

## Netzhautdegeneration mit Blauzapfenhypersensitivität

U. Kellner und M.H. Foerster

Augenklinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. M.H. Foerster), Klinikum Steglitz der Freien Universität, Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45, Bundesrepublik Deutschland

### Retinal degeneration with enhanced blue cone sensitivity

**Zusammenfassung.** Die klinischen und elektrophysiologischen Befunde von 5 Patienten mit Blauzapfenhypersensitivität werden vorgestellt. Dieses neue Syndrom ist klinisch gekennzeichnet durch Nachtblindheit, gelbliche, teils pigmentierte Flecken am hinteren Pol entlang der Gefäßarkaden und eine variable Visusminderung. Eine Makulopathie und eine periphere Retinoschisis können auftreten. Im Elektoretinogramm (ERG) finden sich charakteristischerweise ähnliche Reizantworten bei Dunkel- und Helladaptation und lange B-Wellengipfelzeiten. Erstmals gelang bei diesen Patienten der Nachweis der Heredität der Erkrankung, wahrscheinlich liegt ein autosomal rezessiver Erbgang vor. Der wesentliche diagnostische Test zur Abgrenzung von anderen Netzhautdegenerationen ist die Ableitung des ERGs mit den Farbreizen blau und rot bei Helladaptation. Hierbei findet sich bei den betroffenen Patienten im Gegensatz zum Normalen eine deutlich höhere Sensitivität für blau.

**Schlüsselwörter:** Netzhautdegeneration – Nachtblindheit – Blauzapfen-ERG – Farb-ERG

**Summary.** The clinical and electrophysiological findings are presented for five patients who had enhanced blue cone sensitivity. This new syndrome is characterized by night blindness, yellow, partly pigmented flecks at the posterior pole and variable visual loss. Maculopathy and peripheral retinoschisis may occur. The electroretinogram shows similar responses to dark and light-adapted conditions and long b-wave implicit times. This was the first time that it could successfully be demonstrated that the disease is really inherited and is probably of autosomal recessive origin. The main diagnostic test is an ERG recording with blue and red stimuli in the light-adapted state. These patients show enhanced sensitivity for blue instead of red when compared to normals and other retinal degenerations.

Vortrag gehalten auf der 88. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Baden-Baden

**Key words:** Retinal degeneration – Night blindness – Blue cone – ERG – Color ERG

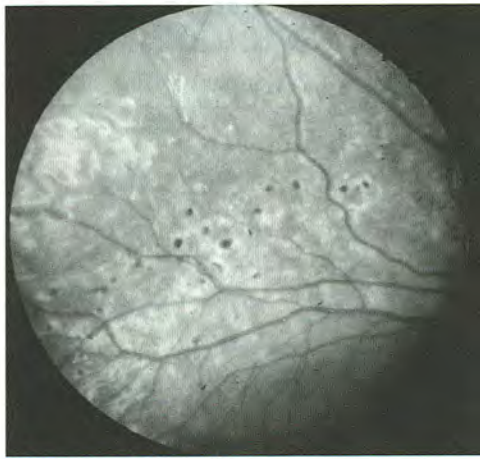
Die Blauzapfenhypersensitivität ist eine Netzhautdegeneration, die klinisch durch Nachtblindheit und feinfleckige Netzhautveränderungen am hinteren Pol gekennzeichnet ist [8]. Eine Visusminderung und eine Makulopathie treten mehr oder minder ausgeprägt auf. Elektoretinographisch ist zunächst die Ähnlichkeit zwischen den dunkel- und helladaptierten Ableitungen und die lange B-Wellengipfelzeit beschrieben worden [3, 6, 8]. Bei den von uns untersuchten 5 Patienten mit einer Beobachtungszeit von bis zu 18 Jahren läßt sich erstmals klinisch und elektrophysiologisch die Heredität der Erkrankung bei sehr variabler klinischer Ausprägung nachweisen. Mit farbigen Reizlichtern im Elektoretinogramm lassen sich die Funktionsstörungen der verschiedenen Zapfensysteme differenzieren und ein einfacher Test zur Diagnosesicherung der Blauzapfenhypersensitivität durchführen.

