

Aus dem  
Department für Augenheilkunde Tübingen  
Universitäts-Augenklinik

**Gesichtsfeld und Optische Kohärenztomographie als  
Progressionsmarker bei Patienten mit *PDE6A*-  
assoziierter Retinitis Pigmentosa**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Grevenig, Georgina Louisa**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Gelisken  
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schultheiß

Tag der Disputation: 20.03.2023

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie und Physiologie der Retina	1
1.1.1 Die Schichten der Retina	1
1.1.2 Die Photorezeptoren	4
1.1.3 Die Phototransduktion	6
1.1.3.1 Die Rolle der Phosphodiesterase in der Phototransduktion am Beispiel der Stäbchen	6
1.2 Retinitis Pigmentosa	8
1.2.1 Pathogene Veränderung im <i>PDE6A</i> -Gen	10
1.2.2 RD-Cure Konsortium und Studien	11
1.3 Optische Kohärenztomographie	12
1.3.1 Funktionsweise der Optischen Kohärenztomographie	12
1.3.2 Schichten in der Optischen Kohärenztomographie	14
1.3.3 Ellipsoide Zonen-Länge	15
1.4 Gesichtsfeld	16
1.5 Visus	18
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	19
2 Patienten und Methoden	21
2.1 Patientenrekrutierung	21
2.1.1 Einschlusskriterien	21
2.2 Untersuchungen	21
2.2.1 Genetische Untersuchung und Variantenklassifikation	21

2.2.2	Sehschärfe	22
2.2.3	Gesichtsfeld	22
2.2.4	Optische Kohärenztomographie	24
2.3	Statistische Auswertung	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die EZ-Längen-Messungen	29
3.2	Symmetrie zwischen den rechten und linken Augen	31
3.3	Qualitative Auswertung der Optischen Kohärenztomographie-Scans	33
3.4	Korrelation zwischen Gesichtsfeld- und EZ-Längen-Messungen	33
3.5	Progression	34
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung und Ausblick	50
6	Literaturverzeichnis	51
7	Erklärung zum Eigenanteil	59

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Retinaschichten .....	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Stäbchens und Zapfens .....	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung des biochemischen Ablaufs der Phototransduktion .....	7
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Funktionsweise der Optischen Kohärenztomographie .....	13
Abbildung 5: Nomenklatur für anatomische Strukturen in der Optischen Kohärenztomographie am gesunden Patienten .....	15
Abbildung 6: Übersicht über die Charakteristika (Fläche, Sehwinkel, Goldmann-Stufen) der Reizmarken im Gesichtsfeld von 0 – V.....	17
Abbildung 7: Kinetisches Gesichtsfeld eines gesunden Probanden .....	18
Abbildung 8: Kinetisches Gesichtsfeld von zwei Studienpatienten .....	23
Abbildung 9: Optische Kohärenztomographie verschiedener Studienpatienten zur Darstellung der qualitativen Merkmale .....	24
Abbildung 11: Ein Beispiel für die durchgeführte Messung der Ellipsoiden Zone-Länge in der Optischen Kohärenztomographie eines Studienpatienten im horizontalen und vertikalen Schnitt des rechten Auges. ....	27
Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm zur Differenz der Messungen der beiden Untersucher für die horizontale (oben) und vertikale (unten) EZ-Länge .....	30
Abbildung 13: Grafiken zur Symmetrie der Messungen zwischen den rechten und linken Augen.....	32
Abbildung 14: Grafiken zur Progression der Gesichtsfelddefekte gemessen mit den Marken III4e und I4e. ....	36
Abbildung 15: Grafiken zur Progression der horizontalen und vertikalen EZ-Länge .....	37

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die EZ-Längen-Messungen .....	29
Tabelle 2: Symmetrie zwischen den rechten und linken Augen.....	31
Tabelle 3: Qualitative Optische Kohärenz Tomographie-Befunde .....	33
Tabelle 4: Korrelationen zwischen Parametern der Gesichtsfeldfläche und der EZ Fläche.....	34
Tabelle 5: Charakteristika der Gesamtkohorte und der Subgruppe .....	34
Tabelle 6: Progressionsraten .....	35

## Abkürzungsverzeichnis

adRP .....	Autosomal dominant vererbte Retinitis Pigmentosa
arRP .....	Autosomal rezessiv vererbte Retinitis Pigmentosa
cGMP .....	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CME .....	Zystoides Makulaödem
ELM .....	Membrana limitans externa
ERG .....	Elektroretinogramm
EZ-Länge .....	Ellipsoiden-Zonen-Länge
GDP .....	Guanosindiphosphat
Gesamt-GF-Fläche .....	Gesamt-Gesichtsfeld-Fläche
GF .....	Gesichtsfeld
GTP .....	Guanosintriphosphat
ICC .....	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IS .....	Inner segment
IZ .....	Interdigitation Zone
OCT .....	Optische Kohärenztomographie
ONL .....	Outer nuclear layer
OS .....	Outer segment
PDE .....	Phosphodiesterase
PDE6A-arRP .....	PDE6A-assoziierte autosomal rezessive RP
RP .....	Retinitis Pigmentosa
RPE .....	Retinales Pigmentepithel

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie und Physiologie der Retina

Mit einer durchschnittlichen Dicke von 200  $\mu\text{m}$  formt die Retina (auch Netzhaut genannt) die Innenschicht des Auges und erstreckt sich vom Papillenrand bis zur Pupille. Ihre Funktion ist es, die auf sie fallenden Lichtstrahlen in elektrochemische Signale umzuwandeln, die dann über den zweiten Hirnnerven ins Gehirn gelangen. Die Retina besteht aus einem „sehenden“ Anteil (pars optica), der mit seinen verschiedenen Schichten die Phototransduktion ermöglicht, indes der „blinde“ Anteil (pars caeca) der Retina nur aus einer pigmentreichen Schicht besteht, der die Iris und den Ziliarkörper bedeckt. Beide Teile gehen an der sogenannten Ora serrata ineinander über (Trepel, 2017) (Lippert et al., 2017).

Von außen wird die Retina durch die Choroidea (die Aderhaut) begrenzt. Innen liegt das Corpus vitreum (der Glaskörper) an.

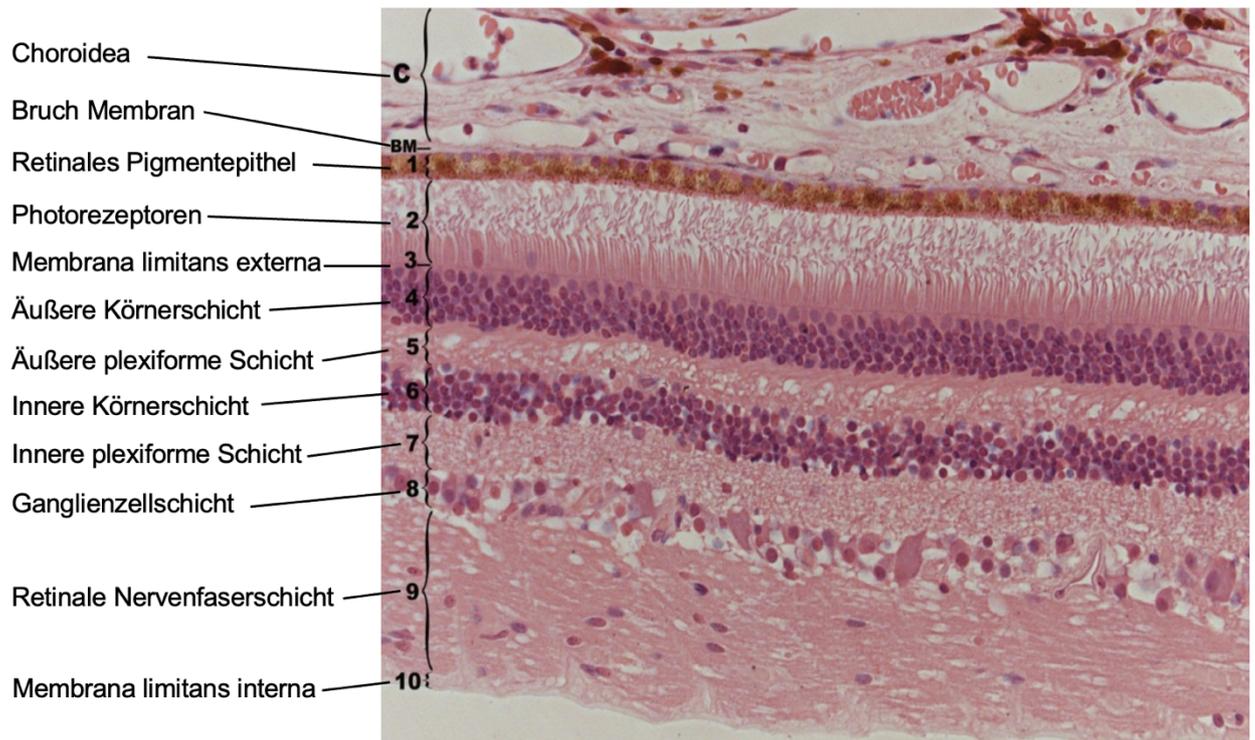
Die neurale Retina (das Stratum nervosum) besteht aus einem komplexen neuronalen Netzwerk mit lichtsensitiven Rezeptoren und signalverarbeitenden und -weiterleitenden Nervenzellen, während die ihr außen aufliegende Schicht, das retinale Pigmentepithel (RPE), aus einfachen kubischen Melanin-enthaltenden Zellen gebildet wird (Sachsenweger et al., 2003).

### 1.1.1 Die Schichten der Retina

Betrachtet man die Schichten der Retina im Einzelnen, so liegt der Bruch-Membran zunächst das **RPE** auf, welches die Versorgung der Retina sichert, ohne dabei potenziell schädigende Stoffe aus dem Blut durchzulassen. Zudem dient es der Phagozytose und Verwertung von Stoffwechselprodukten der Sinneszellen. Das Stratum nervosum liegt größtenteils locker auf dem RPE auf. Lediglich an der Ora serrata und an der Papille besteht eine feste Adhäsion (Trepel, 2017).

Alle Schichten des Stratum nervosum sind transparent, sodass das Licht die Schichten durchdringen und schließlich die **Photorezeptoren** aktivieren kann.

Diese gelten als erstes Neuron der Sehbahn. Die Bipolarzellen stellen das zweite, die Ganglienzellen das dritte Neuron dar, deren axonalen Fasern im Zusammenschluss den Sehnerven (den Nervus opticus) bilden (Klinke et al., 2009). Amakrine und Horizontalzellen stellen Querverbindungen her und dienen der Kontrastamplifikation und Bewegungsdetektion (Trepel, 2017). Müller-Stützzellen stabilisieren die gesamte Retina mithilfe ihrer Ausläufer. Die Zellkerne der Photorezeptoren formen die **äußere Körnerschicht**, die an die **äußere plexiforme Schicht** angrenzt. Die äußere Grenzmembran (Membrana limitans externa) ist zwischen den Außensegmenten und den Zellkernen der Photorezeptoren. In dieser Schicht liegen die axonalen Verknüpfungen der Photorezeptoren zu den Horizontal- und Bipolarzellen. Die **innere Körnerschicht** formt sich aus den Kernen der Horizontal- und Bipolarzellen, sowie denen der amakrinen und Müller-Stützzellen. Die Signale werden, von den Bipolarzellen ausgehend, weiter zur **inneren plexiformen Schicht** geleitet. Hier finden sich die Synapsen der Axone der Bipolarzellen mit den Ganglien- und amakrinen Zellen. Die Abgrenzung zum Glaskörper stellt die **Membrana limitans interna** dar (Trepel, 2017, Lüllmann-Rauch and Paulsen, 2012).



**Abbildung 1: Darstellung der Retinaschichten**

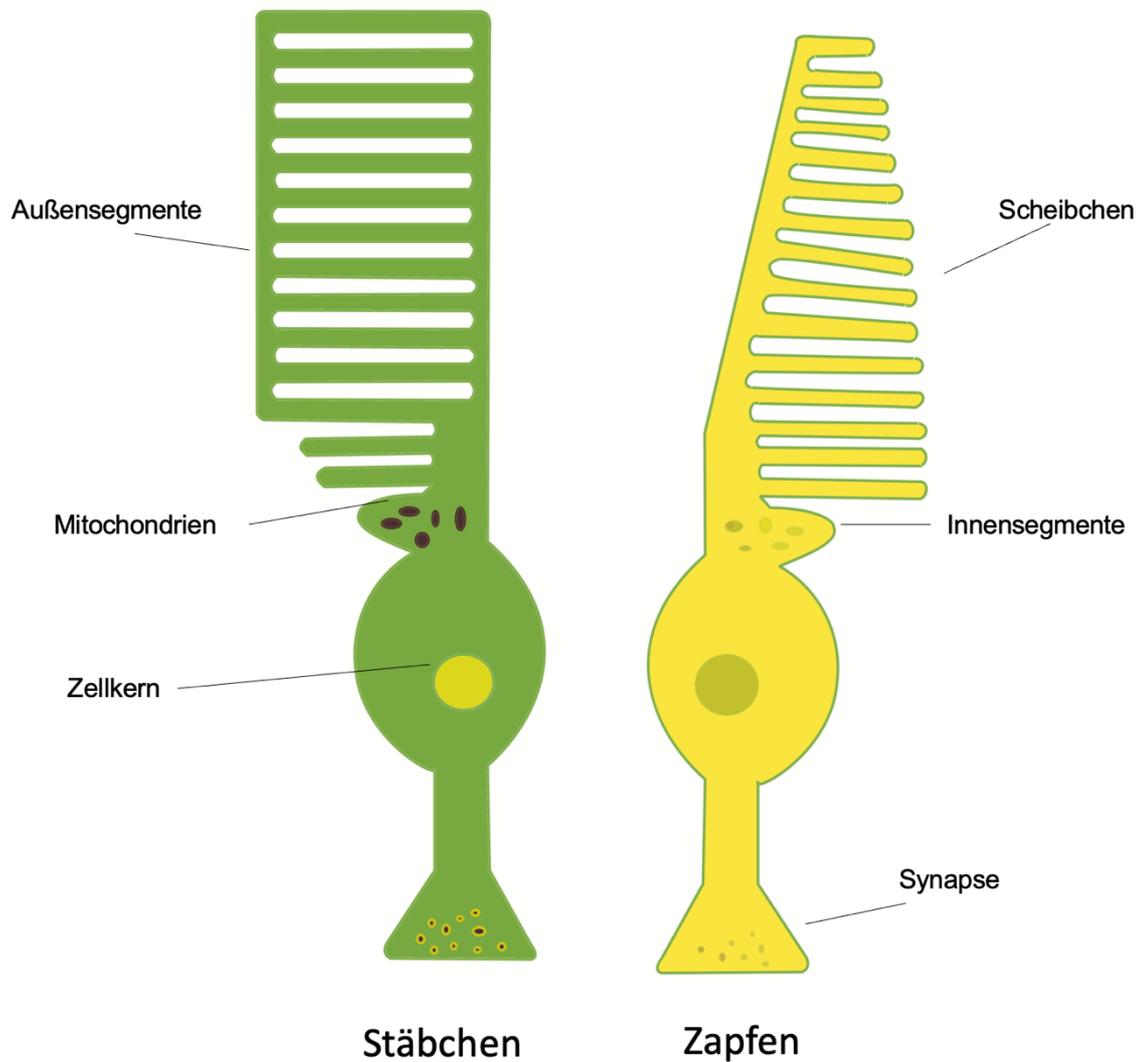
Mikroskopische Darstellung der Retinaschichten, wie sie nach Färbung darstellbar sind. Von oben nach unten wird die Choroidea mit der Choriokapillaris und die Bruch-Membran gezeigt. Darauf liegen die Zellen des retinalen Pigmentepithels (1), die Außen- und Innensegmente der Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) (2), die äußere Grenzmembran (membrana limitans externa) (3), die äußere Körnerschicht (4), die äußere plexiforme Schicht (5), die Zellkerne der Bipolar-, Horizontal-, und Amakrinzellen (innere Körnerschicht) (6), die innere plexiforme Schicht (7), die Ganglienzellschicht (8) und die retinale Nervenfaserschicht (Optikus-Faserschicht) (9). Die Grenze zum Glaskörper bildet die innere Grenzmembran (Membrana limitans interna) (10). (nach Triviño, A., et al., 2012).

### 1.1.2 Die Photorezeptoren

Bei den **Photorezeptoren** wird zwischen Stäbchen und Zapfen unterschieden, wovon die Stäbchen mit ca. 120 Millionen je Auge die Mehrzahl ausmachen. Zapfen finden sich ca. sechs Millionen in jedem Auge.

Der Aufbau mit einem axonalen Fortsatz, einem Perikaryon und einem lichtempfindlichen Fortsatz ist bei beiden Arten der Photorezeptoren gleich (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012). Beide werden aus einem erneuerbaren Außen- und einem konstanten Innenglied gebildet. Das Verbindungsstück ist das Zilium. Im Innenglied finden die metabolischen Prozesse statt und im Außenglied ist das Sehpigment lokalisiert. In Letzterem liegt der entscheidende Unterschied zwischen Zapfen und Stäbchen. Sowohl die Zusammensetzung als auch die Speicherung der Sehpigmente ist in Zapfen und Stäbchen unterschiedlich. In den Zapfen ist das Sehpigment in Plasmamembraneinfaltungen vorzufinden, während die Stäbchen das Sehpigment in über 1000 intrazellulären Membranscheiden dicht angesiedelt haben. Diese unterschiedlichen Speicher sind durch ihre typische zapfen- und stäbchenartige Form namensgebend. Sehpigmente bestehen grundsätzlich aus dem Chromophor „11-cis-Retinal“ und einem variablen „Opsin“, das durch Licht unterschiedlicher Wellenlängen aktiviert wird (Ulfig, 2010). So gibt es in den Zapfen drei verschiedene Sehpigmente, Jodopsine genannt, für blaues (420nm), grünes (531nm) und rotes (588nm) Licht. Das Sehpigment der Stäbchen Rhodopsin erfasst eine Wellenlänge bis zu 496nm und produziert damit schwarz-weiß Bilder (Ross, 2006). Die Stäbchen sind zudem um ein Vielfaches lichtempfindlicher als die Zapfen. Damit lässt sich der funktionelle Unterschied einfach erklären. Die Stäbchen sind für das sogenannte „**skotopische Sehen**“, also das Sehen bei Nacht und Dämmerung, verantwortlich. Man findet sie am dichtesten in der mittleren Peripherie der Retina angesiedelt. Die Zapfen hingegen befinden sich vorwiegend im zentralen Bereich der Retina und übernehmen das Sehen bei Tageslicht, das man auch als „**photopisches Sehen**“ bezeichnet. Im Bereich der Makula, auch häufig „Ort des schärfsten Sehens“ genannt, sind fast ausschließlich Zapfen vorzufinden. Die scharfe Auflösung des Bildes wird durch die 1:1 Verschaltung von einem Zapfen auf eine Bipolarzelle ohne Signalkonvergenz erreicht. Unterstützt wird diese

maximale Reizauswertung in der Makula durch die Abwesenheit jeglicher Elemente, wie z.B. Gefäße, die nicht zur Rezeption des Lichtes dienen (Trepel, 2017).



**Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Stäbchens und Zapfens**

Beide Zellarten weisen strukturelle Gemeinsamkeiten auf (Synapse, Zellkern, Innensegment, Außensegment, Scheibchen). Die Stäbchen sind im Allgemeinen länger, hier jedoch zur Veranschaulichung gleich groß dargestellt.

