

Ulrich Kellner · Claudia Jandek · Hannelore Kraus · Michael H. Foerster  
Augenklinik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

# Hereditäre Makuladystrophien\*

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Analyse einer konsekutiven Serie von Patienten mit hereditären Makuladystrophien.

**Patienten und Methoden:** Von 1991 bis 1997 wurden 136 Patienten klinisch und elektrophysiologisch (Ganzfeld-ERG, EOG und/oder multifokales ERG) untersucht.

**Ergebnisse:** Der Zeitpunkt der Erstuntersuchung war bei den meisten Patienten weitgehend identisch mit dem Beschwerdebeginn. Bei der Hälfte der Patienten traten erste Symptome ab dem 40. Lebensjahr auf. Bei jüngeren Patienten waren M. Stargardt, x-chromosomale Retinoschisis und M. Best die häufigsten Diagnosen, bei Patienten ab 40 Jahren überwogen die Musterdystrophien und die areoläre Aderhautdystrophie. In 41 Fällen (30,2%) war eine eindeutige Zuordnung zu einer spezifischen Makuladystrophie nicht möglich. Farbensehen und multifokales ERG waren bei allen damit untersuchten Patienten pathologisch. Das Ganzfeld-ERG war bei der x-chromosomalen Retinoschisis, das EOG beim M. Best differentialdiagnostisch entscheidend.

**Schlußfolgerungen:** Hereditäre Makuladystrophien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Eine eindeutige Differentialdiagnose ist nicht selten unmöglich. Musterdystrophien sind die häufigste hereditäre Makuladystrophie ab dem 40. Lebensjahr.

## Schlüsselwörter

Hereditäre Makuladystrophie · Elektretinogramm · Elektrookulogramm · Multifokales Elektretinogramm · Inzidenz

**H**ereditäre Makuladystrophien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich in allen Lebensaltern manifestieren können [3, 4, 6–10, 14, 16, 19]. Sie sind klinisch gekennzeichnet durch eine progrediente Visusminderung, Farbsinnstörungen, parazentrale oder zentrale Skotome. Elektrophysiologisch findet sich in den meisten Fällen ein normales oder nur gering reduziertes Elektretinogramm (ERG) und Elektrookulogramm (EOG) [3, 4, 7, 10, 14]. Das wenig veränderte ERG erlaubt die Abgrenzung zu generalisierten Netzhautdystrophien mit Makulabeteiligung wie Zapfen- und Zapfen-Stäbchendystrophien oder Sonderformen der Retinitis pigmentosa mit früher Makulabeteiligung. Die Differenzierung verschiedener hereditärer Makuladystrophien kann insbesondere in Frühstadien schwierig sein. Genaue Angaben zur Inzidenz der verschiedenen Makuladystrophien liegen nicht vor.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Inzidenz der verschiedenen hereditären Makuladystrophien im Krankengut einer Spezialambulanz für Netzhautdystrophien zu analysieren sowie den Wert verschiedener diagnostischer Methoden zu beurteilen.

## Patienten und Methoden

In diese Studie wurden 136 Patienten mit hereditären Makuladystrophien eingeschlossen, die in der Zeit vom 1. 10. 1990 bis zum 31. 8. 1997 in der Spezialambulanz für Netzhautdystrophien der Augenklinik des Universitäts-Klinikums Benjamin Franklin, Berlin, untersucht wurden. Alle Patienten wurden

mindestens einmal von einem der Autoren gesehen (U. K.). Um mögliche Variationen der Diagnosestellung über den Zeitraum von 7 Jahren weitgehend auszuschließen, wurde nach Abschluß des Untersuchungszeitraums für alle Patienten die Diagnose aufgrund der Analyse von Fundusfotografien sowie der dokumentierten morphologischen, angiographischen und funktionellen Befunde neu festgelegt.