### Klinische Befunde

Die Patienten stellten sich im Alter von 8 bis 35 Jahre erstmals bei uns vor. Die Beobachtungszeit betrug zwischen 3 und 18 Jahren. Vier Patienten waren männlich, einer weiblich. Die Patienten 2 und 5 sind Brüder. Die klinischen Befunde sind ausführlich in Tabelle 1 dargestellt. Alle Patienten waren hyperop. Der Visus lag zwischen 0,05 und 0,8 zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, wobei es im Verlauf bei 3 Patienten zu einer deutlichen Visusminderung gekommen war. Der älteste Patient gab im Gegensatz zu seinem 7 Jahre jüngeren Bruder bisher keine subjektiven Beschwerden an.

Am Fundus fielen bei allen Patienten zahlreiche kleine gelbliche, teils pigmentierte Flecken am hinteren Pol vor allem entlang der temporalen Gefäßbögen auf (Abb. 1). Dies war bei dem ältesten Patienten am wenigsten ausgeprägt. Von den 3 älteren Patienten hatten 2 Makulaveränderungen. Einer hatte zystoid aussehende Makulae ähnlich einer zentralen Retinoschisis, der andere je eine parazentrale und zentrale Narbe. Die jüngste Patientin hatte an beiden Augen eine hochbullöse periphere Retinoschisis im temporal unteren Quadranten.

Die Ergebnisse der psychophysischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Das Farbsehen, getestet mit den Ishihara-



**Abb. 1.** Teils pigmentierte, teils depigmentierte Flecken entlang des temporal oberen Gefäßbogens bei Patientin 4

Tafeln, dem Panel-D-15-Test, dem Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test und dem Anomaloskop, war bis auf nicht richtungsweisende Fehler unauffällig. Die Gesichtsfeldprüfung mit dem Goldmann-Perimeter ergab normale Außengrenzen, ausgenommen die jüngste Patientin mit einer Einschränkung entsprechend der peripheren Retinoschisis. Bei den Patienten mit Makulaveränderungen fand sich ein relatives Zentralskotom im Amsler-Test. Die Adaptometrie mit dem Goldmann-Weekers-Adaptometer zeigte eine normale Zapfenadaptation und eine stark reduzierte oder fehlende Stäbchenadaptation. Im Elektrookulogramm, abgeleitet nach der Methode von Rhode u. Täumer [11], war der Hellanstieg deutlich reduziert oder fehlte. Alle psychophysischen Parameter waren bei Kontrollen im Verlauf unverändert.

## Elektroretinographische Methodik

Die Methode der ERG-Ableitung ist bereits ausführlich beschrieben worden [4, 5] und enthält alle Ableitungen entsprechend dem Standard der Elektroretinographie [7]. Ein normales ERG ist in Abb. 2a dargestellt. Zur Vorbereitung erfolgte eine 40minütige Dunkeladaptation und eine maximale medikamentöse Mydriasis (Phenylephrin 2,5%, Tropicamid 0,5%). Die ERG-Registrierungen bei Dunkeladaptation wurden mit 6 verschiedenen Reizleuchtdichten (1–6) jeweils um eine logarithmische Einheit ansteigend aufgezeichnet. Die maximale Leuchtdichte betrug  $780 \text{ cd/m}^2$ . Bei Helladaptation wurden Ableitungen 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 Xenon-Hochdrucklampe. Neben der Reizung mit weißem Licht wurden zusätzlich Ableitungen mit farbigen Reizlichtern durchgeführt. Dazu wurden Kodak Wratten (KW) Filter vorgeschaltet. Die verwendeten Filter waren blau (KW 98, maximale Durchlässigkeit bei 450 nm), blaugrün (KW 44A, 492 nm), grün (KW 61, 538 nm), gelb (KW 16, 589 nm) und rot (KW 29, 629 nm). Die ERG-Registrierung erfolgte in der gleichen Reihenfolge wie bei der Reizung mit weißem Licht nach vorheriger Dunkeladaptation.

