

X-chromosomale kongenitale Retinoschisis

Klinik und Elektrophysiologie

U. Kellner, S. Brümmer, M.H. Foerster und A. Wessing

Abteilung für Retinologie (Direktor: Prof. A. Wessing), Universitäts-Augenklinik, Hufelandstraße 55, D-4300 Essen 1

X-linked congenital retinoschisis.

Clinical and electrophysiological findings

Zusammenfassung. Die klinischen und elektrophysiologischen Befunde von 52 Patienten mit x-chromosomaler kongenitaler Retinoschisis wurden retrospektiv ausgewertet. Als charakteristische Befunde fanden sich eine Hyperopie (im Mittel $+2,3 \pm 3,1$ dpt), ein reduzierter Visus (im Mittel $0,24 \pm 0,2$) und immer pathologische Veränderungen der Makula. Der natürliche Verlauf war in der Regel stabil. Komplikationen waren Visusminderungen in 9,3% der Augen, Glaskörperblutungen in 4,7% der Augen und spontane Netzhautablösungen in 10,7% der Augen. Prophylaktische Laserkoagulationen einer peripheren Retinoschisis führten in 43% zu einer Netzhautablösung. Elektrookulogramme waren normal. Elektoretinogramme zeigten grenzwertige A-Wellenamplituden und reduzierte B-Wellenamplituden. Zusätzlich fanden sich verlängerte B-Wellenlatenzen und -Gipfelzeiten.

Schlüsselwörter: X-chromosomale kongenitale Retinoschisis – Elektoretinogramm – Elektrookulogramm

Summary. We evaluated retrospectively the clinical records and electrophysiological results of 52 patients suffering from X-linked congenital retinoschisis. Characteristic clinical findings were hyperopia (mean $+2.3 \pm 3.1$ D), reduced visual acuity (mean 0.24 ± 0.2) and always macular pathology. Peripheral retinoschisis was present in 53% of the eyes. The natural course of the disease was normally stable. Complications were visual loss in 9.3%, vitreous hemorrhages in 4.7% and retinal detachments in 10.7% of the eyes. These complications generally occurred within the first decennium. Prophylactic laser coagulation was of no use because it was complicated by retinal detachment in 43% of our series. The electrooculogram was usually normal. In addition to the known electroretinographic findings of a low normal a-wave and reduced b-wave amplitudes, we found prolonged b-wave latencies and implicit times.

Vortrag gehalten auf der 87. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg

Key words: X-linked congenital retinoschisis – Electroretinogram – Electro oculogram

Das klinische Bild der x-chromosomalen kongenitalen Retinoschisis wurde erstmals 1898 von Haas [8] beobachtet. Seitdem ist die Erkrankung in vielen Ländern allerdings meist nur mit geringen Fallzahlen beschrieben worden [3, 5, 6, 7, 14]. Die vorliegende retrospektive Studie wurde unternommen, um den natürlichen Verlauf der x-chromosomalen hereditären Retinoschisis zu beschreiben und die wesentlichen klinischen und elektrophysiologischen Charakteristika der Erkrankung zusammenzustellen.

Material und Methoden

Seit 1962 wurden 52 Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis in der Universitäts-Augenklinik Essen untersucht. Davon stellten sich 21 Patienten nur einmalig vor. Mehrfach untersucht wurden 31 Patienten mit einer Beobachtungszeit zwischen einem und 26 Jahren. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $5,8 \pm 4,7$ Jahre. Wenn man 4 ca. 50jährige Patienten ausschließt, deren Erkrankung erst bei Familienuntersuchungen diagnostiziert wurde, betrug das Alter der Erstuntersuchung bei 48 Patienten $15,7 \pm 10,4$ Jahre.

Elektrookulogramme (EOG) wurden entsprechend der Methode von Rhode u. Täumer [16] abgeleitet.

