

Ophthalmologie 2004 · 101:397–414
 DOI 10.1007/s00347-003-0945-5
 Online publiziert: 10. März 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 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 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
 E-Mail: cme@springer.de

cme.springer.de

U. Kellner^{1,2} · A. B. Renner¹ · H. Tillack¹

¹ Augenklinik Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin · ² RetinaScience, Bonn

Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien

Teil 2: Differenzialdiagnose

Zusammenfassung

Eine einheitliche Nomenklatur für die Vielfalt der hereditären Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien existiert nicht. Die Namensgebung erfolgte entweder nach dem ophthalmoskopischen Bild oder aufgrund histologischer, elektrophysiologischer oder genetischer Befunde. Unsere praxisnahe Einteilung fasst Erkrankungen ähnlicher Symptomatik zusammen. So lassen sich generalisierte Dystrophien, welche die gesamte Netzhaut betreffen, von regional begrenzten Dystrophien abgrenzen. Generalisierte Dystrophien können in der Peripherie oder am hinteren Pol beginnen. Regional begrenzte Dystrophien unterteilen sich in eine Vielzahl von Makuladystrophien und die peripher begrenzte dominante Vitreoretinochoroidopathie. Differenzialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung von zusätzlichen Organerkrankungen im Rahmen von Syndromen, von hereditären stationären Netzhautfunktionsstörungen und anderen hereditären oder erworbenen Netzhauterkrankungen. Die vergleichende Darstellung umfasst Hinweise für häufige differentialdiagnostische Probleme.

Schlüsselworte

Hereditäre Netzhautdystrophien · Makuladystrophien · Molekulargenetische Diagnostik · Stationäre hereditäre Netzhautfunktionsstörungen · Syndrome mit Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien

Hereditary retinochoroidal dystrophies. Part 2: differential diagnosis

Abstract

A generally accepted classification for inherited retinochoroidal dystrophies does not exist. The nomenclature for certain disorders are either based on ophthalmoscopic or histologic, electrophysiologic and genetic findings. With our practical classification different diseases with similar clinical symptoms are grouped together. Generalized retinochoroidal dystrophies affecting all retinal areas can be distinguished from regional dystrophies. Generalized dystrophies can be subdivided into those with peripheral onset, usually associated with initial rod function loss and those with central onset associated with cone function loss. Regionally limited dystrophies include the multitude of macular dystrophies and the autosomal dominant vitreoretinochoroidopathy. It is important for a differential diagnosis to exclude involvement of other organ systems in syndromic disorders. Stationary inherited retinal dysfunction and other inherited or acquired diseases have to be excluded as well. Guidelines for differential diagnosis are presented.

Keywords

Hereditary retinochoroidal dystrophies · Macular dystrophies · Molecular genetic diagnostic · Stationary inherited retinal dysfunction · Syndromes with retinochoroidal dystrophies

Der einzelne Patient mit seiner Symptomatik stellt nur eine Momentaufnahme eines progredienten Krankheitsverlaufs dar

► „Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung“

► Nachtsehstörungen

► Klassischer Verlauf

Die Erkrankung kann lange unbemerkt bleiben.

► Schweregrad

► Refraktionsstörungen

Die Vielfalt der Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien ist bei der 1. Betrachtung verwirrend. Die Darstellung ist dadurch erschwert, dass es keine einheitliche Nomenklatur dieser Krankheitsbilder gibt. Hereditäre Netzhautdystrophien wurden entweder nach dem ophthalmoskopischen Bild oder aufgrund histologischer, elektrophysiologischer oder genetischer Befunde benannt. Einige Netzhautdystrophien wurden unter verschiedenen Begriffen publiziert. Eine durchgehende genotypbasierte Klassifikation der Netzhautdystrophien ist aufgrund der fehlenden technischen und finanziellen Voraussetzungen noch nicht praktikabel. Mit der Weiterentwicklung der molekulargenetischen Diagnostik wird es in Zukunft erforderlich sein, klassische Begriffe präziser zu definieren und neue Bezeichnungen für bestimmte Krankheitsentitäten zu entwickeln.

Der vorliegende Artikel bietet eine praxisnahe, an der klinischen Symptomatik orientierte Einteilung der Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien (■ Tabelle 1, ■ Abb. 1) [13]. Bei der Anwendung ist zu beachten, dass der einzelne Patient mit seiner Symptomatik nur eine Momentaufnahme eines progredienten Krankheitsverlaufs darstellt. Es ist nicht ungewöhnlich, dass sich nach der Erstuntersuchung zwar eine Netzhautdystrophie diagnostizieren lässt, aber eine Zuordnung zu einer spezifischen Krankheitsentität nicht möglich ist. In diesen Fällen ist die Diagnose ► „**Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung**“ mit Empfehlung zur Verlaufsbeobachtung für den Patienten hilfreicher als die zwangsweise Zuordnung zu einer spezifischen, aber möglicherweise falschen Diagnose, da damit in der Regel ein bestimmter Verlauf und ein bestimmter Erbgang verbunden sind.