Diese Patienten bestehen aus zwei Gruppen. Bei 19 Patienten aus 8 Familien war die Heredität der Makuladystrophie durch Familienuntersuchungen gesichert. Bei den übrigen 117 Patienten konnte keine familiäre Beteiligung sicher nachgewiesen werden. Dies lag einerseits an Erkrankungen mit x-chromosomalen oder autosomal rezessiven Erbgang, bei denen nicht in jeder Generation Betroffene vorhanden sind. Darüber hinaus war bei einer Reihe von Patienten mit Makuladystrophien mit potentiell autosomal dominantem Erbgang aufgrund der kleinen Familien oder des fehlenden familiären Kontakts keine Aussage zur Vererbung möglich. Als hereditäre Makuladystrophie im Sinne dieser Studie wurden daher alle Patienten definiert, bei denen eine beidseitige Makulopathie vorlag, ohne daß ein Hinweis auf entzündliche oder vaskuläre Ursachen, Retinitis centralis se-

\* Vortrag gehalten auf der 95. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. U. Kellner  
Augenklinik,  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin,  
Freie Universität Berlin,  
Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin

U. Kellner · C. Jandek · H. Kraus ·  
M. H. Foerster

## Hereditary macular dystrophies

### Summary

**Purpose:** Analysis of a consecutive series of patients suffering from hereditary macular dystrophies.

**Patients and methods:** Between 1991 and 1997, 136 patients underwent clinical and electrophysiologic examinations (Ganzfeld ERG, EOG or multifocal ERG).

**Results:** The time of first examination was similar to the onset of clinical signs in most patients. In half of the patients onset was not before 40 years of age. In younger patients, Stargardt disease, X-linked retinoschisis and Best disease were the most frequent disorders. In patients aged 40 year and older, pattern dystrophies and central areolar choroidal dystrophy were more frequent. In 41 cases (30.2%) a specific diagnosis could not be made. Color vision and multifocal ERG were abnormal in all patients examined. Ganzfeld ERG was important for the diagnosis of X-linked retinoschisis, as was the EOG for Best disease.

**Conclusions:** Hereditary macular dystrophies are a heterogeneous group of disorders. In several cases a definite diagnosis could not be made. Pattern dystrophies are the most frequent hereditary macular dystrophies in patients older than 40 years of age.

### Key words

Hereditary macular dystrophy · Electroretinogram · Electrooculogram · Multifocal electroretinogram · Incidence

## Netzhaut/Aderhaut: Übersicht

Tabelle 1

### Hereditäre Makuladystrophien: Häufigkeit und Visusverteilung

Diagnose	n	%	Visus		
			Mittelwert	Minimum	Maximum
x-chrom. Retinoschisis	12	8,8	0,28	0,0	1,0
M. Stargardt	29	21,3	0,32	0,05	1,0
M. Best	12	8,8	0,47	0,1	1,0
Doyne'sche Choroidose	6	4,4	0,77	0,2	1,0
adulte vitelliforme MD	19	14,0	0,60	0,2	1,0
Musterdystrophie	8	5,9	0,47	0,05	1,0
zentrale areoläre AD	9	6,6	0,54	0,05	1,2
undefinierbare MD	41	30,2	0,56	0,02	1,6

AD Aderhautdystrophie; MD Makuladystrophie

rosa oder altersabhängige Makuladegeneration bestand. Molekulargenetisch ließen sich bisher nur bei einem kleinen Teil der Patienten Mutationen im Peripherin-Gen ( $n = 2$ , bei Musterdystrophien) [12] und im Gen für x-chromosomale Retinoschisis ( $n = 4$ ) [22] nachweisen. Bei einigen Patienten konnten vermutete Gen-Mutationen nicht nachgewiesen werden (Peripherin-Gen:  $n = 16$ , TIMP3-Gen:  $n = 6$ ).

Alle Patienten wurden ophthalmologisch untersucht, darüber hinaus wurde bei den meisten Patienten eine statische oder kinetische Perimetrie durchgeführt ( $n = 95$ ). Das Farbsehen wurde mit dem desaturierten Panel D15 Test analysiert ( $n = 104$ ). Eine Fluorescein-Angiographie erfolgte in 66 Fällen. Elektrophysiologische Untersuchungen wurden bei 129 Patienten durchgeführt. Bei 5 Patienten wurde auf eine elektrophysiologische Diagnostik verzichtet, weil aufgrund der Familienuntersuchung die Diagnose eindeutig war. Bei zwei Kindern wurde eine elektrophysiologische Untersuchung von den Eltern abgelehnt. Als elektrophysiologischer Test wurden Ganzfeld-ERG ( $n = 103$ ), EOG ( $n = 35$ ) und multifokales ERG ( $n = 47$ ) eingesetzt. Die Ableitung des Ganzfeld-ERG und EOG entsprach den Standards der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) [15, 17], die verwendeten Techniken sind im Detail bereits ausführlich publiziert worden [11]. Patienten, bei denen im Ganzfeld-ERG Hinweise für eine generalisierte Netzhautdystrophie

