

Menelaos Margaritidis  
Dr. med.

## **Topographische Erfassung der Lipofuszininduzierten Fundusautofluoreszenz in vivo bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration mittels eines konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskops**

Geboren am 14.05.1966 in Katerini/Griechenland

Reifeprüfung am 10.07.84 in Katerini/Griechenland

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1984/85 bis SS 1991

Die dem Physikum, dem klinischen Studium und dem praktischen Jahr entsprechenden Prüfungen wurden während des gesamten medizinischen Studiums in Abschnitten abgelegt

Staatsexamen am 10.07.1991 an der Aristoteles Universität Thessaloniki

Promotionsfach: Augenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F.G. Holz

Die altersabhängige Makuladegeneration stellt heute in den Industrienationen die häufigste Ursache für einen Verlust der Lesefähigkeit und damit meist auch der Selbstständigkeit bei den betroffenen Patienten dar. Bei der Pathogenese spielen Veränderungen und Funktionsstörungen im Bereich der äußeren Netzhautschichten einschließlich des retinalen Pigmentepithels eine zentrale Bedeutung. Basierend auf in vitro Befunden wird u.a. eine mögliche pathophysiologische Bedeutung für die altersabhängige Lipofuszinakkumulation in den postmitotischen retinalen Pigmentepithelzellen diskutiert. Lipofuszin findet sich altersabhängig in Lysosomen zahlreicher eukaryoten Zellen. Im retinalen Pigmentepithel entsteht es unter anderem als Nebenprodukt bei der apikalen Phagozytose von Außensegmenten der Photorezeptoren und bei der Autophagie zur Zellerneuerung. Während die Erfassung und Quantifizierung autofluoreszenter Lipofuszingranula im retinalen Pigmentepithel in vitro mit Hilfe von Fluoreszenzmikroskopen bereits etabliert ist, ist es erst durch jüngere Entwicklungen möglich, die lipofuszinabhängige Autofluoreszenz am menschlichen Auge auch in vivo zu erfassen.

Zur Bestimmung und Untersuchung der Fundusautofluoreszenz in vivo wurde in dieser Arbeit ein neuentwickeltes konfokales Laser-Scanning-Ophthalmoskop (Heidelberg Retina Angiograph) verwandt. Die Fundusautofluoreszenz in Höhe des retinalen Pigmentepithels wurde nach Exzitation mit einem Argonlaser (488nm) und Detektion des emittierten Lichtes mit einem Sperrfilter (500nm) in digitaler Form erfaßt. Aufgrund des konfokalen Prinzips war es möglich, Streufluoreszenzlicht außerhalb der Fokalebene zu minimieren und so den Bildkontrast zu erhöhen.

Im Rahmen der methodischen Weiterentwicklung wurde eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses dadurch erreicht, daß ein Blitzmodus eingeführt wurde, wobei die Laserleistung für 32 msec verdoppelt wurde, oder alternativ mehrere digitale Autofluoreszenzaufnahmen nach automatischer Alinierung gemittelt wurde. Die Topographie der Fundusautofluoreszenz konnte wahlweise über Bildausschnitte von  $10 \times 10^\circ$ ,  $20 \times 20^\circ$  oder  $30 \times 30^\circ$  erfaßt werden.

Insgesamt wurden 357 Augen mit verschiedenen Manifestationsformen der altersabhängigen Makuladegeneration untersucht, die mit 91 Augen von Normalprobanden und 53 Augen mit Atrophien anderer Genese verglichen wurden. Eine longitudinale Untersuchung wurde bei 122 Augen mit verschiedenen Ausprägungsformen der altersabhängigen Makuladegeneration über 2-16 ( $6,2 \pm 2,5$ ) Monate durchgeführt.

Bei gesunden Augen war die Intensität der Fundusautofluoreszenz im Bereich der Papille, der retinalen Gefäße und des makulären Xanthophylls erniedrigt. Außerdem zeigte sich eine Abnahme der Autofluoreszenz zur Peripherie hin. Diese Befunde sprechen für einen Ursprung der Autofluoreszenz in Höhe des retinalen Pigmentepithels und damit für Lipofuszin als dem maßgeblichen Fluorophor.

Bei der Querschnittsuntersuchung von Augen mit altersabhängiger Makuladegeneration fanden sich Areale mit fokal erhöhter Fundusautofluoreszenz-Intensität in unterschiedlicher Häufigkeit in Gegenwart von Drusen, chorioidalen Neovaskularisationen und disziformen Narben. Im Bereich uni- oder multifokaler geographischer Atrophie war die Fundusautofluoreszenz vermindert, während sich im angrenzenden unterschiedlich breiten Übergangsbereich in die normale Netzhaut eine vermehrte Akkumulation von autofluoreszentelem Material zeigte. Dabei wurden erstmals drei verschiedene Muster der erhöhten Autofluoreszenz im angrenzenden retinalen Pigmentepithel identifiziert. Am häufigsten fand sich ein unterschiedlich breiter Saum mit vermehrter Akkumulation autofluoreszenten Materials im Übergangsbereich. Als weitere Muster wurden fokale Ansammlungen von Lipofuszin im Bereich der inzipienten Atrophie sowie eine diffus vermehrte Autofluoreszenz im Bereich des gesamten hinteren Augenpols beobachtet. Im letzteren Fall fanden sich bei vielen Patienten mehrere, multifokale Areale mit geographischer Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Im Gegensatz hierzu wurde bei Augen mit verschiedenen genetisch determinierten Netzhauterkrankungen einschließlich M. Stargardt, M. Best, Zapfen- und Musterdystrophien bei Augen mit Atrophien nach Laser-Photokoagulation keine vermehrte Autofluoreszenz im Übergangsbereich beobachtet. Dies deutet auf unterschiedliche reaktive Mechanismen auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels im Übergangsbereich zwischen Atrophie und intakter Netzhaut hin. Darüberhinaus könnte die vermehrte Akkumulation von Lipofuszin in Augen mit altersabhängiger Makuladegeneration in diesem Bereich einen Faktor für die Ausdehnung der Atrophie mit der Zeit darstellen. Die Überschreitung einer kritischen Schwelle könnten zum Zelltod der betreffenden Zelle führen.

Schließlich wurde eine fokale Zunahme der Fundusautofluoreszenz bei 57 (46,7 %) von den 122 longitudinal untersuchten Augen mit verschiedenen Manifestationsformen der altersabhängigen Makuladegeneration beobachtet, was dafür spricht, daß es sich bei den umschriebenen Ansammlungen von autofluoreszentelem Material im Rahmen der Erkrankung nicht um einen statische Veränderung handelt, sondern vielmehr um einen dynamischen Prozeß.

Die topographische Erfassung der Fundusautofluoreszenz mit Hilfe des konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskops stellt eine neue nicht-invasive Untersuchungsmethode dar, die weiterführende Informationen über Veränderungen auf der Ebene des retinalen Pigmentepithels liefern kann, welche mit konventionellen klinischen Untersuchungsverfahren nicht erfaßt werden können. Als neue diagnostische Methode kann sie insbesondere bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration Hinweise auf zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen wie auch auf prognostische Merkmale liefern.