

Ophthalmologie 2004 · 101:307–320
 DOI 10.1007/s00347-003-0944-6
 Online publiziert: 14. Februar 2004
 © Springer-Verlag 2004

Redaktion

F. Grehn, Würzburg

Unter ständiger Mitarbeit von:

A. Kampik, München · H. Witschel, Freiburg

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung · Zertifizierte Fortbildung“ sollen dem Facharzt als Repetitorium dienen und dem Wissensstand der Facharztprüfung für den Arzt in Weiterbildung entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.



Willkommen zur Zertifizierten Fortbildung bei Springer!

Das Zertifizierungsportal von Springer <http://cme.springer.de> bietet Ihnen neben der Online-Version der aktuellen Fort- und Weiterbildungsbeiträge auch die Möglichkeit, die Fragen am Ende dieses Beitrags online zu beantworten und somit wichtige Zertifizierungspunkte zu sammeln. Die Teilnahme ist kostenlos und beschränkt sich im Hinblick auf eine eindeutige Identifizierung auf Individualabonnenten der Zeitschrift.

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie drei Fortbildungspunkte, wenn Sie 70% der Fragen richtig beantwortet haben bzw. Ihr Ergebnis nicht unter dem Durchschnitt aller Teilnehmer liegt. Zwei Tage nach Einsendeschluss können Sie die Auswertung und damit Ihre Teilnahmebestätigung unter <http://cme.springer.de> abrufen. Reichen Sie Ihre Teilnahmebestätigung zur Erlangung des freiwilligen Fortbildungszertifikats bei Ihrer zuständigen Ärztekammer ein.

Diese Initiative ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer-Verlag GmbH & Co. KG
Redaktion Facharztzeitschriften
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
Fax ++49-(0)6221-487-8461
E-Mail: cme@springer.de
<http://cme.springer.de>

cme.springer.de

U. Kellner¹ · H. Tillack² · A. B. Renner² · ¹ RetinaScience, Bonn

² Augenklinik, Campus Benjamin Franklin, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien

Teil 1: Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Patientenbetreuung

Zusammenfassung

Die hereditären Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien bezeichnen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die mit einem progredienten Verlust von Visus oder Gesichtsfeld einhergehen und sich in fast jedem Lebensalter manifestieren können. Die Grundlagen der retinalen Physiologie und Pathophysiologie, der Diagnostik, der Therapie und der Patientenbetreuung werden dargestellt. Hereditäre Netzhautdystrophien sind in der Regel monogene Erkrankungen. Die Diagnosestellung beruht auf der kombinierten Beurteilung von Anamnese und den Ergebnissen morphologischer, elektrophysiologischer, psychophysischer und molekulargenetischer Untersuchungen. Eine detaillierte Differenzialdiagnose und Langzeitbeobachtung sind für die Patientenbetreuung und für die Entwicklung neuer Therapieverfahren wichtig. Derzeit sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt. Wesentliche augenärztliche Aufgaben sind daher die Anpassung optischer Hilfsmittel und die adäquate Beratung von Patient und Familie.

Schlüsselwörter

Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien · Okuläre Elektrophysiologie · Molekulargenetische Untersuchungen · Optische Hilfsmittel · Patientenbetreuung

Hereditary retinochoroidal dystrophies. Part 1: Pathogenesis, diagnosis, therapy and patient counselling

Abstract

Hereditary retinochoroidal dystrophies are a heterogeneous group of disorders characterised by progressive loss of visual acuity or visual field. They can manifest at every age of life. The basic knowledge of retinal physiology and pathophysiology, diagnostic approach, therapeutic limitations and patient counselling are summarised. Hereditary retinochoroidal dystrophies are usually monogenic disorders. The diagnosis is based on a combined assessment of patient history and the results of morphological, electrophysiological, psychophysical and molecular genetic evaluations. Patients should undergo measurement of refraction and visual acuity testing, perimetry, ophthalmoscopy, full-field and multifocal electroretinography. Additional methods, e.g. fluorescein angiography, electrooculography or laboratory testing are helpful in certain cases. For promising new methods like measurement of retinal pigment epithelium autofluorescence or optic coherence tomography further evaluation of their value for differential diagnosis is required. General molecular genetic testing is still limited due to technical and financial limitations. A detailed differential diagnosis and long-term follow-up are advisable for patient counselling and the development of new therapeutic options. To date, therapy is limited. Major tasks for the ophthalmologists are providing low vision aids and adequate patient counselling.

Keywords

Hereditary retinochoroidal dystrophy · Ocular electrophysiology · Molecular genetic testing · Low vision aids · Patient counselling

► Inzidenz

► Stäbchensystem

► 3 Zapfentypen

Im Photorezeptorpigmentepithelkomplex sind die meisten genetisch bedingten Funktionsstörungen der Netzhaut lokalisiert

Die meisten hereditären Netzhautdystrophien sind monogene Erkrankungen

► Autosomal rezessive oder x-chromosomale Vererbung

► Autosomal dominante Vererbung

Mutationen führen zu herabgesetzter oder fehlender Funktion von Proteinen, die für Funktionsabläufe oder Strukturen in der Netzhaut oder im RPE wesentlich sind

Die hereditären Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien umfassen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zu einem progredienten Verlust von Visus oder Gesichtsfeld führen [14, 27]. Eine Manifestation ist in fast jedem Lebensalter möglich. Die **► Inzidenz** hereditärer Netzhautdystrophien beträgt in Deutschland ca. 1:4.000 Einwohner. Netzhautdystrophien sind die Ursache von 10% aller Erblindungsfälle.

Durch die interaktive Forschung von Wissenschaftlern verschiedener Disziplinen wurde in den letzten Jahren unser Wissen um die pathophysiologischen Grundlagen erheblich erweitert, und die Voraussetzungen für zukünftige therapeutische Techniken wurden verbessert. Neue diagnostische Methoden erlauben eine genauere Differenzierung und Früherkennung von Netzhautdystrophien.

Diese vollständig aktualisierte Weiterbildung gliedert sich in 2 Teile [12, 13]. Im 1. Teil wird das aktuelle Wissen über die Pathogenese, das diagnostische Vorgehen, die therapeutischen Möglichkeiten und die Patientenbetreuung dargestellt. Der 2. Teil bietet einen Leitfaden zur Differenzierung der wesentlichen Krankheitsbilder. Wegen der vorhandenen umfangreichen Literatur zu diesem Thema werden vorwiegend Übersichtsarbeiten und Internetadressen aufgeführt.

Physiologische Grundlagen

Für das Verständnis der Symptomatik von Netzhautdystrophien sind einige grundlegende Kenntnisse der anatomischen und physiologischen Grundlagen des Sehens notwendig. Eine anschauliche Darstellung findet sich bei Rodieck [24]. Nach Erkennung von Lichtsignalen in den Photorezeptoren erfolgt eine komplexe Informationsverarbeitung im neuronalen Netzwerk der Retina, bevor die verarbeiteten Signale an das Gehirn weitergeleitet werden. Das **► Stäbchensystem** ist vorwiegend für das Sehen bei Dunkelheit und die Wahrnehmung von peripheren Bewegungen verantwortlich. Funktionsstörungen von Stäbchen führen daher zu Nachtsehstörungen und peripheren Gesichtsfeldausfällen. Die **► 3 Zapfentypen** (rot-, grün- und blauempfindliche Zapfen) und ihre nachgeschalteten Zellen vermitteln die Sehschärfe, das Tagsehen und die Farbwahrnehmung. Generalisierte Störungen der Zapfensysteme werden durch Blendempfindlichkeit, Visusminderung, zentrale Gesichtsfeldausfälle und Farbsinnstörungen auffällig. Allerdings ist diese Symptomatik einer auf die Makula beschränkten Dystrophie ähnlich, da in der Makula überwiegend Zapfen vorhanden sind.

Die Photorezeptoren werden durch das retinale Pigmentepithel (RPE) und die Choriokapillaris versorgt. Im Photorezeptorpigmentepithelkomplex besteht eine intensive Interaktion zwischen den Zellen. In diesem Bereich sind die meisten genetisch bedingten Funktionsstörungen der Netzhaut lokalisiert.

Pathogenese

Die meisten hereditären Netzhautdystrophien sind monogene Erkrankungen. Dies bedeutet, dass Mutationen in 1 Gen zur Erkrankung führt. Im Fall der **► autosomal rezessiven oder x-chromosomalen Vererbung** bedingt die fehlerhafte Funktion eines spezifischen Genprodukts bei den Homozygoten die Entwicklung der Dystrophie. Im Gegensatz dazu verursacht bei **► autosomal dominanter Vererbung** das Vorhandensein eines pathologischen Genprodukts die Erkrankung.