vorlagen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das multifokale ERG wurde mit dem VERIS Clinic II System (Fa. Tomey, Erlangen) abgeleitet, die Auswertung erfolgte mit der von Sutter und Tran [21] entwickelten und beschriebenen Software. Es wurden sowohl 61 als auch 103 Teilfelder eingesetzt. Die Stimulus-helligkeit betrug  $200 \text{ cd/m}^2$  mit einem Kontrast von 99,5%. Das multifokale ERG stand während dieser Studie nur in den letzten 10 Monaten zur Verfügung.

Alle Untersuchungen erfolgten nach ausführlicher Aufklärung der Patienten bzw. deren Eltern entsprechend der Deklaration von Helsinki.

### Ergebnisse

Von den 136 Patienten waren 78 (57,4%) Frauen. Das Alter der subjektiven Erstmanifestation lag zwischen 1 und 69 Jahren, das Alter unserer Erstuntersuchung zwischen 5 und 74 Jahren. Die verschiedenen Diagnosen sind in Tabelle 1 in der Reihenfolge des mittleren subjektiven Erstmanifestationsalters aufgeführt. Abb. 1 gibt einen Überblick über das subjektive Erstmanifestationsalter. Bei Patienten bis zum 30. Lebensjahr war der M. Stargardt mit oder ohne Fundus flavimaculatus am häufigsten, es folgten die x-chromosomale Retinoschisis und der M. Best. Bei älteren Patienten war die adulte vitelliforme Makuladystrophie am häufigsten, gefolgt von der zentralen areolären Aderhautdystrophie, anderen Formen der Musterdystrophien und der Doyne'schen

Tabelle 2

**Undefinierbare Makuladystrophien: Altersverteilung**

Alter	n
< 10 J.	6
10–19 J.	11
20–29 J.	6
30–39 J.	6
40–49 J.	8
50–59 J.	4
> 59 J.	1

Choroidose. Bei 41 Patienten (30,2%) konnte keine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten Form einer Makuladystrophie getroffen werden. Diese wurden als undefinierbare Makuladystrophien bezeichnet. Undefinierbare Makuladystrophien fanden sich in allen Altersgruppen mit gleicher Häufigkeit (Tabelle 2).

Die klinischen Befunde waren je nach Ausprägung und Makuladystrophie variabel. Der mittlere Visus betrug 0,53 (Amaurose bis 1,6). Detaillierte Angaben zum Visus gibt die Tabelle 1 wieder. Im Gesichtsfeld fanden sich bei 60,2% der untersuchten Patienten parazentrale oder zentrale Skotome, in 39,8% der Fälle war das Gesichtsfeld normal. Bei allen untersuchten Patienten konnten Farbsinnstörungen beobachtet werden. Eine Fluorescein-Angiographie zeigte in der Regel die Defekte des retinalen Pigmentepithels wesentlich deutlicher als diese ophthalmoskopisch erkennbar waren. Von Bedeutung war die Angiographie insbesondere bei Patienten mit verschiedenen Formen der Musterdystrophien, weil dabei die Diskrepanz zwischen ophthalmoskopischen und angiographischem Befund am größten ist. Subretinale Neovaskularisationen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Da generalisierte Netzhautdystrophien vorab durch das Ganzfeld-ERG ausgeschlossen wurden, zeigten sich in dieser Studie normale oder gering reduzierte Potentiale im Ganzfeld-ERG. Diese geringe Amplitudenreduktion betraf die zapfenabhängigen Potentiale: die helladaptierte Einzelblitz- und/oder die 30 Hz Flimmerlichtantwort. Ausnahme waren die Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis, bei denen

sich die klassische B-Wellenreduktion (negatives ERG) sowie eine Reduktion der Amplituden bei Helladaptation zeigte. Das EOG zeigte in der Regel einen normal oder nur gering reduzierten Hellanstieg. Nur bei Patienten mit M. Best war eine deutliche Reduktion des Hellanstiegs erkennbar. Im multifokalen ERG fanden sich bei allen untersuchten Patienten reduzierte Amplituden zentral und parazentral, nach peripher waren die Amplituden normal oder geringer reduziert. Diese Befunde zeigten sich bereits bei geringer Visusminderung und wenig ausgeprägten morphologischen Veränderungen.

