläche darstellten. Dieser Schätzer kann aber durch die unterschiedliche Ausprägung der Zysten in der Peripherie, z.B. durch die unterschiedliche Dichte der Zysten, verzerrt werden und so die wahren Ergebnisse verfälschen.

Wie in dieser Studie gezeigt, kann die Gesichtsfeldfläche bei Patienten mit XLRS stark verändert sein. Dies äußert sich vor allem in einer konzentrischen Einengung des Gesichtsfeldes. Diese Veränderungen sind von der Empfindlichkeit der Netzhaut gegenüber einem dargereichtem Stimulus abhängig. Ist die gesamte Netzhaut zu unempfindlich, so lässt sich dies in einem stark beeinträchtigtem Gesichtsfeld erkennen. Bei sehr kleinem Muster könnten allerdings intakte Säulen noch ausreichen, um die unempfindlichen Bereiche zu überbrücken. Dies könnte anhand des Trends zu einer größeren erhaltenen Gesichtsfeldfläche bei kleiner (peripheren) Zystenfläche erklärt werden.

4.7 Aussichten für die Zukunft

Aus den hier beschriebenen Beobachtungen lässt sich folgern, dass Jungen, welche in frühem Alter mit einem reduzierten Sehvermögen auffallen, mit Hilfe des ERGs, der Fluoreszenzangiografie und der OCT intensiv untersucht werden sollen, um bereits in diesem Alter die Chance auf eine richtige Diagnose zu erhalten. So könnten Begleitprobleme wie ein schlechter Schulstart oder eine schlechte Entwicklung des Kindes vermieden werden. Das Hauptproblem hierbei ist jedoch, dass die Erkrankung im Vergleich zu Anderen, viel seltener ist. Teilweise wird eine Veränderung des Visus oder z.B. der Nystagmus in jungem Alter über lange Zeit mit anderen Faktoren in Verbindung gebracht, bis die richtige Diagnose gestellt wird.

Für die Zukunft ist bei nachgewiesener Mutation mit der Option einer Gentherapie zu rechnen. Solche werden zunächst in erster Linie für die Erkrankungen interessant werden, die häufig sind, zum Behandlungszeitpunkt wenig Degeneration aufweist und bei der mit der Therapie die realistische

Aussicht auf Erhalt oder Verbesserung des Sehens besteht. Bisher gibt es lediglich tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen eine erfolgreiche Gentherapie durchgeführt werden konnte [55]. Vor der Anwendung beim Menschen ist jedoch wichtig, dass bei meist nur mäßig eingeschränktem Sehvermögen die Sicherheit der Therapie sowohl hinsichtlich der okulären Situation als auch möglicher Allgemeinformen bei anderen Erkrankungen mit wesentlich schwerwiegenderer Morbidität geklärt sein muss.

Die Sicherheit einer Gentherapie bei retinalen Erkrankungen wird derzeit für Mutationen im RPE65 untersucht [49]. Die Einschleusung der normalen Gensequenz mittels eines viralen Vektor hat im Tiermodell zu einer erheblichen Verbesserung der Orientierungsfähigkeit und Lichtempfindlichkeit von Briardhunden geführt [64,81]. Für die XLRS wurde in einem Mausmodell eine erheblichen Verbesserung des ERGs erreicht [55].

4.8 Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden im Vergleich mit den bisherigen Erkenntnissen über die XLRS die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen (Visus, ERG, OCT, Goldmann-Gesichtsfeld) ausgewertet und versucht, diese miteinander zu korrelieren. Hierbei wurden sowohl bei der OCT als auch bei der Gesichtsfeldmessung Verfahren entwickelt, um die Zystenfläche bzw. die Gesichtsfeldfläche quantitativ abzuschätzen. Ein großer Vorteil dieser Studie lag in der relativ großen Patientengruppe mit identischer Mutation im *XLRS1*-Gen. Wir konnten bestätigen, dass die XLRS im Großen und Ganzen eine stabile Erkrankung ist. Bei starker Streuung der einzelnen Untersuchungsergebnisse ließen sich allenfalls Trends zur Verschlechterung im Alter, insbesondere im Ganzfeld-ERG (b/a-Quotient) feststellen. Jedoch ließ sich nicht eruieren, ob diese Trends aus den Veränderungen, welche durch die Erkrankung hervorgerufen werden, resultieren, oder ob diese aus den üblichen Veränderungen mit dem Alter resultieren. Leider konnte auch in dieser Studie kein Hinweis für eine Genotyp-Phenotyp-Korrelation gefunden werden.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass altbewährte Diagnosekriterien, wie z.B. ein b/a-Quotient <1 in Frage gestellt werden müssen und bei der Untersuchungsauswertung und Diagnosefindung eine Kombination aus

unterschiedlichen Parametern nötig ist. Bei Kindern, welche in früher Kindheit mit einer Visusminderung oder einem Nystagmus und/oder Strabismus auffallen, sollte differentialdiagnostisch an die XLRS gedacht werden und eine Abklärung zunächst mittels OCT erfolgen. Bei pathologischen Ergebnissen sollte umgehend ein Ganzfeld-ERG (insbesondere nach den hier beschriebenen Ergebnissen ein photopisches ERG) sowie ein mfERG angeschlossen werden. Diese bestätigen in den allermeisten Fällen die Diagnose. Bei weiteren Unklarheiten und bei klarer Diagnose sollte nicht gezögert werden, ein Mutationsscreening des RS1-Gens durchzuführen.

Insgesamt ist die genaue Pathophysiologie und die Ursachen der interindividuellen Streuung der Krankheitsausprägung bei XLRS-Patienten bis heute noch nicht geklärt. Aufgrund dessen sind weitere sowohl klinische als auch molekulargenetische Studien erforderlich, um ein besseres Verständnis über die Erkrankung zu erlangen und um den Patienten in näherer Zukunft eine adäquate Therapie anbieten zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. Alexander KR, Barnes CS, Fishman GA. High-frequency attenuation of the cone ERG and ON-response deficits in X-linked retinoschisis. *IOVS* 2001; 42:2094-2101
2. Ali A, Feroze AH, Rizvi ZH. Consanguineous marriage resulting in homozygous occurrence of X-linked retinoschisis in girls. *Am J Ophthalmol* 2003;136:767-769
3. Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ. Correlation of optical coherence tomography findings with visual acuity and macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Ophthalmology* 2005;112:495–501
4. Apushkin MA, Fishmann GA. Fundus findings and longitudinal study of visual acuity loss in patients with x-linked retinoschisis. *Retina* 2005;25:612–618
5. Bach M, Kellner U. Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologe* 2000;97:898-920
6. Bradshaw K, George N, Moore A, Trump D. Mutations of the XLR51 gene cause abnormalities of photoreceptor as well as inner retinal responses of the ERG. *Doc Ophthalmol* 1999;98:153–173
7. Bradshaw K, Allen L, Trump D, Hardcastle A, George N, Moore A. A comparison of ERG abnormalities in XLR5 and XLCSNB. *Doc Ophthalmol* 2004;108:135–145
8. Chan WM, Choy KW, Wang J, Lam DS, Yip WW, Fu W, Pang CP. Two cases of X-linked juvenile retinoschisis with different optical coherence tomography findings and RS1 gene mutations. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:429-432
9. Condon GP, Brownstein S, Wang NS, Kearns JA, Ewing CC. Congenital hereditary (juvenile X-linked) retinoschisis. Histopathologic and ultrastructural findings in three eyes. *Arch Ophthalmol* 1986;104(4):576-83
10. Curat CA, Eck M, Dervillez X, Vogel WF. Mapping of epitopes in discoidin domain receptor 1 critical for collagen binding. *J Biol Chem* 2001;276:45952-8