Zur Ableitung der Elektoretinogramme (ERG) verwendeten wir eine modifizierte Henkes Kontaktlinse als Hornhautelektrode, eine indifferente Elektrode an der Stirn und eine Grundelektrode an der Wange. Alle Elektroden waren drahtlos über Elektrolytbrücken (0,9% NaCl in 1,5% AgarAgar) mit 3 nichtpolarisierbaren Kalomelhalbzellen verbunden [10]. Die registrierten Potentiale wurden mit einem Toennies DA II Verstärker mit DC-Vorverstärker verarbeitet. Die obere Grenzfrequenz war 1000 Hz, die untere Grenzfrequenz 0,3 Hz.

Nach 40 min Dunkeladaptation mit maximaler medikamentöser Mydriasis (Phenylephrin 2,5%, Tropicamid 1,0%) wurden die ERGs im Dunkeln abgeleitet. Die Reizdauer betrug 10 ms. Die dunkeladaptierten Registrierungen wurden mit 6 verschiedenen Reizleuchtdichten (1–6) jeweils um eine logarithmische Einheit ansteigend aufgezeichnet. Die maximale Leuchtdichte betrug 780 cd/m^2 . Die helladaptierten Ableitungen wurden bei Helladaptation mit einer Umfeldbeleuchtung von $4,5 \text{ cd/m}^2$ und den Reizleuchtdichten 4–6 durchgeführt. Der 30 Hz Flimmerlichtreiz hatte die Reizleuchtdichte

5. Das Reizlicht stammte bei allen Untersuchungen von einer gefilterten Xenonhochdrucklampe. Die registrierten Potentiale wurden auf einem Oszilloskop dargestellt und auf Papier und Disketten aufgezeichnet. Eine Mittelung wurde nicht durchgeführt. Als Normalwert dienten die Ergebnisse von 20 gesunden Augen ± 2 Standardabweichungen. Zur Signifikanzberechnung wurde der t-Test verwendet.

Ergebnisse

Refraktion

Bei 91 Augen konnte die Refraktion bestimmt werden. Dreizehn Augen hatten ein zu geringes Sehvermögen oder die Patienten zeigten eine mangelnde Kooperation bei der Refraktionsbestimmung. Von 91 Augen hatten 72 (79%) einen Refraktionsfehler, im Mittel $+2,3 \pm 3,1$ dpt in einem Bereich zwischen $-5,0$ und $+10,0$ dpt (Abb. 1). Nur ein Patient war stärker als $-2,0$ dpt myop. Dagegen waren 53 Augen (58%) hyperop. Es fanden sich bei 23 Augen (25%) Hyperopien von mehr als 3 dpt mit einem Mittelwert von $+6,0 \pm 2,2$ dpt. 14 Augen (15%) von 7 Patienten waren mehr als 6 dpt hyperop mit einem Mittelwert von $+7,5 \pm 1,3$ dpt.

Visus

Bei 3 Kindern konnte die Sehschärfe nicht bestimmt werden. Bei den übrigen 98 Augen wurden 203 Visusbestimmungen an verschiedenen Untersuchungsterminen vorgenommen (Abb. 2). Der Visus lag zwischen völliger Blindheit und 1,0. Die mittlere Sehschärfe betrug $0,24 \pm 0,2$. Die mittlere Sehschärfe nahm mit zunehmendem Alter nicht ab. Statt dessen war das Sehvermögen bei älteren Patienten eher besser. Diese älteren Patienten mit einem Sehvermögen von 0,8 und mehr und einer gering ausgeprägten Erkrankung wurden im Rahmen von Familienuntersuchungen entdeckt. Bei ihnen lag nur eine gering ausgeprägte Erkrankung vor.

Bei 27 von 31 Patienten mit Verlaufsbeobachtung konnte die Visusentwicklung dokumentiert werden. In 49 von 54 Augen mit komplikationslosem Verlauf war das Sehvermögen über die gesamte Untersuchungszeit unverändert. Nur 5 Augen (9,3%) erlitten eine signifikante Visusminderung. Diese Visusminderung trat in 4 Augen zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr und einmal zwischen dem 11. und 19. Lebensjahr auf. Bei einem Patienten war das Sehvermögen 21 Jahre nach dem anfänglichen Visusverlust konstant. Anamnestisch klagte keiner der anderen Patienten über Sehvermindernungen.