In die Gruppe der Musterdystrophien (adulte vitelliforme Makuladystrophie, schmetterlingsförmige Musterdystrophien, Fundus pulverulentus) fielen 50% der Makuladystrophien ab dem 40. Lebensjahr. Diese Patienten wurden am häufigsten mit der Diagnose „unklare Visusminderung“ vorgestellt, wahrscheinlich weil der ophthalmoskopische Befund sehr dezent sein kann. Die Patienten beklagen unspezifische Sehstörungen und Lesestörungen, die Visusminderung ist oft nur gering, parazentrale Skotome können auftreten. Neben Farbsehen und multifokalen ERG ist hier die Angiographie diagnostisch entscheidend.

## Diskussion

Die in dieser Studie aufgeführten hereditären Makuladystrophien sind im einzelnen an anderen Stellen bereits detailliert beschrieben worden [3, 4, 6–10, 14, 16, 19]. Ziel dieser Studie ist nicht, die

sen Beschreibungen eine weitere hinzuzufügen, sondern die Inzidenz, das Manifestationsalter sowie einige diagnostische und differentialdiagnostische Aspekte der verschiedenen hereditären Makuladystrophien zu analysieren. Weil differentialdiagnostische Probleme bei der x-chromosomalen Retinoschisis insbesondere in Bezug auf andere Makuladystrophien bestehen, ist auch die x-chromosomale Retinoschisis in diese Studie aufgenommen worden.

Obwohl sich einige Erkrankungen vorwiegend im Kindesalter und andere in den mittleren Lebensjahren manifestieren, zeigte sich für fast alle Makuladystrophien eine große Variabilität der subjektiven Erstmanifestation. Diese subjektive Empfindung ist zwar stark abhängig von der jeweiligen Toleranz eines Patienten gegenüber seinen Sehbeschwerden, und damit nur begrenzt geeignet, den wirklichen Beginn einer Erkrankung festzulegen. In Einzelfällen konnte jedoch im Verlauf beobachtet werden, daß eine späte subjektive Erstmanifestation auch bei Erkrankungen, die typischerweise in den ersten Lebensdekaden auftreten (z. B. M. Best), durchaus dem objektiven Befund entsprechen kann. Differentialdiagnostisch ist das Alter der subjektiven Erstmanifestation nur von geringem Wert.

## Diagnose

Die Diagnose einer hereditären Makuladystrophie ergibt sich aus dem Zusammenspiel morphologischer (Ophthalmoskopie, Fluorescein-Angiographie) und funktioneller Untersuchungen (Vi-

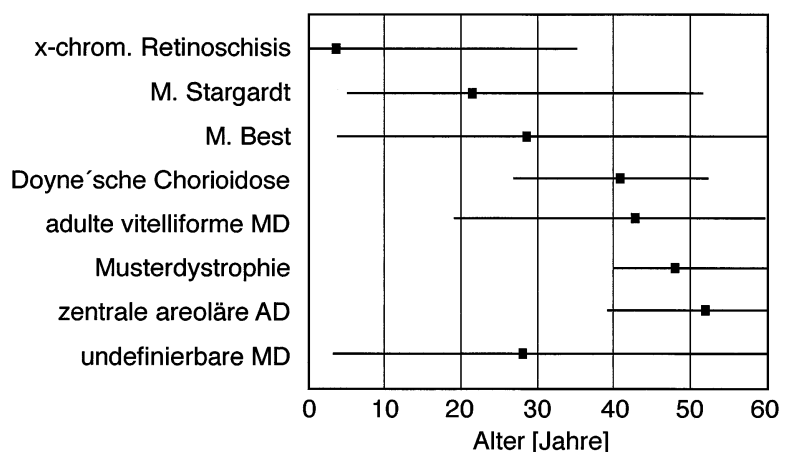


Abb. 1 ▲ Hereditäre Makuladystrophien: Verteilung der subjektiven Erstmanifestation. Die Punkte zeigen den Mittelwert, die Linien verbinden jeweils den Minimal- und Maximalwert

sus, Farbensehen, Gesichtsfeld, Elektro-physiologie) [3, 4, 7, 10, 14]. Bei klassischen, deutlich ausgeprägten Befunden aller in dieser Studie aufgeführten Makuladystrophien ist die Ophthalmoskopie zur Diagnose ausreichend, weitere Untersuchungen dienen im wesentlichen der Befundbestätigung. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben sich in den Früh- und Spätstadien insbesondere bei Fehlen einer Familienanamnese. In einigen Fällen kann die Fluorescein-Angiographie entscheidend sein, weil dabei die Alterationen des retinalen Pigmentepithels wesentlich deutlicher dargestellt werden. Dies gilt insbesondere für die verschiedenen Formen der Musterdystrophien, bei denen die Diskrepanz zwischen ophthalmoskopischem und angiographischen Befund sehr groß sein kann.