11. De La Chapelle A, Alitalo T, Forsius H. x-linked juvenile retinoschisis. In Wright A, Jay B et al. : Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders. Chur: Harwood Academic Publ. 1994
12. Deutmann AF. The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Assen: Van Gorcum, 1971
13. Drexler W, Morgner U, Kärtner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD, Ippen EP, Fujimoto JG. In vivo ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Opt Lett.* 1999;24:1221-1223
14. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Ret Eye Res* 2008;27(1):45-88
15. Eksandh LC, Ponjavic V, Ayyagari R, Bingham EL, Hirianna KT, Andréasson S, Ehinger B, Sieving PA. Phenotypic expression of juvenile X-linked retinoschisis in Swedish families with different mutations in the XLR51 gene. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1098-1104
16. Eksandh LC, Andréasson S, Abrahamson M. Juvenile X-linked retinoschisis with normal scotopic b-wave in the electroretinogram at an early stage of the disease. *Ophthalmic Genet* 2005;26:111–117
17. Eriksson U, Larsson E, Holmström G. Optical coherence tomography in the diagnosis of juvenile X-linked retinoschisis. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2004;82(2):218-223
18. Fercher AF, Mengedocht K, Werner W. Eye length measurement by interferometry with partially coherent light. *Optics letters* 1988;13(3):186-188
19. Forsius H, Krause U, Helve J, Vuopala V, Mustonen E, Vainio-Mattila B, Fellman J, Eriksson AW. Visual acuity in 183 cases of X-chromosomal retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1973;8:385-393
20. Friedburg C, Thomas MM, Lamb TD. Time course of the flash response of dark- and light-adapted human rod photoreceptors derived from the electroretinogram. *J Physiol* 2001 Jul 1;534(Pt 1):217-42
21. Gass JD. Muller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypothesis concerning its role in the pathogenesis of the macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1999;117:821-823

22. Gehrig A, Weber B, Lorenz B, Andrassi M. First molecular evidence of a de novo mutation in RS1 (XLR51) associated with X-linked juvenile Retinoschisis. *J Med Genet* 1999;36(12):932-934
23. George ND, Yates JRW, Moore AT. X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:679-702
24. George ND, Yates JR, Bradshaw K, Moore AT. Infantile presentation of x-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1995;79(7):653-7
25. George ND, Yates JR, Moore AT. Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1996;114(3):274-80
26. Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS, Héon E. Retinal morphological changes of patients with x-linked retinoschisis evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2008;126(6):807-811
27. Goldmann H. Ein selbstregistrierendes Projektionskugelperimeter. *Ophthalmologica* 1945;109:71-79
28. Gopal L, Shanmugam MP, Battu RR, Shetty NS. Congenital retinoschisis : successful collapse with photocoagulation. *Indian J Ophthalmol* 2001;49:265
29. Gramberg-Danielsen B, Hartmann E, Giehring H. Der Dunkelheitsunfall. Enke Verlag, Stuttgart 1984
30. Granit R. The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol* 1933;77(3):207-239
31. Granit R, Riddell LA. The electrical responses of light- and dark-adapted frogs' eyes to rhythmic and continuous stimuli. *J Physiol* 1934;81(1):1-28
32. Grayson C, Reid SN, Ellis JA, Rutherford A, Sowden JC, Yates JR, Farber DB, Trump D. Retinoschisin, the x-linked retinoschisis protein, is a secreted photoreceptor protein, and is expressed and released by Weri-Rb1cells. *Hum Mol Gen* 2000;9:1873-1879
33. Haas J. Über das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Choroidea. *Arch Augenheilkd* 1898;37:343-348
34. Harris GS, Yeung JWS. Maculopathy of sex-linked juvenile retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 1976;11:1-10
35. aus: Hecht E, *Optik*. Oldenbourg Wissenschaftsverlag 4. Auflage 2005; S. 331

36. Heckenlively JR, Arden GB. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. Mosby, St. Louis 2006.
37. Hewitt AW, FitzGerald LM, Scotter LW, Mulhall LE, McKay JD, Mackey DA. Genotypic and phenotypic spectrum of x-linked retinoschisis in Australia. Clin Exp ophthalmol 2005;33:233-239
38. Hick C, Hick A. Intensivkurs Physiologie. Urban & Fischer Verlag 5. Auflage 2006
39. Hochstein GD, Molnar FE, Marmor MF. Intrasession variability of the full-field ERG. Doc Ophthalmol 2007; Sep;115(2):77-83
40. Hohmann A, Haase W, Steinhorst U. Die Validierung eines neuen Sehschärfetests (H-Test) für Vorschulkinder. Spektr. Augenheilk. 1990; 4:240-244
41. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schumann JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-1181
42. Huang S, Wu D, Jiang F, Luo G, Liang J, wer F, Ju M, Long S, Wu L. The multifocal electroretinogram in X-linked juvenile retinoschisis. Doc Ophthalmol 2003; 106:251-255
43. Inoue Y, Yamamoto S et al. X-linked retinoschisis with point mutations in the XLR51 gene. Arch Ophthalmol 2000; 118:93-96
44. Jay B. X-linked retinal disorders and the Lyon hypothesis. Trans Ophthalmol Soc UK 1985;104:836–844
45. Karpe G. The basis of clinical electroretinography. Acta Ophthalmol Suppl 24:1-118
46. Kellner U, Brümmer S, Förster MH, Wessing A. X-linked congenital retinoschisis. Graefe´s Archive Ophthalmology 1990;228:432-437
47. Khan NW, Jamison JA, Kemp JA, Sieving PA. Analysis of photoreceptor function and inner retinal activity in X-linked retinoschisis. Vision Res 2001;41(28):3931-3942
48. Kjellstrom S, Bush RA, Zeng Y, Takada Y, Sieving PA. Retinoschisin Gene Therapy and Natural History in the *Rs1h*-KO Mouse: Long-term Rescue from Retinal Degeneration. IOVS 2007; 48:3837-3845
49. Koenekoop RK. Successful RPE65 gene replacement and improved visual function in humans. Ophthalmic Genet 2008;29(3):89-91