## Elektroretinographischer Befund

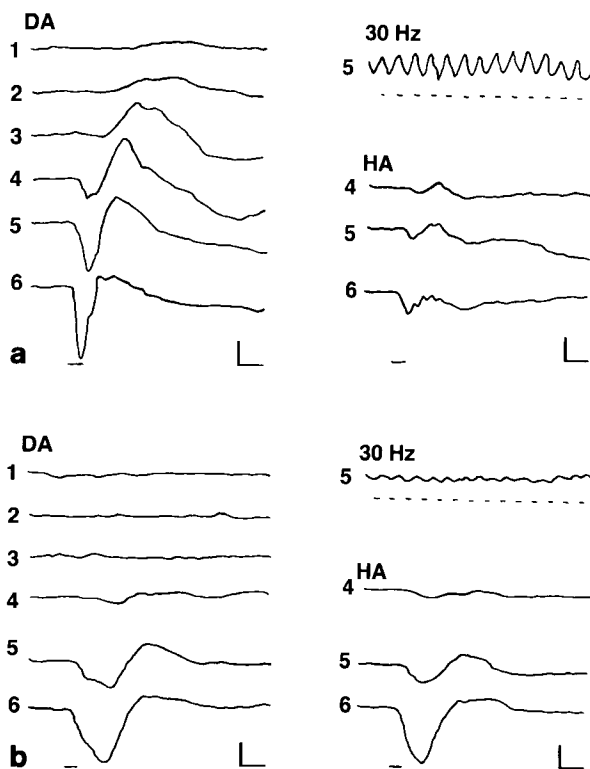
In Abb. 2b ist das ERG eines Patienten mit weißem Reizlicht gezeigt. Im Vergleich zum normalen ERG fallen 2 wesentliche Unterschiede auf. Die Reizantworten bei Dunkel- und Helladaptation sind bei gleicher Leuchtdichte in ihrer Konfiguration nahezu identisch. Dabei waren die Antwortamplituden bei Helladaptation bei den meisten Patienten höher als normal, nur bei der weiblichen Patientin lagen sie im Norm-

**Tabelle 1.** Klinische Befunde (ZMÖ, zystoides Makulaödem; PE, Pigmentepithel)

Patient	Geschlecht	Alter	Auge	Refraktion	Visus	Fundus	Fluo.
1	m	12	R	+ 1,5	0,6	Gelblich-pigmentierte Flecken	—
		12	L	+ 1,75	0,8	Gelblich-pigmentierte Flecken	—
		19	R	+ 1,5	0,7 p	Unverändert	—
		19	L	+ 1,75	0,1	Unverändert	—
2	m	16	R		0,1		
		16	L		0,8		
		23	R		0,05	Gelblich-pigmentierte Flecken, ZMÖ	PE-Defekte
		23	L		0,1	Gelblich-pigmentierte Flecken, ZMÖ	
		34	R	+ 3,0	0,05	Unverändert	—
3	m	34	L	+ 2,75	0,2	Unverändert	—
		23	R		0,1		
		23	L		1,0		
		25	R	+ 3,5	0,1	Gelblich-pigmentierte Flecken, zentrale Narbe	—
		25	L	+ 3,25	0,1	Gelblich-pigmentierte Flecken, parazentrale Narbe	PE-Defekte
		30	R	+ 1,75	0,05	Unverändert	—
4	f	30	L	+ 1,5	0,1	Unverändert	—
		8	R	+ 3,5	0,7	Gelblich-pigmentierte Flecken, Retinoschisis	—
		8	L	+ 2,75	0,7	Gelblich-pigmentierte Flecken, Retinoschisis	
		11	R	+ 3,5	0,8	Unverändert	—
5	m	11	L	+ 2,75	0,6	Unverändert	—
		35	R			Pigmentunregelmäßigkeiten	—
		35	L			Pigmentunregelmäßigkeiten	—
		41	R	+ 3,0	0,8	Unverändert	—
		41	L	+ 2,75	0,7	Unverändert	—