### **1.1.3 Die Phototransduktion**

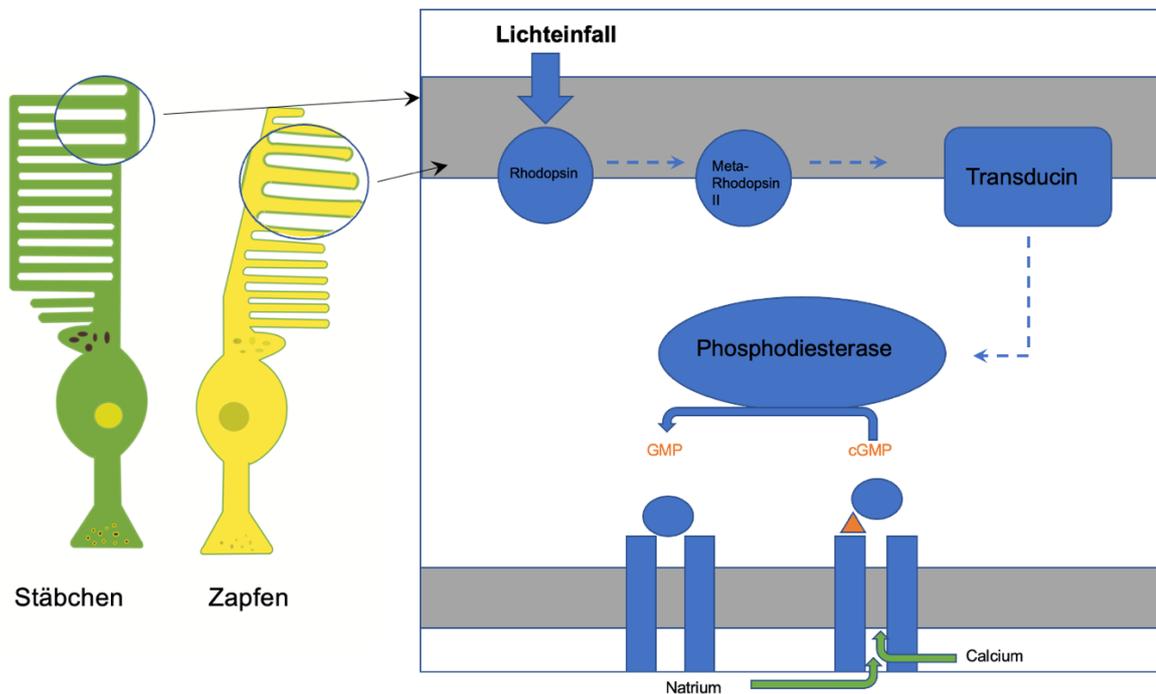
Die Phototransduktion wird durch die Absorption von Photonen in den Außensegmenten der Photorezeptoren initiiert. Im Gegensatz zu anderen Zellen des Körpers sind die Photorezeptoren bei Dunkelheit mit einem Membranpotential von  $-30$  mV depolarisiert. Dies wird auch als „Dunkelstrom“ bezeichnet (Klinke et al., 2009). Der Einfall von Licht führt dann zu einer Hyperpolarisation der Photorezeptoren mit einem Membranpotential von  $-70$  mV. Voraussetzung hierfür ist, dass die zyklischen Guanosinmonophosphat-abhängigen (cGMP) Natrium- und Kalzium-Kanäle geöffnet sind. Sobald Licht auf die Retina fällt, öffnen sich diese Kanäle, verursachen eine Hyperpolarisation (Klinke et al., 2009) und reduzieren damit die Glutamat-Freisetzung. Die im Anschluss stattfindende Potentialänderung in Bipolar- und Horizontalzellen wird an die Ganglienzellen weitergegeben. Die Ganglienzellen leiten die Information aus den Arealen der Retina schließlich zum visuellen Kortex weiter (Müller und Kaupp, 1998).

#### **1.1.3.1 Die Rolle der Phosphodiesterase in der Phototransduktion am Beispiel der Stäbchen**

Der Einfall von Licht löst im Außensegment der Stäbchen eine Isomerisierung des Sehpigments Rhodopsin aus. So wird 11-cis-Retinal in All-trans-Retinal umgewandelt und schließlich erreicht es über mehrere Reaktionsschritte die aktivierte Form: Meta-Rhodopsin II. Meta-Rhodopsin II induziert die Aktivierung des nächsten Elementes der Enzymkaskade: Transducin. In Dunkelheit ist Guanosindiphosphat (GDP) an Transducin gekoppelt. Durch die Bindung des aktivierten Rhodopsin wird GDP zu Guanosintriphosphat (GTP) phosphoryliert und bildet im Sinne der Amplifikation ca. 3000 weitere aktivierte Transducine. Aktiviertes Transducin katalysiert nun die Aktivierung der Phosphodiesterase (PDE) (Farber, 1995).

Die PDE besteht aus einer aktiven  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit und zwei inhibitorischen  $\gamma$ -Untereinheiten (Tsang and Sharma, 2018). Durch die Abspaltung der hemmenden  $\gamma$ -Einheiten durch aktivierte Transducine wird die PDE aktiviert. Somit können die katalysierende  $\alpha$ - und  $\beta$ -Einheit der PDE den second

messenger cGMP hydrolysieren und folglich dessen Konzentration senken (Farber, 1995).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung des biochemischen Ablaufs der Phototransduktion**

Im Außensegment der Zapfen und Stäbchen findet die Phototransduktion statt. Durch den Einfall von Licht wird das Sehpigment Rhodopsin zur aktivierten Form Meta- Rhodopsin II. Durch das aktivierte Transducin wird die PDE wiederum aktiviert, welches im Anschluss den second messenger „cGMP“ hydrolysiert und folglich die Konzentration senkt (in Anlehnung an Huppelsberg and Walter, 2005). Abkürzungen: cGMP = Zyklisches Guanosinmonophosphat.

cGMP ist einer von zwei wichtigen Botenstoffen, die in Photorezeptoren vorkommen. Seine Aufgabe besteht darin Natrium- und Kalzium-Kanäle im Außensegment der Photorezeptoren im inaktiven Zustand offenzuhalten. Durch eine PDE können jede Sekunde bis zu 2000 cGMP-Moleküle abgebaut werden.

So gibt es auch an dieser Stelle eine Amplifikation. Insgesamt kann die Wirkung eines Lichtquants durch eine PDE etwa eine Millionen Mal verstärkt werden.

Wenn das Licht ins Auge fällt, wird die cGMP-Konzentration verringert und die Ionenkanäle schließen sich. Die herbeigeführte Änderung des Membranpotentials von -30mV auf -70mV äußert sich in einer Hyperpolarisation (Klinke et al., 2009).

Die Inaktivierung der Signalkaskade erfolgt durch eine Reihe von Mechanismen. Zum einen wird Rhodopsin von der Rhodopsinkinase phosphoryliert, sodass Arrestin die Bindung mit Transducin verhindert. Des Weiteren werden die vorhandenen Transducin- $\alpha$ -GTP Komplexe durch eine GTPase aufgelöst. Die Untereinheiten der PDE verbinden sich wieder und kehren zum inaktivierten Zustand zurück. Der cGMP-Spiegel steigt infolge der Aktivität eines Kalziumbindenden Proteins so weit an, dass die Ionenkanäle geöffnet werden und das Membranpotenzial wieder -30mV erreicht (Farber, 1995).

## 1.2 Retinitis Pigmentosa

Die erbliche Erkrankung Retinitis Pigmentosa (RP) betrifft mit einer Inzidenz von 1:4000 weltweit über drei Millionen Menschen (Zobor and Zrenner, 2012, Hartong et al., 2006, Chizzolini et al., 2011). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem beidseitigen, progredienten Verlust der Photorezeptoren (zunächst der Stäbchen und dann der Zapfen) und des retinalen Pigmentepithels. Inzwischen wurden über 90 Gene ursächlich mit einer RP in Verbindung gebracht (<https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>, letzte Abfrage 04.07.2022). Die Vererbung einer RP kann sowohl autosomal dominant (30-40%) , autosomal rezessiv (50-60%), als auch X-chromosomal (5-15 %) erfolgen (Hartong et al., 2006). Die autosomal dominante Form der RP (adRP) ist prognostisch am günstigsten. Autosomal rezessive Formen (arRP) haben eine intermediäre und X-chromosomale Formen (XLRP) die ungünstigste Prognose (Kanski, 2008). Pathogene Veränderungen im *PDE6*-, *RP25*- und *RPE65*-Gen erklären jeweils etwa 2 bis 5% der autosomal rezessiv vererbten RP-Fälle, während die Mehrzahl der anderen Gene jeweils weniger als 1% ausmachen (Tsang und Sharma, 2018). Das *PDE6A*-Gen ist in etwa für 3 bis 4 % der autosomal rezessiven RP

Erkrankungen in Nordamerika, 2% der Fälle in Frankreich und Pakistan und 1% der Fälle in Israel verantwortlich (Kuehlewein et al., 2020, Dryja et al., 1999, Khateb et al., 2019, Khan et al., 2015, Sharon et al., 2020). Darüber hinaus ist RP eine Erkrankung, die interindividuell sehr unterschiedliche Ausprägungsformen aufweist.

Insgesamt behalten etwa 25% der RP-Patienten eine gute zentrale Sehschärfe (Visus) mit erhaltener Lesefähigkeit im berufstätigen Alter trotz einer Einschränkung des Gesichtsfeldes (GF) auf wenige Grad (Kanski, 2008).

Klinisch beginnt die RP in der Regel in den peripheren/mittelperipheren Retina-Anteilen. Entsprechend der zugrundeliegenden pathogenen Veränderungen kommt es entweder zu einer Fehlfunktion oder herabgesetzten Funktion von Proteinen. Betroffen sind dabei zum Beispiel Ionenaustauschkanäle, Transduktionskaskaden und der ziliare Transport (Zobor and Zrenner, 2012, Kellner et al., 2004). Typischerweise ist die Funktion der Stäbchen zunächst stärker herabgesetzt als die der Zapfen. Erst bei einer fortgeschrittenen RP sind die Bipolar-, Amakrin-, Horizontal- und Ganglienzellen betroffen (Hartong et al., 2006). So äußert sich die Krankheit zunächst meist durch Nachtblindheit und GF-Einschränkungen. Eine Blendempfindlichkeit tritt ebenfalls häufig im Verlauf auf. Später schreitet der Zelluntergang Richtung Makula fort mit entsprechender Einschränkung der Sehschärfe (Hamel, 2006). Da die RP in den allermeisten Fällen symmetrisch verläuft, kommt es nicht selten zu einer beidseitigen Erblindung im berufstätigen Alter (Hartong et al., 2006, Hamel, 2006).

In der Augenhintergrundspiegelung (Funduskopie) präsentiert sich die RP mit einer ihr typischen Trias, bestehend aus einer globalen Gefäßverengung, einer wachsgelben Papille und sogenannten „Knochenbälkchen“-Pigmentierungen. Die Makula kann atrophische Veränderungen oder ein zystoides Makulaödem (CME) aufweisen (Kanski, 2008, Zobor and Zrenner, 2012). Im Vergleich zur Normalbevölkerung treten außerdem häufiger und früher Linsentrübungen auf, in den meisten Fällen im Sinne einer hinteren Schalen-trübung. Die Visuserhebung sowie die Refraktion, GF-Untersuchungen, Farbttests und Dunkeladaptationsmessungen bieten die Möglichkeit, die subjektiven Funktionseinschränkungen der Retina standardisiert zu quantifizieren (Zobor and

Zrenner, 2012). Das Ganzfeld Elektroretinogramm (ERG) stellt eine objektive Untersuchungsmethode der Funktion der Stäbchen und Zapfen dar. In diesem zeigt sich die RP typischerweise zunächst mit verringerten Antworten unter skotopischen (dunkeladaptierten) Testbedingungen, also einer verringerten Stäbchenfunktion, gefolgt von reduzierten Antworten unter photopischen (helladaptierten) Testbedingungen, welche die Zapfenfunktion widerspiegeln. Im Verlauf der Erkrankung lassen sich oft keine Antworten mehr ableiten.

Eine Therapie für die meisten Formen der Retinitis pigmentosa gibt es bisher nicht. Einzig für biallelische Mutationen im *RPE65* Gen konnte bereits eine Gentherapie etabliert werden (Russell et al., 2017). Für andere Formen der RP, insbesondere die *PDE6A*-assoziierte autosomal rezessive RP (*PDE6A*-arRP), sind Therapiemöglichkeiten Gegenstand aktueller Forschung.

### **1.2.1 Pathogene Veränderung im *PDE6A*-Gen**

In unserer Studie wurden ausschließlich Patienten mit RP und autosomal rezessiv vererbten pathogenen Veränderungen im *PDE6A*-Gen eingeschlossen. Das *PDE6*-Gen besteht aus 22 Exons und ist auf dem Chromosom 5q31.2-q34 lokalisiert. *PDE6A* kodiert für die alpha-Untereinheit der PDE, welche maßgeblich an der Transduktion der Stäbchen und hier an der Regulation der zellulären cGMP-Konzentration beteiligt ist (Gargini et al., 2007). Genauerer dazu wird in Abschnitt 4.13 und 4.1.3.1 erläutert.

Peterson-Jones et al. identifizierten 1999 erstmals in einer Kohorte von Hunden der Rasse Welsh Corgi Cardigan pathogene Veränderungen im *PDE6A*-Gen, die in diesen Hunden zu einer autosomal rezessiv vererbten progressiven retinalen Atrophie führten (Petersen-Jones et al., 1999). Daraufhin wurde die *PDE6A*-RP anhand von Mausmodellen untersucht und phänotypische Unterschiede in Zusammenhang mit unterschiedlichen Sequenzvariationen im *PDE6A*-Gen gebracht (Kuehlewein et al., 2020, Sothilingam et al., 2015, Sakamoto et al., 2009).

Vielversprechende Ergebnisse aus Studien zu gentherapeutischen Ansätzen bei *PDE6B*-arRP gaben Anlass zur weiteren Erforschung von gentherapeutischen Ansätzen auch für die *PDE6A*-arRP (Pang et al., 2011). Wert et al.

veröffentlichten 2012 eine Studie (an einem Mausmodell, das den Phänotyp der humanen *PDE6A*-arRP nachahmt), in der AAV/8-Gentherapie-Vektoren subretinal injiziert wurden (Gargini et al., 2007). Es zeigte sich eine deutliche Verlangsamung des Krankheitsverlaufs im einmalig behandelten Auge, während das unbehandelte Auge eine starke RPE Atrophie zeigte (Wert et al., 2013). Seither wird stetig weiter an gentherapeutischen Ansätzen sowohl für die *PDE6A*-arRP als auch für andere Formen der RP geforscht.

### 1.2.2 RD-Cure Konsortium und Studien

Das RD-Cure Konsortium wurde 2012 gegründet mit dem Ziel, Studien zur Entwicklung von Gentherapien für verschiedene erbliche Retinaerkrankungen durchzuführen. Beteiligte Zentren sind neben dem Department für Augenheilkunde in Tübingen die Ludwig-Maximilians-Universität in München und die Columbia University in New York.

Im wissenschaftlichen Fokus stehen zum einen die Achromatopsie (angeborene Farbenblindheit und Visusminderung) verursacht durch pathogene Veränderungen im *CNGA3*-Gen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02610582, interventionelle Studie), und zum anderen die RP verursacht durch pathogene Veränderungen im *PDE6A*-Gen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02759952, Langzeit-Beobachtungsstudie und ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04611503, interventionelle Studie). Beide Erkrankungen haben eine pathologische Funktion der Photorezeptoren gemeinsam. Ziel beider Studien ist es, die Funktion der Photorezeptoren durch operativen Genersatz aufrechtzuerhalten. Präklinische Studien mit AAV (rekombinante Adeno-assoziierte Viren) -vermitteltem Gentransfer konnten im Tiermodell ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern (Michalakis et al., 2017, Mühlfriedel et al., 2017).

Ergebnisse der *CNGA3*-Achromatopsie-Studien wurden publiziert (Fischer et al., 2020, Zobor et al., 2017).

Bei der Studie "Clinical Characterization on *PDE6A*-related Retinitis Pigmentosa in Preparation to a Gene Therapy Trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02759952)" handelt es sich um eine prospektive Langzeit-Beobachtungsstudie mit dem Ziel, den natürlichen Verlauf der *PDE6A*-arRP

darzustellen. Einschlusskriterium war eine RP, verursacht durch biallelische pathogene Veränderungen im *PDE6A*-Gen. Die erste Studienuntersuchung fand Juli 2010 statt, die letzte im April 2020. Es wurden Patienten aus Deutschland und dem europäischen Ausland eingeschlossen. Alle Patienten wurden ein- oder mehrmals in der Sprechstunde für erbliche Retinaerkrankungen detailliert untersucht. Gegenstand der Analysen dieser Arbeit sind Schichtbildaufnahmen mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) und GF-Untersuchungen.

### **1.3 Optische Kohärenztomographie**

Die OCT ermöglicht es seit den 90er Jahren, Schichtbild-Aufnahmen des hinteren Augenpols – hier im Speziellen der Retina, des RPE und der darunter liegenden Gefäßschichten - nicht invasiv in vivo zu erstellen (Huang et al., 1991). Seither wurde die Technik weiterentwickelt und ermöglicht hochaufgelöste dreidimensionale Schnittbilder, die die Retinaschichten detailliert darstellen (Castro Lima et al., 2011). Sie stellt inzwischen eine wichtige diagnostische Methode in der Erkennung von retinalen Veränderungen, insbesondere der Makula dar (Castro Lima et al., 2011).

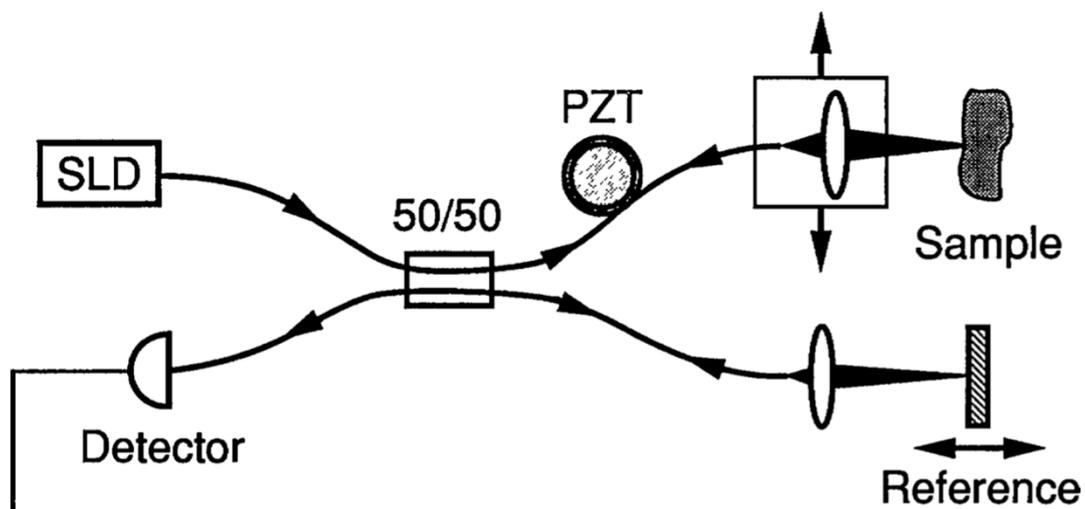
Im Vergleich zum Ultraschall macht sich die OCT-Bildgebung die physikalischen Eigenschaften von Licht zunutze und erzielt damit Aufnahmen, die der Auflösung eines histopathologischen Schnittes nahekommen (Castro Lima et al., 2011, Drexler and Fujimoto, 2008).

Die ersten eindimensionalen axialen Aufnahmen der Retina waren analog zu A-Scans im Ultraschall und wurden durch Fercher et al. 1988 durchgeführt (Drexler and Fujimoto, 2008). Zweidimensionale OCT-Aufnahmen erfolgten dann durch Huang et al. 1991 in vitro und stellten das Analogon zum Ultraschall-B-Scan dar – allerdings mit einer vielfach besseren Auflösung. Bereits 1993 wurden ebenfalls von Fercher et al. Aufnahmen in vivo angefertigt (Fercher, 1996). Inzwischen erreichen die modernen Geräte eine Auflösung von wenigen Mikrometern.

#### **1.3.1 Funktionsweise der Optischen Kohärenztomographie**

Die OCT generiert Schichtbilder der Retina mittels kohärenten Lichts, indem sie sich die unterschiedliche Reflektivität der einzelnen Gewebestrukturen zunutze

macht. Mithilfe eines Strahlenteilers wird ein Teil des kohärenten Lichts auf einen Referenzspiegel geleitet, während der andere Teil auf die Retina fällt. Die reflektierten Lichtstrahlen beider Medien (Referenzspiegel und Retinaschichten) werden durch den im Gerät integrierten Sensor detektiert und anhand ihrer Eigenschaften miteinander verglichen. Ist der Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Referenzspiegel und auch zwischen der Lichtquelle und einer Retinaschicht gleich, kommt es zu einer Überlagerung der Lichtwellen. Dies wird als Interferenz bezeichnet. Durch die Änderung der Spiegelposition kann die Reflektivität jeder Retinaschicht orts aufgelöst dargestellt werden (Eter, 2004). Voraussetzung hierfür ist, dass die Lichtquelle kohärentes Licht abgibt. Das bedeutet, dass die Eigenschaften des Lichtes eine Überlagerung seiner Wellen und somit ein Interferenzmuster ermöglichen.