50. Koh AH, Hogg CR, Holder GE. The incidence of negative ERG in clinical practice. *Doc Ophthalmol* 2001;102:19-30
51. Kraushar MF, Schepens CL, Kaplan JA, Freeman HM. Congenital retinoschisis. In: Bellows JG, ed. *Contemporary ophthalmology honoring Sir Stewart Duke-Elder*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1972:265-90
52. Krill AE. X-chromosomal-linked diseases affecting the eye: status of the heterozygote female. *Trans Am Ophth Soc* 1969;67:535–608
53. Kuoliene K, Friedburg C, Jäger M, Lorenz B. Optimierte Gesichtsfelddiagnostik bei Kindern mittels funduskontrollierter Perimetrie. *DOG-Abstrakt* 2009
54. Lachenmayr B, Friedburg D, Hartmann E, Buser A. *Auge-Brille-Refraktion. Schober-Kurs: verstehen-lernen-anwenden*. Thieme Verlag 4. Auflage 2004
55. Li X, Ma X, Tao Y. Clinical features of X linked juvenile retinoschisis in Chinese families associated with novel mutations in the RS1 gene. *Mol Vi* 2007;13:804-812
56. Lorenz B, Preising M, Kretschmann U. Molekulare und klinische Ophthalmogenetik. *DtÄrztebl* 2001;98:A3445-3451
57. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;14:135–148
58. Mann I, MacRae A. Congenital vascular veils in the vitreous. *Br J Ophthalmol* 1938;22:1-10
59. Marmor, M. F., Fulton, A., Holder, G. E., Miyake, Y., Brigell, M., Bach, M. & (for the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) (2008). *ISCEV Standard for clinical electroretinography (2008 update)*. *Doc Ophthalmol* 2009;118:69-77
60. Min SH, Molday LL, Seeliger MW, Dinculescu A, Timmers AM, Janssen A, Tonagel F, Tanimoto N, Weber BH, Molday RS, Hauswirth WW. Prolonged recovery of retinal structure/function after gene therapy in an Rs1h-deficient mouse model of x-linked juvenile retinoschisis. *Mol Ther* 2005;12:644-651
61. Miyake Y, Miyake S, Yanagida K. X-chromosomal congenital retinoschisis. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1981;83:97-112

62. Molday LL, Wu WW, Molday RS. Retinoschisin (RS1), the protein encoded by the X-linked retinoschisis gene, is anchored to the surface of retinal photoreceptor and bipolar cells through its interactions with a Na/K ATPase-SARM1 complex. *J Biol Chem* 2007;282(45):32792-801
63. Mooy CM, Van Den Born LI, Baarsma S, Paridaens DA, Kraaijenbrink T, Bergen A, Weber BH. Hereditary X-linked juvenile retinoschisis: a review of the role of Muller cells. *Arch Ophthalmol* 2002;120:979-984
64. Narfström N, Seeliger M, Lai CM, Vaegan, Katz M, Rakoczy EP, Remé C. Morphological aspects related to long-term functional improvement of the retina in the 4 years following rAAV-mediated gene transfer in the RPE65 null mutation dog. *Adv Exp Med Biol* 2008;613:139-146
65. Niederhauser S, Mojon DS. Normal isopter position in the peripheral visual field in Goldmann kinetic perimetry. *Ophthalmologica* 2002;216:406-408
66. Park JHC, Ott SH, Wang X, Appukuttan B, Patel RJ, Van Boemel GB, Stout JT. Clinical phenotype associated with the Arg141His mutation in the X-linked Retinoschisis gene. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(1):127-9
67. Pföhler C, Haus A, Palmowski A. Melanoma-associated retinopathy: High frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2003;149(1):74-78
68. Piao C-H, Kondo M, Nakamura M, Terasaki H, Miyake Y. Multifocal Electroretinograms in X-Linked Retinoschisis. *IOVS* 2003; 44:4920-493
69. Pimenides D, George ND, Yates JR, Bradshaw K, Roberts SA, Moore AT, Trump D. X-linked retinoschisis: clinical phenotype and RS1 genotype in 86 UK patients. *J Med Genet* 2005;42:e35
70. Prasad A, Wagner R, Bhagat N. Vitreous hemorrhage as the initial manifestation of X-linked retinoschisis in a 9-month-old infant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006 Jan-Feb;43(1):56-8
71. Psichias A, Bartz-Schmidt KU, Thumann G, Kriegelstein GK, Heimann K. Vitreoretinal surgery in the treatment of neovascular glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999;214:61-70
72. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, François P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in Northern France. *J Fr Ophtalmol* 1991;14:153-164

73. Rahi JS, Williams C, Bedford H, Elliman D. Screening and surveillance for ophthalmic disorders and visual deficits in children in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol*. 2001;85: 257-9.
74. A Reichenbach, JU Stolzenburg, W Eberhardt, TI Chao, D Dettmer, L Hertz. What do retinal muller (glial) cells do for their neuronal 'small siblings'? *J Chem Neuroanat* 1993;6:201-213
75. Reid SN, Farber DB. Transport of a photoreceptor-secreted protein, retinoschisin, by Muller cells. *IOVS* 2001;647 [ARVO abstract]
76. Reid SN, Farber DB. Secretion and transport of retinoschisin, the protein product of the X-linked juvenile retinoschisis gene. *IOVS* 2003;44:1535 [ARVO abstract]
77. Renner A, Kellner U, Cropp E, Förster MH. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and clinical causes of negative electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1467-1473
78. Renner A, Kellner U, Fiebig B, Cropp E, Förster M, Weber BH. ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2):97-109
79. Robson JG, Frishman LJ. Dissecting the dark-adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1998-99;95(3-4):187-215
80. Robson JG, Saszik SM, Ahmed J, Frishman L. Rod and cone contributions to the a-wave of the electroretinogram of the macaque. *J Physiol* 2003;547:509-30
81. Rolling F, Foidart JM, Boniver J, Lamy M, Minne M, Hue L, Burny A. Gene therapeutic prospects in early onset of severe retinal dystrophy: restoration of vision in RPE65 Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2006;161(10-12):497-508; discussion 508-9
82. Saleheen D, Ali A, Khanum S, Ozair MZ, Zaidi M, Sethi MJ, Khan N, Frossard P. Molecular analysis of the XLR51 gene in 4 females affected with x-linked juvenile retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 2008;43:596-599
83. Sandberg MA, Ariel M. A hand-held two channel simulator ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1881-1882

84. Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A, Lorenz B, Jurklies B, Weber BH. Positional cloning of the gene associated with x-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 1997;17:164-170
85. Schepens CL. Congenital retinoschisis. *Klin Oczna* 1988;90:127-32
86. Schiefer U, Pätzold J, Dannheim F. Konventionelle Perimetrie. *Ophthalmologe* 2005;102:627-646
87. Seeliger MW, Weber BH, Besch D, Zrenner E, Schrewe H, Mayser H. MfERG waveform characteristics in the RS1h mouse model featuring a 'negative' ERG. *Doc Ophthalmol*. 2003; 107(1):37-44.
88. Shinoda K, Mashima Y, Ishida S, Oguchi Y. Severe juvenile retinoschisis associated with a 33-bps deletion in XLR51 gene. *Ophthalmic Genet*. 1999;20:57-61
89. Sieving PA, Bingham EL, Kemp J, Richards J, Hiriyanna K. Juvenile X-linked Retinoschisis from XLR51 Arg213Trp mutation with preservation of the electroretinogram scotopic b-wave. *Am J Ophthalmol* 1999; 102(2):179-184
90. Stanga PE, Chong NH, Reck AC, Hardcastle AJ, Holder GE. Optical coherence tomography and electrophysiology in X-linked juvenile retinoschisis associated with a novel mutation in the XLR51 gene. *Retina* 2001;21:78-80
91. Stryer L. Visual excitation and recovery. *J Biol Chem* 1991;266:10711-10714
92. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32:433-46
93. Tanimoto N, Usui T, Takagi M, Hasegawa S, Abe H, Sekiya K, Miyagawa Y, Nakazawa M. Electroretinographic findings in three family members with X-linked juvenile retinoschisis associated with a novel Pro192Thr mutation of the XLR51 gene. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:568-576
94. Tanino T, Katsumi O, Hirose T. Elektrophysiological similarities between two eyes with X-linked recessive retinoschisis. *Doc Ophthalmol* 1985; 60(2):149-61
95. Tanna AP, Asrani S, Zeimer R, Shazhou Z, Goldberg MF. Optical Cross-sectional imaging of the macula with the Retinal Thickness Analyzer in X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1036-1041

96. Tantri A, Vrabec TR, Cu-Unjieng A, Frost A, Annesley WH Jr, Donoso LA. X-linked retinoschisis: a clinical and molecular genetic review. *Surv Ophthalmol* 2004;49:214-230
97. The Retinoschisis Consortium. Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with X-linked juvenile retinoschisis (XLRS). *Hum Mol Gen* 1998;7:1185-1192
98. Traquair HM. Clinical detection of early changes in the visual field. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1939;37:158-179
99. Tsang SH, Vaclavik V, Bird AC, Robson AG, Holder GE. Novel phenotypic and genotypic findings in X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:259-267
100. Tschopp C, Safran AB, Viviani P, Bullinger A, Reicherts M, Mermoud C. Automated visual field examination in children aged 5-8 years. Part I: Experimental validation of a testing procedure. *Vision Res* 1998 ;38(14):2203-10
101. van Schooneveld MJ, Miyake Y. Fundus albipunctatus-like lesions in juvenile retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1994;78(8):659-61
102. Verschiedene Autoren. Roche Lexikon Medizin. Urban & Schwarzenberg Verlag für Medizin GmbH, München 1999
103. Vonthein R, Rauscher S, Paetzold J, Nowomiejska K, Krapp E, Hermann A, Sadowski B, Chaumette C, Wild JM, Schiefer U. The normal age-corrected and reaction time-corrected isopter derived by semiautomated kinetic perimetry. *Ophthalmology* 2007; 114:1065-1072
104. Wang C, Waters CT, Rothman A, Jakins TJ, Römisch K, Trump D. Intracellular retention of mutant retinoschisin is the pathological mechanism underlying X-linked retinoschisis. *Hum Mol Genet* 2002;11(24):3097-105
105. Wabbels, B., Demmler, A., Paunescu, K., Wegscheider, E., Preising, M.N., Lorenz, B. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(1):36-45
106. Weber BH, Schrewe H, Molday LL, Gehrig A, White KL, Seeliger MW, Jaissle GB, Friedburg C, Tamm E, Molday RS. Inactivation of the murine X-linked juvenile retinoschisis gene, Rs1h, suggests a role of retinoschisin

- in retinal cell layers organization and synaptic structure. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:6222-6227
107. Weleber RG. The effect of age on human cone and rod ganzfeld electroretinograms. IOVS 1981;20(3):392-9.
108. Weleber RG, Tobler WR. Computerized quantitative analysis of kinetic visual field. Am J Ophthalmol. 1986;101(4):461-8
109. Zeng Y, Takada Y, Kjellstrom S, Hiriyantha K, Tanikawa A, Wawrousek E, Smaoui N, Caruso R, Bush RA, Sieving PA. RS1-gene delivery to an adult Rs1h knockout mouse model restores ERG b-wave with reversal of the electronegative waveform of X-linked retinoschisis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004 ;45 :3279-32

6 Anhang

Anhang 1: Ergebnisse der Visusprüfung, des skotopischen Ganzfeld-ERGs und des Goldmann-Gesichtsfeldes beider Gruppen.