Generalisierte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien

Generalisierte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien betreffen im Krankheitsverlauf die gesamte Netzhaut. Sie können entweder in der Netzhautperipherie oder am hinteren Pol beginnen. Verschiedene Netzhautareale können unterschiedlich stark betroffen sein. Dies zeigt sich bei einigen Netzhautdystrophien klinisch (z. B. sektorförmige Retinitis pigmentosa), bei anderen Formen lassen sich Funktionsunterschiede nur mit detaillierten Untersuchungen darstellen.

Generalisierte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien mit Beginn in der Peripherie

Gemeinsames Frühsymptom generalisierter Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien mit Beginn in der Netzhautperipherie sind ► **Nachtsehstörungen**. Im Gesichtsfeld finden sich konzentrische Einschränkungen oder Ringskotome. Das Ganzfeldelektroretinogramm (ERG) ist vor allem bei Dunkeladaptation stark reduziert oder nicht mehr messbar. Im multifokalen ERG (mfERG) finden sich nur zentral nachweisbare Reizantworten oder gar keine Potenziale mehr. Das Elektrookulogramm (EOG) zeigt einen reduzierten bis fehlenden Hellanstieg. Der Visus und das Farbsehen bleiben oft lange gut.

Retinitis pigmentosa

Der Begriff Retinitis pigmentosa bezeichnet die bekannteste und häufigste Gruppe der Netzhautdystrophien [2, 9, 13, 16, 22, 24, 29]. Die Vererbung kann x-chromosomal, autosomal rezessiv und autosomal dominant erfolgen. Es wurden bisher 32 chromosomale Genlokalisierungen (24 bekannte Gene) mit einer Retinitis pigmentosa assoziiert. Der ► **klassische Verlauf** beginnt mit Nachtblindheit, gefolgt von progredienten, mittelperipheren oder peripheren Gesichtsfeldausfällen (■ Abb. 2). Farbsinnstörungen und Visusminderung treten erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Das Manifestationsalter variiert zwischen angeborener Blindheit bis zur Diagnosestellung im hohen Alter. Der zeitliche Verlauf einer Retinitis pigmentosa ist ebenfalls sehr variabel. Insbesondere bei langsamer Progression der Gesichtsfeldausfälle und fehlender familiärer Belastung kann die Erkrankung lange unbemerkt bleiben. Generell nimmt der ► **Schweregrad** des Verlaufs in der Reihenfolge x-chromosomaler – autosomal rezessiver – autosomal dominanter Vererbung ab.

► **Refraktionsstörungen** (Hyperopie, Myopie, Astigmatismus) sind häufig. Ophthalmoskopisch sind enge Gefäße, blasse, wachsgelbe Papillen und Knochenkörperchen

klassische Zeichen einer Retinitis pigmentosa. Die Ausbildung von Knochenkörperchen ist sehr variabel bis hin zu deren vollständigem Fehlen. Stets sind aber Alterationen des retinalen Pigmentepithels (RPE) vorhanden. Diese sind in der Autofluoreszenz besser erkennbar, wobei oft ein perizentraler Ring verstärkter Fluoreszenz vorkommt. Das ERG zeigt zunächst Zapfenantworten bei stark reduzierten oder fehlenden Stäbchenantworten und ist später nicht mehr messbar. Im mfERG sind zentrale Potenziale noch länger nachweisbar.

Im Verlauf können sich ► **dystrophische Veränderungen in der Makula** entwickeln. Bei Entwicklung eines hinteren Polstars sollte wegen der Beeinträchtigung des zentralen Restgesichtsfeldes frühzeitig eine Kataraktoperation erfolgen. Ein zystoides Makulaödem kann mit Azetazolamid oral behandelt werden (Teil I, Abb. 3 [15]). Selten finden sich Coats-ähnliche Gefäßveränderungen.

Zahlreiche ► **Sonderformen der Retinitis pigmentosa** (z. B. Retinitis punctata albescens, Retinitis pigmentosa mit erhaltenem paraarteriolarem RPE) können abgegrenzt werden. Bei der sektorförmigen Retinitis pigmentosa, die mit bestimmten Rhodopsin-Mutationen einhergeht [22, 24, 29], ist in der Regel nur die untere Netzhauthälfte betroffen. Eine Genmutation als Ursache einer unilateralen Retinitis pigmentosa ist bisher nicht erwiesen, in diesem Fall ist der Ausschluss entzündlicher oder traumatischer Ursachen einer Netzhautdegeneration erforderlich [14]. Das klinische Bild einer Retinitis pigmentosa kann mit zahlreichen Syndromen assoziiert sein [27, 28, 29].

Der Begriff „Retinitis pigmentosa“ wird leider oft als Oberbegriff für Netzhautdystrophien verwendet. Es ist daher wahrscheinlicher, dass eine seltene Netzhautdystrophie als Retinitis pigmentosa fehldiagnostiziert wird, als dass umgekehrt eine Retinitis pigmentosa als eine andere Netzhautdystrophie verkannt wird. Differenzialdiagnostisch sind andere Erkrankungen mit Nachtblindheit abzugrenzen. In Spätstadien kann die Abgrenzung zu Zapfen-Stäbchen-Dystrophien schwierig sein.