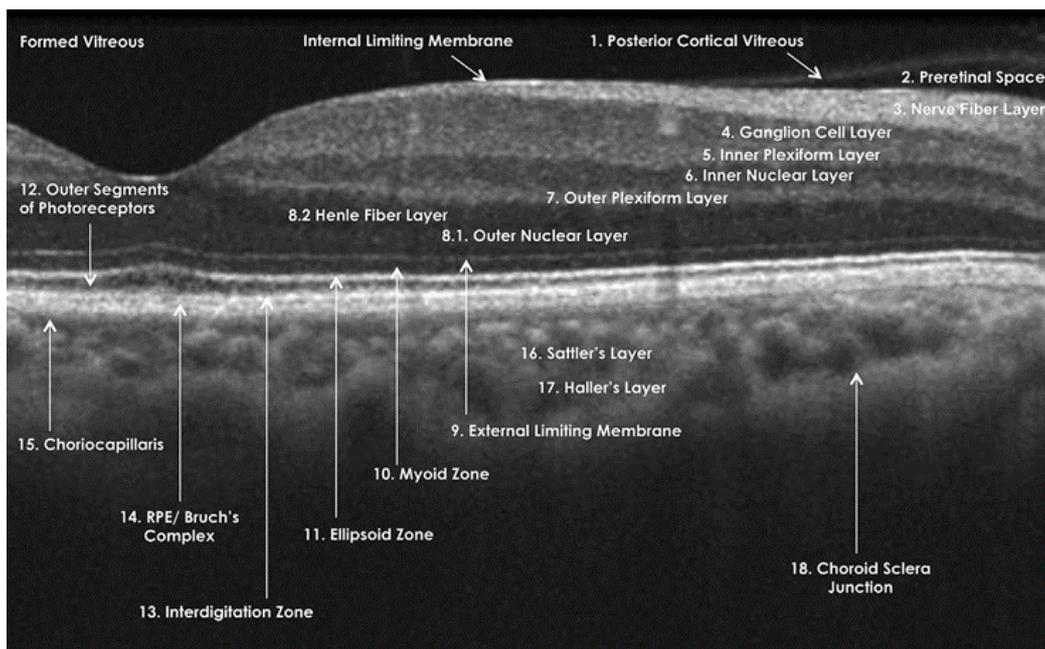
**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Funktionsweise der Optischen Kohärenztomographie**

Eine Lichtquelle (SLD) strahlt zu jeweils gleichen Teilen Licht auf ein Objekt (Sample) und auf einen Referenzspiegel (Reference). Das zurückreflektierte Licht wird von einem Sensor (Detector) erfasst und durch einen Computer verglichen (Huang et al., 1991). Abkürzungen: SLD = superluminescent diode, PZT = piezoelectric transducer

Die Qualität der Aufnahmen wird beeinflusst durch die Transparenz der Medien, die Mitarbeit des Probanden, sowie die Erfahrung des Untersuchers in der Durchführung der Untersuchung. (Eter, 2004)

### 1.3.2 Schichten in der Optischen Kohärenztomographie

Die innere und äußere Retina stellt sich in der OCT in den in Abb. 5 markierten Schichten dar. Da die degenerativen Prozesse, die im Rahmen der RP stattfinden, typischerweise primär die äußeren Retinaschichten betreffen, bleibt die innere Retina mitsamt ihrer Schichtung in der Regel erhalten, bis die Erkrankung weit fortgeschritten ist und es zu einer globalen Atrophie der äußeren und inneren Retinaschichten, auch in der Retinamitte, kommt. Die äußere Retina beginnt im OCT mit der sogenannten outer nuclear layer (ONL), in dem die Zellkerne der Photorezeptoren lokalisiert sind. Zwischen den Zellkernen der Photorezeptoren und den Innensegmenten der Photorezeptoren demarkiert sich in der OCT die Membrana limitans externa (ELM). Ihr schließen sich die Innensegmente (IS) der Photorezeptoren an, denen sich dann die Außensegmente der Photorezeptoren (OS) anschließen. Weitere, morphologisch und funktionell wichtige Schichten weiter distal sind die sogenannte interdigitation zone (IZ) in der die Außensegmente und das retinale Pigmentepithel ineinander verzahnt sind, und das RPE selbst.



## **Abbildung 5: Nomenklatur für anatomische Strukturen in der Optischen Kohärenztomographie am gesunden Patienten**

Erstellt vom Panel für internationale Nomenklatur für die Optische Kohärenztomographie - beispielhaft an einem mit der Heidelberg Spectralis® Technologie aufgenommenen Bild am gesunden Patienten. (Staurenghi et al., 2014). Abkürzungen: RPE = Retinales Pigmentepithel. Für unsere Arbeit essenziell sind folgende hyperreflektive Schichten: 14/13 RPE/Bruch Komplex und Interdigitation Zone, 11 Ellipsoid Zone, 9 External Limiting Membrane

### **1.3.3 Ellipsoide Zonen-Länge**

Die sogenannte ellipsoide Zonen-Länge (EZ-Länge), früher „IS/OS junction“ genannt, zeigt sich im OCT als hyperreflektive Struktur in den äußeren Anteilen der Photorezeptoren (Liu et al., 2016). Die exakte anatomische Zuordnung ist umstritten. Zum einen wird sie als Grenze zwischen den Innen- und Außensegmenten der Photorezeptoren eingeordnet bzw., als sei sie eine Reflexion des Verbindungsziliums (Staurenghi et al., 2014). Inzwischen geht man davon aus, dass die EZ-Länge am ehesten mit der ellipsoiden Komponente der Innensegmente der Photorezeptoren korreliert. In dieser Region sind viele dicht gepackte Mitochondrien lokalisiert, die die hohe Reflektivität der EZ-Länge erklären könnten (Spaide and Curcio, 2011). Auch die Dicke und Lokalisation der EZ-Länge sprechen dafür, dass es sich um die ellipsoide Komponente der Innensegmente der Photorezeptoren handelt (Staurenghi et al., 2014).

Neben der ELM und IZ spiegelt die EZ die Integrität der Photorezeptoren wider. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit RP zunächst die IZ, gefolgt von der EZ und zuletzt die ELM Veränderungen aufweisen (Liu et al., 2016, Tsunoda et al., 2011, Tamaki and Matsuo, 2011). In diesem Zusammenhang führt die Degeneration der Photorezeptoren zu einer Verschmälerung und reduzierten Intensität der EZ-Länge im OCT (Hood et al., 2011b, Fischer et al., 2008). Die EZ-Länge korreliert mit dem GF, dem Visus und der Autofluoreszenz (Fischer et al., 2008, Wakabayashi et al., 2010, Tamaki and Matsuo, 2011).

Daher wird die EZ-Länge bereits für eine Vielzahl von retinalen Erkrankungen als Verlaufsparemeter untersucht und angewendet, unter anderem bei Makulärer Teleangiektasie Typ 2, Morbus Stargardt, Achromatopsie, Frühgeborenenretinopathie (Zobor et al., 2017, Runkle et al., 2017, Light et al., 2017, Thanos et al., 2016). Die EZ-Länge kann mittels unterschiedlicher Methoden gemessen werden. Eine Möglichkeit ist die manuelle Messung (Cai et al., 2014, Ramachandran et al., 2016). Weitere Möglichkeiten bieten die „en face“ Projektion und die (ggf. automatisierte) Segmentierung der EZ-Länge (Hariri et al., 2016, Cai et al., 2014, Hood et al., 2011a). Je nach Methode fallen die Einflussfaktoren unterschiedlich ins Gewicht. Die Erfahrung des Untersuchers und die Übereinstimmung der Messungen zwischen verschiedenen Untersuchern sind wichtige Einflussfaktoren, aber auch die Qualität der OCT-Aufnahmen und das Vorliegen von Nebenbefunden spielen eine große Rolle (Strampe et al., 2018, Giani et al., 2010). Im Rahmen kleinerer Kohortenstudien bei u.a. *PDE6A*-arRP wurde bereits eine gute Übereinstimmung der EZ-Messungen zwischen verschiedenen Untersuchern sowie eine hohe Korrelation mit anderen Verlaufsparemetern der RP-Diagnostik, wie z.B. der Autofluoreszenz festgestellt (Takahashi et al., 2018).

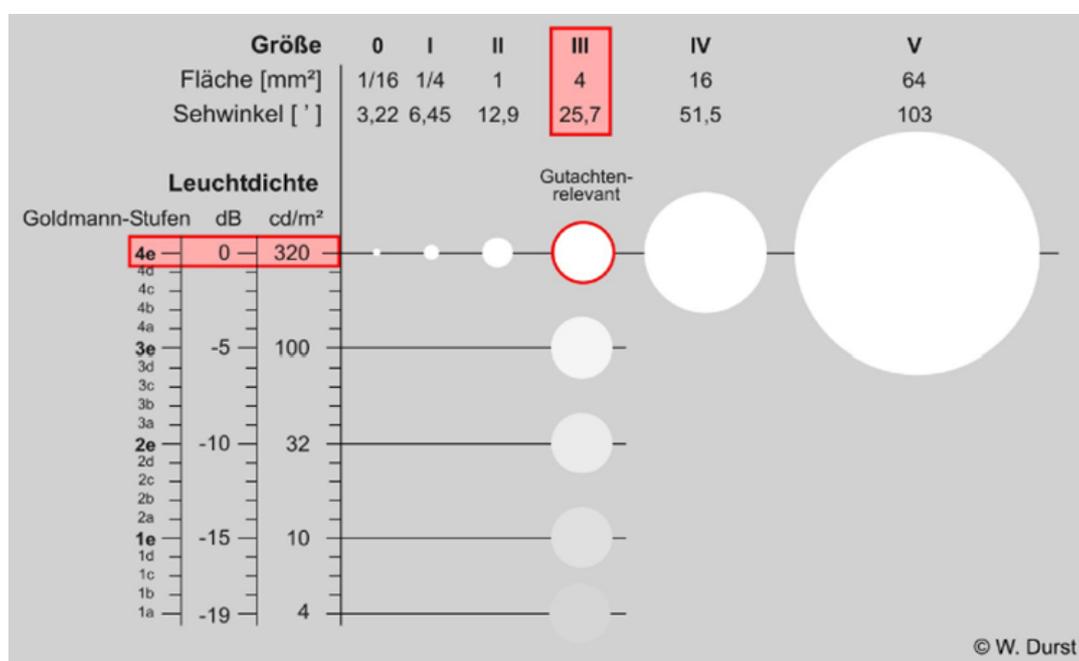
#### **1.4 Gesichtsfeld**

Das Gesichtsfeld (GF) ist per Definition der Bereich, den das Auge wahrnehmen kann, ohne dass die Augen oder der Kopf bewegt werden (Schiefer und Wilhelm, 1995). Das gesunde Auge erfasst nach temporal über 90°, nach nasal und nach unten ca. 60° und nach oben ca. 50° (Schiefer und Wilhelm, 1995).

Für die Beurteilung des gesamten GF wird bevorzugt das sogenannte halbkugelförmige Perimeter, welches 1945 von Goldmann entwickelt wurde, angewendet.

Ist ein Bestandteil des Sehapparates beschädigt, kommt es zu Gesichtsfelddefekten. Bei Patienten mit Retinitis pigmentosa kommt es im Krankheitsverlauf typischerweise zunächst zu parazentralen Gesichtsfelddefekten im Sinne eines sogenannten Ringskotoms. Mit der Zeit schreiten die Gesichtsfelddefekte Richtung Peripherie und Zentrum weiter fort.

In der klinischen Diagnostik wird zwischen statischer und kinetischer Perimetrie unterschieden. Die kinetische Perimetrie nutzt Stimuli, die mit einer definierten Helligkeit, Größe und Geschwindigkeit möglichst senkrecht in das GF eintreten. Die Winkelgeschwindigkeit liegt je nach Untersuchung zwischen zwei und fünf Grad pro Sekunde. Isoptere markieren die Bereiche, die mit einem definierten Stimulus wahrgenommen werden. Goldmann et al. erstellten eine Klassifikation, die eine Untersuchung mit einheitlicher Stimulusleuchtdichte und -größe ermöglicht (Schiefer et al., 2005). Zu gutachterlichen Zwecken wird die Marke III4e (26', 320 cd/m<sup>2</sup>) und für die Erfassung des blinden Flecks die Marke I4e (6', 320 cd/m<sup>2</sup>) genutzt (Abb. 6).

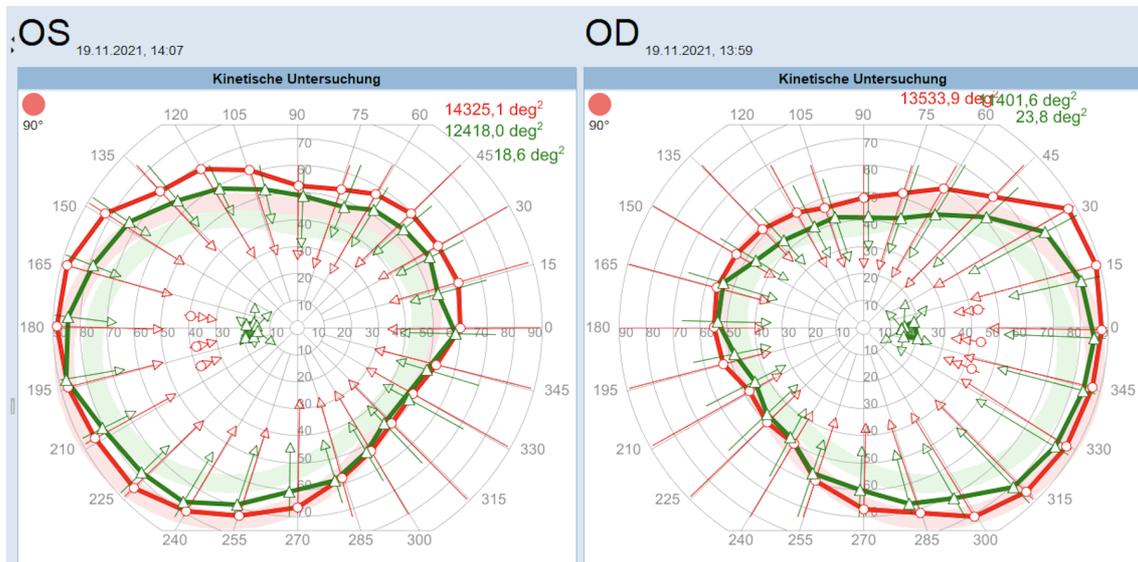


**Abbildung 6: Übersicht über die Charakteristika (Fläche, Sehwinkel, Goldmann-Stufen) der Reizmarken im Gesichtsfeld von 0 – V.**

Die Gutachten-relevante Marke III4e ist rot hervorgehoben (Schiefer et al., 2005). Abkürzungen: dB = dezibel, cd/m<sup>2</sup> = Stimulusleuchtdichte

An modernen Geräten kann eine semi-automatisierte kinetische Perimetrie durchgeführt werden. Diese ermöglicht eine vom Untersucher weitestgehend unabhängige Messung und vereinfacht die Durchführung von Verlaufskontrollen. Dennoch kann der Untersucher mittels Vektoren die Richtung und den Ausgangspunkt der Reize festlegen, unter anderem auch, um die individuelle

Reaktionszeit des Probanden zu prüfen und die Untersuchung entsprechend anzupassen (Schiefer et al., 2005).



**Abbildung 7: Kinetisches Gesichtsfeld eines gesunden Probanden**

Kinetisches Gesichtsfeld eines gesunden Probanden. Dargestellt sind die Außengrenzen gemessen mit den Marken III4e (rot) und I4e (grün), sowie der blinde Fleck (auf der horizontalen Achse etwa 20° temporal des Zentrums, gemessen mit der Marke I4e). Die roten Testlinien temporal des blinden Flecks dienen der Bestimmung der individuellen Reaktionszeit.

Bei RP-Patienten konnten verschiedene Studien bereits zeigen, dass die sogenannten „Light reflection profiles“ der EZ-Länge im OCT mit dem GF stark korrelieren, sodass anhand der EZ-Länge Rückschlüsse auf das GF gezogen werden (Fischer et al., 2008,). Dies kann besonders dann nützlich sein, wenn die Messung des GF nicht oder nur eingeschränkt möglich ist.

## 1.5 Visus

Fast alle Pathologien des Auges schlagen sich in einer Reduktion der Sehschärfe nieder, weshalb es zu jeder grundlegenden Beurteilung des Auges gehört, die zentrale Sehschärfe zu erfassen. Definiert ist die zentrale Sehschärfe als die Fähigkeit, zwei voneinander getrennte optische Reize als solche abzugrenzen.

Um die Sehschärfe zu bestimmen, wird der kleinste Auflösungswinkel ermittelt. Der Kehrwert dessen ist per Definition das, was als zentrale Sehschärfe oder auch Visus bezeichnet wird (Dietze, 2018, Kniestedt and Stamper, 2003). Es gibt verschiedene Methoden/Sehzeichen, um den Visus zu untersuchen.

## 1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Die RP ist eine Erkrankung, die in den meisten Fällen im jungen Erwachsenenalter zu Einschränkungen des Alltags führt. Um den Erfolg von Therapiestudien beurteilen zu können, ist es notwendig, den natürlichen Verlauf der Erkrankung und verlässliche Parameter zur Verlaufskontrolle zu kennen.

Studien an kleineren Kohorten von RP-Patienten gaben bereits Hinweise darauf, dass die Messung der EZ-Länge ein exzellenter und einfach zu erhebender Parameter für die Progression der RP sein kann. Im Rahmen der Studie des RD-Cure Konsortiums “Clinical Characterization on *PDE6A*-related Retinitis Pigmentosa in Preparation to a Gene Therapy Trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02759952)” konnte ein großes Patientenkollektiv von 54 Patienten mit *PDE6A*-arRP in Vorbereitung auf eine Gentherapiestudie gebündelt werden. Typischerweise ist die RP an beiden Augen nahezu symmetrisch ausgeprägt. Daher wird in klinischen Studien ein Auge (gentherapeutisch) behandelt, während das andere Auge als Kontrolle herangezogen wird. Ob dieser Ansatz auch bei *PDE6A*-arRP verfolgt werden kann, soll in unserer Studie ebenfalls untersucht werden. Des Weiteren soll neben qualitativen und quantitativen OCT-Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit die Übereinstimmung der Auswertungen zweier Untersucher analysiert werden, ebenso wie die Frage, ob die Erfahrung des Untersuchers einen Einfluss auf die Messergebnisse hat.

Eine weitere Untersuchung, mit der wesentliche Aussagen über das Ausmaß der morphologischen und funktionellen Einschränkungen bei Patienten mit RP getroffen werden können, ist die Messung des GF. Das GF ist eine subjektive Untersuchungsmethode, die durch die Konzentration und Mitarbeit, aber auch durch den Untersucher beeinflusst wird. Die Auswertung der Gesamt-Gesichtsfeldfläche (Gesamt-GF-Fläche) ist hingegen objektiv. Da jede Untersuchungsmethode ihre Limitationen mit sich bringt, ist es sinnvoll, mehrere

Untersuchungen sowie deren Korrelation zu untersuchen, um den Zustand der erkrankten Augen bestmöglich zu erfassen. Im Gegensatz zum GF spiegelt die OCT objektiv den Zustand des Auges wider, kann jedoch durch Nebenfunde der RP und die subjektive Auswertung beeinträchtigt werden. In vorherigen Studien konnte eine Interobserver-Variabilität bereits gezeigt werden. In dieser Studie überprüfen wir die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse.

Das Fortschreiten der RP hängt maßgeblich von der zugrundeliegenden pathogenen Veränderung ab. Während autosomal dominante Formen eher für eine langsamere Progression bekannt sind, so können autosomal rezessive RP-Varianten bereits im jüngeren Alter zu erheblichen Einschränkungen des Sehens führen. Unter Berücksichtigung des Alters untersuchen wir in unserer Studie den Progress der *PDE6A*-arRP je Krankheitsjahr anhand der EZ-Länge und des GF.

## **2 Patienten und Methoden**

Es handelt sich um eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie. Die Studienuntersuchungen wurden zwischen 06/2010 und 04/2019 in der Sprechstunde für erbliche Retinaerkrankungen in der Klinik für Augenheilkunde der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02759952). Die Datenerhebung erfolgte im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Das Studienvorhaben wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen begutachtet (Projekt-Nummer: 632/2012BO2). Alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ein, an der Studie teilzunehmen.