Bis heute wurden 153 chromosomale Genlokalisierungen mit Netzhautdystrophien assoziiert und davon 103 Gene geklont [23]. Es ist davon auszugehen, dass noch weitere Genorte gefunden werden. In den meisten dieser Gene sind mehrere ursächliche Mutationen (z. B. Rhodopsin >100 Mutationen) entdeckt worden. Mutationen in diesen Genen führen zu herabgesetzter oder fehlender Funktion von Proteinen, die für Funktionsabläufe oder Strukturen in der Netzhaut oder im RPE wesentlich sind. Dazu gehören Strukturproteine, die für die Zellstruktur oder die interzelluläre Stabilität verantwortlich sind (z. B. Peripherin, Usher-Gene). Andere Mutationen betreffen Proteine der intrazellulären Transduktionskaskade (z. B. Transducin, Arrestin) oder Membrankanäle für den Ionenaustausch mit dem Extrazellulärraum (z. B. CNGA3, CNGB3). Weitere

Proteine sind für den Substrattransport zwischen Netzhaut und RPE (z. B. ABCA4) oder für die Umwandlung von Substraten im RPE (z. B. RPE65) notwendig. Eine Beeinträchtigung von Proteinen, die an der Netzhautentwicklung beteiligt sind (z. B. CRB1), führt zu schweren angeborenen Funktionsstörungen. Für eine Reihe von Genen ist die Funktion der Genprodukte innerhalb der Netzhaut bisher nicht bekannt. Eine aktuelle Übersicht über alle bekannten mit Netzhautdystrophien assoziierten Genorte und Gene und Literaturhinweise finden sich im RetNet [23].

Die fehlenden oder veränderten Genprodukte führen zu einer Störung der normalen Zellphysiologie. Während die initialen Störungen von der Bedeutung der jeweiligen Genprodukte für die Zellfunktion abhängen, ist die Endphase bei vielen Erkrankungen ähnlich: Es kommt zu einem Absterben der betroffenen Zellen durch ► **Apoptose** [28]. Dieser genetisch programmierte Zelltod wird offenbar durch unterschiedliche funktionelle Störungen der Zellphysiologie initiiert.

Die Auswirkung spezifischer Mutationen auf die Netzhautfunktion hängt von den physiologischen Aufgaben der Genprodukte ab. Dabei können unter Umständen verschiedene Mutationen in einem Gen zu unterschiedlicher Symptomatik führen. Die Mutation eines Gens, dessen Genprodukt nur in bestimmten retinalen Zellen vorhanden ist, kann ► **sekundäre Auswirkungen auf benachbarte Zellen** haben. Bei einer Retinitis pigmentosa induziert eine Mutation z. B. des Rhodopsin-Gens initial eine Dystrophie der Stäbchen. Sekundär kommt es auch zum Funktionsverlust der Zapfen, obwohl Rhodopsin nicht in den Zapfen exprimiert wird.

Bei den hereditären Netzhautdystrophien existieren nicht selten bei ähnlichem klinischen Erscheinungsbild alle Vererbungsmodalitäten: autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-chromosomal und mitochondrial. Viele der betroffenen Patienten sind jedoch Einzelfälle, in deren Familie keine weiteren Betroffenen bekannt sind. Diesen Einzelfällen liegt eine autosomal rezessive oder x-chromosomale Vererbung und extrem selten eine Neumutation zugrunde. Bei ► **autosomal rezessiver Vererbung** erkranken nur Angehörige derselben Generation. Betroffene in mehreren Generationen treten in abgeschiedenen sozialen Gruppen oder bei Verwandtenehen auf. Bei einer ► **x-chromosomalen Vererbung** erkranken in der Regel nur Männer. Klinisch nicht betroffene Frauen können eine Genmutation über mehrere Generationen weitergeben (Konduktorinnen), bevor erneut ein Mann erkrankt. Bei einigen Formen x-chromosomal vererbter Netzhautdystrophien weisen die Konduktorinnen typische Netzhautveränderungen oder Funktionsstörungen auf (Choroideremie, Retinitis pigmentosa). Bei ► **autosomal dominanter Vererbung** sind Patienten in mehreren Generationen betroffen, allerdings kann sich bei variabler Penetranz eine vorhandene Genmutation nicht oder nur in geringer Ausprägung manifestieren. Bei der ► **mitochondrialen Vererbung** werden Mutationen durch die Mitochondrien der weiblichen Eizelle (nicht aber von den männlichen Spermien) an alle Nachkommen weitergegeben.

Diagnostik

Ein Verdacht auf eine hereditäre Netzhautdystrophie besteht bei bilateraler progressiver Visusminderung oder Gesichtsfeldausfällen, symmetrischem ophthalmoskopischem Befund, Nachtsehstörungen oder Blendungsempfindlichkeit, betroffenen Angehörigen oder konsanguiner Ehe der Eltern.

Die exakte Diagnose hereditärer Netzhautdystrophien erfordert die zusammenfassende Beurteilung von Anamnese und den Ergebnissen morphologischer, funktioneller und molekulargenetischer Untersuchungen (■ **Abb. 1**). Bei einer Reihe von Patienten ist trotz detaillierter Diagnostik die Zuordnung zu einem spezifischen Krankheitsbild nicht möglich. Dies gilt insbesondere bei Einzelfällen mit sehr frühen Erkrankungsstadien. Die Langzeitbeobachtung eines Patienten erhöht die Diagnosesicherheit und verbessert die Prognosestellung. Sowohl die Fehldiagnose als auch das Übersehen einer Netzhautdystrophie können erhebliche Konsequenzen für die berufliche und soziale Situation der Betroffenen und ihrer Kinder bewirken [16].

Die fehlenden oder veränderten Genprodukte führen zu einer Störung der normalen Zellphysiologie

► Apoptose

Verschiedene Mutationen in einem Gen können zu unterschiedlicher Symptomatik führen

► Sekundäre Auswirkungen auf benachbarte Zellen

► Autosomal rezessive Vererbung

► x-chromosomale Vererbung

► Autosomal dominante Vererbung

► Mitochondriale Vererbung

Die Langzeitbeobachtung eines Patienten erhöht die Diagnosesicherheit und verbessert die Prognosestellung

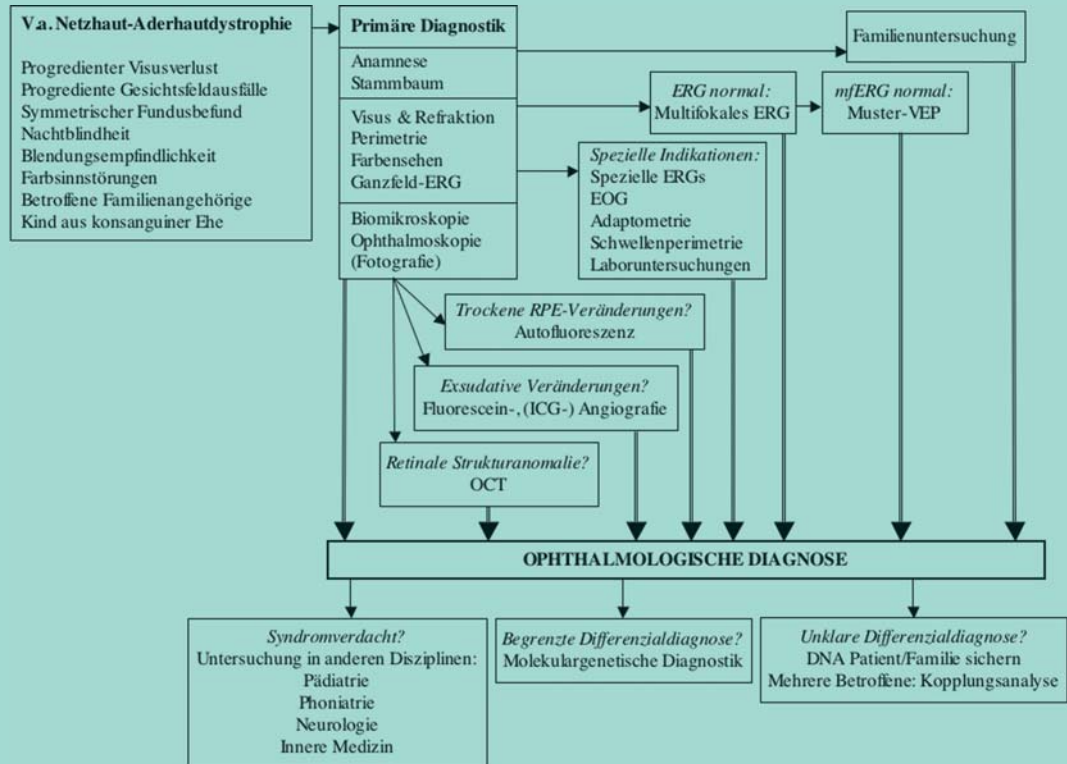


Abb. 1 ► Flussdiagramm zum diagnostischen Vorgehen

- Art der ersten Beschwerden
- Zeitpunkt des subjektiven Erkrankungsbeginns
- Familienanamnese

Refraktionsfehler und Astigmatismus sind bei Netzhautdystrophien häufig

- Ophthalmoskopie
- Fotografische Dokumentation

- Fluoreszeinangiographie

- „dark choroid“

Anamnese

Wichtig sind die ► **Art der ersten Beschwerden** (z. B. Nachtblindheit, Blendempfindlichkeit) und der ► **Zeitpunkt des subjektiven Erkrankungsbeginns**. Insbesondere bei älteren Patienten sollten die längerfristige Einnahme von Medikamenten (z. B. Chloroquin, Tamoxifen) und ein generalisiertes Tumorleiden gezielt erfragt werden.

Zur ► **Familienanamnese** gehört die Erstellung eines Stammbaums mit Anzahl, Geschlecht, Alter und Verwandtschaftsbeziehung von allen gesunden und erkrankten Familienangehörigen. Untersuchungen von erkrankten und anamnestisch gesunden Familienangehörigen sind wichtig für die Differenzialdiagnose.