Lebersche kongenitale Amaurose (LCA)

Unter LCA wird eine heterogene Gruppe von Netzhautdystrophien (7 verschiedene Gene) zusammengefasst, bei denen bereits im 1. Lebensjahr eine schwere Sehbeeinträchtigung vorliegt [5, 28]. Zu Beginn kann der Augenhintergrund unauffällig sein, dann ist nur mit dem nicht messbaren ERG eine Differenzierung gegenüber anderen (z. B. zerebralen) Ursachen einer Erblindung möglich. Im Verlauf entwickeln sich in der Regel ► **RPE-Defekte** und ► **Knochenkörperchen**. Ein Nystagmus und eine Hyperopie sind häufig, eine optimale Korrektur und Versorgung mit entsprechenden Hilfsmitteln zur optimalen Ausnutzung eines Sehrests für die Kinder wesentlich. Zum Ausschluss anderer Organerkrankungen (u. a. neurologische oder renale Störungen) ist eine pädiatrische und neuropädiatrische Untersuchung erforderlich. Bei einer Form der LCA (CRB1-Gen) findet sich im OCT eine verdickte, dysmorphe Netzhaut als Zeichen einer Fehlentwicklung.

Choroideremie

Die x-chromosomal vererbte Choroideremie (REP1-Gen) beginnt in den ersten beiden Lebensdekaden mit Nachtblindheit und peripheren Gesichtsfeldausfällen, oft besteht eine geringe Myopie [9, 13, 25, 29]. Am Fundus finden sich zunächst feingranuläre Hyperpigmentierungen des RPE. Im Verlauf entstehen ► **fleckförmige, unscharf begrenzte chorioatrophische Areale** in der Peripherie. Diese konfluieren und schreiten nach zentral fort bis zur völligen Aderhautatrophie mit Erblindung im höheren Lebensalter (■ Abb. 3a). Das ERG ist früh stark reduziert oder nicht mehr messbar. Bei betroffenen Männern kann in Frühstadien die Differenzialdiagnose zur Retinitis pigmentosa wegen der Hyperpigmentierung schwierig sein. Wichtig sind das Fehlen von Knochenkörperchen und die Existenz fleckförmiger Atrophien der Choriokapillaris. Hilfreich ist die Untersuchung der Mütter, da ► **weibliche Mutationsträger** deutliche feingranuläre Hyperpigmentierungen des RPEs aufweisen (■ Abb. 3b). Die Funktion ist bei ihnen in der Regel normal, stärkere Funktionsstörungen sind selten. Dagegen zeigen Konduktorinnen einer x-chromosomalen Retinitis pigmentosa selten Fundusveränderungen und häufiger ERG-Reduktionen [29].

Es sind stets Alterationen des retinalen Pigmentepithels vorhanden

► Dystrophische Veränderungen in der Makula

► Sonderformen der Retinitis pigmentosa

Unter LCA wird eine heterogene Gruppe von Netzhautdystrophien zusammengefasst mit schwerer Sehbeeinträchtigung bereits im 1. Lebensjahr

- **RPE-Defekte**
- **Knochenkörperchen**

Zum Ausschluss anderer Organerkrankungen ist eine pädiatrische und neuropädiatrische Untersuchung erforderlich

► Fleckförmige, unscharf begrenzte chorioatrophische Areale

► Weibliche Mutationsträger

Tabelle 1

Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien: Einteilung, Häufigkeit, Vererbung und assoziierte Gene