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte sowohl in der Sprechstunde für erbliche Retinaerkrankungen an der Universitätsaugenklinik Tübingen als auch an zwölf kollaborierenden Augenzentren in Europa. Es wurden 54 Patienten mit RP verursacht durch pathogene Veränderungen im *PDE6A*-Gen eingeschlossen.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer genetisch nachgewiesenen *PDE6A*-arRP, ein Mindestalter von 18 Jahren und die Fähigkeit, schriftlich in die Studienteilnahme einzuwilligen.

## **2.2 Untersuchungen**

### **2.2.1 Genetische Untersuchung und Variantenklassifikation**

Die Diagnose einer *PDE6A*-arRP war zum Zeitpunkt der Einwilligung bei allen Patienten bekannt und bestätigt. Molekulargenetische Untersuchungen waren im Vorfeld im Rahmen von hausinternen und externen Forschungsprojekten und in diagnostischen Laboren erfolgt. Wo möglich wurde ein Biallelismus (Homozygotie/Compound Heterozygotie) durch familiäre Segregationsanalysen, allelisches Klonen oder Next-Generation Sequencing bestätigt und das

Vorhandensein anderer pathogener Varianten, die erbliche Retinaerkrankungen verursachen, durch Whole-Exome Sequencing überprüft (Kuehlewein et al., 2020).

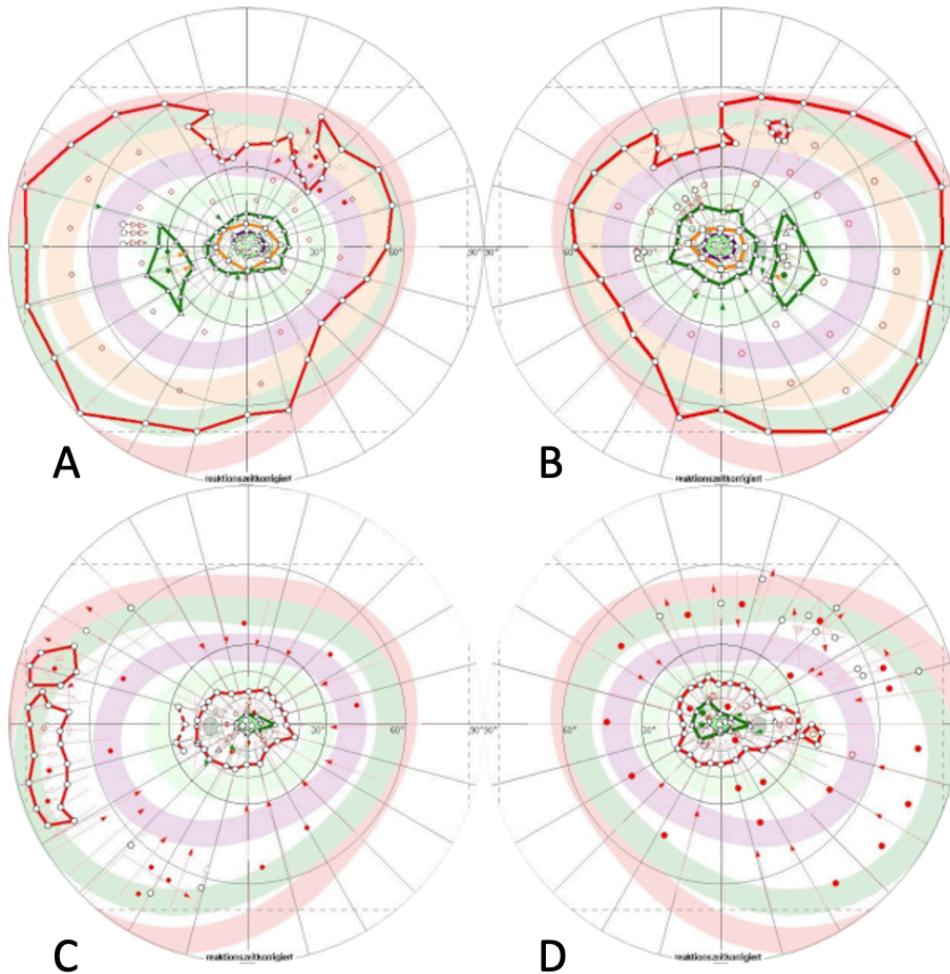
### **2.2.2 Sehschärfe**

Die best-korrigierte Sehschärfe (best-corrected visual acuity (BCVA)) wurde mit ETDRS-Tafeln (Lighthouse Low Vision Products, New York, NY) in 4 m Entfernung für beide Augen getrennt mit optimaler optischer Korrektur bestimmt. Wenn ein Patient nicht mehr als 19 Buchstaben in 4 m Entfernung lesen konnte, wurde die Tafel mit einer zusätzlichen +0,75 dpt Linse auf 1 m Abstand verschoben. Wenn der Patient ebenfalls nicht in der Lage war, Buchstaben in 1 m Abstand zu lesen, wurde auf Fingerzählen, Handbewegungen und Lichtwahrnehmung getestet. Die BCVA wurde für statistische Analysen in logMAR-Sehschärfe umgewandelt (Schulze-Bonsel et al., 2006).

### **2.2.3 Gesichtsfeld**

Das GF wurde mittels semiautomatisierter kinetischer 90°-Perimetrie (Octopus 900, Haag-Streit, Köniz, Schweiz) für beide Augen getrennt mit den Testmarken III4e und I4e auf einem weißen Hintergrund (10 cd/m<sup>2</sup>) gemessen. Die Reihenfolge der untersuchten Meridiane wurde zufällig gewählt.

Die GF-Fläche wurde im Anschluss für beide Testmarken mit der geräteeigenen Software in °<sup>2</sup> gemessen (Abb. 8).

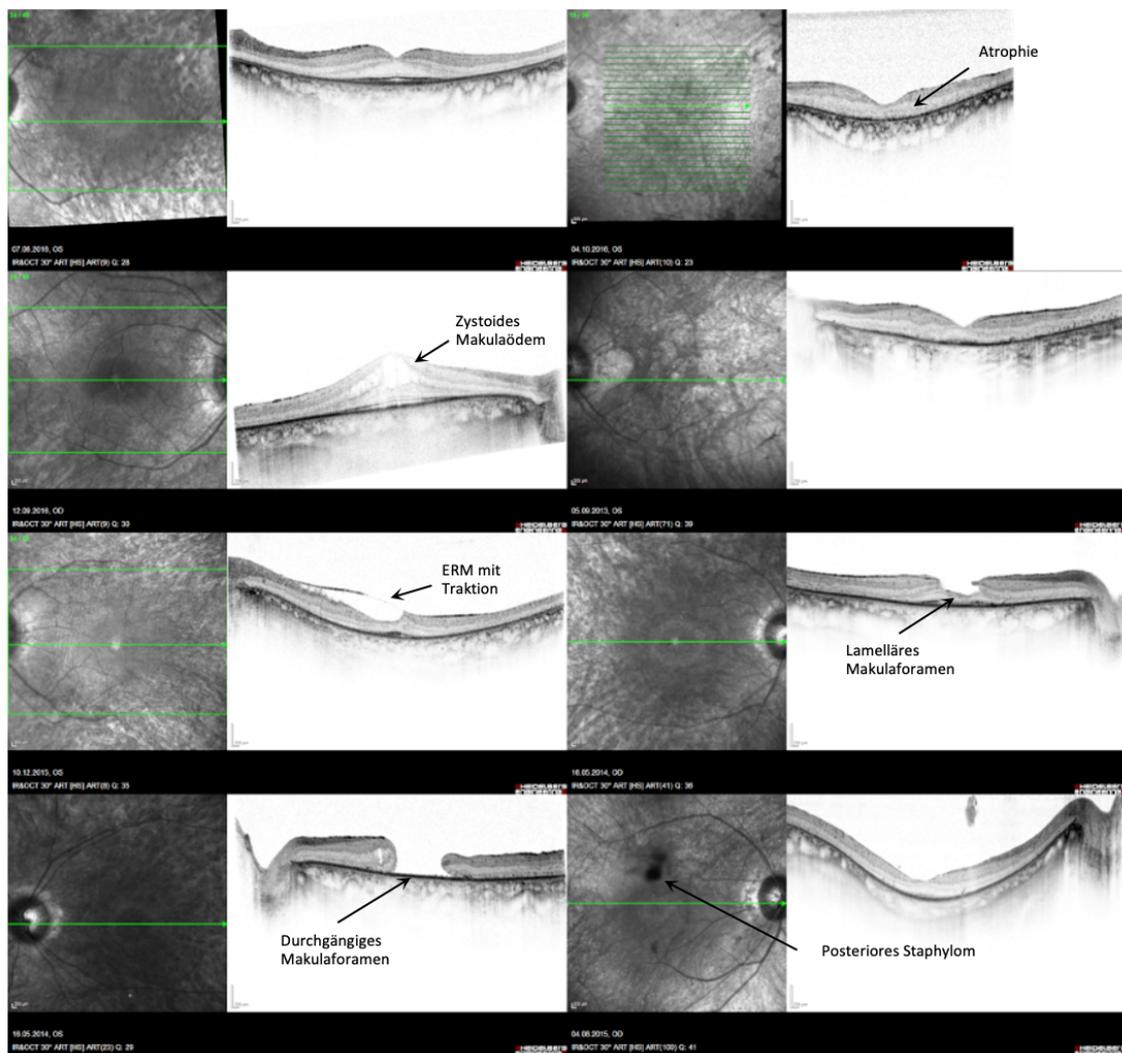


**Abbildung 8: Kinetisches Gesichtsfeld von zwei Studienpatienten**

Dargestellt sind unter anderem die Außengrenzen gemessen mit den Marken III4e (rot) und I4e (grün), sowie Punkte, an denen statisch getestet wurde (ausgefüllte Punkte entsprechen statischen Skotomen). In der oberen Hälfte ist das linke (A) und rechte (B) Gesichtsfeld eines Patienten im frühen Stadium der Retinitis pigmentosa dargestellt. Mit der Marke III4e sind die Außengrenzen in A und B leicht eingeschränkt. Mit der Marke I4e zeigt sich bereits eine deutliche beidseitige konzentrische Einschränkung in A und B. In der unteren Hälfte der Abbildung ist das rechte linke (C) und rechte (D) Gesichtsfeld eines Patienten dargestellt, der bereits eine deutliche konzentrische Einengung mit der Marke III4e aufweist mit Inseln temporal am linken Auge. Die Gesichtsfelder der linken und rechten Augen sind jeweils bei beiden Patienten symmetrisch.

## 2.2.4 Optische Kohärenztomographie

Die OCT wurde nach medikamentöser Pupillenerweiterung mittels Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) durchgeführt. Es wurden jeweils horizontale und vertikale Scans durch die Fovea centralis aufgenommen. Bei Folgeuntersuchungen wurde der follow-up Modus gewählt, um zu gewährleisten, dass der Scan an derselben Stelle aufgenommen wurde. Die Scans wurden auf das Vorhandensein folgender qualitativer Merkmale bewertet: Atrophie, zystoides Makulaödem, ERM, ERM mit Traktion, lamelläres Makulaforamen, durchgängiges Makulaforamen, posteriores Staphylom (Abb. 9).

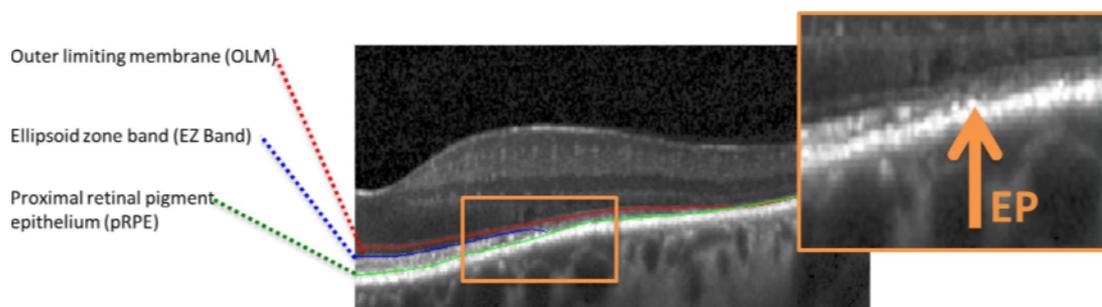


**Abbildung 9: Optische Kohärenztomographie verschiedener Studienpatienten zur Darstellung der qualitativen Merkmale**

Optische Kohärenztomographie verschiedener Studienpatienten zur Darstellung der qualitativen Merkmale. 1. Reihe: (links) Ohne Nebenbefunde; (rechts) Atrophie, 2. Reihe: (links) Zystoides Makula Ödem, (rechts) ERM, 3. Reihe: (links) ERM mit Traktion, (rechts) Lamelläres Makulaforamen, 4. Reihe: (links) Durchgängiges Makulaforamen, (rechts) posteriores Staphylom. Abkürzungen: ERM = Epiretinale Membran

Die EZ-Längen-Messungen wurden mit dem sog. „distance tool“ der geräteeigenen Software durchgeführt. Die Messungen erfolgten in Anlehnung an die von Ramachandran et al. und Takahashi et al. beschriebenen Arbeitsschritte (Ramachandran et al., 2016, Takahashi and Sharma, 2018).

Die Messungen wurden zunächst durch Untersucher A (K. S.) durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde festgelegt, welche Linienscans für die Messungen verwendet werden sollten, falls im Rahmen der Studienuntersuchung(en) mehrere Scans angefertigt worden waren. In einem zweiten Schritt wurde mit dem distance tool die zentrale Retinadicke (definiert als die Distanz zwischen der proximalen Grenze des RPE und der Membrana limitans interna im Bereich der Fovea centralis) in der 1:1  $\mu\text{m}$  Darstellung gemessen. Von dort aus wurde die EZ-Länge in horizontalen Scans bis zu ihrem temporalen und nasalen Ende, sowie in den vertikalen Scans bis zu ihrem superioren und inferioren Ende gemessen. Das Ende der EZ-Länge wurde hierbei definiert als der Ort, an dem die EZ-Länge am RPE endet (Abb. 10).



**Abbildung 10: Schematische Darstellung der Bestimmung des Endes der EZ-Länge**

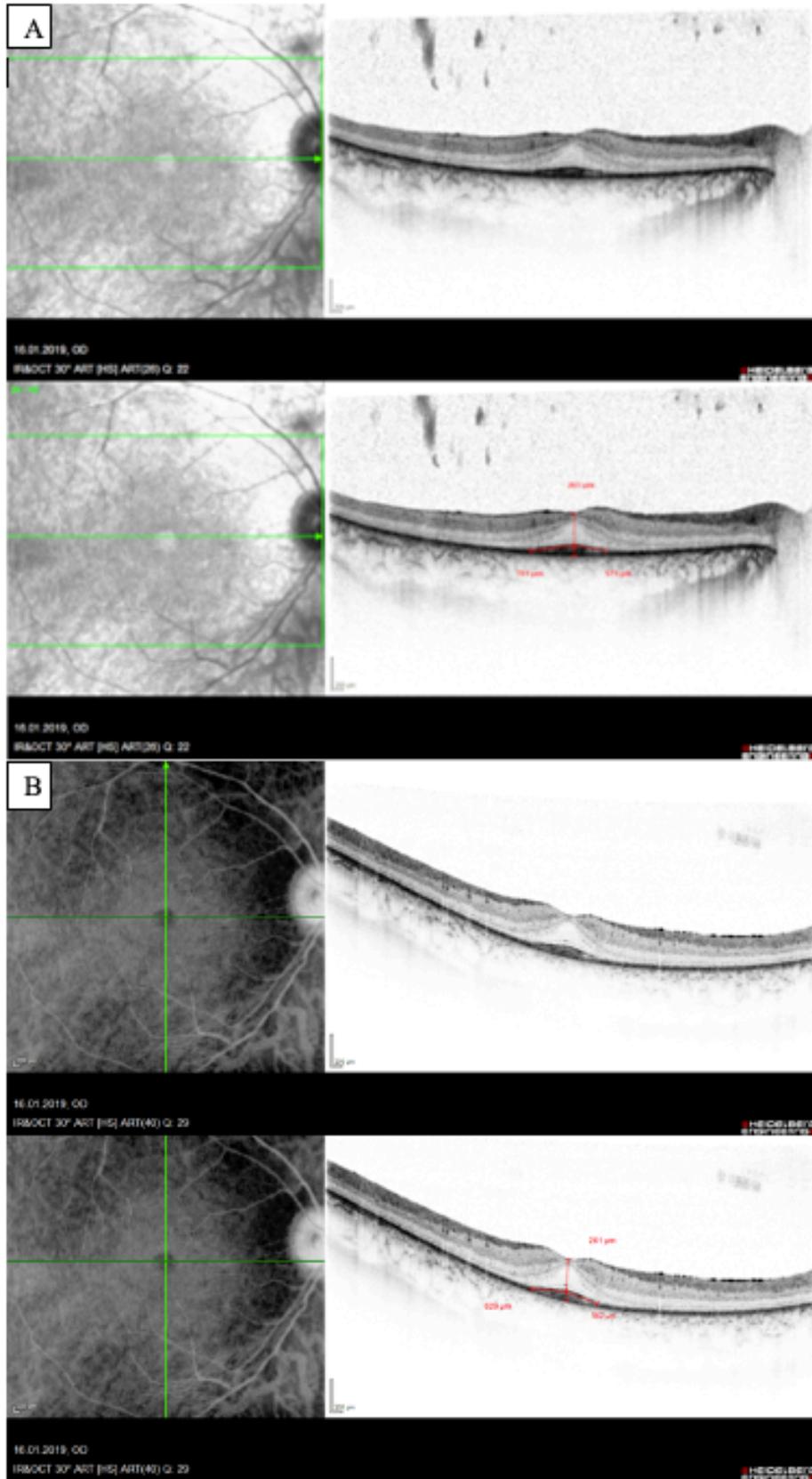
Outer limiting membrane = External Limiting Membrane, Ellipsoid Zone und das proximale Ende des retinalen Pigmentepithels sind jeweils rot, blau und grün markiert. Im Bildausschnitt rechts ist das Ende der EZ-Länge mit einem Pfeil als EP markiert. (Ramachandran et al., 2016)

Im Anschluss wurden die Messungen an denselben Scans durch den zweiten Untersucher B (G. G.) durchgeführt, nachdem die Markierungen von Untersucher A entfernt wurden.

Untersucher A ist Ophthalmologe und Retinaspezialist mit mehrjähriger Erfahrung insbesondere in der Auswertung von OCT-Bildern. Untersucher B ist Medizinstudentin und hatte zu Studienbeginn keine Erfahrung in der Auswertung von OCT-Bildern.

Für die statistischen Analysen wurde die Gesamtlänge der EZ-Länge als Summe der jeweils beiden Längen (nach temporal und nasal bzw. superior und inferior) berechnet. Die Fläche der intakten EZ wurden näherungsweise wie folgt berechnet:

$$EZ \text{ Fläche} = \frac{1}{2} EZ \text{ horizontal} * \frac{1}{2} EZ \text{ vertikal} * \pi$$



**Abbildung 10: Ein Beispiel für die durchgeführte Messung der Ellipsoiden Zone-Länge in der Optischen Kohärenztomographie**

**eines Studienpatienten im horizontalen und vertikalen Schnitt des rechten Auges.**

A: (oben) Horizontaler Schnitt ohne dargestellte Messung, unten mit dargestellter Messung. Die zentrale Retinadicke beträgt  $265\mu\text{m}$ , die Länge der EZ von der Fovea nach temporal beträgt  $781\mu\text{m}$ , und nach nasal  $579\mu\text{m}$ . Die gesamte Länge der horizontalen EZ beträgt demnach  $1360\mu\text{m}$ .

B: (oben) Vertikaler Schnitt ohne dargestellte Messung, (unten) mit dargestellter Messung. Bei demselben Patienten ergibt sich im vertikalen Schnitt eine zentrale Retinadicke von  $261\mu\text{m}$ . Die Länge der EZ nach inferior beträgt  $625\mu\text{m}$ , und nach superior  $561\mu\text{m}$ . Die Gesamtlänge ist  $1186\mu\text{m}$ .

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die folgenden Statistischen Auswertungen wurden mit SPSS Statistics for Windows, Version 28.0.0.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Die Übereinstimmung der Messungen zwischen den beiden Untersuchern wurde mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) ermittelt.

Die Symmetrie bzw. Differenzen zwischen rechten und linken Augen wurden mithilfe von t-Tests für gepaarte Stichproben ermittelt.

Korrelationen zwischen den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten wurden mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt.

Die Progressionsanalysen wurden mit JMP, Version 15.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Progressionsraten wurden anhand von linear mixed models ermittelt.