Fundus

Bei 102 von 104 Augen konnte der Augenhintergrund untersucht werden. Die Makula wies in allen Augen pathologische Veränderungen auf. 72 Augen hatten eine foveale Retinoschisis. Elf Augen von Patienten, die älter als 33 Jahre waren, wiesen keine sichere makuläre Retinoschisis auf. Stattdessen hatten diese 11 Augen deutliche Pigmentverschiebungen in der Makula. Bei 7 Augen erreichte die periphere Retinoschisis den hinteren Pol unter Einbeziehung der Makula. Bei 14 Augen fanden wir eine Netzhautablösung. Bei einem Auge fand sich eine spontan wiederangelegte Netzhaut. Von 87 Augen ohne Netzhautablösung hatten 46 Augen (53%) eine periphere Retinoschisis. Bei 44 Augen (96%) war der temporal untere Quadrant betroffen (Abb. 3). In 2 Augen war die peri-

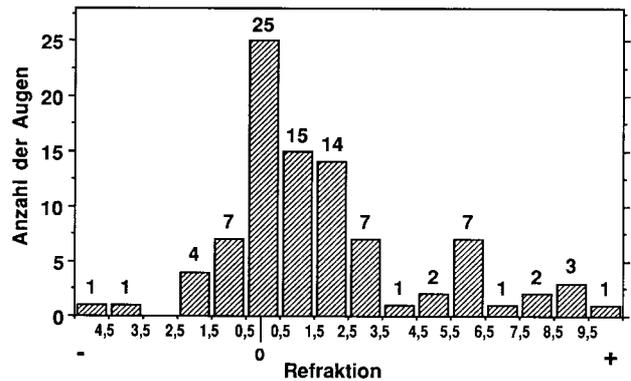


Abb. 1. Refraktionsfehler in 91 Augen mit x-chromosomaler, kongenitaler Retinoschisis

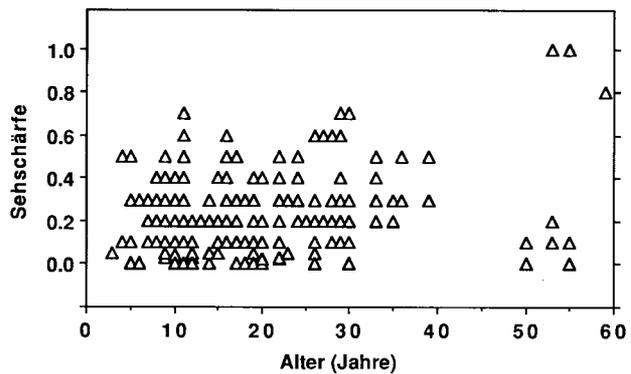


Abb. 2. Visusverteilung in Abhängigkeit vom Alter in 203 Untersuchungen von 98 Augen mit x-chromosomaler Retinoschisis. Der Bereich liegt zwischen Blindheit und 0,7. Die Patienten mit einem Visus von mehr als 0,8 und einem Alter von über 50 Jahren sind bei Familienuntersuchungen entdeckt worden. Bei ihnen lag nur eine gering ausgeprägte Erkrankung vor

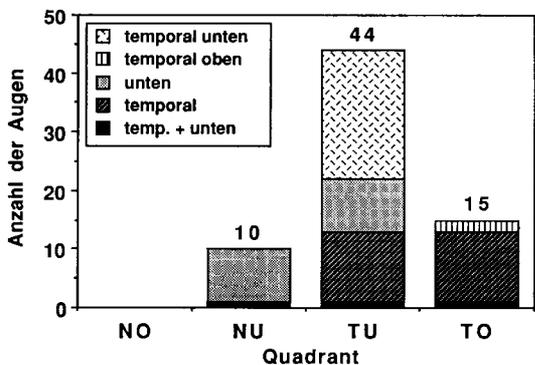


Abb. 3. Verteilung der peripheren Retinoschisis in 46 Augen mit x-chromosomaler Retinoschisis (NO-nasal oben, NU-nasal unten, TO-temporal oben, TU-temporal unten)

phäre Retinoschisis auf den temporal oberen Quadranten beschränkt. Bei 12 Augen waren die beiden temporalen Quadranten und in 9 Augen die beiden unteren Quadranten betroffen. Ein Auge zeigte eine Retinoschisis von temporal oben bis nasal unten. Die Häufigkeit einer peripheren Retinoschisis war altersunabhängig.