| Diagnose | Häufigkeit | Erbgänge | Assoziierte Gene [22] |
|---|------------|-----------------------|---|
| Generalisierte Netzhautdystrophien | | | |
| <i>Mit Beginn peripher</i> | | | |
| Retinitis pigmentosa | 1 | ad | CRX, FSCN2, HPRP3, IMPDH1, NRL, PRPF8, PRPF31, RDS, RHO, ROM1, RP1, RP9; <i>RP17</i> |
| | | ar | ABCA4, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, LRAT, MERTK, NR2E3, PDE6A, PDE6B, RGR, RHO, RLBP1, RPE65, SAG, TULP1, USH2A; <i>RP22, RP25, RP28, RP29</i> |
| | | x | RP2, RPGR; <i>RP6, RP23, RP24</i> |
| Lebersche kongenitale Amaurose | 5 3 | ad ar | CRX AIPL1, CRB1, CRX, GUCY2D, RPE65, RPGRIP1; <i>LCA3, LCA5, LCA9</i> |
| Spät beginnende Netzhautdystrophie (LORD) | 5 | ad | C1QTNF5 |
| Choroideremie | 3 | x | REP1 |
| Atrophia gyrata | 4 | ar | OAT |
| Bietti's kristalline Dystrophie, diffuse Form | 5 | ar | <i>BCD</i> |
| Enhanced-S-Cone-Syndrom (Goldmann Favre-Syndrom) | 4 | ar | NR2E3 |
| Wagner-Syndrom, erosive Vitreoretinopathie | 5 | ad | <i>WGN1</i> |
| Stickler-Syndrom | 4 | ad | COL2A1, COL11A1 |
| <i>Mit Beginn zentral</i> | | | |
| Zapfendystrophie | 3 | ad ar x | GUCA1A; <i>GUCY2D, RCD1</i> RDH5 <i>COD2, COD4</i> |
| Zapfen-Stäbchen-Dystrophie | 2 | ad ar x | AIPL1, CRX, GUCA1A, GUCY2D, RIMS1, UNC119; <i>CORD4, RCD1</i> ABCA4, GUCY2D, RDH5; <i>CORD8, CORD9</i> RPGR |
| Sorsby's Netzhautdystrophie | 4 | ad | TIMP3 |
| Diffuse Choriokapillaratrophy | 4 | ad ar | RGR ? |
| Progressive bifokale chorioretinale Atrophie | 5 | ad | <i>MCDR1</i> |
| Regional begrenzte NH-Dystrophien | | | |
| <i>Makuladystrophien</i> | | | |
| Morbus Stargardt | 1 | ar ad | ABCA4 ELOVL4 |
| Morbus Best | 2 | ad | VMD2 |
| Adulte vitelliforme Makuladystrophie | 2 | ad | (RDS, VMD2) |
| x-chromosomale Retinoschisis | 2 | x | RS1 |
| Musterdystrophien des RPE | 3 | ad (ar) | (RDS) |
| Zentrale areoläre Aderhautdystrophie | 3 | ad (ar) | (RDS); <i>CACD</i> |
| North-Carolina-Makuladystrophie | 4 | ad | <i>MCDR1</i> |
| Dominante radiäre Drusen | 4 | ad | EFEMP1 |
| Dominante zystoide Makuladystrophie | 5 | ad | <i>CYMD</i> |
| Fenestrated-Sheen-Makuladystrophie | 5 | ad | ? |
| Bietti's kristalline Dystrophie (regionale Form) | 5 | ar | <i>BCD</i> |
| Retikuläre Dystrophie (Sjögren) | 5 | ar | ? |
| Innere Grenzmembranopathie | 5 | ad | ? |
| Helikoide peripapilläre chorioretinale Dystrophie | 5 | ad | <i>AA</i> |
| Dominante altersabhängige Makuladegeneration | 5 | ad | <i>ARMD1</i> |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien: Einteilung, Häufigkeit, Vererbung und assoziierte Gene

| Diagnose | Häufigkeit | Erbgänge | Assoziierte Gene [22] | |
|--|------------|---------------|---|--|
| <i>Periphere Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien</i> | | | | |
| Autosomal dominante Vitreoretinochoroidopathie | 5 | ad | ? | |
| Stationäre Netzhautfunktionsstörungen | | | | |
| Kongenitale stationäre Nachtblindheit | 3 | ad ar x | GNAT1, PDE6B, RHO RDH5, RHOK CACNA1F, NYX, RPGR | |
| Fundus albipunctatus | 5 | ar | RDH5 | |
| Morbus Oguchi | 5 | ar | RHOK, SAG | |
| Stäbchenmonochromasie | 3 | ar | CNGA3, CNGB3, GNAT2; <i>ACHM1</i> | |
| Blauzapfenmonochromasie | 5 | x | OPN1LW, OPN1MW | |
| Bradyopsie | 5 | ar | RGS9, R9AP | |
| Syndrome | | | | |
| Usher-Syndrom | Typ 1 | 3 | ar | CDH23, MYO7A, PCDH15, SANS, USH1C; <i>SH1A, USH1E</i> |
| | Typ 2 | 2 | ar | MASS1, USH2A; <i>USH2B</i> |
| | Typ 3 | 5 | ar | USH3A |
| Bardet-Biedl-Syndrom | 4 | ar | BBS1, BBS2, BBS4, BBS7, MKKSTTC8; <i>BBS3, BBS5</i> | |
| Kearns-Sayre-Syndrom | 4 | mito | KSS | |
| Refsum-Syndrom | 5 | ar | PEX1, PHYH | |
| Abetalipoproteinämie | 5 | ar | MTP | |
| Andere Syndrome | 5 | ad | ABCC6, JAG1, PAX2, SCA7, TTPA | |
| | | ar | ABCC6, ALMS1, AXPC1, CLN3, OPA3, TTPA, WFS1; <i>WFS2</i> | |
| | | x | TIMM8A | |
| | | mito | MTATP6, MTTL1, MTT52 | |

ad autosomal dominant, ar autosomal rezessiv, x x-chromosomal, mito mitochondrial.

Beurteilung der Häufigkeit: Ein Augenarzt wird von Patienten mit dieser Netzhautdystrophie (1) einen oder mehrere sehen, (2) wahrscheinlich einen sehen, (3) in spezialisierten Zentren einen oder mehrere sehen, (4) in spezialisierten Zentren wahrscheinlich einen sehen, (5) auch in spezialisierten Zentren nur selten einen sehen.

Assoziierte Gene: Grundschrift: Gen und Genort bekannt, kursiv: Genort bekannt, Gen noch nicht identifiziert, in Klammer: Assoziation nur in Einzelfällen.