Bei den funktionellen Untersuchungen dienen Visus und Gesichtsfeld der Befundbeschreibung, haben aber kaum differentialdiagnostische Bedeutung. Die Farbsinnuntersuchung und das multifokale ERG haben ihre Bedeutung in der Frühdiagnose von Makuladystrophien und bei der Abgrenzung gegenüber anderen Ursachen von Sehstörungen, nicht aber bei der Differentialdiagnose verschiedener Makuladystrophien. Bei der Farbsinnuntersuchung mit dem desaturierten Panel D 15 Test und dem multifokalen ERG fanden sich bei allen untersuchten Patienten selbst bei sehr gering ausgeprägten morphologischen Makulaalterationen pathologische Befunde. Nach den bisherigen Erfahrungen ist das multifokale ERG nicht zur Differenzierung zwischen verschiedenen Formen hereditärer Makuladystrophien geeignet [13]. Hierzu sind allerdings noch weitere größere Studien erforderlich.

Das Ganzfeld-ERG ist entscheidend für die Differenzierung zwischen generalisierten Netzhautdystrophien und Makuladystrophien. Darüber hinaus läßt sich im Ganzfeld-ERG die B-Wellenreduktion bei der x-chromosomalen Retinoschisis nachweisen. Dies ist insbesondere hilfreich, wenn die Makulaveränderungen bei Retinoschisis nur sehr dezent ausgeprägt sind. Bei den anderen Makuladystrophien ist das Ganzfeld-ERG normal oder es bestehen geringe, unspezifische Amplitudenreduktionen. Das EOG ist ein wichtiges Hilfsmittel zum Ausschluß oder zur Be-

stätigung eines M. Best. Dies findet Anwendung bei ophthalmoskopisch unauffälligen Genträgern und bei stark fortgeschrittenen Makulaveränderungen, da in diesen Fällen eine Abgrenzung zur altersabhängigen Makuladegeneration schwierig sein kann.

### Inzidenz verschiedener hereditärer Makuladystrophien

Die Inzidenz der verschiedenen hereditären Makuladystrophien in dieser Studie kann nur gewisse Anhaltspunkte auf die relative Häufigkeit dieser Erkrankungen in der Bevölkerung geben, da sie durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehört die Zahl der mituntersuchten Familienangehörigen ebenso wie die Tatsache, daß Makuladystrophien mit stärkeren funktionellen Beeinträchtigungen eher diagnostiziert werden als milde Formen. Einige in Deutschland beschriebene Makuladystrophien wie die North Carolina Makuladystrophie [18] und die Sorsby Makuladystrophie [5] waren in dieser Serie nicht vertreten. Zwei Ergebnisse waren unerwartet: Die hohe Frequenz der Musterdystrophien und die hohe Zahl der undefinierbaren Makuladystrophien. Die Häufigkeit der Musterdystrophien ab dem 40. Lebensjahr in dieser Studie erklären wir durch die konsequente Kombination von Farbsinnuntersuchung, multifokalem ERG und Fluorescein-Angiographie in allen Fällen mit unklarer Visusminderung. Die ophthalmoskopische Untersuchung zeigte in einer Reihe der Fälle nur unspezifische Pigmentepithelalterationen.