Ophthalmologische Untersuchungen

Die Prüfung von Refraktion und Visus ist selbstverständlich. Refraktionsfehler und Astigmatismus sind bei Netzhautdystrophien häufig. Einige Netzhautdystrophien sind mit Hyperopie (z. B. x-chromosomale Retinoschisis, Lebersche kongenitale Amaurose) oder Myopie (z. B. x-chromosomale Zapfendystrophie, Atrophia gyrata) assoziiert. Bei verschiedenen Netzhautdystrophien tritt eine vorzeitige Kataraktentwicklung ein. Die ► **Ophthalmoskopie** erfolgt mit binokularer Spiegelung der Peripherie und Untersuchung der Makula mit einer 78- oder 90-dpt-Lupe. Eine ► **fotografische Dokumentation** (9er-Schema) für die Verlaufskontrolle ist sinnvoll.

Morphologische Diagnostik

Angiographie

Die ► **Fluoreszeinangiographie** stellt die Destruktionen des RPE oder der Choroidea oft eindrucksvoller dar, als diese im klinischen Bild sichtbar sind (► **Abb. 2**). Ihre differenzialdiagnostische Bedeutung ist allerdings gering. Beim M. Stargardt, aber auch bei anderen Netzhautdystrophien kann sich das Phänomen der unterdrückten Aderhautfluoreszenz am hinteren Pol („silent“ oder ► **„dark choroid“**) zeigen [3].

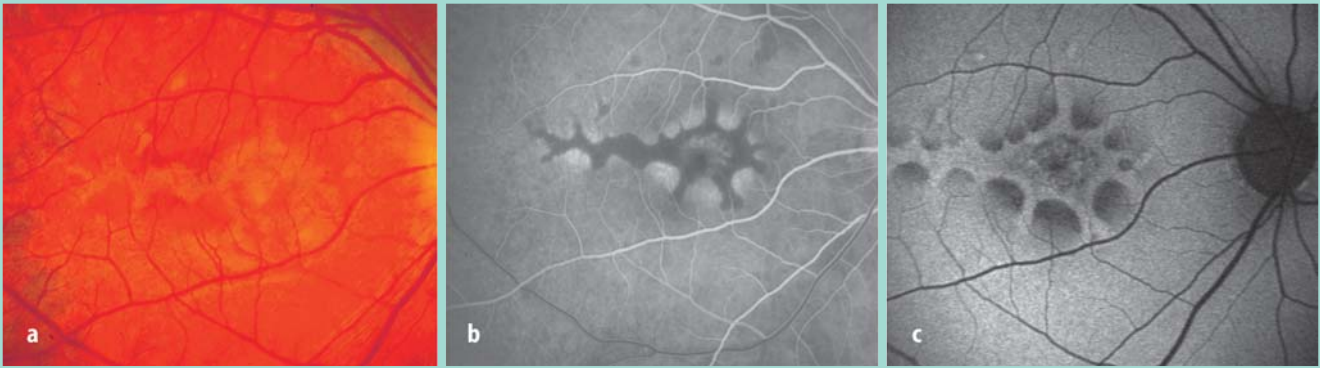


Abb. 2a–c ▲ Autosomal dominante Musterdystrophie (#1442, männlich, 32 Jahre, Visus 0,9): a Fundusfoto. b Fluoreszeinangiographie. c Autofluoreszenz des RPE

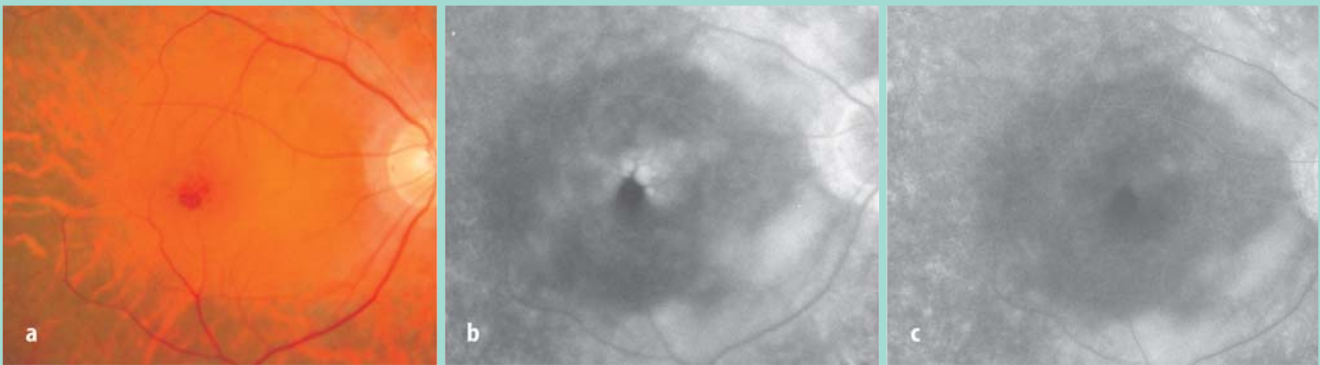


Abb. 3a–c ▲ Zystoides Makulaödem bei Retinitis pigmentosa (Patient #516, männlich, 44 Jahre, Visus 0,1): a Ein zystoides Makulaödem kann unter Umständen mit einem Makulaforamen verwechselt werden. b Fluoreszeinangiographie: Spätphase mit zystoidem Ödem. c Fluoreszeinangiographie Spätphase: Nach 3-wöchiger Therapie mit Acetazolamid Rückbildung des Ödems und Visusanstieg auf 0,4

Eine Fluoreszeinangiographie ist bei Verdacht auf ein ► **zystoides Makulaödem** indiziert (■ Abb. 3), das unter Umständen mit Acetazolamid behandelbar ist. Weitere Indikationen sind der Verdacht auf ► **Coats-ähnliche Gefäße** bei Retinitis pigmentosa oder der Verdacht auf choroidale Neovaskularisationen bei einigen Netzhautdystrophien. Eine Indozyaningrünangiographie ist unter Umständen bei der Abgrenzung choroidaler Neovaskularisationen indiziert.

Autofluoreszenz des retinalen Pigmentepithels

Die Messung der Autofluoreszenz des RPE stellt Veränderungen der Lipofuszinverteilung dar [7]. Eine ► **erhöhte Autofluoreszenz**, basierend auf einer vermehrten Lipofuszinansammlung im RPE, könnte einem aktiven dystrophischen Prozess, eine ► **herabgesetzte oder fehlende Autofluoreszenz** dem Verlust von Pigmentepithelzellen oder einer Blockade durch z. B. Blutung vor dem RPE entsprechen [15]. Die nichtinvasive Autofluoreszenzmessung ist bei allen trockenen, nichtvaskulären Netzhautveränderungen indiziert (■ Abb. 2, 4). Einzelne Makuladystrophien zeigen in bestimmten Stadien morphologische Veränderungen nur in der Autofluoreszenz. Die Bedeutung der einzelnen Befunde der Autofluoreszenzmessung bedarf noch der Evaluation insbesondere in der Verlaufsbeobachtung.

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Mit der OCT lassen sich Veränderungen der Netzhautdicke und der Netzhautstruktur darstellen. Erste Ergebnisse zeigen Variationen zwischen verschiedenen Netzhautdystrophien [11]. Die differenzialdiagnostische Bedeutung muss noch geklärt werden (■ Abb. 4). Denkbar ist eine Verlaufskontrolle bei zystoidem Makulaödem.

► Zystoides Makulaödem

► Coats-ähnliche Gefäße

► Erhöhte Autofluoreszenz

► Herabgesetzte oder fehlende Autofluoreszenz

Die nichtinvasive Autofluoreszenzmessung ist bei allen trockenen, nichtvaskulären Netzhautveränderungen indiziert

Mit der OCT lassen sich Veränderungen der Netzhautdicke und der Netzhautstruktur darstellen