Im Spätstadium mit ausgeprägter Aderhautdystrophie besteht die Differenzialdiagnose zur Atrophia gyrata, die durch den Ausschluss einer Hyperornithinämie gelingt.

Atrophia gyrata

Die autosomal rezessiv vererbte Atrophia gyrata (OAT-Gen) [9, 13, 20, 29] beginnt in den ersten beiden Lebensdekaden mit Nachtblindheit und peripheren Gesichtsfeldausfällen. In der Regel besteht eine hohe Myopie. Im Gegensatz zur Choroideremie sind die chorioatrophischen Areale in der Peripherie scharf begrenzt (■ Abb. 3c). Allerdings konfluieren diese ebenfalls und schreiten nach zentral bis zur kompletten Aderhautatrophie mit Erblindung fort. Eine ► **subkapsuläre posteriore Katarakt** entwickelt sich mit ca. 30 Lebensjahren. Das ERG ist früh stark reduziert oder nicht mehr messbar. Die Diagnosesicherung gelingt durch den Nachweis einer ► **Hyperornithinämie** oder einer reduzierten OAT-Enzymaktivität in der Zellkultur einer Hautbiopsie. Therapeutisch kann die Stimulation der verbliebenen OAT mit Vitamin B₆ gelingen. Bei Nichtansprechen kann der Ornithinspiegel durch strenge argininarme Diät gesenkt werden.

Die chorioatrophischen Areale in der Peripherie sind scharf begrenzt.

► **Subkapsuläre posteriore Katarakt**► **Hyperornithinämie**

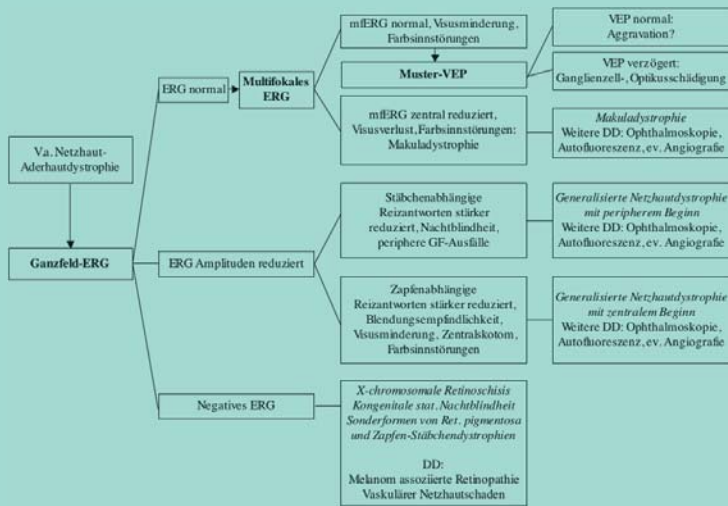


Abb. 1 ◀ Flussdiagramm zur Diagnostik von Netzhautdystrophien (ERG Ganzfeld-elektroretinogramm, mfERG multifokales Elektroretinogramm, VEP visuell evozierte Potenziale)

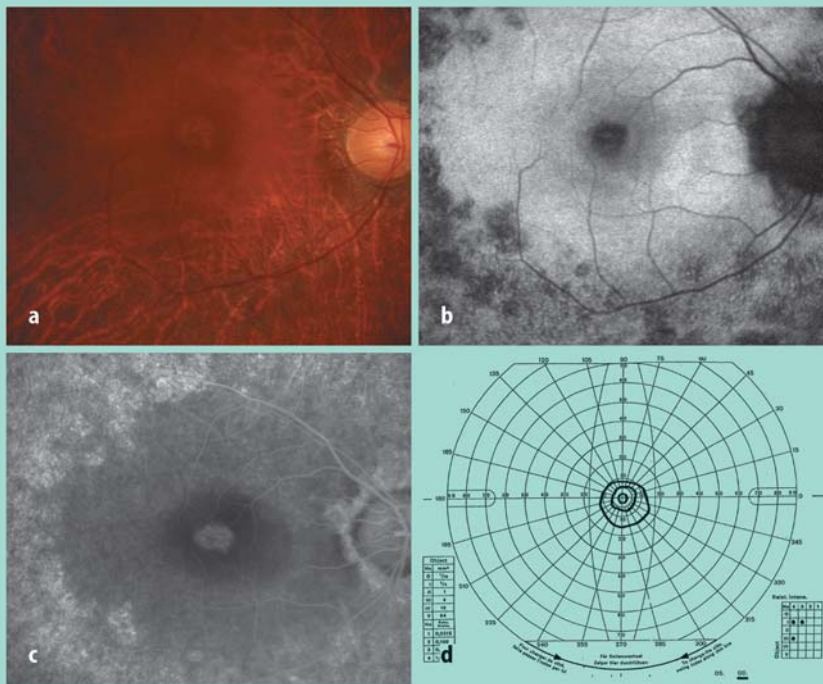


Abb. 2a–d ◀ Retinitis pigmentosa (Patient #1731, männlich, 40 Jahre, Visus 0,4, mäßige Farbverwechslungen im Panel-D15-Test, keine messbaren Potenziale im ERG): a Mittelperiphere Choriokapillaratrophy, enge Gefäße, keine Knochenkörperchen, dystrophische Makulaveränderungen. b Autofluoreszenz: fleckförmige Fluoreszenzverluste im Bereich der Choriokapillaratrophy und unter der Fovea, angedeuteter peripherer Ring mit verstärkter Fluoreszenz. c Fluoreszeinangiographie: subfoveale und mittelperiphere Fensterdefekte bei fehlendem Pigmentepithel. d Perimetrie: konzentrische Einengung