		Sehschärfe		ERG						GF			
Patient	Alter	VA RA	VA LA	a-Welle RA	b-Welle RA	b/a RA	a-Welle LA	b-Welle LA	b/a LA	rGF RA I/4	rGF RA III/4	rGF LA I/4	rGF LA III/4
101	3,5	0,40	Auge blind				Auge blind	Auge blind				Auge blind	Auge blind
	5,6	0,40	Auge blind				Auge blind	Auge blind				Auge blind	Auge blind
	6,1	0,50	Auge blind				Auge blind	Auge blind				Auge blind	Auge blind
	7,1	0,50	Auge blind				Auge blind	Auge blind		0,45	0,00	Auge blind	Auge blind
	10,6						Auge blind	Auge blind		0,39	0,61	Auge blind	Auge blind
	11,9	0,40	Auge blind	141,4	216,59	1,53	Auge blind	Auge blind		0,33	0,49	Auge blind	Auge blind
	14,0	0,40	Auge blind				Auge blind	Auge blind		0,37	0,59	Auge blind	Auge blind
	15,0	0,50	Auge blind				Auge blind	Auge blind		n.d.		Auge blind	Auge blind
	16,0	0,50	Auge blind	140,01	158,04	1,13	Auge blind	Auge blind		0,56	0,77	Auge blind	Auge blind
	16,9	0,50	Auge blind				Auge blind	Auge blind		0,66	0,77	Auge blind	Auge blind
17,4	0,50	Auge blind				Auge blind	Auge blind						
18,2	0,50	Auge blind				Auge blind	Auge blind						
102	40,7	0,40	0,20										
	55,3	0,60	0,30										
	62,4	0,40	0,40							0,58	n.d.	0,60	n.d.
103	63,3	0,60	0,50	146,61	188,48	1,29	220,5	302,78	1,37	0,65	0,96	0,69	0,89
	5,9	0,10	0,30										
104	11,0	0,10	0,20										
	18,0	0,08	0,30	164,31	116,98	0,71	266,11	167,6	0,63	0,11	n.d.	0,28	n.d.
105	17,9	0,50	0,30										
	18,0												
	15,5	0,40	0,60										
	19,9	0,16	0,20										
	20,0	0,25	0,40										
106	20,1	0,25	0,40										
	26,0	0,25	0,50										
	26,6	0,20	0,40	102,42	133,38	1,30	121,99	124,43	1,02	1,21	n.d.	1,21	n.d.
	2,9			131,02	227,34	1,74	133,79	219,69	1,64				
	4,2	0,67	0,50										
	4,9	0,50	0,17	98,31	82,19	0,84	56,4	61,08	1,08				
	5,4	0,40	0,20										
5,8	0,63	0,30											
7,4	0,30	0,10							0,66	0,76	0,60	0,82	

106	12,7	0,40	0,08	148,44	200,68	1,35	63,07	108,93	1,73	0,56	0,88	0,15	n.d.
	14,0	0,40	0,20	67,14	81,34	1,21	63,64	92,08	1,45	0,26	1,03	n.d.	0,99
	15,7									n.d.		n.d.	
107	9,1	n.d.	n.d.	189,78	215,21	1,13	210,33	275,43	1,31				
	11,5	0,40	0,10							0,51	0,82	0,50	0,79
	11,6	0,40	0,20										
	12,1	0,50	0,10										
	13,6	0,50	0,10										
108	15,6	0,50	0,20	175,9	190,8	1,08	154,22	163,29	1,06	0,55	0,86	0,37	0,85
	10,1	0,30	0,60										
	14,4	0,30	0,60	167,11	140,01	0,84	171,22	223,34	1,30				
	16,3	0,40	0,80										
	16,5	0,30	0,60							0,95	1,02	0,85	1,10
109	1,8			69,17	129,35	1,87	95,78	147,71	1,54				
	2,4	0,8	0,63										
	4,2	1,0	0,63							n.d.		n.d.	
110	29,7	0,25	0,30										
	36,3	0,25	0,25										
	36,4	0,30	0,30	312,96	350,22	1,12	231,97	262,37	1,13	0,76	0,82	0,56	0,64
111	20,2	0,20	0,20	143,15	153,32	1,07	202,8	221,96	1,09				
	22,1	0,70	0,30										
112	16,2	0,30	0,20	326,25	319,13	0,98	345,58	322,51	0,93				
	20,6	0,40	0,25							0,82	0,92	0,71	0,83
	20,9									n.d.		n.d.	
113	22,3	0,20	0,20	230,14	198,53	0,86	206,5	187,87	0,91	0,85	0,98	0,75	0,96
	4,6	0,10	0,10										
	5,4	0,12	0,10										
	5,5	0,12	0,10										
	6,3	0,10	0,10										
	6,9	0,10	0,10										
	8,2	0,05	0,10							0,19	0,34	0,18	0,34
	10,6	0,10	0,10	77,6	114,87	1,48	106,69	208,62	1,96	0,25	0,45	0,32	0,53
	12,2	0,10	0,10	105,1	180,75	1,72	177,49	236,65	1,33				
114	9,7	0,40	0,40										
	15,0	0,30	0,30	217,6	279,01	1,28	180,09	236,08	1,31				
	16,6	0,40	0,40	144,9	221,39	1,53	186,77	248,41	1,33	1,00	1,07	0,43	0,99
115	7,9	0,20	0,20	213,46	304,48	1,43	213,13	331,83	1,56				
	10,2	0,10	0,20										
116	9,6	0,40	0,40	122,92	124,59	1,01	155,76	154,7	0,99	n.d.		n.d.	

Anhang 2: A) Einzelwerte der Goldmann-Gesichtsfeldmessung der Marke I/4 und III/4.

Patient	Alter	Marke	Auge	Fläche	rGF	Marke	Auge	Fläche	rGF	Marke	Auge	Fläche	rGF	Marke	Auge	Fläche	rGF
101	7,1	I/4	RA	3647,22	0,45												
	10,6	I/4	RA	3174,71	0,39	III/4	RA	6481,34	0,61								
	11,9	I/4	RA	2728,37	0,33	III/4	RA	5210,05	0,49								
	14,0	I/4	RA	3043,77	0,37	III/4	RA	6271,07	0,59								
	16,0	I/4	RA	4551,56	0,56	III/4	RA	8238,82	0,77								
	16,9	I/4	RA	5394,10	0,66	III/4	RA	8147,16	0,77								
102	62,4	I/4	RA	4736,72	0,58					I/4	LA	4927,86	0,60				
	63,5	I/4	RA	5318,50	0,65	III/4	RA	10213,09	0,96	I/4	LA	5649,70	0,69	III/4	LA	9470,78	0,89
103	18,1	I/4	RA	911,90	0,11					I/4	LA	2326,24	0,28				
105	26,6	I/4	RA	9870,76	1,21					I/4	LA	9938,81	1,21				
106	7,4	I/4	RA	5369,23	0,66	III/4	RA	8092,98	0,76	I/4	LA	4932,95	0,60	III/4	LA	8711,30	0,82
	12,7	I/4	RA	4552,26	0,56	III/4	RA	9319,06	0,88	I/4	LA	1233,45	0,15				
	14,0	I/4	RA	2135,63	0,26	III/4	RA	10957,99	1,03					III/4	LA	10530,25	0,99
107	11,5	I/4	RA	4168,85	0,51	III/4	RA	8702,79	0,82	I/4	LA	4076,59	0,50	III/4	LA	8364,97	0,79
	15,6	I/4	RA	4521,41	0,55	III/4	RA	9181,88	0,86	I/4	LA	3056,24	0,37	III/4	LA	9000,22	0,85
108	16,5	I/4	RA	7745,35	0,95	III/4	RA	10888,06	1,02	I/4	LA	6948,98	0,85	III/4	LA	11705,60	1,10
110	36,4	I/4	RA	6187,14	0,76	III/4	RA	8710,58	0,82	I/4	LA	4579,94	0,56	III/4	LA	6802,19	0,64
112	20,4	I/4	RA	6678,45	0,82	III/4	RA	9826,08	0,92	I/4	LA	5807,59	0,71	III/4	LA	8869,79	0,83
	22,3	I/4	RA	6956,47	0,85	III/4	RA	10420,97	0,98	I/4	LA	6122,22	0,75	III/4	LA	10233,98	0,96
113	8,2	I/4	RA	1525,81	0,19	III/4	RA	3643,37	0,34	I/4	LA	1441,36	0,18	III/4	LA	3629,17	0,34
	10,6	I/4	RA	2059,37	0,25	III/4	RA	4813,32	0,45	I/4	LA	2639,69	0,32	III/4	LA	5656,41	0,53
114	16,6	I/4	RA	8210,54	1,00	III/4	RA	11376,79	1,07	I/4	LA	3519,49	0,43	III/4	LA	10548,63	0,99

B) Mittelwerte aus den transformierten Werten von Niederhauser und Mojon [65].