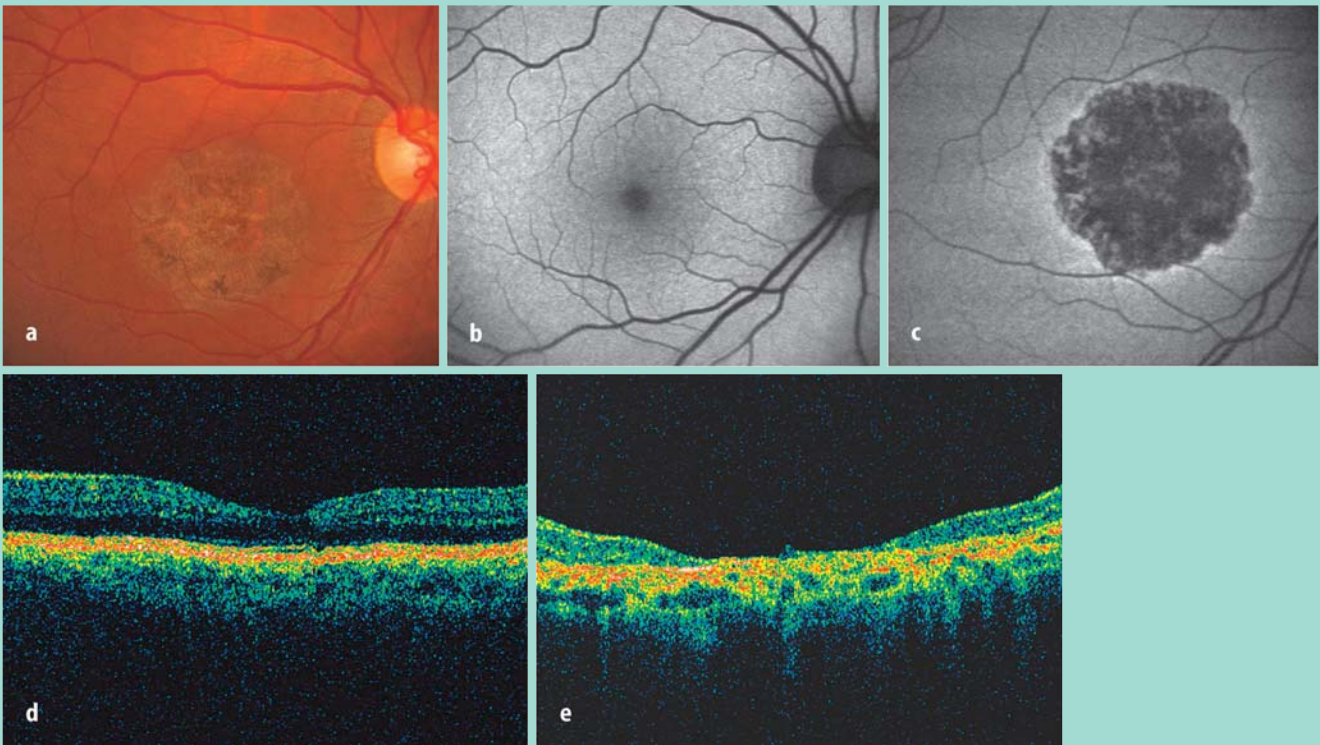


Abb. 4a–e ▲ Normalbefund vs. Makuladystrophie unklarer Zuordnung: a Fundusfoto (#1794, weiblich, 40 Jahre, Visus 1/35): zentrale Choriokapillaratrophy und Pigmentverklumpungen. b Autofluoreszenz Normalbefund: die Gefäße und die Papille erscheinen dunkel, die Fovea ist ebenfalls dunkler wegen des makulären Pigments. c Autofluoreszenz Makuladystrophie (#1794): zentraler Verlust des RPE mit leicht erhöhter Fluoreszenz am Rand der Läsion. d OCT Normalbefund: foveale Einsenkung. e OCT-Makuladystrophie (#1794): starke zentrale Verdünnung der Netzhaut im Bereich der Atrophie

► **Goldmann-Perimeter**

► **Irreguläre Farbverwechslungen**

► **Lanthony-Panel-D15-Test**

Das ERG ist die wichtigste Methode zum Nachweis und zur Differenzialdiagnose hereditärer Netzhautdystrophien

Funktionsdiagnostik

Perimetrie

Die Gesichtsfeldprüfung ist wichtig für die Differenzialdiagnose und für die Beratung bezüglich Beruf und Verkehr. Konzentrische Einengungen oder Ringskotome sprechen für eine Retinitis pigmentosa, zentrale und parazentrale Skotome für eine Makula- oder Zapfendystrophie. Grundsätzlich kann das Gesichtsfeld mit dem ► **Goldmann-Perimeter** oder einem automatischen Perimeter getestet werden. Bei ausgeprägten Gesichtsfeldausfällen ist die Prüfung mit dem Goldmann-Perimeter für die Patienten weniger belastend. Die Goldmann-Perimetrie ist Standard in der Begutachtung.

Farbensehen

Die Farbsinnprüfung ist eine sensitive Methode zum Nachweis einer Makula- oder Sehbahnfunktionsstörung. Farbsinnstörungen finden sich bei nahezu allen Netzhautdystrophien in irgendeinem Stadium der Erkrankung. Häufig sind ► **irreguläre Farbverwechslungen**, die typischen Konstellationen der angeborenen Farbsinnstörungen finden sich nur selten. Bestimmte Farbsinnstörungen sind nicht pathognomonisch für eine bestimmte Netzhautdystrophie. Ein auch für Kinder geeigneter sensitiver Test ist der desaturierte ► **Lanthony-Panel-D15-Test**.

Ganzfeldelektroretinogramm (ERG)

Das ERG ist die wichtigste Methode zum Nachweis und zur Differenzialdiagnose hereditärer Netzhautdystrophien. Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine Netzhautdystrophie sollte mindestens 1-mal ein ERG abgeleitet werden. Das ERG ermöglicht die differenzierte

Untersuchung von Summenantworten verschiedener retinaler Zellgruppen durch Verwendung spezifischer Lichtreize bei variablen retinalen Adaptationszuständen. Es erlaubt die Beurteilung, ob eine generalisierte Netzhautdystrophie vorliegt, und die Differenzierung, ob vorwiegend das Zapfen- oder das Stäbchensystem betroffen ist (■ Abb. 5). Zusätzlich können funktionelle Störungen der retinalen Transmission (Bipolarzellen, Müller-Zellen) vorliegen, die an einer B-Wellen-Reduktion im ERG (negatives ERG) erkennbar sind. Die Photorezeptoren der Makula haben nur einen Anteil von ca. 5% an der Gesamtantwort im ERG, sodass eine spezifische Aussage zur Makulafunktion nicht getroffen werden kann.

Zur besseren Vergleichbarkeit sollte das ERG entsprechend dem ► **internationalen Standard** abgeleitet werden [1, 9, 19, 21]. Eine ► **ERG-Untersuchung bei Kleinkindern** kann mit verkürztem Protokoll oder in Sedierung durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich, kann eine ERG-Ableitung in Narkose in Abhängigkeit der differenzialdiagnostischen Bedeutung z. B. bei Syndromen in Betracht gezogen werden.

Eine ► **Ausweitung des ERG-Ableitprotokolls** ist bei einigen Erkrankungen sinnvoll. Der Einsatz von längeren Lichtreizen (150–200 ms) bei Helladaptation trennt die B-Welle des ERGs in eine ON-Antwort der ON-Bipolarzellen und eine OFF-Antwort der OFF-Bipolarzellen [25]. Farbreize können bei bestimmten Dystrophien zur selektiven Untersuchung der Zapfensysteme sinnvoll sein.

Multifokales Elektroretinogramm (mfERG)

Das mfERG erlaubt durch die Verwendung multipler (61–241) kleiner 6-eckiger Lichtreize in variabler Kombination die differenzierte Beurteilung der regionalen Netzhautfunktion am hinteren Augenpol [1, 8] (■ Abb. 6). Allerdings erlaubt der Nachweis einer Makulafunktionsstörung im mfERG keine Aussage über die periphere Netzhaut. Die mfERG-Befunde sind bei Makuladystrophien und Zapfendystrophien ähnlich. Die Kombination von ERG und mfERG erlaubt eine differenzierte Funktionsanalyse aller Netzhautareale und ist eine adäquate Basis für eine Diagnosestellung. Mit dem mfERG ist außerdem oft schon in Frühstadien einer Makuladystrophie bei normaler retinaler Morphologie eine Funktionsstörung nachweisbar. Bei beidseitiger unklarer Visusminderung ist daher die Ableitung eines mfERGs indiziert. Für die Durchführung des mfERGs existieren ebenfalls ISCEV-Leitlinien [17, 21]

Elektrookulogramm (EOG)

Das EOG misst die Funktion des RPE in Abhängigkeit von der Funktion der Photorezeptoren (■ Abb. 7) [18, 21]. Wegen der größeren differenzialdiagnostischen Aussagekraft des ERGs ist das EOG nur beim M. Best von Bedeutung.

Kontrastsehen

Die Prüfung des Kontrastsehens hat nur eine Relevanz in Verbindung mit der Anpassung von spezifischen Filtergläsern.

Dunkeladaptation und Schwellenperimetrie

Die Messung der Dunkeladaptation erfasst sensitiv die Wahrnehmungsschwelle der Stäbchen, ist aber ohne differenzialdiagnostische Bedeutung. Darüber hinaus wird die Dunkeladaptation in der Regel nur an einem Netzhautort gemessen. Regionale Unterschiede bei der Entwicklung von Netzhautdystrophien lassen sich mit der skotopischen und photopischen Schwellenperimetrie darstellen. Dabei werden im gesamten Gesichtsfeld die Schwellen z. B. für Reize der Wellenlängen von 500 nm für die Stäbchenfunktion und von 650 nm für die Zapfenfunktion bestimmt [10].

Laboruntersuchungen

► **Spezifische Blutwertbestimmungen** sind bei Verdacht auf Atrophia gyrata (erhöhter Ornithinspiegel), Refsum-Syndrom (erhöhter Phytansäurespiegel) oder Abetalipoproteinämie (Fehlen von Apolipoprotein B) notwendig. Die Bestimmung des Vitamin-A-Spiegels kann zur Abgrenzung eines Vitamin-A-Mangels indiziert sein.