- ▶ Enhanced-S-Cone- (Goldmann-Favre-)Syndrom
- ▶ 75fach höhere Zahl von Blauzapfen

- ▶ Visusverlust
- ▶ Zentralskotome
- ▶ Farbsinnstörungen
- ▶ Blendungsempfindlichkeit

Seltene generalisierte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien mit Beginn in der Peripherie

Das ▶ **Enhanced-S-Cone- (Goldmann-Favre-)Syndrom** (NR2E3-Gen) ist interessant, weil eine Fehlsteuerung der Netzhautentwicklung zu einer ▶ **75fach höheren Zahl von Blauzapfen** führt zu Lasten von Stäbchen und Rot-Grün-Zapfen. Typisch sind im ERG verlängerte B-Wellen-Gipfelzeiten und die Ähnlichkeit der Ableitungen bei Dunkel- und Helladaptation [4, 9, 13, 22, 29].

Generalisierte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien mit Beginn zentral

Gemeinsame Symptome der generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn sind ein früher ▶ **Visusverlust**, ▶ **Zentralskotome** und ▶ **Farbsinnstörungen** sowie eine mehr oder minder ausgeprägte ▶ **Blendungsempfindlichkeit**.

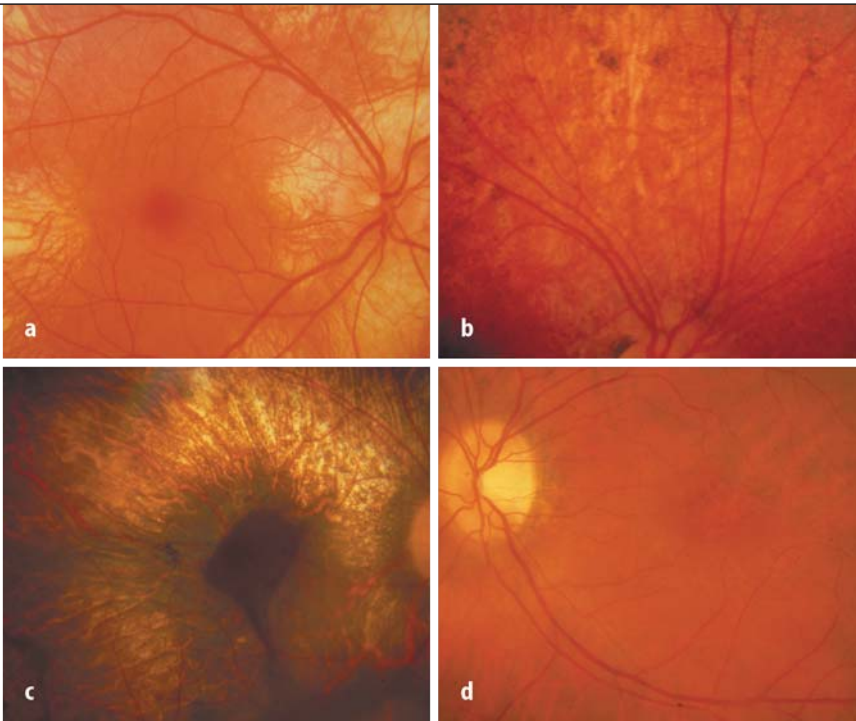


Abb. 3a–d ▲ Augenhintergrund bei generalisierten Netzhautdystrophien. a Choroideremie (#314, männlich, 21 Jahre, Visus 1,0): unscharf begrenzte, konfluierende chorioatrophische Areale. b Choroideremie, Konduktorin (#881, weiblich, 8 Jahre, Visus 1,25): multiple Pigmentalationen, normales ERG. c Atrophia gyrate (#1698, weiblich, 38 Jahre, Visus 1/20): scharf begrenzte, konfluierende chorioatrophische Areale. d Zapfendystrophie (#1889, weiblich, 19 Jahre, Visus 0,16): temporale Papillenablässung und dezente zentrale Pigmentverschiebungen

Zapfendystrophie

Die Zapfendystrophien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit autosomal rezessivem, autosomal dominantem oder x-chromosomalem Erbgang und mehreren assoziierten Genen [9, 12, 13, 22, 29]. Eine Erstmanifestation ist in allen Lebensaltern möglich. Klinisch finden sich eine ausgeprägte Blendungsempfindlichkeit, eine progrediente Visusminderung, Farbsinnstörungen und Zentralskotome. Der Augenhintergrund ist nicht selten unauffällig oder zeigt zentrale RPE-Defekte bis hin zu einer Schießscheibenmakulopathie. Eine ► **temporale Papillenablässung** ist häufig (■ Abb. 3d). Im ERG besteht eine Reduktion oder ein Fehlen der Zapfenantworten bei weitgehend normalen Stäbchenantworten, im mfERG fehlen die Reizantworten oder sind stark reduziert. Ein zur Abklärung einer unklaren Visusminderung bei unauffälliger Netzhaut durchgeführtes ► **Muster-VEP** ist aufgrund der zentralen Zapfenfunktionsstörung pathologisch und kann zur Fehldiagnose einer Optikusatrophie führen. In solchen Verdachtsfällen sollte daher immer ein ERG oder mfERG abgeleitet werden.