III/4 (korr.)	schwarz	10690,3021
	blau	10605,6353
	rot	10623,338
	grün	10664,1019
	MW	10645,8443
	2 SD	76,8820149
	MW-2SD	10568,9623
I/4 (korr.)	schwarz	8159,61775
	blau	8216,86268
	rot	8151,04662
	grün	8229,61192
	MW	8189,28474
	2 SD	79,4070386
	MW-2SD	8110

Anhang 3: Auswertung der OCTs (zentral + peripher) [ges. = gesamt, z. = zentral, Z/R = Zystenfläche/Retinafläche, MW = Mittelwert].

Pat	Alter	Auge	OCT	Zysten ges.	Zysten z.	Bildfläche	Retinafläche(p)xz.	Retinafl.z	Z/R (%)	MW(%)	Zysten p.	Retinafläche p.	Z/R(%)	MW(%)
101	15,0	RA	0°	6845	2794	114480	23951	10944	28,58	27,57	4051	13007	31,14	27,37
			30°	6270	2810	114002	24481	10313	25,61		3460	14168	24,42	
			60°	6990	2975	113049	23743	10040	29,44		4015	13703	29,30	
			90°	6674	3186	113286	26657	9986	25,04		3488	16671	20,92	
			300°	7022	2560	111374	25073	9594	28,01		4462	15479	28,83	
			330°	7117	2840	113764	24754	10317	28,75		4277	14437	29,63	
16,0	RA	0°	21087	10092	277020	63900	25458	33,00	34,62	10995	38442	28,60	32,13	
		30°	20703	9626	276458	62401	22850	33,18		11077	39551	28,01		
		60°	22806	9222	278640	64718	23532	35,24		13584	41186	32,98		
		90°	25337	9602	277830	67118	25594	37,75		15735	41524	37,89		
		300°	21482	8568	276740	63322	23848	33,93		12914	39474	32,72		
		330°	21806	9034	279609	62993	23761	34,62		12772	39232	32,56		
16,9	RA	0°	22118	9164	224940	59249	20685	37,33	29,43	12954	38564	33,59	27,10	
		30°	12800	5396	222625	46932	15525	27,27		7404	31407	23,57		
		60°	17179	7912	224680	67222	18862	25,56		9267	48360	19,16		
		90°	18109	6127	218834	69410	16588	26,09		11982	52822	22,68		
		300°	16345	4648	226320	60748	19616	26,91		11697	41132	28,44		
		330°	20390	5608	225008	61015	18942	33,42		14782	42073	35,13		
106	12,7	RA	0°	22912	9732	222912	58984	21437	38,84	30,73	13180	37547	35,10	27,14
			30°	21343	8808	223995	61266	21146	34,84		12535	40120	31,24	
			60°	14439	6168	225992	60871	20318	23,72		8271	40553	20,40	
			90°	23211	9515	222950	61284	22325	37,87		13696	38959	35,15	
			300°	21276	9572	225303	66499	21014	31,99		11704	45485	25,73	
			330°	10004	4071	225303	58533	19453	17,09		5933	39080	15,18	
14,0	RA	0°	10018	2847	224976	50314	19394	19,91	20,36	7171	30920	23,19	22,85	
		30°	9140	3676	227700	49630	18283	18,34		5464	31547	17,32		
		60°	13117	4445	228390	54632	19771	24,01		8672	34861	24,88		
		90°	9829	3056	211232	51388	18879	19,13		6773	32509	20,83		
		300°	9084	1165	225336	48449	18390	18,75		7919	30059	26,34		
		330°	12533	3452	226681	56887	19890	22,03		9081	36997	24,55		

107	15,6	RA	0°	14496	4819	108704	44536	19426	32,55	35,88	9677	25110	38,54	39,67	
			0°	15963	5708	105111	45875	15903	34,80			10255	29972	34,22	
			0°	18085	6463	105570	44877	19758	40,30			11622	25119	46,27	
109	4,2	RA	0°	7271	3802	226352	50540	17106	14,39	10,80	3469	33434	10,38	8,58	
			30°	5008	2230	225630	44838	18545	11,17			2778	26293	10,57	
			60°	3985	2296	222588	48906	18569	8,15			1689	30337	5,57	
			90°	5386	2037	226710	50041	15966	10,76			3349	34075	9,83	
			300°	4044	2297	225664	45761	19694	8,84			1747	26067	6,70	
			330°	5654	3106	225992	49176	18934	11,50			2548	30242	8,43	
112	20,6	RA	0°	13147	8078	282210	54675	19844	24,05	25,50	5069	34831	14,55	14,63	
			30°	14907	8527	283179	57848	20350	25,77			6380	37498	17,01	
			60°	15651	10416	280016	53377	20967	29,32			5235	32410	16,15	
			90°	15430	10117	280704	53236	20885	28,98			5313	32351	16,42	
			300°	13444	7324	280423	58056	20122	23,16			6120	37934	16,13	
				330°	12974	10014	281112	59698	20388	21,73		2960	39310	7,53	
		20,9	RA	0°	13812	5390	235382	65366	17479	21,13	24,58	8422	47887	17,59	16,20
	30°			18126	10023	222580	63444	24279	28,57			8103	39165	20,69	
	60°			15202	9526	265608	65785	25583	23,11			5676	40202	14,12	
	90°			15720	10306	210180	51927	21293	30,27			5414	30634	17,67	
300°	12629			7898	238728	65697	26453	19,22			4731	39244	12,06		
			330°	15708	9992	206310	62451	24527	25,15		5716	37924	15,07		
114	15,0	RA	0°	14391	9555	225992	51944	19411	27,70	26,89	4836	32533	14,86	17,22	
			30°	13732	8755	224976	49332	18104	27,84			4977	31228	15,94	
			60°	12683	7039	223962	49280	19579	25,74			5644	29701	19,00	
			90°	13091	7732	225664	49960	18528	26,20			5359	31432	17,05	
			330°	14508	8033	225992	53818	20173	26,96			6475	33645	19,25	
114	15,0	RA	0°	9563	5582	224976	50999	17768	18,75	20,49	3981	33231	11,98	15,96	
			30°	9674	5789	224614	53693	18367	18,02			3885	35326	11,00	
			60°	11109	4637	221940	53678	19169	20,70			6472	34509	18,75	
			90°	10343	4815	225664	50872	18046	20,33			5528	32826	16,84	
			300°	11793	5411	225303	48681	17823	24,23			6382	30858	20,68	
			330°	11259	5557	221616	53793	19265	20,93			5702	34528	16,51	
116	9,6	RA	0°	4156	1915	76480	23032	8019	18,04	20,57	2241	15013	14,93	15,81	
			30°	4113	2444	90324	21671	7592	18,98			1669	14079	11,85	
			60°	5017	2317	89770	21264	8032	23,59			2700	13232	20,41	
			90°	4056	2127	90792	21078	7605	19,24			1929	13473	14,32	
			300°	4536	2645	81356	20063	7699	22,61			1891	12364	15,29	
			330°	4648	2154	66080	22177	8371	20,96			2494	13806	18,06	