Verschiedene Gründe sind denkbar, warum bei fast einem Drittel der Patienten keine spezifische Diagnose gestellt wurde. In Übereinstimmung mit Gass [7] haben wir vermieden, in unklaren Fällen eine spezifische Verdachtsdiagnose anzugeben, weil dadurch unter Umständen eine Prognose und ein Erbgang festgelegt wird, die später revidiert werden müßten. Darüber hinaus ist die Verwendung verschiedener Begriffe sehr variabel. Während einige Autoren die Diagnose M. Stargardt an spezifische angiographische Kriterien binden, bezeichnen andere nahezu jede Makuladystrophie vor dem 20. Lebensjahr als M. Stargardt. Bei den älteren Patienten ist zu diskutieren, welche Pigmentepithelalterationen

es erlauben, eine Musterdystrophie zu diagnostizieren und wie die Abgrenzung zur altersabhängigen Makuladegeneration erfolgt. Andere mögliche Ursachen für undefinierbare Makuladystrophien sind Frühstadien, die bei fehlender Familienanamnese und Verlaufskontrolle nicht sicher zugeordnet werden können. Möglicherweise haben wir bisher unbekannt oder seltene Makuladystrophien gesehen, und bei einigen Patienten werden nicht hereditäre Ursachen für die Makulopathie vorliegen. Allerdings verbleibt auch unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen eine Gruppe von Patienten mit undefinierbaren Makuladystrophien.

In den letzten Jahren gelang die Darstellung der Gene für die Sorsby-Makuladystrophie [23], die autosomal rezessive Form des M. Stargardt [2], die x-chromosomale Retinoschisis [20], und der Nachweis von Peripherin-Mutationen bei verschiedenen Makuladystrophien [24] sowie Stargardt-Gen-Mutationen bei altersabhängiger Makuladegeneration [1]. Diese Erfolge lassen darauf hoffen, daß mit molekulargenetischen Methoden eine genauere Differenzierung der morphologisch-funktionell undefinierbaren Makuladystrophien möglich ist. Allerdings wird dies jeweils die Analyse multipler Genorte für einen einzelnen Patienten erfordern. In Anbetracht der relativ hohen Anzahl der undefinierbaren Makuladystrophien ist allerdings zu erwarten, daß noch zahlreiche Gene auf den Nachweis warten, daß sie an der Entstehung hereditärer Makuladystrophien beteiligt sein können.

### Fazit für die Praxis

Der Begriff ‚hereditäre Makuladystrophie‘ kennzeichnet eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Für die Diagnose sind die Ergebnisse morphologischer und funktioneller Untersuchungen von Bedeutung. Bei deutlich ausgeprägten Befunden kann die Ophthalmoskopie für die Diagnose ausreichend sein. In Früh- oder Spätstadien und bei fehlender Familienanamnese sind weitere Untersuchungsmethoden zur Differentialdiagnose erforderlich. Teilweise ist die Fluorescein-Angiographie entscheidend, weil sie Veränderungen des retinalen Pigmentepithels deutlicher darstellt als diese ophthalmoskopisch erkennbar sind.

Die Farbsinnuntersuchungen und das multifokale ERG sind insbesondere zur Früherkennung von Makuladystrophien von Bedeutung, tragen jedoch kaum zur Differentialdiagnose bei. Das Ganzfeld-ERG ist für die Differenzierung von generalisierten Netzhautdystrophien und Makuladystrophien entscheidend. Weiterhin läßt sich hiermit die x-chromosomale Retinoschisis durch die charakteristische B-Wellenreduktion nachweisen. Das EOG ist entscheidend zum Ausschluß bzw. zur Bestätigung eines M. Best, dies ist vor allem bei ophthalmoskopisch unauffälligen Familienangehörigen oder bei fortgeschrittenen Makulaveränderungen von großer Bedeutung. Trotz dieser Methoden lassen sich ca. 30 % aller Makuladystrophien nicht eindeutig einem spezifischen Krankheitsbild zuordnen.

In Zukunft wird die molekulargenetische Differenzierung der hereditären Makuladystrophien an Bedeutung gewinnen.

Für die in dieser Studie erwähnten molekulargenetischen Untersuchungen danken wir Frau Dr. S. Kohl und Herrn Dr. B. Wissinger, Molekulargenetisches Labor, Abteilung II, Universitäts-Augenklinik Tübingen (Peripherin-Mutationen); Herrn Dr. W. Berger, Max-Planck-Institut, Berlin (Retinoschisis-Gen-Mutationen) und Herrn Prof. Dr. B. H. F. Weber, Institut für Humangenetik, Universität Würzburg (TIMP3-Mutation-Ausschluß).