Die Abgrenzung gegen die häufigeren Zapfen-Stäbchen-Dystrophien gelingt nur im Verlauf durch den fehlenden Funktionsverlust der Stäbchen. Stäbchen- und Blauzapfenmonochromasien zeigen ein vergleichbares ERG, aber eine stationäre Visusminderung und Nystagmus. Bei ähnlicher Symptomatik ist das ERG bei Makuladystrophien normal.

Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Die Zapfen-Stäbchen-Dystrophien sind ebenfalls eine heterogene Gruppe mit autosomal dominantem, autosomal rezessivem und x-chromosomalem Erbgang und Assoziationen mit verschiedenen Genen [2, 3, 9, 12, 13, 16, 22, 29]. Am häufigsten beginnen sie in den ersten beiden Lebensdekaden, können aber in allen Lebensaltern auftreten. Die ersten klinischen Zeichen sind wie bei der Zapfendystrophie Blendungsempfindlichkeit, eine progrediente Visusminderung, Farbsinnstörungen und Zentralskotome. Ophthalmoskopisch kann sich ein völlig unauffälliger Befund zeigen. Meistens finden sich

► Temporale Papillenablässung

► Fehldiagnose nach Muster-VEP

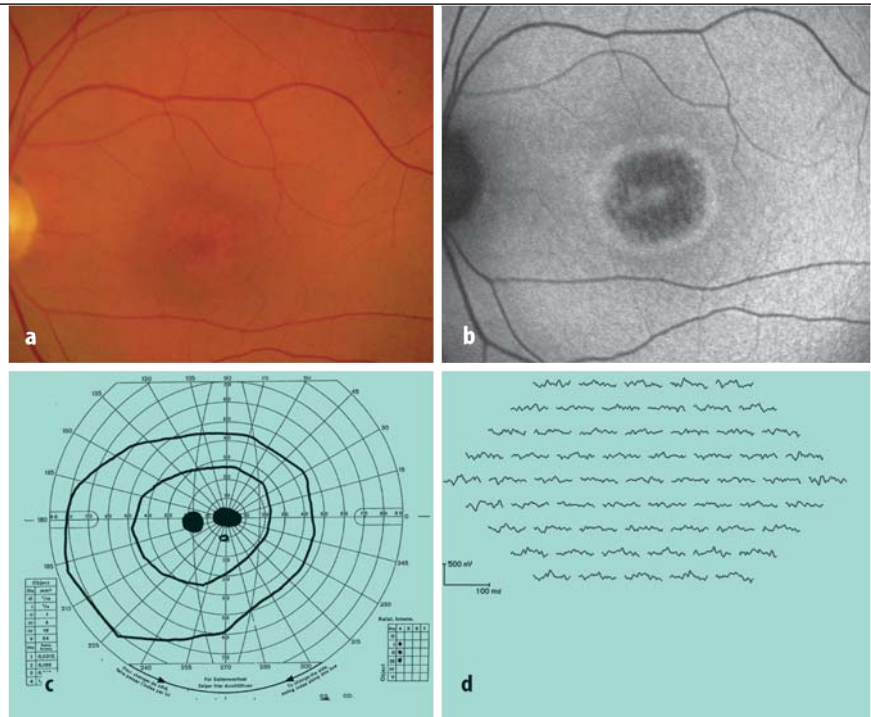


Abb. 4a–d ▲ Zapfen-Stäbchen-Dystrophie: (#1768, männlich, 46 Jahre, Visus 1/20, seit 4 Jahren progrediente Visusminderung; im Panel-D15-Test keine Farbunterschiede erkannt). a Zentrale RPE-Veränderungen. b Autofluoreszenz: zentral reduzierte Fluoreszenz, umgeben von einem Ring verstärkter Fluoreszenz, peripher davon normale Fluoreszenzverteilung. c Perimetrie: Zentralskotom, außerdem werden nur große Marken erkannt, für die Marke 1/4 besteht nur noch eine kleine parazentrale Restinsel. d mfERG: Nur nach peripher sind noch Restpotenziale nachweisbar

► Variabel ausgeprägte RPE-Veränderungen am hinteren Pol

► Sorsby-Netzhautdystrophie

Regional begrenzte Netzhaut-Aderhautdystrophien beschränken sich im gesamten Krankheitsverlauf vorwiegend auf den hinteren Augenpol oder auf die periphere Netzhaut

► variabel ausgeprägte RPE-Veränderungen am hinteren Pol (■ Abb. 4). Beim Fortschreiten der Erkrankung kann es zu peripheren Knochenkörperchen, Gefäßverengung und Papillenabblassung kommen, sodass in diesen Spätstadien eine morphologische Differenzierung zwischen Retinitis pigmentosa und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie unmöglich ist. Das ERG zeigt zunächst einen Verlust der zapfenabhängigen Potenziale, später auch der stäbchenabhängigen Potenziale bis hin zum nicht messbaren ERG. Das mfERG zeigt in der Regel keine Potenziale mehr.