Pat	Datum	Auge	OCT	Zysten ges.	Zysten z.	Bildfläche	Retinafläche	R.fläche z.	Z/R (%)	MW (%)	Zysten p.	R.fläche p.	Z/R (%)	MW (%)
106	12,7	LA	0°	19628	7683	224680	60561	19731	32,41	34,25	11945	40830	29,255	35,41
			30°	18801	4507	224322	54378	19500	34,57		14294	34878	40,983	
			60°	18911	4922	224322	49861	17683	37,93		13989	32178	43,474	
			90°	13623	4533	225992	57453	16421	23,71		9090	41032	22,153	
			300°	21808	5942	224649	58898	19387	37,03		15866	39511	40,156	
			330°	25919	9739	223962	65020	20647	39,86		16180	44373	36,464	
	14,0	LA	0°	13367	5332	200690	43469	15459	30,75	26,29	8035	28010	28,686	26,31
			30°	14169	5570	226681	50086	18502	28,29		8599	31584	27,226	
			60°	13540	4234	225992	47860	16871	28,29		9306	30989	30,03	
			90°	14904	5427	226681	50689	18259	29,40		9477	32430	29,223	
			300°	9053	3205	226681	51635	18014	17,53		5848	33621	17,394	
			330°	12046	3775	225336	51364	18711	23,45		8271	32653	25,33	
109	4,2	LA	0°	4744	3252	227040	49876	16536	9,51	10,40	1492	33340	4,4751	2,89
			30°	5554	3965	225303	47313	16950	11,74		1589	30363	5,2333	
			60°	5821	4109	227700	52948	16707	10,99		1712	36241	4,7239	
			90°	3715	3497	224288	51119	15545	7,27		218	35574	0,6128	
			300°	4351	4704	226352	48746	15673	8,93		-353	33073	-1,067	
			330°	6492	5465	224649	46547	15735	13,95		1027	30812	3,3331	
112	20,6	LA	0°	11566	7550	281801	59280	19704	19,511	20,06	4016	39576	10,148	10,77
			30°	12155	7683	282080	58985	19717	20,607		4472	39268	11,388	
114	15,0	LA	0°	9682	5087	223962	43350	15430	22,334	23,45	4595	27920	16,458	18,03
			30°	9773	4932	226352	47474	15926	20,586		4841	31548	15,345	
			60°	10495	5622	225630	49268	17043	21,302		4873	32225	15,122	
			90°	16608	7471	225303	54783	18859	30,316		9137	35924	25,434	
			300°	14022	6969	223962	49968	17244	28,062		7053	32724	21,553	
			330°	7682	3686	228360	42425	14399	18,107		3996	28026	14,258	
116	9,6	LA	30°	7575	3547	60165	22747	8646	33,301	25,84	4028	14101	28,565	21,46
			60°	6166	2875	62832	21042	8051	29,303		3291	12991	25,333	
			90°	4386	2235	67450	22112	8123	19,835		2151	13989	15,376	
			300°	5009	2508	74491	20619	7414	24,293		2501	13205	18,94	
			330°	4874	2249	57120	21686	7915	22,475		2625	13771	19,062	

Anhang 4: Beispiel einer Gesichtsfeldberechnung mit dem in Kapitel 2.5.4 beschriebenen Verfahren.

Transformationsvektor															
r_x	r_y														
97,4	70,1														
Koord.					Winkel z. x-Achse	Betrag der Vektoren	Differenzwinkel Beta	A					Transformierte Koordinaten		
x_1	155,8	y_1	53,4	Omega_1	15,95835288	a_1	60,74084293	Beta_2,1	17,2345837	A1	546,563612	x_t1	58,4	y_t1	-16,7
x_2	140,2	y_2	42,1	Omega_2	33,19293658	a_2	51,14528326	Beta_3,2	14,7427369	A2	332,838642	x_t2	42,8	y_t2	-28
x_3	127	y_3	37,3	Omega_3	47,93567345	a_3	44,18144407	Beta_4,3	14,8127575	A3	249,52516	x_t3	29,6	y_t3	-32,8
x_4	116,2	y_4	33,6	Omega_4	62,74843094	a_4	41,05715528	Beta_5,4	22,6599493	A4	324,715374	x_t4	18,8	y_t4	-36,5
x_5	100,5	y_5	31,5	Omega_5	85,40838029	a_5	38,72428179	Beta_6,5	25,8726707	A5	329,297721	x_t5	3,1	y_t5	-38,6
x_6	83,3	y_6	33,9	Omega_6	111,281051	a_6	38,84906691	Beta_7,6	27,8403443	A6	379,961178	x_t6	-14,1	y_t6	-36,2
x_7	66,9	y_7	43,7	Omega_7	139,1213953	a_7	40,3386911	Beta_8,7	26,609588	A7	391,100449	x_t7	-30,5	y_t7	-26,4
x_8	56,9	y_8	59,8	Omega_8	165,7309833	a_8	41,78923306	Beta_9,8	24,4158685	A8	426,189291	x_t8	-40,5	y_t8	-10,3
x_9	52,7	y_9	78,1	Omega_9	190,1468518	a_9	45,41024114	Beta_10,9	23,8142759	A9	444,079922	x_t9	-44,7	y_t9	8
x_10	58,5	y_10	96,3	Omega_10	213,9611277	a_10	46,90042644	Beta_11,10	29,6854389	A10	580,867008	x_t10	-38,9	y_t10	26,2
x_11	75,9	y_11	113,5	Omega_11	243,6465666	a_11	48,43356274	Beta_12,11	27,2231317	A11	635,391719	x_t11	-21,5	y_t11	43,4
x_12	98,2	y_12	122,8	Omega_12	270,8696984	a_12	52,70607176	Beta_13,12	16,3025549	A12	417,361704	x_t12	0,8	y_t12	52,7
x_13	113,5	y_13	122,2	Omega_13	287,1722533	a_13	54,53090867	Beta_14,13	20,8400913	A13	688,022201	x_t13	16,1	y_t13	52,1
x_14	135,7	y_14	119,1	Omega_14	308,0123446	a_14	62,19236288	Beta_15,14	18,1764553	A14	671,070645	x_t14	38,3	y_t14	49
x_15	151,9	y_15	106,6	Omega_15	326,1887999	a_15	65,59344479	Beta_16,15	8,75672151	A15	327,504864	x_t15	54,5	y_t15	36,5
x_16	155,8	y_16	97,4	Omega_16	334,9455214	a_16	64,46588245	Beta_17,16	11,1254501	A16	405,189245	x_t16	58,4	y_t16	27,3
x_17	160,3	y_17	85,7	Omega_17	346,0709716	a_17	64,80563247	Beta_18,17	12,7653679	A17	463,988562	x_t17	62,9	y_t17	15,6
x_18	161,4	y_18	71,4	Omega_18	358,8363395	a_18	64,01320176	Beta_1,18	17,1220134	A18	603,195385	x_t18	64	y_t18	1,3
										GF	8216,86268				