## Literatur

- Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, Peiffer A, Zabriskie NA, Li Y, Hutchinson A, Dean M, Lupski JR, Leppert M (1997) **Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration.** *Science* 277: 1805–1807
- Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, Gerrard B, Baird L, Stauffer D, Peiffer A, Rattner A, Smallwood P, Li Y, Anderson KL, Lewis RA, Nathans J, Leppert M, Dean M, Lupski JR (1997) **A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy.** *Nat Genetics* 15: 236–246
- Cavender JC, Ai E, Lee S (1993) **Hereditary macular dystrophies.** In: Tasman W, Jaeger EA (eds) *Duane's clinical ophthalmology*, vol III, chap 9. Lippincott-Raven, Philadelphia
- Deutmann AF (1994) **Macular dystrophies.** In: Ryan SJ, Ogden TE (eds) *Retina*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, pp 1186–1240
- Felbor U, Stohr H, Amann T, Schonherr U, Apfelstedt-Sylla E, Weber BH (1996) **A second independent Tyr168Cys mutation in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in Sorsby's fundus dystrophy.** *J Med Genet* 33: 233–236
- Fishman GA, Baca W, Alexander KR, Derlacki DJ, Glenn AM, Viana M (1993) **Visual acuity in patients with Best vitelliform macular dystrophy.** *Ophthalmology* 100: 1665–1670
- Gass JDM (1997) **Stereoscopic atlas of macular diseases diagnosis and treatment.** 4th edn. Mosby, St. Louis
- George NDL, Yates JRW, Moore AT (1995) **X-linked retinoschisis.** *Br J Ophthalmol* 79: 697–702
- Hoyng CB, Heutnik P, Tetsers L, Pincxkers A, Deutman AF, Oostra BA (1996) **Autosomal dominant central areolar choroidal dystrophy caused by a mutation in codon 142 in the peripherin/rds gene.** *Am J Ophthalmol* 121: 623–629
- Kellner U (1997) **Hereditäre Netzhautdystrophien. Teil 2 Differentialdiagnose.** *Ophthalmologie* 94: 450–465
- Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH (1995) **Severe course of cutaneous melanoma associated retinopathy.** *Br J Ophthalmol* 79: 746–752
- Kohl S, Christ-Adler M, Apfelstedt-Sylla E, Kellner U, Eckstein A, Zrenner E, Wissinger B (1997) **RDS/peripherin gene mutations are frequent causes of central retinal dystrophies.** *J Med Genet* 34: 620–626
- Kretschmann U, Rütter K, Usui T, Zrenner E (1996) **ERG campimetry using a multi-input stimulation technique for mapping of retinal function in the central visual field.** *Ophthalmic Res* 160: 303–311
- Krill AE (1977) **Hereditary retinal and choroidal diseases**, vol II. Hagerstown, Harper & Row
- Marmor MF, Arden GB, Nilsson SEG, Zrenner E (1989) **Standard for clinical electroretinography.** *Arch Ophthalmol* 107: 816–819
- Marmor MF, McNamara JA (1996) **Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium and geographic atrophy of the macula.** *Am J Ophthalmol* 122: 382–392
- Marmor MF, Zrenner E (1993) **Standard for clinical electrooculography.** *Arch Ophthalmol* 111: 601–604
- Pauleikhoff D, Sauer CG, Müller CR, Radermacher M, Merz A, Weber BHF (1997) **Clinical and genetic evidence for autosomal dominant North Carolina macular dystrophy in a German family.** *Am J Ophthalmol* 124: 412–415
- Piquet B, Haimovici R, Bird AC (1995) **Dominantly inherited drusen represent more than one disorder: a historical review.** *Eye* 9: 34–41
- Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, Gibson A, Lorenz B, Jurklics B, Weber BH (1997) **Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis.** *Nat Genet* 17: 164–170
- Sutter EE, Tran D (1992) **The field topography of ERG components in man – I. The photopic luminance response.** *Vision Res* 32: 433–446
- The Retinoschisis Consortium (1998) **Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with x-linked juvenile retinoschisis (XLR).** *Hum Mol Genet* 7: 1185–1192
- Weber BH, Vogt G, Pruett RC, Stohr H, Felbor U (1994) **Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy.** *Nat Genet* 4: 352–356
- Wells J, Wroblewski J, Keen J, Inglehearn C, Jubb C, Eckstein A, Jay M, Arden G, Bhattacharya S, Fitzke F, Bird A (1993) **Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy.** *Nat Genet* 3: 213–218

*Nachtrag bei der Korrektur:* Inzwischen wurde das Gen für den M. Best ebenfalls dargestellt (Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B et al. (1998) **Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy.** *Nat Genet* 19: 241–247).