

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-chromosomal 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 XLPRA1	27

1.6.2.2 XLPRA2	27
1.7 B6J.Sv129-Rpgr ^{tm1Sd} 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 Elektroretinogramm	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 Rgr 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