Komplikationen

Glaskörperblutungen traten in 5 Augen auf, einmal verursacht durch eine Netzhautablösung. In den übrigen 4 Augen resorbierte sich die Glaskörperblutung spontan.

In 11 Augen (10,7%) ohne Vorbehandlung trat eine spontane Netzhautablösung auf. Bei 2 Patienten waren beide Augen betroffen. In 6 von 8 Fällen mit spontaner einseitiger Netzhautablösung hatte das andere Auge eine periphere Retinoschisis. Die Netzhautablösungen traten in der Regel vor der Pubertät auf. In 2 Augen fanden wir eine lange bestehende Netzhautablösung im Alter von 16 Jahren und in 2 weiteren Augen im Alter von 50 Jahren. In den letzten beiden Fällen war das Sehvermögen auf dem Auge mit der Netzhautablösung seit früher Kindheit schlecht. Bei einem Patienten zeigte sich eine spontane Netzhautwiederanlage im Alter von 20 Jahren. Von den übrigen 10 Augen wurden 3 Augen wegen lange bestehender Netzhautablösung oder ausgeprägtem Sekundärglaukom nicht operiert. Sieben Augen wurden mit eindellenden Maßnahmen versorgt. Davon erlitten 2 Augen (29%) erneute Netzhautablösungen, die auch durch Reoperationen und Vitrektomien nicht erfolgreich behandelt werden konnten. Ein Auge erblindete an einer Netzhautablösung mit Riesenriß nach Contusio bulbi.

In den Jahren vor 1975 wurden an 7 Augen prophylaktische Laserkoagulationen einer peripheren Retinoschisis durchgeführt. Davon erlitten 3 Augen (43%) eine Netzhautablösung, woran 2 erblindeten. An einem Auge konnte die Netzhautablösung erfolgreich operiert werden. Bei den übrigen 4 Augen war die periphere Retinoschisis nach Laserkoagulation unverändert.

Elektrookulografie

Elektrookulogramme wurden von 17 Patienten aufgezeichnet. Drei Augen hatten stark reduzierte Basiswerte und Hellanstiege aufgrund von Netzhautablösungen. In allen anderen Fällen war das Elektrookulogramm normal. Der mittlere Hellanstieg betrug $215 \pm 41\%$ in diesen 31 Augen (normal $187 \pm 36\%$).

Elektroretinografie

Elektroretinogramme wurden von 37 Augen ohne Netzhautablösung oder Laserkoagulation abgeleitet. Die A-Wellenamplituden waren bei allen Patienten im unteren Normbereich bei Dunkeladaptation und normal bei Helladaptation. Die B-Wellenamplituden waren bei Dunkeladaptation im Mittel auf die Hälfte des Normalwerts reduziert. Bei Helladaptation war die B-Wellenamplitude im Mittel bei Leuchtdichte 4 reduziert, bei Leuchtdichte 5 grenzwertig und bei Leuchtdichte 6 im unteren Normbereich (Abb. 4). Das B/A-Amplitudenverhältnis war verglichen mit den Ergebnissen von 20 gesunden Augen bei allen Reizbedingungen reduziert (Tabelle 1). Die A-Wellenlatenzen waren bei allen Reizbedingungen im oberen Normbereich. Die B-Wellenlatenzen waren bei allen Reizbedingungen signifikant verlängert außer bei sehr schwachen Lichtreizen unter dunkeladaptierten Bedingungen (Abb. 5). Die B-Wellengipfelzeiten waren außer bei den beiden niedrig-