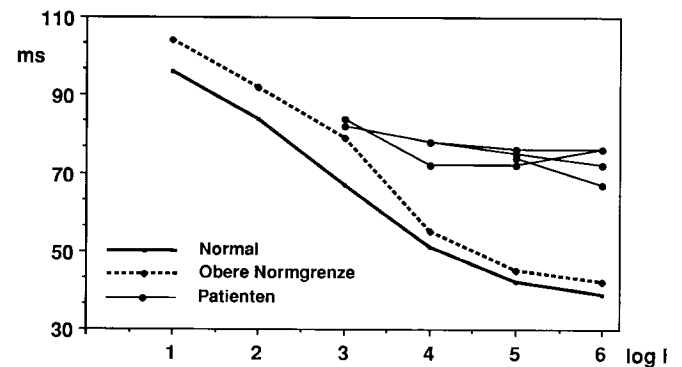
**Tabelle 2.** Psychophysische Befunde. Bei beidäugig durchgeführten Untersuchungen ist das Ergebnis beim rechten Auge angegeben. Unser Normalwert im EOG ist  $186 \pm 2s$ , ( $s = 17,5\%$ ), der untere Grenzwert des Normbereichs ist daher 151%. F, Fehler; RS, Retinoschisis

Patient	Auge	Ishihara	PD 15	FW 100	Anomaloskop	Gesichtsfeld	EOG	Dunkeladaptation
1	R	n	n	n	n	Leicht konzentrisch eingeengt	110	Monophasisch
	L	3 F	n	n	n	Leicht konzentrisch eingeengt	109	
2	R	n	leichte Verwechslungen	135	n	Relatives Zentralskotom	140	Rest Stäbchenadaptation
	L	5 F	leichte Verwechslungen	n	n	Relatives Zentralskotom	151	
3	R	n	n	n	n	Relatives Zentralskotom	123	Monophasisch
	L	n	n	n	n	Relatives Zentralskotom	109	
4	R	4 F	n	n	n	Skotom entspricht der RS	100	Monophasisch
	L	3 F	n	n	n	Skotom entspricht der RS	100	
5	R	4 F	leichte Verwechslungen	n	n		140	—
	L	n	leichte Verwechslungen	n	n		151	



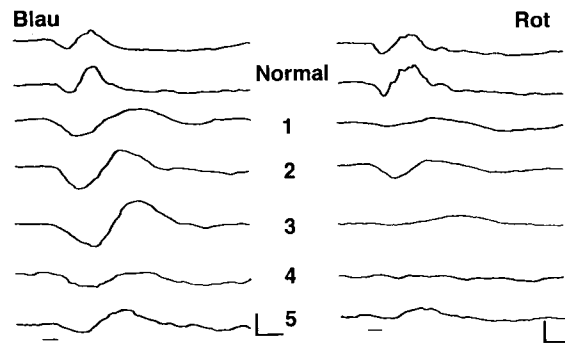
**Abb. 2.** a Normales ERG: Auf der linken Seite die 6 Ableitungen bei Dunkeladaptation, rechts unten 3 Ableitungen bei Helladaptation und rechts oben die 30-Hz-Flimmerlichtantwort. b ERG von Patient 3: Verglichen mit dem normalen ERG finden sich ähnlich hohe Amplituden bei Dunkel- und Helladaptation und eine verlängerte, bei allen Reizbedingungen nahezu gleich lange B-Wellengipfelzeit. Die B-Wellenschwelle ist erhöht und die Amplitude der 30-Hz-Flimmerlichtantwort reduziert