### 3 Ergebnisse

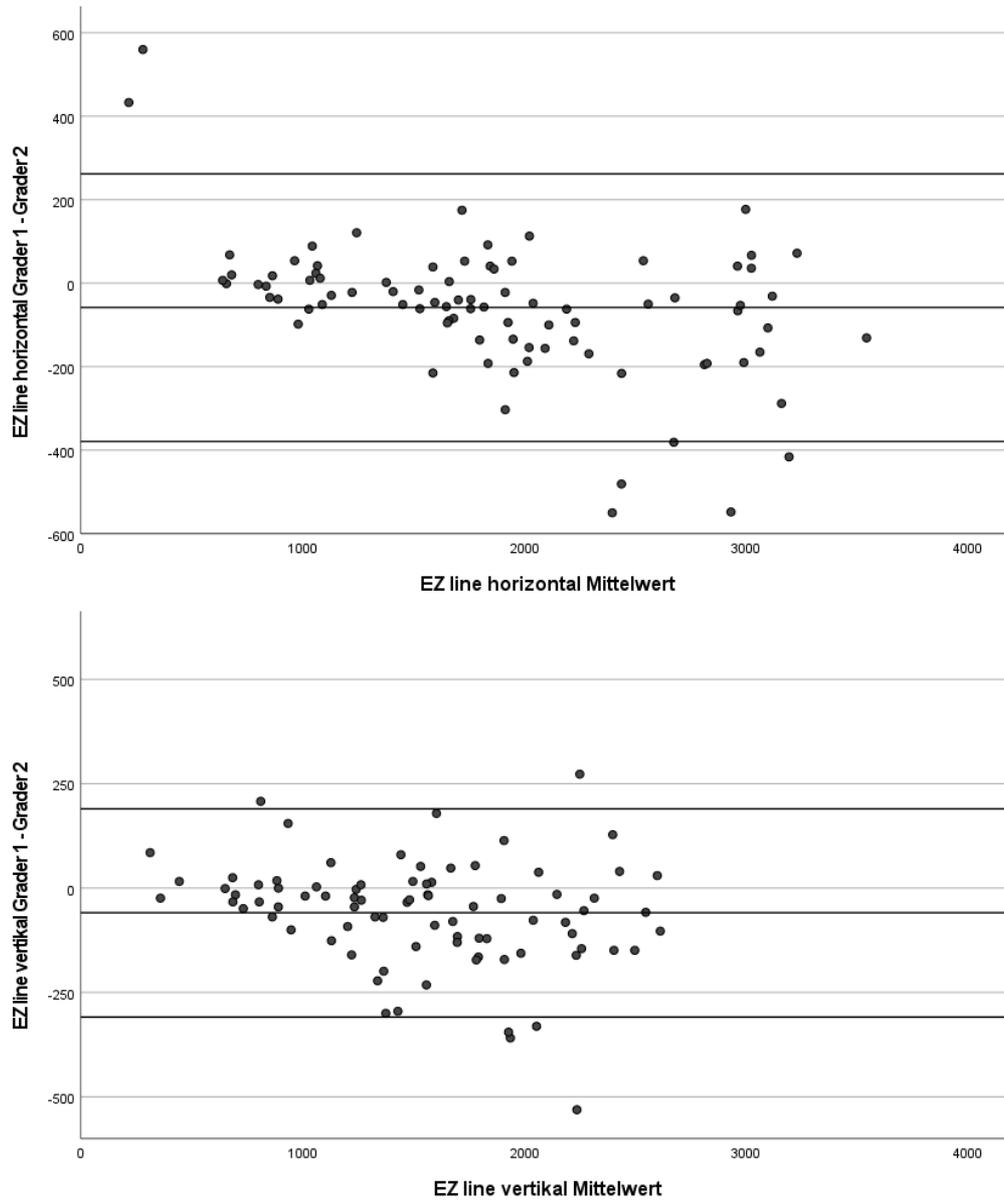
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 54 Patienten (108 Augen) ausgewertet. 30 (56%) der Patienten waren weiblich. Das mittlere ( $\pm$  SD) Alter der Patienten war  $41 \pm 14$  Jahre.

#### 3.1 Intraklassen-Korrelationskoeffizient für die EZ-Längen-Messungen

Die ICCs wurden anhand von Messungen berechnet, bei denen mindestens ein Untersucher einen Wert für die horizontale und auch für die vertikale EZ-Länge ermitteln konnte.

Die Übereinstimmung der Messwerte der beiden Untersucher für die einzelnen EZ-Längen-Messungen waren exzellent (Koo and Li, 2016) (Tabelle 1).

<b>Tabelle 1: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die EZ-Längen-Messungen</b>				
Abkürzungen: EZ = ellipsoid zone, ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient, KI = Konfidenzintervall; eingeschlossen wurden Messwerte der Gesamtkohorte (beide Augen) zum Zeitpunkt der ersten Studienuntersuchung				
	EZ-Länge horizontal temporal	EZ-Länge horizontal nasal	EZ-Länge vertikal superior	EZ-Länge vertikal inferior
Anzahl der Messungen	87	87	83	83
ICC (95% KI) p	0.985 (0.977; 0.990) 0.000	0.982 (0.972; 0.988) 0.000	0.978 (0.966; 0.986) 0.000	0.978 (0.966; 0.986) 0.000



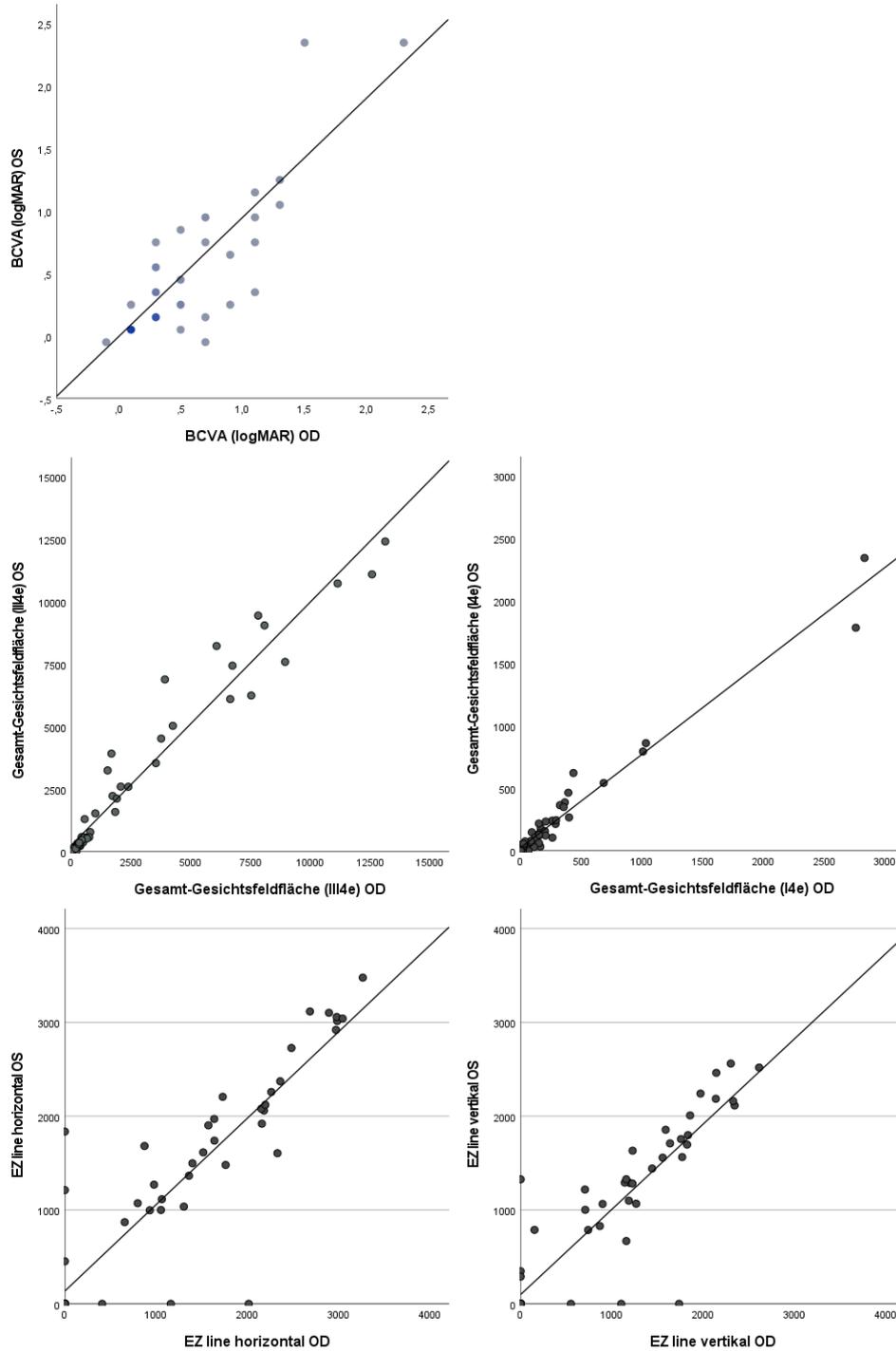
**Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm zur Differenz der Messungen der beiden Untersucher für die horizontale (oben) und vertikale (unten) EZ-Länge**

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die folgenden Analysen jeweils mit den Messungen von Untersucher 1 durchgeführt.

### 3.2 Symmetrie zwischen den rechten und linken Augen

Messungen am linken Auge waren hochsymmetrisch mit den Messungen am rechten Auge der jeweiligen Patienten (Tabelle 2).

<b>Tabelle 2: Symmetrie zwischen den rechten und linken Augen</b>			
Abkürzungen: EZ = ellipsoid zone, KI = Konfidenzintervall; eingeschlossen wurden Messwerte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der ersten Studienuntersuchung			
	Mittlerer Unterschied (95% KI)	Korrelation (r)	Anzahl der Messungen p
Best-korrigierte Sehschärfe (logMAR)	0.03 (-0.04; 0.09)	0.88	54 0.429
Gesamt-Gesichtsfeldfläche mit der Marke III4e (°²)	-187 (-408; 33)	0.97	53 0.095
Gesamt-Gesichtsfeldfläche mit der Marke I4e (°²)	47 (2; 92)	0.98	52 0.039
Länge der horizontalen EZ-Länge (µm)	-44 (-179; 91)	0.90	54 0.515
Länge der vertikalen EZ-Länge (µm)	-15 (-125; 95)	0.89	53 0.781
Zentrale Retinadicke (µm)	9.4 (12.3; 15,2)	0.75	54 0.448



**Abbildung 12: Grafiken zur Symmetrie der Messungen zwischen den rechten und linken Augen**

Häufungen von Messwerten in der ersten Grafik sind an den entsprechenden Stellen dunkler markiert. Abkürzungen/Erläuterungen:

BCVA = best-korrigierten Sehschärfe, EZ-Länge = Ellipsoid zone, gemessen in  $\mu\text{m}$ , Gesichtsfeldfläche gemessen in  $^{\circ}2$ , OD = Rechtes Auge.

### 3.3 Qualitative Auswertung der Optischen Kohärenztomographie-Scans

Zusätzlich zu den Messungen der zentralen Retinadicke und der EZ-Länge erfolgte eine qualitative Auswertung der OCT-Scans (Tabelle 3).

<b>Tabelle 3: Qualitative Optische Kohärenz Tomographie-Befunde</b>		
Abkürzungen: ERM = epiretinale Membran; OD = rechtes Auge; OS = linkes Auge; eingeschlossen wurden Messwerte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der ersten Studienuntersuchung		
	OD	OS
ohne Nebenbefunde	31% (17/54)	30% (16/54)
Atrophie	22% (12/54)	22% (12/54)
Zystoides Makulaödem	28% (15/54)	28% (15/54)
ERM	19% (10/54)	17% (9/54)
ERM mit Traktion	4% (2/54)	8% (4/54)
Lamelläres Makulaforamen	4% (2/54)	2% (1/54)
Durchgreifendes Makulaforamen	0% (0/54)	2% (1/54)
Posteriores Staphylom	2% (1/54)	2% (1/54)

### 3.4 Korrelation zwischen Gesichtsfeld- und EZ-Längen-Messungen

Nach den Berechnungen unter 4.2 wurden die Korrelationsanalysen jeweils nur mit den Daten der rechten Augen der Patienten durchgeführt.

Zwischen der Gesamt-GF-Fläche mit der Marke III4e und der Gesamt-GF-Fläche mit der Marke I4e zeigte sich eine hohe Korrelation ( $r = -0.801$ ;  $p < 0.01$ ;  $N = 52$ ). Die Korrelationen zwischen den Parametern der GF- und der EZ-Fläche sind in Tabelle 4 dargestellt.

<b>Tabelle 4: Korrelationen zwischen Parametern der Gesichtsfeldfläche und der EZ-Fläche</b>	
Abkürzungen: EZ = ellipsoid zone, OD = rechtes Auge; eingeschlossen wurden Messwerte der Gesamtkohorte (rechte Augen) zum Zeitpunkt der ersten Studienuntersuchung	
	EZ-Fläche OD Spearman p N
Gesamt-Gesichtsfeldfläche mit der Marke III4e OD	0.663 p < 0.01 52
Gesamt-Gesichtsfeldfläche mit der Marke I4e OD	0.601 p < 0.01 51

### 3.5 Progression

Von 18 Patienten lagen vollständige Datensätze sowohl messbarer GF-Flächen mit der Marke III4e, als auch messbarer EZ-Längen im horizontalen und vertikalen OCT-Scan zu mindestens zwei Zeitpunkten vor. Anhand dieser Daten wurden die Progressionsanalysen durchgeführt.

Charakteristika der Subgruppe, anhand derer die Progressionsanalysen durchgeführt wurden, sind im Vergleich zu den Charakteristika der Gesamtkohorte in Tabelle 5 dargestellt.

<b>Tabelle 5: Charakteristika der Gesamtkohorte und der Subgruppe</b>		
Abkürzungen: EZ = ellipsoid zone, OD = rechtes Auge		
	Gesamtkohorte Mittelwert (Minimum, Maximum)	Subgruppe Mittelwert (Minimum, Maximum)
Anzahl der Patienten	54	18
Alter bei der Basisuntersuchung (Jahr)	40 (12, 78)	40 (20, 67)

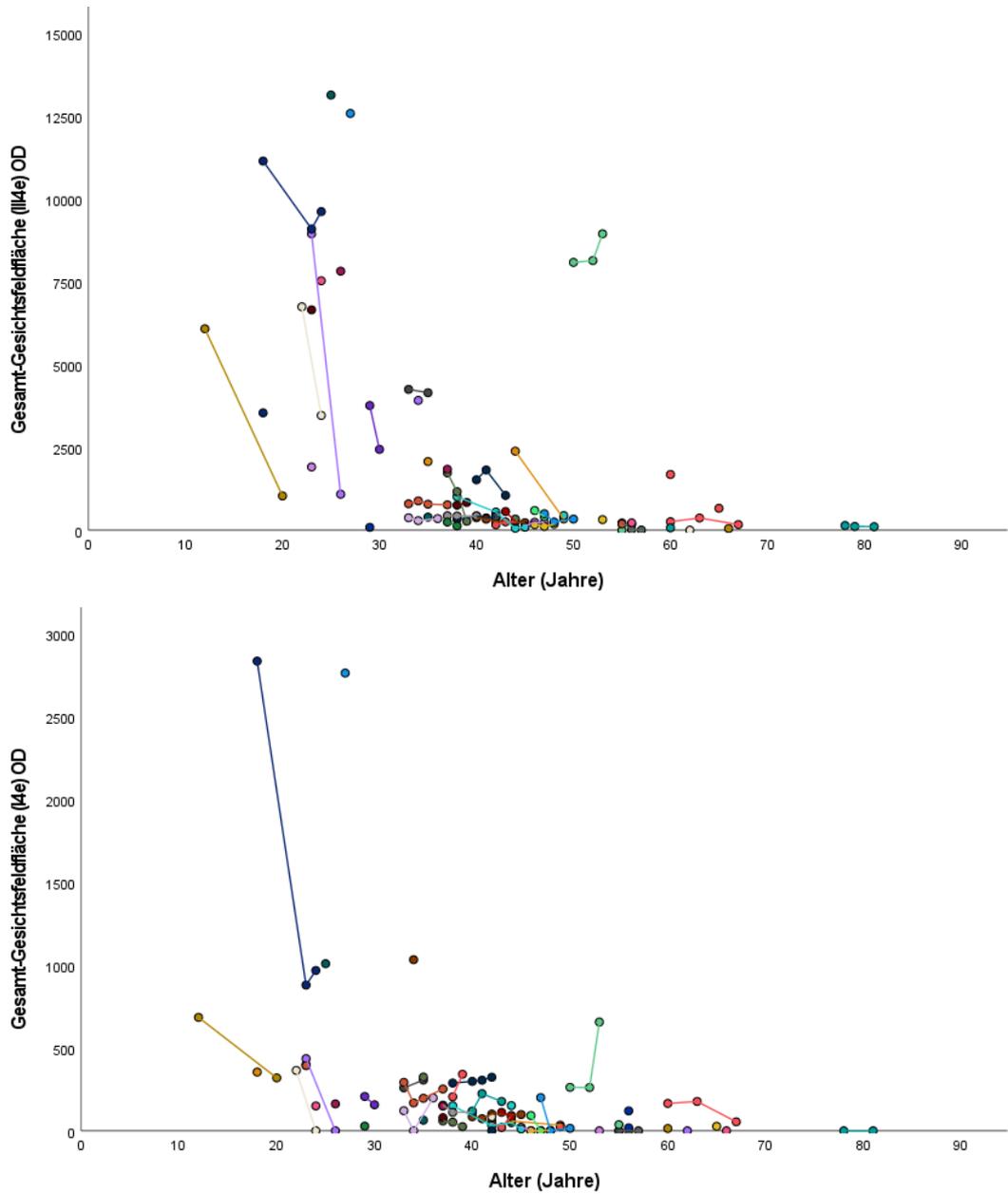
Best-korrigierte Sehschärfe OD	0.3 (-0.1, 2.3)	0.2 (0.0, 1.3)
Gesamt-Gesichtsfeldfläche mit der Marke III4e OD	562 (0, 13123)	934 (91, 9608)
Länge der horizontalen EZ-Länge (µm) OD	1058 (0, 3265)	1611 (0, 3086)
Zentrale Retinadicke (µm) OD	230 (48, 707)	250 (87, 765)

Die Daten der Subgruppe wurden lediglich für die Progressionsanalysen verwendet, und die Unterschiede beider Gruppen in dieser Tabelle dargestellt. Die Werte beziehen sich auf die rechten Augen (zur Symmetrie siehe Unterpunkt 4.2).

Absolute und prozentuale Progressionsraten sind in Tabelle 6 dargestellt.