Anhang 6: Perzentilengrenzen des skotopischen ERGs

0-20J	a-Welle	b-Welle
5%	150	270
25%	175	313
75%	224	395
95%	249	485
21-35J		
5%	140	280
25%	170	290
75%	200	340
95%	220	395
36-50J		
5%	105	272
25%	141	290
75%	232	462
95%	249	470
51-65J		
5%	133	294
25%	198	293
75%	199	450
95%	229	472

Anhang 7: Perzentilengrenzen des photopischen ERGs

0-20J	a-Welle	b-Welle
5%	32	116
25%	36	124
75%	52	188
95%	56	196
21-35J		
5%	22	104
25%		120
75%		168
95%		180
36-50J		
5%	20	88
25%	26	108
75%	40	152
95%	40	176
51-65J		
5%	28	112
25%	30	140
75%	40	192
95%	48	196

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Janine Hartl
 Geburtsdatum 10.05.1982
 Geburtsort Deggendorf
 Familienstand ledig

Schulbildung

1988 - 1992 Grundschule Theodor Eckert Deggendorf
 1992 - 2001 Comenius Gymnasium Deggendorf, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

2001 - 2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
 23.03.2004 Physikum

Promotion

2006 - 2010 "Topografische Untersuchungen bei Patienten mit einer P193L-Mutation im RS1-Gen", Betreuerin: Prof. Dr. med. Birgit Lorenz, Abteilung für Kinderophthalmologie, Strabismologie und Ophthalmogenetik des Universitätsklinikums Regensburg

Famulaturen

08.2004 - 09.2004 Prof. Dr. Wiedmann, Klinik für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg
 02.2005 - 03.2005 Prof. Dr. Seelbach-Göbel, Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Klinik St. Hedwig, Regensburg
 08.2005 - 09.2005 Prof. Brincat, Department of Obstetrics and Gynaecology, St. Luke's Hospital, Guardamangia, Malta
 03.2006 Dr. Renner, Kinder- und Jugendarzt, Deggendorf
 08.2006 Prof. Dr. Burdach, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München

Praktisches Jahr

02.2007-06.2007 Prof. Dr. Schölmerich, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Regensburg
 06.2007-08.2007 Prof. Dr. Wirsching, Klinik für Chirurgie, Krankenhaus St. Josef, Regensburg
 08.2007-10.2007 Mr. D. Gatt, Department of Surgery, St. Luke's Hospital, Guardamangia, Malta
 10.2007-01.2008 Prof. Dr. Melter, Klinik für Pädiatrie, Klinik St. Hedwig, Regensburg

Beruflicher Werdegang

01.2009 - dato Assistenzärztin (Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg)

Wissenschaftliche Arbeiten

04.2009 - dato "Funktionelles MRT bei Patienten mit Reizdarmsyndrom" (Klinische Studie in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie, Bezirksklinikum Regensburg)
 05.2009 - 03.2010 "Acute liver failure due to post-infantile giant cell hepatitis: Liver transplantation - a case report and review of the literature"
 08.2009 - 08.2010 "Einflussfaktoren auf das Alkohorrückfallrisiko bei Patienten mit Z.n. LTX bei äthyltoxischer Leberzirrhose"
 01.2010 - 10.2010 "Necrotizing tuberculosis with duodenal perforation as a primary manifestation of AIDS"

Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Birgit Lorenz für das sehr interessante Thema, welches mir ermöglichte, einen tiefen Einblick in die Methoden sowie Untersuchungstechniken der Kinderophthalmologie zu erlangen. Bedanken möchte ich mich zudem dafür, dass ich die Möglichkeit bekam, mit den kleinen Patienten eigenständig zu arbeiten und die Untersuchungen selbständig durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. Christoph Friedburg, der mir als Betreuer trotz seiner intensiven klinischen Tätigkeit Tag und Nacht bei Problemen zur Seite stand und mich immer wieder zu neuen Diskussionspunkten in meiner Arbeit anregte. Zudem möchte ich mich bei ihm für das Erlernen der verschiedenen technischen sowie klinischen Untersuchungstechniken sehr herzlich bedanken.

Ein großer Dank gilt zudem Ursula Biendl, die mich bei den ERG-Untersuchungen durch ihr Geschick im Umgang mit den kleinen Patienten sehr unterstützte. Dank auch an Günther Schuch, der im Rahmen seiner Tätigkeit als Fotograf und Computergrafiker immer offen für neue bzw. erweiterte Untersuchungstechniken war.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Freunden sowie meinem Freund Markus bedanken, die mich alle auf ihre besondere Weise bei meiner Arbeit unterstützten und einen großen Teil zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Janine Vanessa Hartl, geboren am 10.05.1982 in Deggendorf,

an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

***Funktionelle Auswirkungen bei x-chromosomaler Retinoschisis
– Untersuchungen bei Patienten mit nachgewiesener Mutation
im XLRS1-Gen***

von mir selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen verwendet wurden.

Diese Doktorarbeit wurde in der jetzigen oder in einer ähnlichen Form bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

23.12.2010

Janine Hartl