- **Internationaler ISCEV ERG-Standard**
- **ERG-Untersuchung bei Kleinkindern**

- **Ausweitung des ERG-Ableitprotokolls**

Die Kombination von ERG und mfERG erlaubt eine differenzierte Funktionsanalyse aller Netzhautareale und ist eine adäquate Basis für eine Diagnosestellung

Das EOG ist nur beim M. Best von Bedeutung

Die Messung der Dunkeladaptation erfasst sensitiv die Wahrnehmungsschwelle der Stäbchen, ist aber ohne differenzialdiagnostische Bedeutung

- **Spezifische Blutwertbestimmungen**

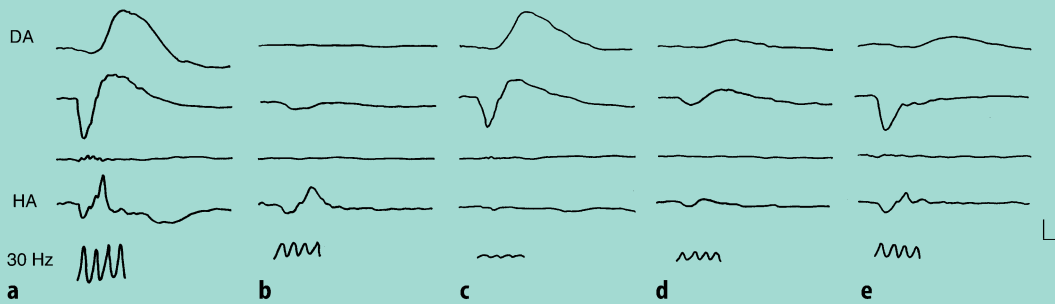


Abb. 5a–e ▲ ERG: Normalbefund und typische Befunde bei verschiedenen Netzhautdystrophien. **DA** kennzeichnet Ableitungen bei Dunkeladaptation, wobei die 1. Ableitung jeweils der Stäbchenantwort und die 2. Reihe der kombinierten Stäbchen-Zapfen-Antwort (=Maximalantwort) entspricht. In der 3. Reihe folgen die oszillatorischen Potenziale bei Dunkeladaptation. Nach Helladaptation (**HA**) wird die Zapfeneinzelblitzantwort und die 30-Hz Flimmerlichtantwort (30 Hz) abgeleitet. Der vertikale Balken entspricht 200 µV für die Ableitungen bei DA und 100 µV für die Ableitungen bei HA; der horizontale Balken entspricht 20 ms bei den Einzelblitzableitungen und 50 ms bei der 30-Hz-Flimmerlichtantwort. **a** Normales ERG. **b** ERG mit deutlicher Amplitudenreduktion der A- und B-Wellen bei Dunkeladaptation und noch gut erhaltenen Potenzialen bei Helladaptation und Flimmerlicht (Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, z. B. Retinitis pigmentosa). **c** ERG mit mäßig reduzierten Amplituden der A- und B-Wellen bei Dunkeladaptation, stark reduzierten A- und B-Wellen bei Helladaptation und stark reduzierter Flimmerlichtantwort (Zapfen-Stäbchen-Dystrophie). **d** ERG mit reduzierten Amplituden der A- und B-Wellen bei Dunkel- und Helladaptation sowie reduzierter Flimmerlichtantwort (generalisierte Netzhautdystrophie ohne eindeutige Zuordnung). **e** ERG mit normalen A-Wellen und reduzierten B-Wellen bei Dunkeladaptation, reduzierten A- und B-Wellen bei Helladaptation sowie reduzierter Flimmerlichtantwort (negatives ERG, z. B. Retinoschisis)

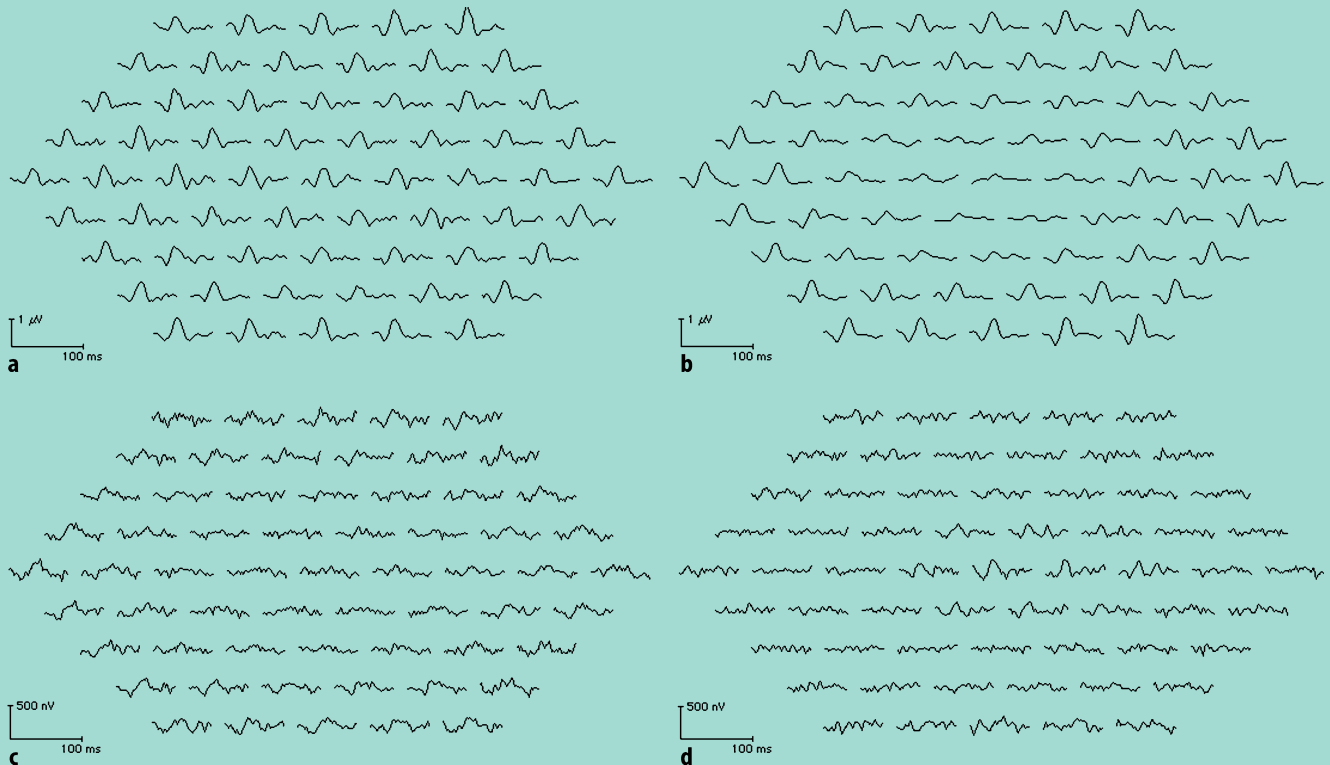


Abb. 6a–d ▲ Multifokales ERG: **a** Normale Amplitudenverteilung. **b** Zentrale Amplitudenreduktion bei Makuladystrophie. **c** Stark, zentral betonte Amplitudenreduktion bei Zapfendystrophie. **d** Artefaktreiche Registrierung, nur noch zentral nachweisbare Potenziale mit reduzierten Amplituden bei Retinitis pigmentosa (veränderte Skalierung bei c und d beachten)

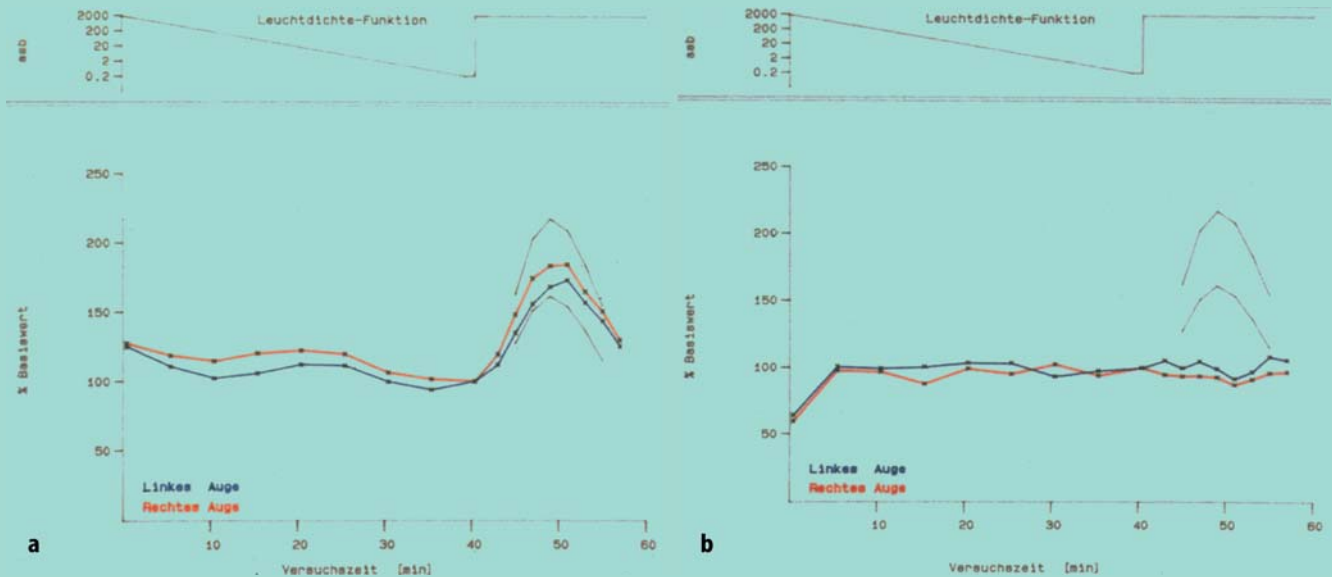


Abb. 7a,b ▲ EOG: a Normalbefund: langsame Helligkeitsreduktion in den ersten 40 min und dann plötzlicher Lichtsprung mit nachfolgendem Helligkeitsanstieg im EOG. b Fehlender Helligkeitsanstieg bei M. Best. Der Normalbereich für den Helligkeitsanstieg wird durch die durchgezogenen Linien zwischen der 45. und 55. Minute eingegrenzt

Untersuchungen in anderen Fachgebieten

Netzhautdystrophien können im Rahmen von Syndromen in Kombination mit Funktionsstörungen anderer Organe auftreten. Häufig sind Hörstörungen (z. B. Usher-Syndrom). Seltener treten neurologische Beschwerden auf (z. B. Refsum-Syndrom, hereditäre Ataxie). Darüber hinaus können Netzhautdystrophien bei Syndromen mit multipler Organbeteiligung auftreten. Bei entsprechendem Verdacht sind Untersuchungen bei Phoniatern, Neurologen, Pädiatern oder Internisten indiziert.