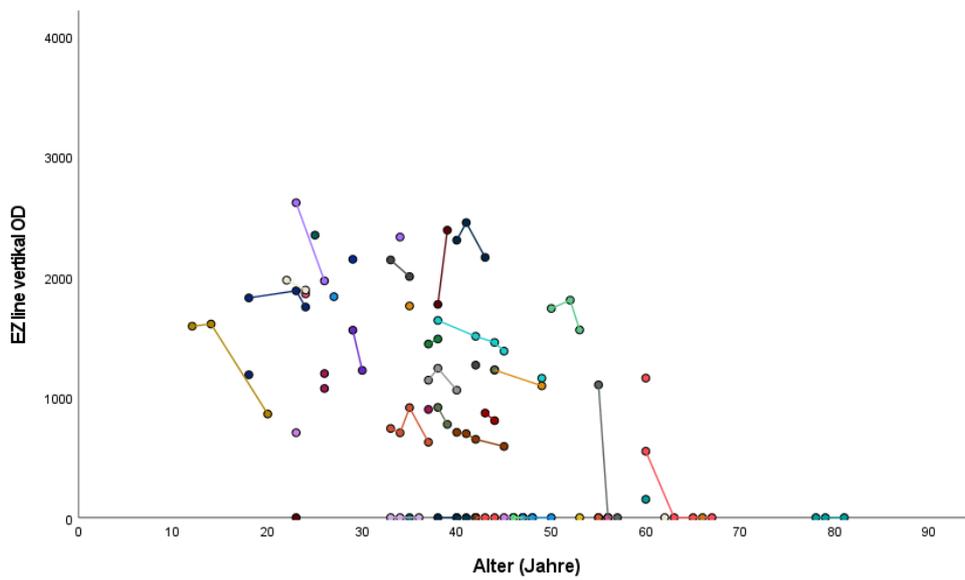
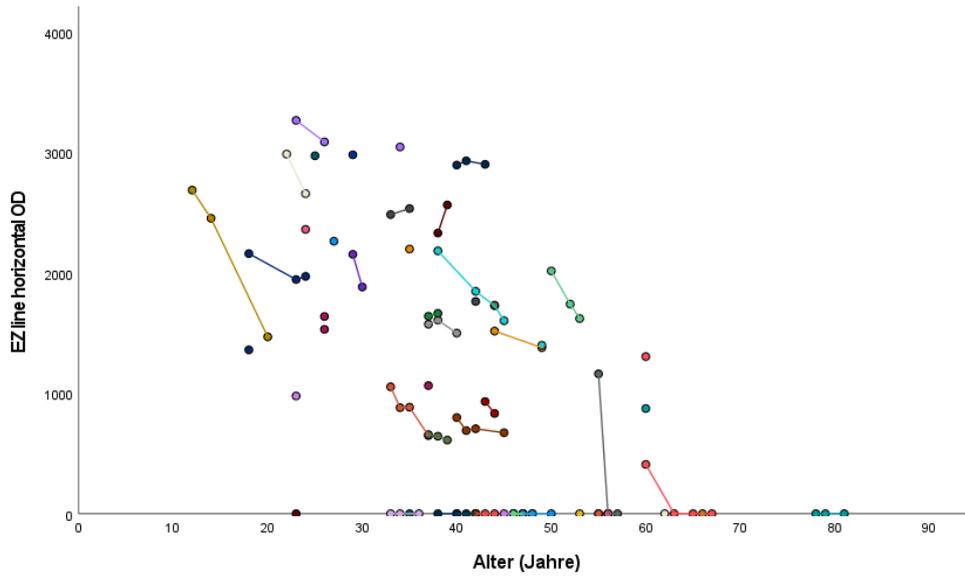
<b>Tabelle 6: Progressionsraten</b>	
Abkürzungen: EZ = ellipsoid zone, OD = rechtes Auge; eingeschlossen wurden Messwerte der in Tabelle 5 (Charakteristika der Gesamtkohorte und der Subgruppe) beschriebenen Subgruppe (rechte Augen)	
	Verlust an Fläche (im Gesichtsfeld) bzw. Länge (in der EZ-Länge) pro Monat OD Median (95%-KI), p-Wert
Anzahl der Patienten und Augen	18
Gesamt-Gesichtsfeldfläche mit der Marke III4e	
absolut (°²/Jahr)	-358 (-504; -212), p = <0.001
prozentual (%/Jahr)	-9% (-12%; -7%), p = <0.001
Länge der horizontalen EZ-Länge	
absolut (µm/Jahr)	-71 (-87; -56), p = <0.001
prozentual (%/Jahr)	-5% (-6%; -3%), p = <0.001
Länge der vertikalen EZ-Länge	
absolut (µm/Jahr)	-51 (-67; -33), p = <0.001

prozentual (%/Jahr)	-4% (-6%; -3%), p = <0.001
---------------------	----------------------------



**Abbildung 13: Grafiken zur Progression der Gesichtsfelddefekte gemessen mit den Marken III4e und I4e.**

Die Ordinatennachse ist unterschiedlich skaliert. Abkürzungen/Erläuterungen: Gesichtsfeldfläche gemessen in °<sup>2</sup>, OD = Rechtes Auge.



**Abbildung 14: Grafiken zur Progression der horizontalen und vertikalen EZ-Länge**

Abkürzungen/Erläuterungen: EZ-Länge = Ellipsoid zone, gemessen in  $\mu\text{m}$ ,  
OD = Rechtes Auge.

## 4 Diskussion

In der vorgelegten Studie wurden an einer großen Kohorte von 54 Patienten mit *PDE6A*-arRP qualitative und quantitative OCT-Parameter sowie deren Zusammenhang mit GF-Messungen analysiert. Die Übereinstimmung zweier Untersucher in den EZ-Längen-Messungen wurde im Hinblick auf deren Verwendbarkeit als Verlaufsparemeter der Progression der RP ermittelt, wie auch die Korrelation der gemessenen EZ-Länge mit GF-Parametern erfasst wurde. Die Symmetrie der RP-spezifischen Befunde wurde ebenfalls für die BCVA und die EZ-Länge untersucht. Für eine Subgruppe von 18 Patienten wurden Progressionsraten für die Reduktion der EZ-Länge und für die Einschränkungen im GF im Verlauf ermittelt.

Die Übereinstimmung der Messungen der EZ-Länge durch die beiden unabhängigen Untersucher war mit einem ICC von 0.99 für die horizontale und einem ICC von 0.98 für die vertikale EZ-Länge sehr hoch.

Die Symmetrie zwischen den rechten und linken Augen wurde durch die GF-Untersuchung, EZ-Längen-Bestimmung und BCVA bestätigt. Die GF-Untersuchung zeigte eine hohe Symmetrie zwischen rechten und linken Augen für die GF-Fläche bei der Marke III4e von 0.97 und bei der Marke I4e von 0.98. Auch für die EZ-Länge ergaben sich symmetrische Ergebnisse zwischen beiden Augen der Patienten: 0.90 für die horizontale EZ-Länge und 0.89 für die vertikale EZ-Länge. Die BCVA war mit einer Korrelation von 0.88 ebenfalls symmetrisch für beide Augen.

In der qualitativen Auswertung der OCT-Scans zeigte sich, dass in etwa 30% der Fälle keine Nebenbefunde, sondern lediglich die für eine RP typische Ausdünnung der äußeren Retinaschichten außerhalb des Zentrums vorlagen. Die drei häufigsten Nebenbefunde waren ein CME (15 von 54 (28%) Augen), eine Atrophie im Zentrum oder bis ins Zentrum reichend (12 von 54 (22%) Augen), und eine epiretinale Membran (ERM) (10 von 54 (19%) Augen). Eine ERM war selten mit einer Traktion assoziiert. Noch seltener lag ein lamelläres oder durchgreifendes Makulaforamen vor. Ebenfalls selten war ein posteriores Staphylom.

In der hier vorgelegten Studie zeigte sich eine mittelstarke Korrelation (0.66 bzw. 0.60) zwischen der Gesamt-GF-Fläche (Marke III4e bzw. I4e) und der errechneten EZ-Fläche.

Eine lineare Progression angenommen, nahm die Gesamt-GF-Fläche, gemessen mit der Marke III4e, im Schnitt signifikant um etwa 358  $\mu^2$ /Jahr ab; prozentual waren es 9%. Für die EZ-Länge zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme: Für die horizontale EZ-Länge waren es etwa 70  $\mu\text{m}$ /Jahr (5%), und für die vertikale EZ-Länge etwa 50  $\mu\text{m}$ /Jahr (4%).

Die hier präsentierten Ergebnisse für die Messung der EZ-Länge durch zwei unterschiedliche Untersucher sind vergleichbar mit Studien, die sich ebenfalls mit EZ-Längen-Messungen bei der arRP beschäftigten. Eine dieser Studien umfasste sieben Patienten mit *PDE6A*- und *PDE6B*-arRP und berichtete von einer Übereinstimmung von 0,98 für die horizontale EZ-Länge zwischen zwei Untersuchern (Takahashi et al., 2018). Eine weitere Studie beschäftigte sich mit 45 Patienten, von denen jeweils 15 Patienten eine adRP, arRP und XLRP hatten. In dieser Studie wurde, wie in der hier vorliegenden Studie, der "Endpoint" der EZ-Länge manuell durch drei Untersucher markiert. Die Messungen ergaben eine sehr gute Übereinstimmung von 0,99 (Ramachandran et al., 2016). In jener Studie war einer der Untersucher bereits erfahren in der Auswertung von OCT-Aufnahmen, die anderen beiden (unerfahrenen) Untersucher wurden für diese Studie trainiert. In der hier vorgelegten Studie fand ebenfalls ein Training des unerfahrenen Untersuchers statt - orientiert an den zuvor genannten Untersuchungen (Ramachandran et al., 2016, Tsang and Sharma, 2018). Als weitere Hilfestellung standen zudem die „Segmentation Guidelines“ von Hood et al. zur Verfügung (Hood et al., 2009, Hood et al., 2011). Wird außerdem die Methode der EZ-Längen-Messung betrachtet, ist zu beachten, dass im Vergleich zu Takahashi et al. in der hier vorliegenden Studie die Krümmung der EZ-Länge mitberücksichtigt wurde (Takahashi et al., 2018). In besagter Studie wurde die EZ-Länge von Endpunkt zu Endpunkt im Sinne einer geraden Linie gemessen. Um für die Progressionsanalyse und die Korrelation mit dem GF möglichst genaue Daten der Länge der EZ-Länge zu erzielen, wurde in der hier

vorgestellten Studie die Messung in zwei Bereiche unterteilt (im horizontalen Schnitt in temporal und nasal, im vertikalen Schnitt in inferior und superior). Der ICC ist in beiden Studien sehr vergleichbar. Die Mitberücksichtigung der Krümmung scheint in Bezug auf den ICC keinen signifikanten Unterschied zu bringen.

Seitensymmetrische Befunde sind ein Charakteristikum der RP. So untersuchten Massof et al. 60 RP-Patienten mit unterschiedlichem Erbgang (hauptsächlich autosomal rezessiv oder sporadisch). Die Symmetrie der BCVA zwischen beiden Augen war mit einer Korrelation von 0.63 mittelstark und damit geringer als in der hier vorliegenden Studie (0.88). Die GF-Untersuchung mit der Marke V4 zeigte wiederum eine exzellente Korrelation (0.96) (Massof et al., 1979), ähnlich der in der vorliegenden Studie ermittelten Korrelationen von 0.97 für die Marke III4e und 0.98 für die Marke I4e. Xu et al. untersuchten selbiges an 52 RP-Patienten. Die BCVA korrelierte interokular stark mit 0.86 und die Gesamt-GF-Fläche mit 0.90 (Xu et al., 2020).

Der Aspekt der Symmetrie der EZ-Länge zwischen beiden Augen wurde ebenfalls in vorigen Studien analysiert. Für die *RPGR*-assoziierte RP ergab sich für 32 Patienten in einer Studie von Tee et al. eine sehr hohe Korrelation von 0.93 zwischen rechten und linken Augen. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Ergebnissen in der hier vorgelegten Studie (0.90 und 0.89 für die horizontale und vertikale EZ-Länge) (Tee et al., 2017). In der Studie „Intraobserver Repeatability and Interobserver Reproducibility of Ellipsoid Zone Measurements in Retinitis Pigmentosa.“ von Strampe et al. zeigte sich an 23 RP- und Usher-Syndrom-Patienten auch eine hohe interokulare Symmetrie der EZ-Länge (0.92 und 0.89 für die horizontale und vertikale EZ-Länge) (Strampe et al., 2018). In der Studie von Takahashi et al. über die *PDE6A*-arRP zeigte sich ebenfalls eine hohe Symmetrie (Mittlerer Unterschied zwischen rechten und linken Augen für die Gesamt-EZ-Länge =  $-25 \pm 44 \mu\text{m}$ ) für beide Augen (Takahashi et al., 2018).

Weitere Studien befassten sich mit der qualitativen Auswertung von OCT-Befunden bei RP-Patienten. In einer Studie von Khateb et al. über *PDE6A*- und *PDE6B*-arRP lag ebenfalls bei etwa 30% der Patienten ein CME vor. Bei weiteren 30% der Patienten lag eine ERM vor, dies ist ein höheres Auftreten von ERMs

als in der hier präsentierten Studie (Khateb et al., 2019). In der von Hajali et al., an 124 Patienten mit RP wurde ein CME bei 39% der arRP-Fälle, bei 52% der adRP-Fälle und bei keinem der XLRP-Fälle, in einer Gesamtprävalenz von 38% festgestellt (Hajali et al., 2008).

In einer weiteren gemischten Kohorte, bestehend aus 37 RP-Patienten, hatten 24% ein CME am Studienaue (Bittner et al., 2011).

Fischer et al. untersuchten die Korrelation zwischen dem GF und der EZ-Längenmessung in einer retrospektiven Studie an 18 RP-Patienten. Ähnlich zu unseren Ergebnissen fanden sie eine mittelstarke - allerdings höhere - Korrelation (0.75) zwischen dem GF mit der Marke I4e und der Distanz der EZ-Länge (Fischer et al., 2008). Ein Unterschied zwischen der vorliegenden Studie und der von Fischer et al. war die abweichende Methode der EZ-Längen-Erfassung. Fischer et al. erfassten die EZ-Länge anhand von sogenannten „light reflectivity profiles“. Diese Art der EZ-Längen-Messung hat sich jedoch nicht durchgesetzt. Ein angeführter Grund hierfür ist, dass in Bereichen geringerer Photorezeptorendichte möglicherweise kein Signal durch die OCT erkannt werden konnte und es somit zu ungenauen Messungen kam (Fischer et al., 2008).

In der Studie von „Visual Field Progression in Retinitis Pigmentosa“ von Xu et al. wurde neben der Symmetrie- auch eine Progressions-Analyse des GF durchgeführt. An 52 Patienten (davon etwa 10% adRP, 60% arRP und 30% XLRP) wurde die Progression anhand von kinetischen GF-Untersuchungen mit den Marken V4e, III4e und I4e und BCVA über durchschnittlich 12 Jahre untersucht (Xu et al., 2020). Hier ergab sich eine jährliche Reduktion der Gesamt-GF-Fläche um etwa 8% für die Marke V4e, um etwa 11% für die Marke III4e und um etwa 13% für die Marke I4e. In der vorliegenden Studie waren es im Vergleich 9% jährlicher Verlust der Gesamt-GF-Fläche für die Marke III4e. Damit zeigte sich hier eine ähnliche Progression der Einschränkung des GF. Eine Unterscheidung der Patienten nach Erbgang der RP führte in der besagten Kohorte zu keinen statistisch signifikanten Ergebnissen. Dennoch scheinen autosomal rezessive Formen der RP im Vergleich zu autosomal dominanten Formen schneller voranzuschreiten (Sandberg et al., 2007, Sandberg et al.,

2008, Berson et al., 2002). Außerdem zeigte sich hier, dass RP-Patienten früher die Fähigkeit verlieren, kleinere Marken zu erkennen als die größeren Marken des GF, was sich auch mit dem subjektiven Empfinden der Patienten deckte (Xu et al., 2020). Nagy et al. führten an einer Kohorte von 23 RP-Patienten Langzeit-Untersuchungen über 10 Jahre durch. Der jährliche Verlust an Gesamt-GF-Fläche mit der Marke III4e betrug hier etwa 15% (Nagy et al., 2008). Die *PDE6A*-arRP scheint also nach unseren Erkenntnissen zumindest keine schnellere Progression der GF-Einschränkung zu zeigen als eine heterogene Gruppe von arRP-Patienten. Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist allerdings eingeschränkt. Selbst in unserer reinen *PDE6A*-arRP Studie zeigten sich individuelle Unterschiede in den Progressionsraten, was die Bedeutung des Vergleichs mit dem Partnerauge in klinischen Studien untermauert.

In der Studie von Takahashi et al. wurde, neben der Erfassung der Korrelation zweier Untersucher und der Symmetrie der EZ-Länge, bei sieben Fällen mit *PDE6A*- und *PDE6B*-arRP auch die Progression der EZ-Länge erfasst. Der Verlust der horizontalen EZ-Länge belief sich auf etwa 4% ( $-103 \pm 53 \mu\text{m}$ ) jährlich und ist damit vergleichbar mit der hier untersuchten Kohorte mit einem Verlust der horizontalen EZ-Länge von 5% ( $-70 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ ) jährlich. Die vertikale EZ-Länge zeigte einen Verlust von etwa 5% ( $-92 \pm 49 \mu\text{m}$ ) pro Jahr und lag damit ebenfalls nah an den hier gezeigten Ergebnissen (Verlust von 4% ( $-50 \mu\text{m}/\text{Jahr}$ )). Die Ergebnisse für die Progression der EZ-Länge waren für rechte und linke Augen mit einem mittleren Unterschied von  $-25 \pm 44 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  symmetrisch und insgesamt vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen (Takahashi et al., 2018). Differenzen könnten durch die abweichende Studiengröße, das Einschließen auch von mehreren *PDE6B*-RP-Formen und auch durch die unterschiedlichen Untersucher erklärt werden.

In größeren Kohorten mit heterogenen RP-Formen zeigte sich eine Progression der EZ-Länge von 130 bis  $-140 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  (Cabral et al., 2017, Sujirakul et al., 2015). Diese Ergebnisse liegen sehr nah an der in der vorgelegten Studie ermittelten Progressionsrate der EZ-Länge. Sujirakul et al. fanden bei 19% der Patienten eine Asymmetrie sowohl zum Zeitpunkt der ersten Studienuntersuchung als auch in der Progressionsanalyse (Sujirakul et al.,

2015). Jedoch decken sich diese Ergebnisse weder mit denen der hier vorgestellten noch mit denen vorheriger Studien mit RP-Patienten.

Vergleicht man die Progression des Verlustes der EZ-Länge autosomal rezessiver mit autosomal dominanten RP-Formen, zeigt sich eine langsamere Progression für autosomal dominante RP-Patienten. So wurde in einer großen Studie mit 96 RP-Patienten die Progression der EZ-Längen für die verschiedenen Erbgänge ermittelt. Die adRP zeigte demnach eine Progression der EZ-Länge von 95  $\mu\text{m}/\text{Jahr}$ , die arRP 128  $\mu\text{m}/\text{Jahr}$  und die XLRP von 219  $\mu\text{m}/\text{Jahr}$  (Jauregui et al., 2019). Auffällig in der vorliegenden Studie ist außerdem, dass sich die horizontale EZ-Länge im Krankheitsverlauf schneller verkürzt als die vertikale EZ-Länge, wie es bereits in vorangegangenen Studien berichtet wurde (Khateb et al., 2019).

Ein Nachteil unserer Studie ist, dass die Abstände der Folgeuntersuchungen variieren und dass von einigen Patienten unvollständige bzw. keine Daten zu Folgeuntersuchungen vorlagen. Die Ursache dafür könnte für manche Patienten an der Erreichbarkeit des Studienzentrums in Tübingen liegen. Die Datenanalyse musste dementsprechend angepasst werden.

Die vorliegende Beobachtungsstudie erfolgte über einen relativ kurzen Zeitraum, der zwischenzeitlich allerdings bereits eine Dekade überspannt. Wünschenswert wäre eine Studiendauer mit Untersuchungsintervallen im Bereich von drei bis fünf Jahren über mehrere Dekaden.

Weitere Limitationen in der vorliegenden Studie ergaben sich durch die angewandten Untersuchungsmethoden. In der Messung der EZ-Länge spielt die Qualität der OCT-Aufnahme eine signifikante Rolle. So kann eine reduzierte Bildqualität, hervorgerufen durch zum Beispiel die verminderte Transparenz der brechenden Medien des untersuchten Auges, die eingeschränkte Fähigkeit des Probanden bei einer reduzierten Sehschärfe zu fixieren und der Erfahrungsstand des Untersuchers, die akkurate Messung der EZ-Länge erschweren. Die Darstellbarkeit der EZ-Länge im Speziellen kann durch Begleitbefunde der RP am betroffenen Auge, wie z.B. ein CME oder ein Makulaforamen, beeinflusst werden. Ein weiterer Aspekt, der beachtet werden sollte, ist dass die Aufnahme

mit den derzeitigen OCT-Geräten auf den hinteren Pol beschränkt ist. In der vorliegenden Studie allerdings reichte die EZ-Länge in keiner der Fälle über den durch die OCT abgebildeten Bereich hinaus. Jedoch konnte bei einem Drittel der Patienten in unserer Studie die EZ-Länge, aufgrund eines fortgeschrittenen Verlustes von Photorezeptoren nicht erfasst werden. Wie Birch et al. bereits erwähnten, ist eine Einschränkung dieser Methodik, dass keine Unterscheidung zwischen dem Verlust von Stäbchen und Zapfen anhand der EZ-Länge möglich ist (Birch et al., 2011). Jedoch sollte hier angemerkt werden, dass diese Einschränkung keinesfalls die Robustheit der Methodik in Frage stellt. Die Verlaufsuntersuchung einer komplexen Erkrankung, wie der RP, bedarf regelhaft der Betrachtung aus verschiedenen Blickwinkeln und sollte mithilfe mehrerer Untersuchungsmethoden durchgeführt werden, um ein ausreichend umfassendes Bild vom Verlauf zu erzielen.

