

Verzeichnisse

Inhaltsverzeichnis.....i

Abbildungsverzeichnis.....v

Tabellenverzeichnis.....vii

Abkürzungsverzeichnis.....viii

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG..... 1

1.1 Hinführung..... 1

1.2 Das Auge 2

1.3 Die Retina 2

1.3.1 Zellen der Retina..... 2

1.3.2 Photorezeptoren..... 4

1.3.2.1 Connecting Cilium..... 6

1.3.2.2 Intraflagellärer Transport 7

1.3.2.3 Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator (RPGR) 8

1.3.3 Neuronale Signalverarbeitung in der Retina 11

1.3.4 Das Elektroretinogramm 13

1.4 Retinitis Pigmentosa 15

1.5 X-chromosomale Retinitis Pigmentosa 17

1.5.1 RPGR Mutationen..... 20

1.6 Tiermodelle 21

1.6.1 Mausmodelle 22

1.6.2 Hundemodelle 27

1.6.2.1 XLPR1 27

1.6.2.2	XLPR2	27
1.7	B6J.Sv129-Rpgr ^{tm1Std} Mausmodell	29
1.8	Zielsetzung	33
2	MATERIAL UND METHODEN	35
2.1	Materialien	35
2.1.1	Verbrauchsmaterialien	35
2.1.1.1	Allgemeine Verbrauchsmaterialien	35
2.1.1.2	Verbrauchsmaterialien für Tierexperimente	36
2.1.2	Chemikalien und Seren	37
2.1.3	Puffer und Lösungen	38
2.1.4	Geräte und Software	38
2.1.5	Arzneimittel und Injektionslösungen	40
2.2	Methoden	40
2.2.1	In vivo	40
2.2.1.1	Tierversuchsgenehmigung	41
2.2.1.2	Versuchstiere	41
2.2.1.3	Mäusezucht	41
2.2.1.4	Untersuchte Zeitpunkte	42
2.2.1.5	Narkose	42
2.2.1.6	Funktionelle Untersuchung mittels Elektoretinogramm	43
2.2.1.6.1	Bestandteile des Messsystems	43
2.2.1.6.2	Vorbereitung der Tiere	45
2.2.1.6.3	Protokolle	47
2.2.1.6.3.1	Skotopisches ERG	48
2.2.1.6.3.2	Photopisches ERG	49
2.2.1.6.4	Auswertung der ERG-Messungen	50
2.2.1.6.5	Statistische Auswertung	52
2.2.1.7	Morphologische Untersuchungen	52
2.2.1.7.1	Funduskopie	52
2.2.1.7.2	Fundusangiographie	53

2.2.2	Post mortem	54
2.2.2.1	Enukleation des Auges	54
2.2.2.2	Gewebeisolierung und -fixierung für Immunhistochemie	55
2.2.2.3	Gewebeisolierung für immunhistochemische Färbungen mit RPGR-Antikörpern	56
2.2.2.4	Anfertigung von Kryoschnitten	56
2.2.2.5	Immunhistochemische Färbung	58
2.2.2.5.1	Antikörper-Listen	59
2.2.2.5.2	Färbeprotokoll	60
2.2.2.5.3	Mikroskopie	61
3	ERGEBNISSE	62
3.1	Funktionelle Analyse	62
3.1.1	Etablierung des ERG-Systems	62
3.1.2	Skotopisches Blitz-ERG	65
3.1.2.1	Skotopische a-Welle	67
3.1.2.2	Skotopische b-Welle	70
3.1.2.3	Skotopisches b/a-Verhältnis	73
3.1.3	Skotopisches Flicker-ERG	74
3.1.4	Photopisches Blitz-ERG	77
3.1.4.1	Photopische b-Welle	79
3.1.5	Photopisches Flicker ERG	82
3.1.6	Messungen heterozygoter Tiere	84
3.1.7	Einteilung des Krankheitsverlaufs in drei Phasen	87
3.2	Morphologische Analyse	88
3.2.1	In vivo	88
3.2.1.1	Funduskopie	88
3.2.1.2	Fundusangiographie	91
3.2.2	Post mortem	93
3.2.2.1	Rpgr-Färbung	93
3.2.2.2	Weitere immunhistochemische Färbungen	95
3.2.2.2.1	Rhodopsin	95

3.2.2.2.2	LM-Opsin	96
3.2.2.2.3	S-Opsin	98
3.2.2.2.4	GFAP	100
4	DISKUSSION	103
4.1	Interpretation der Ergebnisse der funktionellen Analyse	104
4.1.1	Blitz-ERG	104
4.1.2	Flicker-ERG	114
4.2	Funduskopie und Fundusangiographie.....	117
4.3	Immunhistochemische Untersuchungen	120
4.3.1	Untersuchung der Expression des Rpgr Proteins	120
4.3.2	Untersuchung der Opsin-Expression.....	125
4.3.3	Untersuchung der Müllerzelle.....	128
4.4	Interpretation des milden Phänotyps gegenüber humanen Patienten	130
4.5	Ausblick.....	132
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	134
6	SUMMARY.....	135
7	LITERATURVERZEICHNIS	136
8	PUBLIKATIONEN UND PRÄSENTATIONEN.....	146
9	DANKSAGUNG	147