Molekulargenetische Diagnostik

Der Nachweis einer spezifischen Genmutation bietet die sicherste Grundlage für die Familienberatung bei hereditären Erkrankungen. Derzeit kann diese Diagnostik nur gezielt bei guter augenärztlicher Definition des Krankheitsbildes erfolgen. Aufgrund des hohen personellen und zeitlichen Aufwandes ist eine unspezifische Suche nach Mutationen nicht möglich. Aktuelle Informationen über die Ansprechpartner für molekulargenetische Diagnostik sind im Internet verfügbar [4, 5].

Aus wissenschaftlichen Überlegungen sind molekulargenetische Untersuchungen bei allen Patienten mit hereditären Netzhautdystrophien sinnvoll. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist wichtig für das Verständnis der normalen und pathologischen Netzhautfunktion und Basis für die Entwicklung neuer Therapieverfahren.

Starke Zurückhaltung ist geboten bei der pränatalen Diagnostik und der Frühdiagnose noch gesunder Familienmitglieder, da bei Nachweis einer Mutation weder das Risiko einer Krankheitsmanifestation noch die Ausprägung vorhergesagt werden können.

Therapie

Mit Ausnahme einzelner seltener Netzhautdystrophien gibt es ► **keine spezifische Therapie**. Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich bei den meisten hereditären Netzhautdystrophien auf den Ausgleich von Refraktionsfehlern, die Anpassung von vergrößernden Sehhilfen, die optimale Adaptation an die Beleuchtungsbedingungen

Netzhautdystrophien können im Rahmen von Syndromen in Kombination mit Funktionsstörungen anderer Organe auftreten

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist wichtig für das Verständnis der normalen und pathologischen Netzhautfunktion und Basis für die Entwicklung neuer Therapieverfahren

► **Keine spezifische Therapie**

Bei Kleinkindern sollte eine Korrektur von Refraktionsfehlern erfolgen, damit sich nicht zusätzlich eine Amblyopie entwickelt

- ▶ **Vergrößernde Sehhilfen**
- ▶ **Computereinsatz**

- ▶ **Getönte Brillen oder Kontaktlinsen**

- ▶ **Kantenfilter**

- ▶ **Nachtsichtbrillen**

Bei 3 seltenen Netzhautdystrophien ist eine Stabilisierung der Progredienz durch eine spezifische Diät möglich

- ▶ **Refsum-Syndrom**
- ▶ **Abetalipoproteinämie**
- ▶ **Atrophia gyrate**

- ▶ **Vitamin A**

Bei zystoidem Makulaödem bei Retinitis pigmentosa ist ein Therapieversuch für 4 Wochen mit Acetazolamid oral gerechtfertigt

der Umgebung, den Erhalt klarer optischer Medien und die Behandlung retinaler Komplikationen wie Makulaödem oder choroidale Neovaskularisation.

Sehhilfen

Die optimale Korrektur von Refraktionsanomalien ist für den Patienten wesentlich. Bei Kleinkindern, bei denen keine sichere Aussage über die zukünftige Visusentwicklung möglich ist, sollte eine Korrektur von Refraktionsfehlern erfolgen, damit sich nicht zusätzlich eine Amblyopie aufgrund unzureichender Korrektur entwickelt. Die bestmögliche Reifung des Sehsystems ist Grundlage für die spätere Versorgung mit Sehhilfen.

▶ **Vergrößernde Sehhilfen** und ggf. Bildschirmlesegeräte sollten abhängig von der Makulafunktion vom Patienten selbst ausprobiert werden. Der ▶ **Computereinsatz** mit speziellen Programmen, Scanner, Textvergrößerung am Monitor, Sprachausgabe und Nutzung von Internet und E-Mail hat die Kommunikationsfähigkeit der betroffenen Patienten erheblich verbessert. Allen Patienten, insbesondere Kindern, ist der Umgang mit dem Computer als Mittel der Kommunikation und Verbesserung der Arbeitsplatzchancen zu empfehlen.

Spezielle Brillen

Bei Blendungsempfindlichkeit können ▶ **getönte Brillen oder Kontaktlinsen** helfen. Brillen haben den Vorteil, dass sie beim Helligkeitswechsel leicht ab- und aufgesetzt werden können. Kontaktlinsen bieten einen besseren Lichtschutz vor allem bei seitlich einfallendem Licht.

▶ **Kantenfilter** lassen nur Licht bestimmter Wellenlängen passieren und können so die Kontrastwahrnehmung verbessern. Die subjektive Verbesserung ist zwischen den Patienten variabel. Es empfiehlt sich daher, verschiedene Filtergläser auszuprobieren, bevor eine Brille verordnet wird.

▶ **Nachtsichtbrillen** (z. B. NIVIS) sind teuer und werden nicht von allen Patienten akzeptiert, eine ausführliche Erprobung ist sinnvoll.

Ernährung, Diät

Bei 3 seltenen Netzhautdystrophien ist eine Stabilisierung der Progredienz durch eine spezifische Diät möglich, wobei vor Beginn eine aktuelle Literaturrecherche und die Zusammenarbeit mit Ernährungsberatern ratsam sind [2]. Beim ▶ **Refsum-Syndrom** ist ein Verzicht auf phytansäurehaltige Nahrung notwendig (u. a. Milch, tierische Fette, grünes Gemüse). Die ▶ **Abetalipoproteinämie** erfordert eine Fettrestriktion und Supplementation von Vitamin A, E und K sowie essenzieller Fettsäuren. Bei ▶ **Atrophia gyrate** senkt die Gabe von Vitamin B₆ in einigen Fällen (Pyridoxin-Responder) den Ornithinspiegel im Blut. Ist die Gabe von Vitamin B₆ nicht effektiv, kann eine argininarme Diät durchgeführt werden. Für alle anderen Netzhautdystrophien konnte der Einfluss bestimmter Ernährungsparameter auf den Verlauf nicht nachgewiesen werden.

Klinische und tierexperimentelle Befunde sprechen für eine den Krankheitsverlauf verlangsamende Wirkung einer Therapie mit 15.000 IE ▶ **Vitamin A** pro Tag [2] bei Retinitis pigmentosa und Usher-Syndrom. Es ist aber unklar, ob dies auf alle Formen dieser Erkrankungen zutrifft. Wegen der möglichen toxischen Wirkung von Vitamin A auf die Leber ist auf die strikte Einhaltung der Dosierung hinzuweisen. Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten nicht therapiert werden. Wegen einer möglichen teratogenen Wirkung ist die therapeutische Substitution von Vitamin A in der Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch auszusetzen. Ebenso ist die Anwendung bei Kindern nicht geklärt.

Medikamentöse Therapie

Bei Auftreten eines zystoiden Makulaödems bei Retinitis pigmentosa ist ein Therapieversuch für 4 Wochen mit Acetazolamid oral gerechtfertigt, da es in einigen Fällen zu

einer deutlichen Besserung kommt. Bei Erfolg kann eine langsame Reduzierung der Dosis versucht werden. Bei Rezidiven ist eine langfristige Therapie erforderlich.

Operative Therapie

Eine ► **Laser- oder Kryokoagulation** ist bei Coats-ähnlichen Gefäßen bei Retinitis pigmentosa indiziert. Bei einigen Makuladystrophien können choroidale Neovaskularisationen auftreten. Entsprechend den Indikationen bei anderen Erkrankungen kann abhängig von der Lage eine Laserkoagulation durchgeführt werden. Spezifische Erfahrungen mit der photodynamischen Therapie bei subfovealer Neovaskularisation liegen nicht vor.

Eine frühe Kataraktentwicklung ab dem 30. Lebensjahr ist bei Retinitis pigmentosa, Atrophia gyrata, Wagner-Syndrom und anderen Netzhautdystrophien häufig. Oft entwickelt sich ein hinterer Polstar, der bei einem kleinen zentralen Restgesichtsfeld den Patienten stark stört. In diesen Fällen ist eine frühzeitige ► **Kataraktoperation** empfehlenswert.

Therapeutische Zukunft

Intensive Forschung erfolgt derzeit bei der Entwicklung von gentherapeutischen Ansätzen, der Applikation von Medikamenten und Wachstumsfaktoren sowie der Entwicklung retinaler Mikrochips.

