

Marc Steffen Schmitz-Valckenberg
Dr. med.

Digitales Fundusautofluoreszenz-Mapping mittels konfokaler Scanning-Laser-Ophthalmoskopie bei geographischer Atrophie des retinalen Pigmentepithels im Rahmen der altersabhängigen Makuladegeneration

Geboren am 06.09.1977 in Essen

Reifeprüfung am 23.06.1997 in Koblenz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis WS 2003/04

Physikum am 20.03.2000 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in New York, USA und Mannheim

Staatsexamen am 03.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Augenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. F. G. Holz

Die altersabhängige Makuladegeneration ist heute in den Industrieländern die häufigste Ursache für einen irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe über 50 Jahren. Die sogenannte geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels als ein atrophisches Spätstadium ist bei etwa einem Fünftel der Patienten für erhebliche funktionelle Einbußen verantwortlich.

Zahlreiche experimentelle und klinische Befunde weisen darauf hin, dass das retinale Pigmentepithel bei der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration eine zentrale Rolle spielt. Mit zunehmendem Alter und bei einer Reihe retinaler Erkrankungen kommt es zu Störungen der Abbauprozesse von Photorezeptor-Außensegmenten in den postmitotischen Pigmentepithelzellen und hierdurch zu einer Akkumulation sogenannter Lipofuszingranula. Lipofuszin enthält u.a. toxische Biomoleküle und besitzt autofluoreszente Eigenschaften. Mit der Entwicklung der konfokalen Scanning- Laser-Ophthalmoskopie kann durch Anregung mit blauem Laserlicht und unter Verwendung geeigneter Sperrfilter die Verteilung der Lipofuszinakkumulation erstmalig am lebendigen Auge dargestellt werden. Die Intensität der sog. „Fundusautofluoreszenz“ wird in Grauwerten wiedergegeben.

Durch den Verlust des retinalen Pigmentepithels zeichnen sich Atrophieareale in der Fundusautofluoreszenz durch eine stark erniedrigte Intensität aus und erscheinen schwarz. Dadurch gelingt mit Fundusautofluoreszenzaufnahmen im Vergleich zur konventionellen Fundusphotographie oder Angiographie eine bessere Abgrenzung von Atrophieflächen zu nicht betroffenen Netzhautbereichen. Auf der Grundlage dieses bildgebenden Verfahrens wird erstmals gezeigt, dass Atrophieflächen automatisiert computergesteuert anhand der Grauwerte der Bildpixel detektiert und vermessen werden können. Diese reproduzierbare Methode ist präziser als das manuelle Umfahren mit der Computermaus am Bildschirm.

Weiterhin werden mit der Fundusautofluoreszenz im Übergangsbereich von Atrophie zu nicht betroffener Netzhaut Areale vermehrter Autofluoreszenz als exzessive Lipofuszinakkumulation beobachtet, also genau dort, wohin sich die Atrophie mit der Zeit ausdehnt. Hier wird eine neue Klassifikation dieser Fluoreszenzmuster in fünf Haupttypen vorgestellt. Dabei wird zwischen keiner, fokal, bandförmig, flächig und diffus erhöhter Autofluoreszenz unterschieden, wobei der diffuse Typ weiter in ein retikuläres, verzweigtes, fein granuläres und fein granuläres Muster mit peripher gepunkteten Arealen unterteilt wird. Demnach ist die geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels als ein Sammelbegriff

für auf zellulärer und molekularer Ebene ätiologisch heterogene Makuladegenerationen verstehen. Diese phänotypische Unterteilung kann außerdem für molekulargenetische Differenzierung heterogener Ätiologien von besonderer Bedeutung sein.

Mit der automatisiert computergesteuerten Analyse der Atrophieflächen wird erstmalig der Verlauf der geographischen Atrophie anhand von Fundusautofluoreszenzaufnahmen verfolgt und die Zunahme der Atrophiezone quantifiziert. Hier unterscheidet sich der Typ mit flächig erhöhter Autofluoreszenz durch eine relative hohe Wachstumsrate von allen anderen Typen. Abweichungen von Angaben über Wachstumsraten aus der Literatur könnten durch unterschiedliche Messverfahren und verschiedene Ausgangsgrößen der Atrophieflächen bedingt sein.

Mit Hilfe der funduskontrollierten Schwellenperimetrie ist eine exakte Korrelation von morphologischen Veränderungen und funktionellen Einbußen des Augenhintergrundes möglich. Hier wird bei Patienten mit geographischer Atrophie im Vergleich zu alterskorrelierten Normaldaten gezeigt, dass Areale mit erhöhter Lipofuszinakkumulation verschiedene Grade einer verminderten retinalen Sensitivität aufweisen. Bei einem Beispiel im Verlauf wurde in einem Areal mit erhöhter Autofluoreszenz vor Atrophieentstehung eine Herabsetzung der Lichtunterschiedsschwelle gemessen. Dies spricht für eine Beeinträchtigung nicht nur der Funktion der retinalen Pigmentepithelzellen, sondern auch der neurosensorischen Retina durch eine verstärkte Akkumulation von Lipofuszin.

Weiterhin wird gezeigt, dass nach Überlagern von Fundusautofluoreszenzaufnahmen von unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und unter Verwendung von Überblendungseffekten die Progression der Atrophie im Zeitraffer anschaulich dargestellt werden kann.

Mit der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass die Fundusautofluoreszenz ein einfach durchzuführendes und nicht invasives Verfahren zur Untersuchung von Patienten mit geographischer Atrophie des retinalen Pigmentepithels ist. Zusätzliche Informationen zur konventionellen Fundusphotographie und Angiographie werden durch dieses Verfahren gewonnen. Die Fundusautofluoreszenz kann bei zukünftigen Studien zur Verlaufsbeobachtung, beim Monitoring gegenwärtiger therapeutischer Ansätze sowie bei zukünftigen interventionellen Strategien einen wertvollen Beitrag leisten.