bereich. Bei Dunkeladaptation waren die Amplituden reduziert und erreichten höchstens bei höchster Leuchtdichte den unteren Normbereich, die stärkste Reduktion fand sich auch hier bei der weiblichen Patientin. Die B-Wellengipfelzeit bei Dunkeladaptation war in allen Ableitungen nahezu gleich, während sie sich normalerweise mit ansteigender Reizleuchtdichte deutlich verkürzt (Abb. 3). Bei diesen Patienten war die B-Wellengipfelzeit unabhängig von der Reizleuchtdichte. Sie betrug 60–80 ms und war damit deutlich länger als die B-Well-



**Abb. 3.** Latenzintensitätsfunktion der B-Wellengipfelzeit bei Dunkeladaptation. Normalerweise verkürzt sich die B-Wellengipfelzeit mit zunehmender Reizleuchtdichte. Bei den Patienten ist die B-Wellengipfelzeit nahezu unabhängig von der Reizintensität

lengipfelzeit der Rot/Grünzapfen, die ca. 40 ms beträgt. Darüber hinaus war die B-Wellenschwelle erhöht und die Amplitude der Flimmerlichtantwort reduziert. Bei der Ableitung mit farbigen Reizlichtern fanden sich bei Dunkeladaptation, Helladaptation und Flimmerlichtreizung hohe Antwortamplituden bei Reizung mit blau und blau-grün, während bei Reizung mit grün, gelb und rot die Antwortamplituden im Vergleich zum Normalen deutlich reduziert waren. Der Unterschied zur normalen Sensitivität der Zapfensysteme zeigte sich am deutlichsten bei der Verwendung von Blau- und Rotreizen bei Helladaptation (Abb. 4). Bei Gesunden war die Empfindlichkeit für rot höher als für blau. Bei unseren Patienten dagegen waren die Antwortamplituden bei Reizung mit blau wesentlich höher als bei rot. Im Vergleich mit den Normalbefunden zeigte sich auch bei diesen Ableitungen eine deutlich verlängerte B-Wellengipfelzeit sowohl bei Blau- als auch bei Rotreizung. Darüber hinaus läßt sich in Abb. 4 die Variabilität der elektroretinographischen Veränderungen erkennen. Bei den 5 Patienten fanden sich sowohl sehr hohe als auch sehr niedrige Antwortamplituden. Gemeinsam und daher charakteristisches elektroretinographisches Kennzeichen war allen Patienten die höhere Sensitivität für Blaureize als für Rotreize und die lange B-Wellengipfelzeit. Dies zeigte sich auch bei den Amplituden der 30-Hz-Flimmerlichtantwort bei Blau- und Rotreizen (Tabelle 3). Bei Gesunden war die Amplitude bei rot höher als bei blau. Dagegen war bei den Patienten die Am-



**Abb. 4.** Farb-ERG: Alle Ableitungen wurden bei höchster Reizleuchtdichte bei Helladaptation aufgezeichnet. In der linken Spalte die Antwortpotentiale auf einen blauen Reiz, rechts die Antworten auf einen roten Reiz. Im Vergleich zu den normalen Antworten in den beiden oberen Ableitungen weisen die Ableitungen der Patienten wesentlich höhere Amplituden bei Reizung mit Blau auf

**Tabelle 3.** Amplituden der Flimmerlichtantwort des linken Auges ( $\mu\text{V}$ )

	Blau	Rot
Normal A	90	110
Normal B	70	120
Patient 1	30	0
Patient 2	80	40
Patient 3	30	0
Patient 5	30	0

plitude bei Blaureizung meistens reduziert, bei Rotreizung war in der Regel gar keine Reizantwort nachweisbar. Im Verlauf ließ sich bei keinem der Patienten bisher eine eindeutige Änderung des elektroretinographischen Befundes nachweisen.