Für die ► **Gentherapie** existieren verschiedene theoretische Konzepte. Bei autosomal rezessiven und x-chromosomal vererbten Erkrankungen wird die fehlende genetische Information in die Zellen eingeschleust und damit das fehlende Genprodukt angeboten. Dagegen muss bei autosomal dominanten Erkrankungen das pathologische Genprodukt entfernt werden, z. B. durch Abfangen und Zerstören der pathologischen Messenger-RNA. Beide Wege sind im Tierexperiment schon erfolgreich beschriftet worden [22]. Da der Endweg der verschiedenen Netzhautdystrophien oft gleich ist, wäre z. B. durch eine gezielte medikamentöse Unterbrechung der Apoptose eine Behandlung denkbar.

Erhebliche Anstrengungen wurden bei der Entwicklung der ► **„künstlichen Netzhaut“** (Retinaimplant) unternommen [29]. Lichtsensitive Mikrochips können entweder subretinal, oder, gekoppelt mit einem extraokularen Empfänger-Sender-System, epiretinal oder kortikal über der Sehrinde implantiert werden. Einzelne Systeme sind bereits bei Menschen implantiert worden, ohne dass ein gesicherter Erfolg nachgewiesen ist.

Für alle Verfahren gilt, dass in den nächsten Jahren möglicherweise Studien am Menschen beginnen können, vor der regelmäßigen Anwendung am Menschen aber noch zahlreiche technische und ethische Fragen zu klären sind.

Patientenbetreuung

Beratung

Bei der ersten Beratung nach der Diagnosestellung sollten alle wesentlichen Aspekte der Erkrankung angesprochen werden: die Aufklärung über das Krankheitsbild und den typischen Verlauf, die Auswirkungen auf den Beruf, die Fahrerlaubnis und die Umstände des täglichen Lebens, das Risiko der Vererbung, die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten, etwaige Ansprüche auf finanzielle Unterstützung sowie Selbsthilfegruppen als Ansprechpartner. Für die langfristige Führung der Patienten ist es wichtig zu betonen, dass die ► **interindividuelle Variabilität der Progredienz** einer Netzhautdystrophie keine sicheren zeitlichen Vorhersagen erlaubt. Detaillierte Prognosen über das Auftreten bestimmter Ereignisse (z. B. Zeitpunkt des Verlusts der Lesefähigkeit oder der Erblindung) sollten vermieden werden. Das Vererbungsrisiko sollte angesprochen werden, für eine ausführliche ► **humangenetische Beratung** aber auf die entsprechenden Fachärzte verwiesen werden.

Einschränkungen der ► **Teilnahme am Straßenverkehr** haben erhebliche Konsequenzen für den Beruf und die persönliche Freiheit eines Patienten. Vorhandene Schwierig-

► Laser- oder Kryokoagulation

► Kataraktoperation

► Gentherapie

► „Künstliche Netzhaut“

► Interindividuelle Variabilität der Progredienz

► Humangenetische Beratung

► Teilnahme am Straßenverkehr

- ▶ **Mobilitätstraining**
- ▶ **Braille-Schrift**
- ▶ **Berufliche Ausbildung**
- ▶ **Anpassung von Arbeitsplätzen**
- ▶ **Blinden- oder Pflegegeld**
- ▶ **Selbsthilfegruppen**

▶ **Beurteilung der Progredienz**

Gesichtsfeld und Visus sind wesentlich für die Beurteilung der Einschränkungen im täglichen Leben und für gutachterliche Fragestellungen

- ▶ **Klinische und molekulargenetische Untersuchung**
- ▶ **Langzeitbeobachtung**

Patienten mit einer Netzhautdystrophie sollte eine Untersuchung bei Spezialisten für hereditäre Netzhautdystrophien vorgeschlagen werden

keiten werden nicht selten negiert. Alle Patienten sollten auf Risiken im Straßenverkehr durch Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle hingewiesen werden. Es empfiehlt sich, ausdrücklich darauf hinzuweisen, ob die Anforderungen für eine vorhandene Fahrerlaubnis noch erfüllt werden, und diesen Hinweis zu dokumentieren.

Bei drohender Erblindung sollte frühzeitig an ein ▶ **Mobilitätstraining** gedacht werden. Ein Sehrest ist beim Erlernen des Umgangs mit dem weißen Stock sehr hilfreich. Ähnliches gilt für das Erlernen von ▶ **Braille-Schrift** und die Verwendung entsprechender Computertastaturen. Bei blinden Kindern ist eine entsprechende Frühförderung angebracht.

Für die ▶ **berufliche Ausbildung** gibt es verschiedene Zentren in Deutschland mit spezifischer Betreuung. Bei der ▶ **Anpassung von Arbeitsplätzen** kommt der optimalen Gestaltung mit blendfreier Ausleuchtung ebenso Bedeutung zu wie der adäquaten Computerausstattung, aber auch den entsprechenden Kenntnissen in der Anwendung eines Computers. Für die soziale Situation ist bei Vorliegen der Voraussetzungen der Hinweis auf die Berechtigung für ▶ **Blinden- oder Pflegegeld** wesentlich.

Viele Patienten sind an weiterer Information und an einem Austausch mit anderen Betroffenen interessiert. Überall in Deutschland gibt es regionale ▶ **Selbsthilfegruppen** der Pro Retina Deutschland e.V. [20]. Speziell für das Usher-Syndrom arbeitet die Stiftung Forschung contra Blindheit [6]. Das Bundesgesundheitsministerium fördert derzeit eine Initiative zur Stärkung der Patienten (SND-Netz in Aktion) [26].

Verlaufskontrolle

Einige Patienten sind durch die Diagnose und die begrenzten Therapiemöglichkeiten sehr betroffen und vermeiden weitere Untersuchungen beim Augenarzt. Nicht selten werden sie darin durch eine ebenso verzweifelte Haltung des Arztes bestätigt. Oft erlaubt aber nur die ▶ **Beurteilung der Progredienz** bei Verlaufskontrollen, z. B. zwischen stationären und progredienten Netzhautfunktionsstörungen oder regional begrenzten Makuladystrophien und generalisierten Zapfendystrophien zu differenzieren.

Der Patient sollte informiert werden, dass seine Erkrankung zwar nicht heilbar ist, sich aber für Teilaspekte der Erkrankung (z. B. Katarakt, Makulaödem) im Verlauf neue Gesichtspunkte und Therapiemöglichkeiten ergeben können. Ein ERG kann zur Beurteilung der Progression sinnvoll sein, ist aber nicht unbedingt erforderlich. Gesichtsfeld und Visus sind wesentlich für die Beurteilung der Einschränkungen im täglichen Leben und für gutachterliche Fragestellungen.

Wissenschaftliche Untersuchungen

Das Ziel bei der Erforschung der hereditären Netzhautdystrophien ist eine frühzeitige und erfolgreiche Behandlung. Auf dem weiten Weg dahin müssen ursächliche Genmutationen entdeckt sowie die normale Funktion der entsprechenden Genprodukte in der Zelle und die Auswirkungen der Mutationen auf die Zellfunktion analysiert werden. Basierend auf diesem Wissen sind Strategien zu entwickeln, die Störung der Zellfunktion zu beheben und den dystrophischen Prozess aufzuhalten.

Die ▶ **klinische und molekulargenetische Untersuchung** möglichst vieler Patienten und Familien sowie die ▶ **Langzeitbeobachtung** sind Grundlage für weitergehende Forschungen. Ziele dabei sind, möglichst alle ursächlichen und modulierenden Faktoren zu entdecken, die den Krankheitsverlauf beeinflussen. Die Beurteilung der Variabilität des Verlaufs durch Langzeitbeobachtung bei bekanntem Genotyp ist Basis für die Nutzen-Risiko-Abwägung bei zukünftigen Therapien. Es ist empfehlenswert, einem Patienten mit einer Netzhautdystrophie eine Untersuchung bei Spezialisten für hereditäre Netzhautdystrophien vorzuschlagen. Dort besteht die Möglichkeit der Differenzialdiagnose auch von seltenen Formen von Netzhautdystrophien, eine Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen bei der Abklärung und Behandlung von Syndromen, die Einbeziehung der aktuellsten Kenntnisse etwaiger neuer Therapien und die Möglichkeit der Teilnahme an wissenschaftlichen Studien.