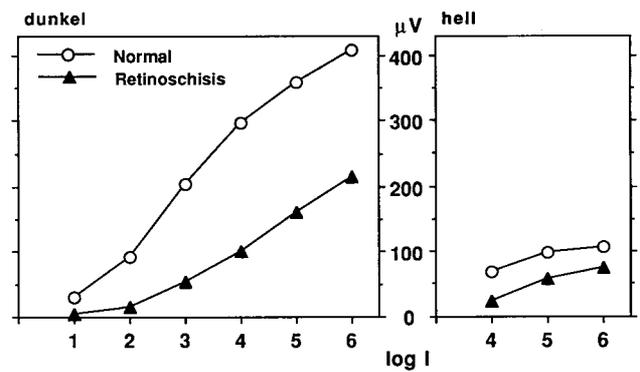


Abb. 4. Amplitudenintensitätsfunktion der B-Wellen bei 37 Augen von Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis (Dreiecke) im Vergleich zu 20 gesunden Augen (Kreise). Links die dunkeladaptierten, rechts die helladaptierten Ableitungen. Die Amplituden sind bei allen Reizbedingungen bei x-chromosomaler Retinoschisis reduziert

Tabelle 1. B/A-Amplitudenverhältnisse in 20 gesunden Augen und 37 Augen mit x-chromosomaler Retinoschisis (dunkelad. = dunkeladaptiert; hellad. = helladaptiert)

Stimulus	Normal		Retinoschisis		$p <$
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
dunkelad. 3	7,99	± 2,9	2,89	± 1,5	0,0001
dunkelad. 4	3,96	± 0,7	1,60	± 0,6	0,0001
dunkelad. 5	1,75	± 0,3	1,03	± 0,3	0,0001
dunkelad. 6	1,28	± 0,1	0,86	± 0,1	0,0001
hellad. 4	2,21	± 0,5	1,40	± 0,5	0,0001
hellad. 5	1,55	± 0,4	0,98	± 0,3	0,0001
hellad. 6	0,95	± 0,2	0,74	± 0,2	0,0001

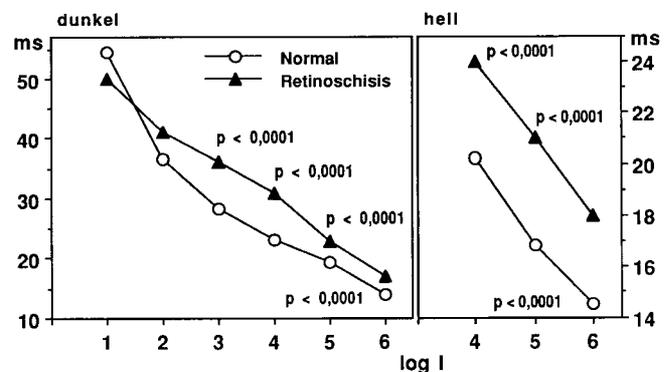


Abb. 5. Latenzzeitintensitätsfunktion der B-Wellen bei 37 Augen von Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis (Dreiecke) im Vergleich zu 20 gesunden Augen (Kreise). Links die dunkeladaptierten, rechts die helladaptierten Ableitungen. Die Latenzzeiten sind bei x-chromosomaler Retinoschisis verlängert

sten und der höchsten Leuchtdichte bei Dunkeladaptation ebenfalls signifikant verlängert (Abb. 6). Die 30 Hz Flimmerlichtantwort war im Mittel auf ca. 45% reduziert ($60 \pm 21 \mu V$, normal $136 \pm 26 \mu V$, $p < 0,0001$). Sie war in 4 Augen normal. Oszillatorische Potentiale waren in 28 Augen nicht nachzuweisen und in 9 Augen vorhanden.

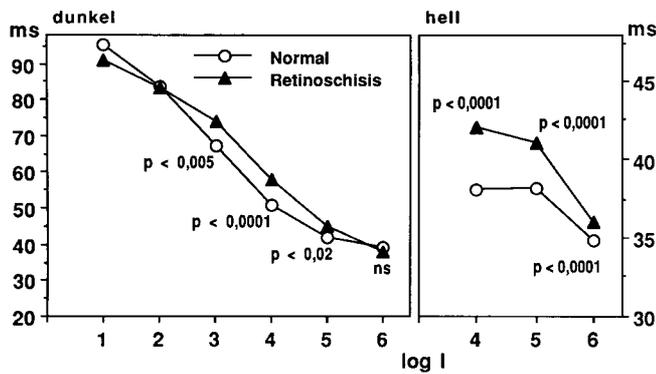


Abb. 6. Gipfelzeitintensitätsfunktion der B-Wellen bei 37 Augen von Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis (Dreiecke) im Vergleich zu 20 gesunden Augen (Kreise). Links die dunkeladaptierten, rechts bei helladaptierten Ableitungen. Die Gipfelzeiten sind bei x-chromosomaler Retinoschisis verlängert

Diskussion

Wesentliche klinische Befunde bei Patienten mit x-chromosomaler kongenitaler Retinoschisis sind der herabgesetzte Visus, die häufige Hyperopie und die regelmäßig vorhandene makuläre Pathologie.