## Diskussion

Die klinischen, psychophysischen und elektrophysiologischen Befunde bei diesen Patienten sprechen dafür, daß eine Netzhautdegeneration mit Blauzapfenhypersensitivität vorliegt. Die Stäbchenfunktion ist stark reduziert oder fehlend, wie die Nachtblindheit, die fehlende Dunkeladaptation und die hohe B-Wellenschwelle zeigen. Die Rot/Grün-Zapfen sind in ihrer Funktion gestört. Die Flimmerlichtantwort im ERG ist reduziert, bei farbigen Reizen sind die Antworten bei grün, gelb und rot deutlich vermindert. Allerdings ist eine gewisse Funktion der Rot- und Grünzapfen vorhanden, da das Farbsehen psychophysisch normal ist und der Visus gut sein kann. Die Blauzapfen sind wesentlich sensitiver als normal, ihre Antwortpotentiale dominieren das ERG. Bei Gesunden lassen sich Blauzapfenantworten nur unter sehr speziellen Bedingungen ableiten, z.B. unter Verwendung sehr hoher Reizleuchtdichten [1] oder mit gelbem Umfeld [12]. Die Reizantworten sind klein und haben eine sehr lange B-Wellengipfelzeit. Die Reizantworten im ERG auf blau und rot haben bei den Normalpersonen wegen der kurzen Gipfelzeit beide ihren Ursprung in den Rot/Grün-Zapfen. Bei unseren Patienten stammen beide Antworten ebenfalls von einem Rezeptor-

system. Die lange B-Wellengipfelzeit von 60–80 ms stimmt mit den von Sawusch et al. [12] gemessenen Werten für normale Blauzapfenpotentiale beim Menschen überein. Dies spricht für einen Ursprung aus den Blauzapfen ebenso wie die Ergebnisse der Flimmerlichtreizung. Bei Rotreizung war in der Regel keine Flimmerlichtantwort ableitbar, bei Grünreizung waren die Potentiale niedrig, bei Reizung mit blau und blaugrün deutlich höher. Eine hohe Flimmerfrequenz von Blauzapfen bis 45 Hz konnte ebenfalls bei Blauzapfenmonochromaten nachgewiesen werden [2]. Derzeit ist nicht zu beurteilen, ob die retinalen Funktionsstörungen bei der Blauzapfenhypersensitivität auf die Rezeptoren beschränkt sind. Die lange B-Wellengipfelzeit könnte auch auf eine zusätzliche Schädigung der inneren Netzhautschichten hinweisen. Das Auftreten ähnlicher Symptome und derselben ungewöhnlichen elektroretinographischen Befunde bei 2 Brüdern spricht dafür, daß eine hereditäre Erkrankung vorliegt. Weitere erkrankte Familienmitglieder ließen sich weder in dieser Familie noch bei den anderen Patienten anamnestisch oder durch klinische Untersuchungen entdecken. Dies und das Auftreten bei Frauen und Männern weisen auf einen autosomal-rezessiven Erbgang hin. Die Erkrankung zeigt eine große Variationsbreite. Innerhalb einer Familie hat der ältere Bruder einen guten Visus, wenig Fundusveränderungen und subjektiv keine Beschwerden, während der 7 Jahre jüngere Bruder mit ausgeprägten Fundusveränderungen zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzehnt eine beidseitige Visusminderung erfuhr. Das ERG wies bei dem älteren Bruder die niedrigeren Amplituden auf. Andererseits ist die Patientin mit den niedrigsten ERG-Amplituden die jüngste und hat eine gute Sehschärfe. Der Verlauf der Erkrankung und die Ausprägung einer möglichen Progredienz ist derzeit nicht vorhersagbar. Die wesentlichen diagnostischen Kriterien für eine Blauzapfenhypersensitivität sind daher Nachtblindheit, gelbliche Flecken am hinteren Pol, ähnliche Reizantworten bei Dunkel- und Helladaptation und lange B-Wellengipfelzeit. Mit diesen Kriterien ist eine Abgrenzung von anderen Netzhautdegenerationen möglich. Erkrankungen, die mit der Netzhautdegeneration mit Blauzapfenhypersensitivität verwechselt werden können, sind die kongenitale stationäre Nachtblindheit, die x-chromosomale kongenitale Retinoschisis und mittelgradig ausgeprägte Stäbchen-Zapfen-Dystrophien. Im Gegensatz zur Netzhautdegeneration mit Blauzapfenhypersensitivität weist die kongenitale stationäre Nachtblindheit in der Regel keine Fundusveränderungen, eher eine Myopie und im ERG eine ausgeprägte B-Wellenreduktion auf [9]. Bei einigen Patienten ähnelt der Makulabefund der x-chromosomalen kongenitalen Retinoschisis. Dabei wäre im ERG eine mittelgradige B-Wellenreduktion zu erwarten [5]. Untypisch für eine x-chromosomale Retinoschisis sind bei unseren Patienten darüber hinaus die gelblichen Flecken, die Nachtblindheit und die Mitbetroffenheit von Frauen. Eine Stäbchen-Zapfen-Dystrophie kann mit einer Nachtblindheit und einer Reduktion der ERG-Amplituden mit ähnlichen Reizantworten bei Dunkel- und Helladaptation einhergehen. Eine ausgeprägte Verlängerung der B-Wellengipfelzeit auf 60–80 ms wie bei unseren Patienten tritt aber nicht auf [10]. Wenn bei ausgeprägter Stäbchendystrophie nur noch Zapfenantworten abgeleitet werden, ändert sich die B-Wellengipfelzeit bei ansteigender Reizleuchtdichte ebenfalls kaum, sie beträgt dann aber nur ca. 40 ms. Der Nachweis der Blauzapfenhypersensitivität kann mit dem typischen Be-