In der hier vorliegenden Studie wurde auf die wiederholte Messung zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten verzichtet, um das Intragrader Agreement zu überprüfen. Trotzdem wurden hohe und mit anderen Studien vergleichbare Korrelationen zwischen dem erfahrenen und dem unerfahrenen Untersucher erzielt. Dies lässt darauf schließen, dass die Messung der EZ-Länge schnell und einfach auch bei geringem ophthalmologischem Vorwissen erlernt werden kann. Der oben aufgeführte Vergleich der qualitativen Befunde mit der Studie von Khateb et al. und der von Hajali et al. lässt vermuten, dass nicht nur der Erbgang, sondern möglicherweise auch der jeweils betroffene Genlocus einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenbefunden haben kann (Hajali et al., 2008). Daher ist die Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven nur beschränkt möglich.

Es ist allgemein anerkannt, dass die RP ein symmetrisches Krankheitsbild ist, dennoch können einseitige bzw. stark seitendifferente Befunde vorkommen (Cabral et al., 2017, Sujirakul et al., 2015). Durch die Überprüfung der Symmetrie der angewandten Parameter, konnte jedoch in der hier untersuchten Kohorte eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Asymmetrie ausgeschlossen werden. Im Hinblick auf die Korrelation der GF-Fläche und der EZ-Fläche besteht die Vermutung, dass sich verschiedene Faktoren negativ auf die Höhe der

Korrelation auswirken können und die Korrelation durch Messungen unter optimierten Umständen höher zu erwarten wäre. Die EZ-Fläche wurde anhand von nur zwei Messungen berechnet. Für eine genauere Messung der EZ-Fläche müsste sowohl die horizontale als auch vertikale EZ-Länge in mehreren Schnitten der OCT-Aufnahme, auch außerhalb der Fovea, bestimmt werden, um die Grenzen der EZ-Fläche genauer zu erfassen und somit möglicherweise die Korrelation mit der GF-Messung zu erhöhen. Zu den weniger beeinflussbaren Faktoren zählt z.B. die hohe intraindividuelle Variabilität der GF-Untersuchung bei wiederholten Messungen (Ross et al., 1984). Insbesondere bei RP-Patienten zeigte sich eine höhere Variabilität von 10% bis 16% zwischen zwei Untersuchern im Vergleich zu etwa 5% in der Kontrollgruppe. Auch bei demselben Untersucher kam es bei Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu einer Variabilität von etwa 12% bei RP-Patienten und etwa 6% bei der Kontrollgruppe (Ross et al., 1984, Berson et al., 1985, Bittner et al., 2011). Ein weiterer Einflussfaktor auf die Korrelation könnte sein, dass nicht alle Patienten eine konzentrische GF-Einschränkung aufwiesen, sondern dass sich teilweise eine irreguläre Verengung der GF-Grenzen zeigte. Außerdem unterliegen beide Untersuchungen subjektiven Einflüssen, die durchaus auch dazu führten, dass in Folge-Visiten die GF-Fläche und die EZ-Länge beispielsweise höher waren als in der vorherigen Visite. Letztlich könnte die Auflösung der OCT eine Rolle spielen. Reduzierte OCT-Aufnahme-Qualität kann bei getrübbten Medien des Auges oder einer trockenen Hornhaut-Oberfläche häufiger vorkommen. Dies führt dann ggf. in Kombination mit der typischerweise bei der RP auftretenden Ausdünnung der äußeren Retinaschichten zu einer früher nicht mehr eindeutig identifizierbaren EZ-Länge, während die Funktion der verbleibenden Photorezeptoren noch ausreichen kann, um Testmarken in der GF-Untersuchung zu erkennen.

Eine mögliche Schwäche der Progressionsanalyse besteht darin, dass die RP bekanntermaßen nicht linear fortschreitet, vielmehr verändert sich die Progression mit Krankheitsdauer und Alter des Betroffenen (Berson, 2007, Massof et al., 1990). Vorige Studien zeigten, dass die RP mit Annäherung an die Fovea deutlich langsamer voranschreitet. (Nagy et al., 2008, Iannaccone et al.,

2004). So ist die Progression laut Sujirakul et al. bei Patienten mit einer EZ-Länge von unter 3000µm zu Beginn der Studie anders zu bewerten als bei Patienten mit einer EZ-Länge über 3000µm (Sujirakul et al., 2015). Dies begründet sich darin, dass die Progression der RP im zentralen GF bekanntermaßen langsamer fortschreitet als in im peripheren GF. Messungen über lange Zeitintervalle würden also durch den nicht-linearen Verlauf deutlich beeinflusst werden und die Analyse müsste dementsprechend angepasst werden. Dennoch erwies es sich als sinnvoll, die Progression über kürzere Zeitintervalle von wenigen Jahren linear zu berechnen (Cabral et al., 2017, Sujirakul et al., 2015). In der hier vorliegenden Studie ist daher davon auszugehen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse sehr gering ausfällt.

Hinzu kommt, dass das Ausmaß der Erkrankung die Verlässlichkeit der GF-Untersuchung beeinträchtigen kann. Auch die Mitarbeit der Probanden bei einer GF-Untersuchung ist von Relevanz, auf die nur geringfügiger Einfluss genommen werden kann.

Durch die Seltenheit der RP mit verschiedenen Vererbungsmustern haben die benannten Vergleichsstudien kleinere Kohorten mit RP Patienten untersucht. Dies liegt an einer großen Streuung der zugrundeliegenden pathogenen Veränderungen bei RP.

Die Größe unserer Kohorte von 54 Patienten mit pathogenen Veränderungen im *PDE6A*-Gen ist daher eine klare Stärke unserer Studie. Takahashi et al. konnten für ihre Studie z.B. nur sieben Patienten rekrutieren, die entweder eine Veränderung im *PDE6A*- oder *PDE6B*-Gen aufwiesen (Takahashi et al., 2018). Khateb et al. untersuchten eine größere Kohorte von RP-Patienten mit pathogenen Veränderungen im *PDE6A*- and *PDE6B*-Gen. Von den 54 eingeschlossenen Patienten hatten 19 Veränderungen im *PDE6A*-Gen und 35 im *PDE6B*-Gen. In unserer Studie wurden ausschließlich Patienten mit pathogenen Veränderungen im *PDE6A*-Gen untersucht.

Ähnlich zu anderen Studien für EZ-Längen-Messung bei RP-Patienten, wurde in unserer Studie bewusst der Vergleich zwischen einem erfahrenen Untersucher und unerfahrenen Untersucher gewählt. Es sollte evaluiert werden, wie sicher ein

unerfahrener Untersucher die Methode der EZ-Längen-Messung in einem kurzen Zeitraum erlernen konnte und vergleichbare Ergebnisse mit einem erfahrenen Untersucher erzielt. Die äußerst hohe Korrelation zwischen den Ergebnissen des erfahrenen und des unerfahrenen Untersuchers lässt darauf schließen, dass die Messung der EZ-Länge auch durch Untersucher ohne Vorkenntnisse nach kurzer Einarbeitung zuverlässig anwendbar ist. Dies, kombiniert mit der einfachen und wenig zeitintensiven Anwendung der Messmethode sowie der breiten Verfügbarkeit von OCT-Geräten, erscheint vielversprechend für die Anwendung dieser Methode in klinischen Studien von RP-Patienten.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist die manuelle Erfassung in Studien zur EZ-Längen-Messung, wie sie auch in unserer Studie zur Anwendung kommt, die Methode der Wahl.

Obwohl in der hier vorliegenden Studie die Mitberücksichtigung der Krümmung der EZ-Länge keinen Vorteil gegenüber der Vergleichsstudie erbrachte, kann ggf. die Korrelation in anderen Untersuchungen verbessert werden und zählt daher zu einer der Stärken der Studie.

Es ist positiv zu bewerten, dass in dieser einmalig großen Kohorte mit der gleichen RP-Form hochsymmetrische Ergebnisse für die erfassten Parameter nachgewiesen werden konnten. Dies zeugt von der hohen Repräsentativität der Kohorte für die RP und untermauert den aktuell verfolgten Ansatz in klinischen Studien, das unbehandelte Auge als Kontrolle für den natürlichen Verlauf der Erkrankung heranzuziehen.

Die qualitative Auswertung der OCT-Scans ist aus verschiedenen Gesichtspunkten ein essenzieller Bestandteil dieser Studie. Einerseits können Nebenbefunde die Messbarkeit der EZ-Länge einschränken. Zum anderen bei einem länger bestehenden CME kann es zu fokalen Unterbrechungen in der EZ-Länge kommen und bei Atrophien zu einem Verlust der EZ-Länge. Für die Auswahl von Patienten für Interventionen bzw. interventionelle Studien sind die in der OCT feststellbaren Nebenbefunde von Bedeutung, weil diese bei einer Gentherapie die Prognose beeinflussen können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten von Nebenbefunden in unserer Kohorte mit den

Prävalenzen in vorigen Studien korreliert und somit repräsentativ für die Erkrankung ist.

Birch et al. wiesen nach, dass die Geschwindigkeit der EZ-Flächen-Abnahme mit den Veränderungsraten übereinstimmt, die für das GF bei Patienten mit RP berichtet wurden (Birch et al., 2015). Diese Ergebnisse untermauern die Güte der EZ-Längen-Messung als Endpunkt für klinische Therapiestudien (Birch et al., 2013). Da die EZ-Länge nach unserem bisherigen Verständnis die ellipsoide Komponente der Photorezeptoren widerspiegelt, liegt es nahe, dass ein messbarer Zusammenhang zwischen der EZ-Länge und dem GF besteht. Auch vorherige Studien an histopathologischen Präparaten deuten auf eine Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Parametern hin (Fischer et al., 2008, Milam et al., 2001).

Die Progressionsraten wurden in einer Subgruppe von 18 Patienten berechnet, bei denen die kompletten Datensätze von wiederholten Untersuchungen vorlagen. Die Subgruppe repräsentiert die Gesamtkohorte insofern, als dass zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich des Alters bei der ersten Studienuntersuchung, der BCVA, der zentralen Retinadicke, der Gesamt-GF-Fläche mit der Marke III4e und der Länge der horizontalen EZ-Länge gab. Trotz der vorab erwähnten Einschränkung der Progressionsanalyse bei RP-Patienten aufgrund der nicht-linearen Progression, ist davon auszugehen, dass über den gegebenen Zeitraum dieser Studie adäquate Berechnungen gemacht werden konnten.

Für zukünftige Studien zu diesem Thema ist die Kooperation verschiedener Zentren, wie sie für unsere Studie erfolgt ist, erstrebenswert, da auf diesem Wege große Patientenkollektive zusammengeschlossen werden. So können statistisch und klinisch wertvolle Aussagen getroffen werden.

Es hat sich bestätigt, dass die *PDE6A*-arRP eine hochsymmetrische Erkrankung ist und der Erfolg von Therapien durch einseitige Behandlung überprüft werden kann. Dennoch gilt es stets die Symmetrie zwischen rechten und linken Augen zu überprüfen, um seltene Fälle der Asymmetrie auszuschließen. Zudem könnten erweiterte Untersuchungen zur unilateralen RP ratsam sein, um

Ursachen dieser asymmetrischen Verläufe zu finden und sie damit leichter erkenntlich zu machen.

Die Weiterentwicklung der OCT-Geräte könnte bisherige Einschränkungen, die oben aufgeführt wurden, verringern. Eine höhere Auflösung und größere Ausschnitte der Retina, die abgebildet werden könnten, würden dazu beitragen die RP besser untersuchen zu können. Aufgrund der oben genauer erläuterten eingeschränkten Vergleichbarkeit von Progressionsraten zwischen Studien unterschiedlicher Dauer, sollten zukünftige Progressionsanalysen unter Berücksichtigung des nicht-linearen Verlaufs in definierten Zeitabschnitten und an möglichst großen, spezifischen Kohorten durchgeführt werden. In Folgestudien sollte auch für die hier untersuchte Kohorte verifiziert werden, ab welchen Werten der EZ-Länge und der Gesamt-GF-Fläche eine vergleichbare Progressionsrate angenommen werden kann.

Es bedarf weitergehend Studien mit mehreren GF-Marken, die die jeweiligen Formen und Stadien der RP berücksichtigen, um die Progression des GF-Veränderungen präziser einordnen zu können. Sowie die Erfassung der EZ-Fläche verbessert werden könnte, indem die EZ-Länge in mehreren Schnitten außerhalb der Fovea gemessen würde.

Die untersuchte Kohorte ist umfangreich und hoch repräsentativ für die *PDE6A*arRP. Auch diese RP-Form zeigt die typische Symmetrie der Befunde zwischen beiden Augen. Die Progression entspricht der einer autosomal rezessiv vererbten RP und die Nebenpathologien sind so vertreten, wie es aus der Literatur bekannt ist.

Schlussendlich erlaubt die hier vorgelegte Arbeit die EZ-Längen-Messung als eine zuverlässige, gut anwendbare und schnell erlernbare Methodik zu kennzeichnen. Wie auch bereits in vorigen Studien zu anderen Formen der RP bestätigt sich dies nun auch in einer außerordentlich großen Kohorte von *PDE6A*arRP Patienten. Perspektivisch kann die EZ-Längen-Messung, für Gentherapiestudien der Patienten mit *PDE6A*arRP angewendet werden und einen wertvollen Beitrag zur Verlaufskontrolle der RP beitragen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In der bisher größten Kohorte von Patienten mit *PDE6A*-arRP wurde in der vorgelegten Studie sowohl qualitative als auch quantitative Parameter anhand von BCVA, OCT-Aufnahmen und GF-Untersuchungen detailliert ausgewertet.

In der Kohorte waren die Befunde zwischen und rechten und linken Augen hochsymmetrisch, weshalb das unbehandelte Auge als Kontrolle für Therapiestudien dienen könnte.

Die Patienten waren bezüglich der in der OCT sichtbaren Nebenbefunde repräsentativ für das allgemeine RP-Kollektiv. Vor einem Einschluss in eine interventionelle Studie sollte allerdings der erwartete Nutzen der Studie gegen das operationsbedingte Risiko bei einer Gentherapie insbesondere bei relevanten Nebenbefunden dezidiert betrachtet werden.

Wir ermittelten eine mittelstarke Korrelation funktioneller und morphologischer Parameter – der GF-Fläche und der EZ-Länge - für die *PDE6A*-arRP. Analyse dieser Zusammenhänge ist der Gegenstand der Folgestudien.

In der Kohorte zeigten sich ähnliche Progressionsraten für den Verlust von GF-Fläche und EZ-Länge wie in vergleichbaren Studien. Die Raten für den Verlust waren im Mittel klein und variierten interindividuell, sodass die Methodik, das unbehandelte Partnerauge in interventionellen Studien als Kontrollauge heranzuziehen, weiter an Bedeutung gewinnt.

Das RD-Cure Konsortium arbeitet fortlaufend an Studien zu Gentherapien u.a. für *PDE6A* arRP. Im Mausmodell konnte bereits festgestellt werden, dass die Funktion von Zapfen - besser als die der Stäbchen - langfristig durch eine Gentherapie erhalten werden kann. Somit ist dieser Ansatz vielversprechend für Patienten mit Einbüßen des peripheren GF im mittleren Stadium der Erkrankung (Wert et al., 2014).

Die EZ-Längen-Messung ist für klinische Studien an *PDE6A*-arRP Patienten durch ihre hohe Reproduzierbarkeit und schnelle Erlernbarkeit ein relevanter und vielversprechender Parameter zur Verlaufskontrolle. Deshalb erweist sich die Messung der EZ-Länge als eine sinnvolle und gute Ergänzung in der Standard-Verlaufskontrolle von RP-Patienten, insbesondere in Therapiestudien.

## 6 Literaturverzeichnis

- BERSON, E. L. 2007. Long-term visual prognoses in patients with retinitis pigmentosa: the Ludwig von Sallmann lecture. *Exp Eye Res*, 85, 7-14.
- BERSON, E. L., SANDBERG, M. A., ROSNER, B., BIRCH, D. G. & HANSON, A. H. 1985. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol*, 99, 240-51.
- BERSON, E. L., ROSNER, B., WEIGEL-DIFRANCO, C., DRYJA, T. P. & SANDBERG, M. A. 2002. Disease progression in patients with dominant retinitis pigmentosa and rhodopsin mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43, 3027-36.
- BIRCH, D. G., ANDERSON, J. L. & FISH, G. E. 1999. Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*, 106, 258-68.
- BIRCH, D. G., WEN, Y., LOCKE, K. & HOOD, D. C. 2011. Rod sensitivity, cone sensitivity, and photoreceptor layer thickness in retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 7141-7.
- BIRCH, D. G., LOCKE, K. G., WEN, Y., LOCKE, K. I., HOFFMAN, D. R. & HOOD, D. C. 2013. Spectral-domain optical coherence tomography measures of outer segment layer progression in patients with X-linked retinitis pigmentosa. *JAMA Ophthalmol*, 131, 1143-50.
- BITTNER, A. K., IFTIKHAR, M. H. & DAGNELIE, G. 2011. Test-retest, within-visit variability of Goldmann visual fields in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 8042-6.
- CABRAL, T., SENGILLO, J. D., DUONG, J. K., JUSTUS, S., BOUDREAULT, K., SCHUERCH, K., BELFORT, R., JR., MAHAJAN, V. B., SPARROW, J. R. & TSANG, S. H. 2017. Retrospective Analysis of Structural Disease Progression in Retinitis Pigmentosa Utilizing Multimodal Imaging. *Sci Rep*, 7, 10347.
- CAI, C. X., LIGHT, J. G. & HANDA, J. T. 2018. Quantifying the Rate of Ellipsoid Zone Loss in Stargardt Disease. *Am J Ophthalmol*, 186, 1-9.
- CAI, C. X., LOCKE, K. G., RAMACHANDRAN, R., BIRCH, D. G. & HOOD, D. C. 2014. A comparison of progressive loss of the ellipsoid zone (EZ) band in autosomal dominant and x-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55, 7417-22.
- CASTRO LIMA, V., RODRIGUES, E. B., NUNES, R. P., SALLUM, J. F., FARAH, M. E. & MEYER, C. H. 2011. Simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy combined with high-resolution spectral-domain optical coherence tomography: a review. *J Ophthalmol*, 2011, 743670.
- CHIZZOLINI, M., GALAN, A., MILAN, E., SEBASTIANI, A., COSTAGLIOLA, C. & PARMEGGIANI, F. 2011. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics*, 12, 260-6.
- DIETZE, H. 2018. [Measuring Visual Acuity]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 235, 1057-1075.
- DREXLER, W. & FUJIMOTO, J. G. 2008. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*, 27, 45-88.
- DRYJA, T. P., RUCINSKI, D. E., CHEN, S. H. & BERSON, E. L. 1999. Frequency of mutations in the gene encoding the alpha subunit of rod cGMP-

- phosphodiesterase in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 1859-65.
- ETER, N. 2004. [Optical coherence tomography]. *Ophthalmologe*, 101, 775-6.
- FARBER, D. B. 1995. From mice to men: the cyclic GMP phosphodiesterase gene in vision and disease. The Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36, 263-75.
- FISCHER, M. D., FLEISCHHAUER, J. C., GILLIES, M. C., SUTTER, F. K., HELBIG, H. & BARTHELMES, D. 2008. A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49, 3617-21.
- FISCHER, M. D., MICHALAKIS, S., WILHELM, B., ZOBOR, D., MUEHLFRIEDEL, R., KOHL, S., WEISSCHUH, N., OCHAKOVSKI, G. A., KLEIN, R., SCHOEN, C., SOTHILINGAM, V., GARCIA-GARRIDO, M., KUEHLEWEIN, L., KAHLE, N., WERNER, A., DAULETBEKOV, D., PAQUET-DURAND, F., TSANG, S., MARTUS, P., PETERS, T., SEELIGER, M., BARTZ-SCHMIDT, K. U., UEFFING, M., ZRENNER, E., BIEL, M. & WISSINGER, B. 2020. Safety and Vision Outcomes of Subretinal Gene Therapy Targeting Cone Photoreceptors in Achromatopsia: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Ophthalmol*, 138, 643-651.
- GARGINI, C., TERZIBASI, E., MAZZONI, F. & STRETTOI, E. 2007. Retinal organization in the retinal degeneration 10 (rd10) mutant mouse: a morphological and ERG study. *J Comp Neurol*, 500, 222-38.
- GIANI, A., CIGADA, M., ESMAILI, D. D., SALVETTI, P., LUCCARELLI, S., MARZIANI, E., LUISELLI, C., SABELLA, P., CEREDA, M., EANDI, C. & STAURENGHI, G. 2010. Artifacts in automatic retinal segmentation using different optical coherence tomography instruments. *Retina*, 30, 607-16.
- HAGIWARA, A., YAMAMOTO, S., OGATA, K., SUGAWARA, T., HIRAMATSU, A., SHIBATA, M. & MITAMURA, Y. 2011. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol*, 89, e122-5.
- HAIM, M. 2002. Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*, 1-34.
- HAJALI, M. & FISHMAN, G. A. 2009. The prevalence of cystoid macular oedema on optical coherence tomography in retinitis pigmentosa patients without cystic changes on fundus examination. *Eye (Lond)*, 23, 915-9.
- HAMEL, C. 2006. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*, 1, 40.
- HARIRI, A. H., ZHANG, H. Y., HO, A., FRANCIS, P., WELEBER, R. G., BIRCH, D. G., FERRIS, F. L., 3RD & SADDA, S. R. 2016. Quantification of Ellipsoid Zone Changes in Retinitis Pigmentosa Using en Face Spectral Domain-Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*, 134, 628-35.
- HARTONG, D. T., BERSON, E. L. & DRYJA, T. P. 2006. Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 368, 1795-809.
- HOOD, D. C., RAMACHANDRAN, R., HOLOPIGIAN, K., LAZOW, M., BIRCH, D. G. & GREENSTEIN, V. C. 2011a. Method for deriving visual field boundaries from OCT scans of patients with retinitis pigmentosa. *Biomed Opt Express*, 2, 1106-14.