Der Visus ist im Mittel auf 0,24 vermindert, wobei akute Visusminderungen sehr selten sind. In der Regel besteht das schlechte Sehvermögen seit Geburt. Eine starke Sehinderung bei alten Patienten, wie sie von Forsius et al. [7] beschrieben wurde, konnte von uns nicht beobachtet werden.

Eine Hyperopie ist häufig bei Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis. Stärkere Hyperopien von über 6 dpt treten in der Normalbevölkerung nur in 1,5% der Fälle auf [17], sie sind bei unseren Patienten 10mal häufiger. Myopien sind dagegen ausgesprochen selten. Daher muß bei hyperopen Jugendlichen mit einer Netzhautablösung immer eine x-chromosomale Retinoschisis ausgeschlossen werden. Dagegen ist eine Netzhautablösung bei myopen Jugendlichen wahrscheinlich rhegmatogen verursacht.

Die bei unseren Patienten gefundenen Netzhautveränderungen stimmen mit den Angaben in der Literatur überein [1, 5, 11]. Alle Patienten, die an x-chromosomaler Retinoschisis leiden, haben eine zentrale Retinoschisis. Ab dem 35. Lebensjahr ist die zentrale Retinoschisis oft nicht mehr sicher zu entdecken. Stattdessen nehmen die Pigmentverklumpungen in der Netzhaut zu. In der Hälfte der Fälle ist eine periphere Retinoschisis vorhanden. Diese betrifft überaus häufig den temporal unteren Quadranten.

Glaskörperblutungen stellen keine wesentliche Komplikation dar. Sie sind relativ selten und resorbieren sich spontan. Spontane Netzhautablösungen traten dagegen mit einer Häufigkeit von 11% auf. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben von Deutman [5], der Netzhautablösungen als sehr seltene Komplikation ansieht. Bei der Häufigkeit von erneuten Netzhautablösungen nach erfolgreicher Netzhautchirurgie von 29% ist zu berücksichtigen, daß sich diese Netzhautablösungen zum Teil vor über 20 Jahren ereignet haben. Prophylaktische Laserkoagulationen einer peripheren Retinoschisis haben keinen therapeutischen Nutzen. Statt dessen sind sie mit einem hohen Risiko verbunden, da 43% der so behandel-

ten Augen eine Netzhautablösung erlitten und 2 Augen in der Folge erblindeten.

Die x-chromosomale kongenitale Retinoschisis ist eine stationäre, wenig progrediente Erkrankung. Die wesentlichen Komplikationen sind Visusminderungen in 9,3% der Augen, Glaskörperblutungen in 4,8% der Augen und spontane Netzhautablösungen in 10,7% der Augen. Diese Komplikationen treten in der Regel vor der Pubertät auf. Wenn keine Komplikationen eingetreten sind, kann nach der Pubertät von einem stabilen Sehvermögen ausgegangen werden. Dementsprechend kann der Patient für seine Berufswahl beraten werden.

Die Elektrookulogramme waren in Augen ohne Netzhautablösung normal. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein [9, 14, 18, 19]. Dies gilt auch für ältere Patienten, so daß die Pigmentverschiebungen am hinteren Pol eher eine sekundäre Folge der Makuladegeneration sind als daß sie eine primäre Mitbeteiligung des Pigmentepithels darstellen.