Fazit für die Praxis

Die variable Symptomatik hereditärer Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien beruht auf dem komplexen Aufbau der Netzhaut mit einer Vielzahl beteiligter Genprodukte. Wichtig ist, dass diese Erkrankungen in jedem Alter symptomatisch werden können. Die wichtigsten diagnostischen Verfahren sind Anamnese, Visus- und Refraktionsbestimmung, Perimetrie, Ophthalmoskopie, Ganzfeld- und multifokales Elektretinogramm. Elektrookulogramm, Fluoreszeinangiographie oder Laboruntersuchungen sind nur in bestimmten Fällen sinnvoll. Neue Methoden wie die Messung der Autofluoreszenz des retinalen Pigmentepithels oder die optische Kohärenztomographie bedürfen noch einer weiteren Evaluation ihrer differenzialdiagnostischen Bedeutung. Eine molekulargenetische Diagnostik ist aus technischen und finanziellen Gründen derzeit nur in einem Teil der Fälle möglich. Eine detaillierte Differenzialdiagnose und Langzeitbeobachtung sollte als Basis einer adäquaten Patientenbetreuung angestrebt werden. Die Anpassung optischer Hilfsmittel und die Beratung bezüglich der persönlichen und sozialen Konsequenzen der Erkrankung sind für die Patienten wesentlich.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. U. Kellner

RetinaScience, Postfach 30 12 12, 53192 Bonn
E-Mail: kellneru@retinascience.de

Danksagungen

Wir danken Frau C. Kneifel, Frau A. Müller und Herrn G. Willering für das kritische Lesen des Manuskripts und Frau H. Kraus für die technische Unterstützung in der Diagnostik.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Bach M, Kellner U (2000) Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie* 97:898–920
- Berson EL (2000) Nutrition and retinal degenerations. *Int Ophthalmol Clin* 40:93–111
- Bonnin P, Passot M, Triolaire MT (1976) Le signe due silence choroïdien dans le degenerescences tapetoretiniennes posterieures. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 9:461–463
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (2003) <http://www.gfhev.de/>
- European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (2003) <http://www.eddnal.com>
- Forschung contra Blindheit: Initiative Usher Syndrom e.V. (2003) <http://www.ushernet.org>
- Holz FG (2001) Autofluoreszenz-Imaging der Makula. *Ophthalmologie* 98:10–18
- Hood DC (2000) Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retinal Eye Res* 19:607–646
- International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (2003) Guidelines for electrophysiologic testing. <http://www.iscev.org/standards/index.html>
- Jacobson SG, Voigt WJ, Parel JM et al. (1986) Automated light- and dark-adapted perimetry for evaluating retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 93:1604–1611
- Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS et al. (2003) Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet* 9:1073–1078
- Kellner U (1997) Hereditäre Netzhautdystrophien. *Ophthalmologie* 94:164–183
- Kellner U (1997) Hereditäre Netzhautdystrophien. Teil 2: Differentialdiagnose. *Ophthalmologie* 94:450–465
- Kellner U (2003) Hereditäre Netzhautdystrophien. <http://retinadiagnostic.de>
- Kellner U (2003) Autofluoreszenz des retinalen Pigmentepithels. In: Heimann H, Kellner U, Foerster MF (Hrsg) Atlas der Fluoreszenzangiographie. Thieme, Stuttgart
- Lorenz B (2003) Diagnostik und Beratung bei Netzhautdystrophien im Kindes- und Erwachsenenalter. *Med Genetik* 15:180–185
- Marmor MF, Hood DC, Keating D et al. (2003) Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 106:105–115
- Marmor MF, Zrenner E (1993) Standard for clinical electrooculography. *Arch Ophthalmol* 111:601–604
- Marmor MF, Zrenner E (1998) Standard for clinical electroretinography (1999 update). *Doc Ophthalmol* 97:143–156
- Pro Retina Deutschland e.V. (2003) Selbsthilfvereinerung von Menschen mit Netzhautdegenerationen. <http://www.pro-retina.de>
- Qualitätssicherungskommission für die Durchführung sinnesphysiologischer Untersuchungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (2003) Empfehlungen zur Durchführung elektrophysiologischer Untersuchungen. <http://www.dog.org/literatur.html>
- Reichel MB, Sarra GM, Schlichtenbrede FC (2003) Gentherapie erblicher Netzhautdegenerationen im Tiermodell. *Med Genetik* 15:173–179
- RetNet (2003) Cloned and/or mapped genes causing retinal disease. <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet>
- Rodieck RW (1998) The first steps in seeing. Sinauer, Sunderland, Mass.
- Rüther K, Kellner U (1998) Inner retinal function in hereditary retinal dystrophies. *Acta Anatom* 162:169–177
- SND-Netz in Aktion (2003) Seltene Netzhautdegenerationen: Projekt des BMGS. <http://snd-netz.de> (vorläufig, diese Homepage wird gerade überarbeitet und die URL evtl. noch geändert)
- Weleber RG, Gregory-Evans K (2001) Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ (ed), *Retina*, Vol 1, 3rd edn. Mosby, St. Louis, pp 362–460
- Wolfrum U (2003) Die Rolle der Apoptose bei Netzhautdegenerationen. *Med Genetik* 15:124–128
- Zrenner E et al. (2003) Können elektronische Netzhautimplantate die Sehkraft wiederherstellen – Eine Übersicht. *Med Genetik* 15:161–166

Fragen zur Zertifizierung (nur eine Antwort ist möglich)

1. Welche der folgenden Symptomkombinationen entspricht am ehesten einer generalisierten Zapfenfunktionsstörung?

- a) Ringskotom, Farbsehschwäche, Blendempfindlichkeit.
- b) Zentralkotom, Dunkelsehschwäche, gutes Farbsehen.
- c) Periphere Gesichtsfeldeinschränkung, Metamorphopsien, Lichtblitze.
- d) Zentralkotom, Farbsehschwäche, Leseschwierigkeiten.
- e) Ringskotom, gutes Farbsehen, guter Visus.

2. Bei welchem Erbgang erkranken in der Regel nur Männer, während Frauen die Genmutation an ihre Nachkommen weitergeben, ohne selbst zu erkranken?

- a) Autosomal rezessiv.
- b) x-chromosomal rezessiv.
- c) Autosomal dominant.
- d) x-chromosomal dominant.
- e) Mitochondrial.

3. Welche Untersuchung ist besonders für die Prüfung der Verkehrstauglichkeit wichtig?

- a) Gesichtsfeldprüfung.
- b) Elektrokulographie.
- c) Ganzfeld-ERG.
- d) Multifokales ERG.
- e) Optische Kohärenztomographie.

4. Welches ist die derzeit wichtigste Untersuchungsmethode zum Nachweis und zur Differenzialdiagnose von hereditären Netzhautdystrophien?

- a) Molekulargenetische Diagnostik.
- b) Ganzfeld-ERG.

- c) Kontrastsehprüfung.
- d) Multifokales ERG.
- e) Farbsehprüfung.

5. Warum ist der Ausgleich von Refraktionsfehlern bei Kleinkindern mit Netzhautdystrophien so wichtig?

- a) Herabsetzung der Blendungsempfindlichkeit.
- b) Ausgleich der Gesichtsfelddefekte.
- c) Optimierung des Farbsehen.
- d) Verbesserung des Sehens im Dunklen.
- e) Vermeidung einer Amblyopie zusätzlich zur Netzhautdystrophie.

6. Bei welchem Syndrom mit Netzhautdystrophie ist ein Verzicht auf phytansäurehaltige Nahrung notwendig?

- a) Usher-Syndrom.
- b) Abetalipoproteinämie.
- c) Refsum-Syndrom.
- d) Atrophia gyrata.
- e) Kearns-Sayre-Syndrom.

7. Ein junger Patient (23 Jahre alt) kommt erstmalig zu Ihnen in die Praxis und klagt über eine rasche Visusminderung in den letzten Monaten. Welche Untersuchungskombination ist nach ausführlicher Anamnese am besten geeignet, eine Makuladystrophie nachzuweisen?

- a) Ganzfeld-ERG und multifokales ERG.
- b) Farbsehprüfung und Fluoreszeinangiographie.
- c) Messung der Autofluoreszenz des RPE und molekulargenetische Diagnostik.
- d) Fluoreszeinangiographie und visuell evozierte Potenziale.
- e) Multifokales ERG und visuell evozierte Potenziale.

8. Anamnestisch haben Sie bei einem 35-jährigen Patienten den Verdacht einer Retinitis pigmentosa. Welches ist der nächste Schritt, um die Diagnose zu sichern?

- a) Optische Kohärenztomographie.
- b) Elektrokulographie.
- c) Multifokales ERG.
- d) Gesichtsfeldprüfung.
- e) Fluoreszeinangiographie.

9. Nachdem ein 18-jähriger Patient schon viele Augenärzte besucht hat, kommt er nun zu Ihnen und bittet um Bestätigung der Diagnose M. Best. Der Visus, das Farbsehen und das Gesichtsfeld sind bereits getestet und ein Ganzfeld-ERG abgeleitet worden. Welche Untersuchung werden Sie als Nächstes durchführen?

- a) Multifokales ERG.
- b) Messung der Autofluoreszenz des RPE.
- c) Fluoreszeinangiographie.
- d) Ultraschalluntersuchung des Auges.
- e) Elektrokulographie.

10. Bei welcher hereditären Netzhautdystrophie kommt es frühzeitig zu einer Kataraktentwicklung (v. a. hinterer Polstar)?

- a) Retinitis pigmentosa.
- b) M. Best.
- c) Adulte vitelliforme Makuladystrophie.
- d) Kongenitale stationäre Nachtblindheit.
- e) M. Stargardt.



Wichtige Hinweise:

Geben Sie die Antworten bitte über das CME-Portal ein: <http://cme.springer.de>

Online-Einsendeschluss ist am **03.05.2004**

Die Lösungen zu dieser Fortbildungseinheit erfahren Sie in der übernächsten Ausgabe an dieser Stelle.

Beachten Sie bitte, dass per Fax oder Brief eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.

Die Lösungen der Zertifizierten Fortbildung aus Ausgabe **01/2004** lauten:

1d, 2b, 3b, 4a, 5d, 6c, 7c, 8a, Frage 9 wurde generell richtig bewertet, 10c