fund bei Ableitung eines ERGs mit Blau- und Rotreizen bei Helladaptation erbracht werden. Eine ähnliche Reduktion der Sensitivität für Rot bei gleichzeitiger Erhöhung der Sensitivität für Blau ist bisher von keiner anderen Netzhautdegeneration bekannt.

Wir danken Frau C. Mieth für Ihre wertvolle Mitarbeit.

### Literatur

1. Gouras P, MacKay CJ (1990) Electroretinographic responses of the short-wavelength-sensitivity cones. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:1203-1209
2. Hess RF, Mullen KT, Zrenner E (1989) Human photopic vision with only short wavelength cones: Post-receptoral properties. *J Physiol* 417:151-172
3. Jacobson SG, Marmor MF, Kemp CM, Knighton RW (1990) SWS (blue) cone hypersensitivity in a newly identified retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:827-838
4. Kellner U, Foerster MH (1990) AC- und DC-ERG bei degenerativen Netzhauterkrankungen. *Fortschr Ophthalmol* 87:196-200
5. Kellner U, Brümmer S, Foerster MH, Wessing A (1990) X-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228:432-437
6. Marmor MF (1989) Large rod-like photopic signals in a possible new form of congenital night blindness. *Doc Ophthalmol* 71:265-269
7. Marmor MF, Arden GB, Nilsson SEG, Zrenner E (1989) Standard for clinical electroretinography. *Arch Ophthalmol* 107:816-819
8. Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH, Kellner U, Weleber RG (1990) Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy and enhanced blue cone sensitivity. *Am J Ophthalmol* 110:124-134
9. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, Kawase Y, Kanda T (1986) Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol* 104:1013-1020
10. Newsome DA (1988) Retinitis pigmentosa, usher's syndrome and other pigmentary retinopathies. In: Newsome DA (Hrsg) *Retinal dystrophies and degenerations*. Raven Press, New York
11. Rhode N, Täumer R, Pernice D (1977) Vorschlag eines verbesserten klinischen EOG-Testes. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 74:747-750
12. Sawusch M, Pokorny J, Smith VC (1987) Clinical electroretinography for short wavelength sensitivity cones. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:966-974