Im ERG fanden sich die für die x-chromosomale Retinoschisis typischen Veränderungen einer leicht reduzierten A-Wellenamplitude, einer deutlich reduzierten B-Wellenamplitudenverhältnisses [4, 9, 15, 18]. Die B-Welle ist darüber hinaus aber auch in ihrem Zeitverlauf verändert. Wir fanden sowohl die B-Wellenlatenzen als auch für die B-Wellengipfelzeiten signifikante Veränderungen im Vergleich zu 20 gesunden Augen. Diese Verlängerungen finden sich sowohl bei Dunkel- als auch bei Helladaptation. Die Veränderung der B-Wellenamplituden und -zeitverläufe sind unabhängig vom Vorhandensein einer peripheren Retinoschisis.

Die B-Welle und die von Müller-Stützzellen abgeleiteten Potentiale haben einen gleichartigen Zeitverlauf [13]. Daher sprechen unsere Befunde für eine generalisierte Schädigung der Müller-Stützzellen auch dann, wenn nur eine zentrale Retinoschisis vorhanden ist. Da histologische Untersuchungen an Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis ebenfalls auf einen Defekt der Müller-Stützzellen hinweisen [2, 12, 20], scheint der primäre Defekt bei x-chromosomaler, kongenitaler Retinoschisis in den Müller-Stützzellen zu liegen.

Wir danken Frau C. Mieth für Ihre wertvolle Mitarbeit.

Literatur

1. Bengtsson B, Linder B (1967) Sex-linked hereditary juvenile retinoschisis. *Acta Ophthalmol* 45:411-423
2. Condon GP, Brownstein S, Wang NS, Kearns AF, Ewing CC (1986) Congenital hereditary (juvenile x-linked) retinoschisis. Histopathologic and ultrastructural findings in three eyes. *Arch Ophthalmol* 104:576-583
3. Constantaras AA, Dobbie JG, Choromokos EA, Frenkel M (1972) Juvenile sex-linked recessive retinoschisis in a black family. *Am J Ophthalmol* 74:1166-1178
4. Denden A (1975) X-chromosomale vitreoretinale Degeneration ERG- und EOG-Untersuchungsergebnisse. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 166:35-43
5. Deutman AF (1971) The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye. Gorcum, Assen
6. Ewing CC, Ives EJ (1969) Juvenile hereditary retinoschisis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 89:29-39
7. Forsius H, Krause U, Helve J, Vuopala V, Mustonen E, Vainio-Mattila B, Fellman J, Eriksson AW (1973) Visual acuity in 183 cases of x-chromosomal retinoschisis. *Can J Ophthalmol* 8:385-393

8. Haas J (1898) Über das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Chorioidea. *Arch Augenheilkd* 37:343-348
9. Hirose T, Wolf E, Hara A (1977) Electrophysiological and psychophysical studies in congenital retinoschisis of x-linked recessive inheritance. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 13:173-184
10. Knave B, Nilsson SE, Lunt T (1973) The human electroretinogram: DC recordings at low and conventional stimulus intensities. *Acta Ophthalmol* 51:716-726
11. Lisch W (1983) Hereditary vitreoretinal degenerations. *Dev Ophthalmol* 8:19-32
12. Manschot WA (1972) Pathology of hereditary juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 88:131-138
13. Müller RF, Dowling JE (1970) Intracellular responses of the Müller (glial) cells of the mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol* 33:323-341
14. Miyake Y, Miyake S, Yanagida K (1981) X-chromosomal congenital retinoschisis. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 83:97-112
15. Peachey NS, Fishman GA, Derlacki DJ, Brigell MG (1987) Psychophysical and electroretinographic findings in x-linked juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 105:513-516
16. Rohde N, Täumer R, Pernice D (1977) Vorschlag eines verbesserten klinischen EOG-Testes. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 74:747-750
17. Sorsby A, Sheridan M, Leary GA, Benjamin B (1960) Vision, visual acuity, and ocular refraction of young men. *Br Med J* 1:1394-1405
18. Tanino T, Katsumi O, Hirose T (1985) Electrophysiological similarities between two eyes with x-linked recessive retinoschisis. *Doc Ophthalmol* 60:149-161
19. Thaler A, Heilig P, Slezak H (1973) Elektroretinogramm und Elektrookulogramm bei juveniler Retinoschisis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 163:699-703
20. Yanoff M, Rahn EK, Zimmerman LE (1968) Histopathology of juvenile retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 79:49-53