- HOOD, D. C., ZHANG, X., RAMACHANDRAN, R., TALAMINI, C. L., RAZA, A., GREENBERG, J. P., SHERMAN, J., TSANG, S. H. & BIRCH, D. G. 2011b. The inner segment/outer segment border seen on optical coherence tomography is less intense in patients with diminished cone function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 9703-9.
- HUANG, D., SWANSON, E. A., LIN, C. P., SCHUMAN, J. S., STINSON, W. G., CHANG, W., HEE, M. R., FLOTTE, T., GREGORY, K. & PULIAFITO, C. A. 1991. Optical coherence tomography. *Science (New York, N.Y.)*, 254, 1178-1181.
- HUPPELSBERG, J. & WALTER, K. 2005. *Kurzlehrbuch Physiologie* Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag
- IANNACCONE, A., KRITCHEVSKY, S. B., CICCARELLI, M. L., TEDESCO, S. A., MACALUSO, C., KIMBERLING, W. J. & SOMES, G. W. 2004. Kinetics of visual field loss in Usher syndrome Type II. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45, 784-92.
- IFTIKHAR, M., LEMUS, M., USMANI, B., CAMPOCHIARO, P. A., SAHEL, J. A., SCHOLL, H. P. N. & SHAH, S. M. A. 2019. Classification of disease severity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 103, 1595-1599.
- JAUREGUI, R., TAKAHASHI, V. K. L., PARK, K. S., CUI, X., TAKIUTI, J. T., LIMA DE CARVALHO, J. R., JR. & TSANG, S. H. 2019. Multimodal structural disease progression of retinitis pigmentosa according to mode of inheritance. *Sci Rep*, 9, 10712.
- JOHNSON, C. A., WALL, M. & THOMPSON, H. S. 2011. A history of perimetry and visual field testing. *Optom Vis Sci*, 88, E8-15.
- KANSKI, J. 2008. *Klinische Ophthalmologie*, Urban Fischer Verlag/ Elsevier GmbH.
- KELLNER U., WACHTLIN J., COUPLAND, S., BECHRAKIS, N., eds. 2008. Anatomie von Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. in *Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*, Inventors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008, pp. 3-8.
- KELLNER, U., TILLACK, H. & RENNER, A. B. 2004. [Hereditary retinochoroidal dystrophies. Part 1: Pathogenesis, diagnosis, therapy and patient counselling]. *Ophthalmologe*, 101, 307-19; quiz 320.
- KHAN, S. Y., ALI, S., NAEEM, M. A., KHAN, S. N., HUSNAIN, T., BUTT, N. H., QAZI, Z. A., AKRAM, J., RIAZUDDIN, S., AYYAGARI, R., HEJTMANCIK, J. F. & RIAZUDDIN, S. A. 2015. Splice-site mutations identified in PDE6A responsible for retinitis pigmentosa in consanguineous Pakistani families. *Mol Vis*, 21, 871-82.
- KHATEB, S., NASSISI, M., BUJAKOWSKA, K. M., MÉJÉCASE, C., CONDROYER, C., ANTONIO, A., FOUSSARD, M., DÉMONTANT, V., MOHAND-SAÏD, S., SAHEL, J. A., ZEITZ, C. & AUDE, I. 2019. Longitudinal Clinical Follow-up and Genetic Spectrum of Patients With Rod-Cone Dystrophy Associated With Mutations in PDE6A and PDE6B. *JAMA Ophthalmol*, 137, 669-679.
- KLINKE, R., PAPE, H., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. 2009. *Physiologie*. 718-725.
- KNIESTEDT, C. & STAMPER, R. L. 2003. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am*, 16, 155-70, v.

- KOO, T. K. & LI, M. Y. 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15, 155-63.
- KUEHLEWEIN, L., ZOBOR, D., ANDREASSON, S. O., AYUSO, C., BANFI, S., BOCQUET, B., BERND, A. S., BISKUP, S., BOON, C. J. F., DOWNES, S. M., FISCHER, M. D., HOLZ, F. G., KELLNER, U., LEROY, B. P., MEUNIER, I., NASSER, F., ROSENBERG, T., RUDOLPH, G., STINGL, K., THIADENS, A., WILHELM, B., WISSINGER, B., ZRENNER, E., KOHL, S. & WEISSCHUH, N. 2020. Clinical Phenotype and Course of PDE6A-Associated Retinitis Pigmentosa Disease, Characterized in Preparation for a Gene Supplementation Trial. *JAMA Ophthalmol*, 138, 1241-50.
- LANG, G. K. 2008. *Augenheilkunde*, Stuttgart, Thieme.
- LAZOW, M. A., HOOD, D. C., RAMACHANDRAN, R., BURKE, T. R., WANG, Y. Z., GREENSTEIN, V. C. & BIRCH, D. G. 2011. Transition zones between healthy and diseased retina in choroideremia (CHM) and Stargardt disease (STGD) as compared to retinitis pigmentosa (RP). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 9581-90.
- LIGHT, J. G., FARD, M. A., YASERI, M., AIYETAN, P., HANDA, J. T. & EBRAHIMI, K. B. 2017. STARGARDT DISEASE: Beyond Flecks and Atrophy. *Retina*, 37, 2352-2361.
- LIPPERT, H., HERBOLD, D. & LIPPERT- BURMESTER, W. 2017. *Anatomie Text und Atlas*, München, Elsevier Urban & Fischer
- LIU, G., LIU, X., LI, H., DU, Q. & WANG, F. 2016. Optical Coherence Tomographic Analysis of Retina in Retinitis Pigmentosa Patients. *Ophthalmic Res*, 56, 111-22.
- LÜLLMANN- RAUCH, R. & PAULSEN, F. 2012. *Taschenlehrbuch Histologie*, Georg Thieme Verlag.
- MACRAE, W. G. 1982. Retinitis pigmentosa in Ontario - a survey. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 18, 175-85.
- MASSOF, R. W., DAGNELIE, G., BENZSCHAWEL, T. & PALMER, R. 1990. First order dynamics of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Clinical Vision Sciences*, 5, 1-26.
- MASSOF, R. W., FINKELSTEIN, D., STARR, S. J., KENYON, K. R., FLEISCHMAN, J. A. & MAUMENEE, I. H. 1979. Bilateral symmetry of vision disorders in typical retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 63, 90-6.
- MICHALAKIS, S., SCHÖN, C., BECIROVIC, E. & BIEL, M. 2017. Gene therapy for achromatopsia. *J Gene Med*, 19.
- MILAM, A. H., DE CASTRO, E. B., SMITH, J. E., TANG, W. X., JOHN, S. K., GORIN, M. B., STONE, E. M., AGUIRRE, G. D. & JACOBSON, S. G. 2001. Concentric retinitis pigmentosa: clinicopathologic correlations. *Exp Eye Res*, 73, 493-508.
- MÜHLFRIEDEL, R., SOTHILINGAM, V., TANIMOTO, N. & SEELIGER, M. W. 2017. [Gene Replacement Therapy for Inherited Retinal Dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234, 320-328.
- MÜLLER, F. & KAUPP, U. B. 1998. [Signal transduction in photoreceptor cells]. *Naturwissenschaften*, 85, 49-61.

- NAGY, D., SCHÖNFISCH, B., ZRENNER, E. & JÄGLE, H. 2008. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49, 4664-71.
- PANG, J. J., DAI, X., BOYE, S. E., BARONE, I., BOYE, S. L., MAO, S., EVERHART, D., DINCULESCU, A., LIU, L., UMINO, Y., LEI, B., CHANG, B., BARLOW, R., STRETTOI, E. & HAUSWIRTH, W. W. 2011. Long-term retinal function and structure rescue using capsid mutant AAV8 vector in the rd10 mouse, a model of recessive retinitis pigmentosa. *Mol Ther*, 19, 234-42.
- PETERSEN-JONES, S. M., ENTZ, D. D. & SARGAN, D. R. 1999. cGMP phosphodiesterase-alpha mutation causes progressive retinal atrophy in the Cardigan Welsh corgi dog. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 1637-44.
- PETERSEN-JONES, S. M., OCCELLI, L. M., BIEL, M. & MICHALAKIS, S. 2019. Advancing Gene Therapy for *PDE6A* Retinitis Pigmentosa. *Adv Exp Med Biol*, 1185, 103-107.
- RAMACHANDRAN, R., C, X. C., LEE, D., B, C. E., LOCKE, K. G., D, G. B. & D, C. H. 2016. Reliability of a Manual Procedure for Marking the EZ Endpoint Location in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol*, 5, 6.
- RANGASWAMY, N. V., PATEL, H. M., LOCKE, K. G., HOOD, D. C. & BIRCH, D. G. 2010. A comparison of visual field sensitivity to photoreceptor thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51, 4213-9.
- RD-CURE-CONSORTIUM (geordnet nach Institut und alphabetisch): Centre for Ophthalmology, Eberhard Karls University, Tübingen Germany: Karl Ulrich Bartz-Schmidt, MD; Sylvia Bolz; M.Dominik Fischer, MD, PhD; Susanne Kohl, PhD; Laura Kuehlewein, MD, Regine Mühlfriedel, PhD; Jonas Neubauer, MD; Alex Ochakovski, MD; Francois Paquet-Durand, PhD; Matthias Seeliger, MD; Vithiyanjali Sothilingam, PhD; Katharina Stingl, MD; Marius Ueffing, PhD; Nicole Weisschuh, PhD; Bern Wissinger, PhD; Fabian Wozar, MD; Ahmad Zhour, MD. Department of Pharmacy—Center for Drug Research, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany: Martin Biel, PhD; Stylianos Michalakis, PhD; Christian Schön, PhD. *STZ Eye trial at the Centre for Ophthalmology, University of Tübingen, Tübingen, Germany*: Nadine Kahle, PhD; Tobias Peters, MD; Barbara Wilhelm, MD. *Department of Ophthalmology, Columbia University, New York, New York*: Stephen H. Tsang, MD, PhD. *Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Tübingen, Germany*: Christian Johannes Glöckner, PhD.
- ROSS, D. F., FISHMAN, G. A., GILBERT, L. D. & ANDERSON, R. J. 1984. Variability of visual field measurements in normal subjects and patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 102, 1004-10.
- ROSS, M. H., PAULINA, W. 2006. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology* Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins.
- RUNKLE, A. P., KAISER, P. K., SRIVASTAVA, S. K., SCHACHAT, A. P., REESE, J. L. & EHLERS, J. P. 2017. OCT Angiography and Ellipsoid Zone

- Mapping of Macular Telangiectasia Type 2 From the AVATAR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58, 3683-3689.
- RUSSELL, S., BENNETT, J., WELLMAN, J. A., CHUNG, D. C., YU, Z. F., TILLMAN, A., WITTES, J., PAPPAS, J., ELCI, O., MCCAGUE, S., CROSS, D., MARSHALL, K. A., WALSHIRE, J., KEHOE, T. L., REICHERT, H., DAVIS, M., RAFFINI, L., GEORGE, L. A., HUDSON, F. P., DINGFIELD, L., ZHU, X., HALLER, J. A., SOHN, E. H., MAHAJAN, V. B., PFEIFER, W., WECKMANN, M., JOHNSON, C., GEWAILY, D., DRACK, A., STONE, E., WACHTEL, K., SIMONELLI, F., LEROY, B. P., WRIGHT, J. F., HIGH, K. A. & MAGUIRE, A. M. 2017. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 390, 849-860.
- SACHSENWEGER, M., KLAUß, V., UGI, I. & NASEMANN, J. 2003. *Duale Reihe Augenheilkunde*
- SAKAMOTO, K., MCCLUSKEY, M., WENSEL, T. G., NAGGERT, J. K. & NISHINA, P. M. 2009. New mouse models for recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the Pde6a gene. *Hum Mol Genet*, 18, 178-92.
- SANDBERG, M. A., ROSNER, B., WEIGEL-DIFRANCO, C., DRYJA, T. P. & BERSON, E. L. 2007. Disease course of patients with X-linked retinitis pigmentosa due to RPGR gene mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48, 1298-304.
- SANDBERG, M. A., ROSNER, B., WEIGEL-DIFRANCO, C., MCGEE, T. L., DRYJA, T. P. & BERSON, E. L. 2008. Disease course in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa due to the USH2A gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49, 5532-9.
- SCHIEFER, U., PÄTZOLD, J. & DANNHEIM, F. 2005. [Conventional techniques of visual field examination Part 2: confrontation visual field testing -- kinetic perimetry]. *Ophthalmologe*, 102, 821-7; quiz 828-9.
- SCHIEFER, U., PÄTZOLD, J. & DANNHEIM, F. 2005. [Conventional perimetry I: introduction--basics]. *Ophthalmologe*, 102, 627-44; quiz 645-6.
- SCHIEFER, U. & WILHELM, H. 1995. [Visual field compendium. Interpretation of perimetry findings. Comprehensive diagnostic measures]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 206, 206-38.
- SCHULZE-BONSEL, K., FELTGEN, N., BURAU, H., HANSEN, L. & BACH, M. 2006. Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47, 1236-40.
- SHARON, D., BEN-YOSEF, T., GOLDENBERG-COHEN, N., PRAS, E., GRADSTEIN, L., SOUDRY, S., MEZER, E., ZUR, D., ABBASI, A. H., ZEITZ, C., CREMERS, F. P. M., KHAN, M. I., LEVY, J., ROTENSTREICH, Y., BIRK, O. S., EHRENBERG, M., LEIBU, R., NEWMAN, H., SHOMRON, N., BANIN, E. & PERLMAN, I. 2020. A nationwide genetic analysis of inherited retinal diseases in Israel as assessed by the Israeli inherited retinal disease consortium (IIRDC). *Hum Mutat*, 41, 140-149.
- SOTHILINGAM, V., GARCIA GARRIDO, M., JIAO, K., BUENA-ATIENZA, E., SAHABOGLU, A., TRIFUNOVIC, D., BALENDRAN, S., KOEPFLI, T.,

- MUHLFRIEDEL, R., SCHON, C., BIEL, M., HECKMANN, A., BECK, S. C., MICHALAKIS, S., WISSINGER, B., SEELIGER, M. W. & PAQUET-DURAND, F. 2015. Retinitis pigmentosa: impact of different Pde6a point mutations on the disease phenotype. *Hum Mol Genet*, 24, 5486-99.
- SPAIDE, R. F. & CURCIO, C. A. 2011. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*, 31, 1609-19.
- STAURENGHI, G., SADDI, S., CHAKRAVARTHY, U. & SPAIDE, R. F. 2014. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*, 121, 1572-8.
- STEPHAN P. DAIGER, PhD and the University of Texas Health Science Center, Houston, Texas. (1996-2022). RetNet: Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>, letzte Abfrage 04.07.2022
- STRAMPE, M. R., HUCKENPAHLER, A. L., HIGGINS, B. P., TARIMA, S., VISOTCKY, A., STEPIEN, K. E., KAY, C. N. & CARROLL, J. 2018. Intraobserver Repeatability and Interobserver Reproducibility of Ellipsoid Zone Measurements in Retinitis Pigmentosa. *Transl Vis Sci Technol*, 7, 13.
- SUJIRAKUL, T., LIN, M. K., DUONG, J., WEI, Y., LOPEZ-PINTADO, S. & TSANG, S. H. 2015. Multimodal Imaging of Central Retinal Disease Progression in a 2-Year Mean Follow-up of Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 160, 786-98.e4.
- TAKAHASHI, V. K. L., TAKIUTI, J. T., JAUREGUI, R., LIMA, L. H. & TSANG, S. H. 2018. Structural disease progression in PDE6-associated autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genet*, 39, 610-614.
- TAMAKI, M. & MATSUO, T. 2011. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs*, 14, 140-50.
- TEE, J. J. L., CARROLL, J., WEBSTER, A. R. & MICHAELIDES, M. 2017. Quantitative Analysis of Retinal Structure Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in RPGR-Associated Retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 178, 18-26.
- THANOS, A., YONEKAWA, Y., TODORICH, B., HUANG, N., DRENSER, K. A., WILLIAMS, G. A., TRESE, M. T. & CAPONE, A., JR. 2016. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Older Patients With History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 47, 1086-1094.
- TREPEL, M. 2017. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*, Elsevier Urban & Fischer
- TRIVIÑO, A., DE HOZ, R., ROJAS, B., GALLEGO, B.I., RAMÍREZ, A.I., SALAZAR, J.J AND RAMÍREZ, J.M. 2012. Effects of Hypercholesterolaemia in the Retina, in A. Adio (ed.), Ocular Diseases, IntechOpen, London. 10.5772/48359.
- TSANG, S. H. & SHARMA, T. 2018. Retinitis Pigmentosa (Non-syndromic). *Adv Exp Med Biol*, 1085, 125-130.

- TSUNODA, K., FUJINAMI, K. & MIYAKE, Y. 2011. Selective abnormality of cone outer segment tip line in acute zonal occult outer retinopathy as observed by spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 129, 1099-101.
- ULFIG, N. 2010. *Kurzlehrbuch Histologie* Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag
- WAKABAYASHI, T., SAWA, M., GOMI, F. & TSUJIKAWA, M. 2010. Correlation of fundus autofluorescence with photoreceptor morphology and functional changes in eyes with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol*, 88, e177-83.
- WERT, K. J., DAVIS, R. J., SANCHO-PELLUZ, J., NISHINA, P. M. & TSANG, S. H. 2013. Gene therapy provides long-term visual function in a pre-clinical model of retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet*, 22, 558-67.
- WERT, K. J., SANCHO-PELLUZ, J. & TSANG, S. H. 2014. Mid-stage intervention achieves similar efficacy as conventional early-stage treatment using gene therapy in a pre-clinical model of retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet*, 23, 514-23.
- XU, M., ZHAI, Y. & MACDONALD, I. M. 2020. Visual Field Progression in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 61, 56.
- ZOBOR, D., WERNER, A., STANZIAL, F., BENEDICENTI, F., RUDOLPH, G., KELLNER, U., HAMEL, C., ANDRÉASSON, S., ZOBOR, G., STRASSER, T., WISSINGER, B., KOHL, S. & ZRENNER, E. 2017. The Clinical Phenotype of CNGA3-Related Achromatopsia: Pretreatment Characterization in Preparation of a Gene Replacement Therapy Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58, 821-832.
- ZOBOR, D. & ZRENNER, E. 2012. [Retinitis pigmentosa - a review. Pathogenesis, guidelines for diagnostics and perspectives]. *Ophthalmologe*, 109, 501-14;quiz 515.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Studie wurde an der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter der Betreuung durch Frau PD Dr. med. Laura Kühlewein und Herrn Prof. Dr. med. Faik Gelisken durchgeführt. Konzipiert wurde diese unter dem Schirm des RD-Cure Konsortiums.

Die OCT-Aufnahmen wurden durch die Mitarbeiter der Universitäts-Augenklinik Tübingen durchgeführt. Nach einer Einarbeitung durch Frau PD Dr. med. Laura Kühlewein führte ich die Messungen der EZ-Länge selbständig durch. Die Daten erfasste ich anonymisiert.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Prof. Martus (Institutsleiter des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie), durch Herrn Dr. Thorsten Straßer (Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Universität Tübingen), Frau PD Dr. med. Laura Kühlewein und mich.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 04.07.2022