Die Differenzialdiagnose zu Zapfendystrophien und Makuladystrophien erfolgt mit dem ERG, das bei Makuladystrophien meist normal ist. Verschiedene Sonderformen der Zapfen-Stäbchen-Dystrophien sind beschrieben worden [12]. Zapfen-Stäbchen-Dystrophien können bei verschiedenen Syndromen auftreten.

Seltene generalisierte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien mit Beginn zentral

Die ► **Sorsby-Netzhautdystrophie** (TIMP3-Gen) wurde wegen ihrer Ähnlichkeit zur altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) häufiger erwähnt. Sie beginnt in der 5. Lebensdekade mit rasch progredienter Visusminderung [6, 9, 13, 22], bedingt durch chorooidale Neovaskularisationen mit Exsudaten und Blutungen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine generalisierte chorooidale Atrophie mit Erblindung.

Regional begrenzte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien

Regional begrenzte Netzhaut-Aderhautdystrophien beschränken sich im gesamten Krankheitsverlauf vorwiegend auf den hinteren Augenpol (Makuladystrophien) oder auf die periphere Netzhaut. Dies schließt nicht aus, dass durch detaillierte Funktionsuntersuchungen auch in anderen Netzhautarealen Funktionsdefizite darstellbar sind.

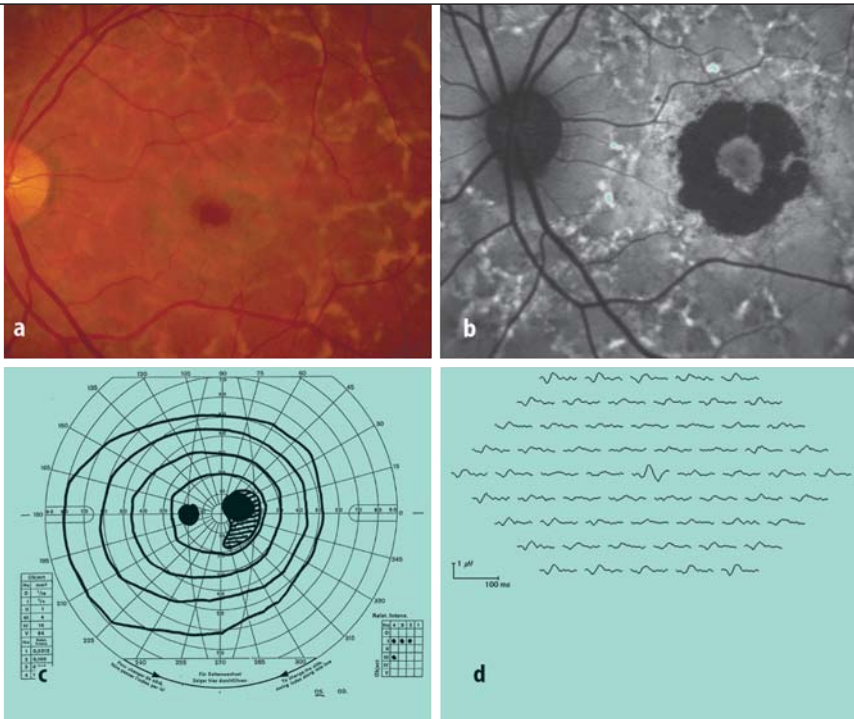


Abb. 5a–d ▲ **M. Stargardt** (#1889, weiblich, 50 Jahre, Visus 0,6, Leseschwierigkeiten, ERG: alle Reizantworten normal): a perizentrale Choriokapillaratrophy und Fundus flavimaculatus. b Autofluoreszenz: keine Fluoreszenz im Atrophieareal, variable Darstellung der Flavimaculatusareale. c Perimetrie: parazentrales absolutes (*schwarzer Bereich*) und relatives (*schrägierter Bereich*) Skotom. Im Vergleich zu □ Abb. 4c werden bei ausgedehnteren morphologischen Veränderungen wesentlich kleinere Reizmarken im Gesichtsfeld erkannt. d mfERG: zentral erhaltenes Potenzial entsprechend der zentralen RPE-Insel, perizentral starke Amplitudenreduktion, nach peripher höhere Amplituden. Im Vergleich mit □ Abb. 4d ist die unterschiedliche Skalierung zu beachten, die Amplituden bei der Stargardt-Patientin sind höher. Die erhaltene zentrale Insel ist nicht charakteristisch für den M. Stargardt, illustriert aber die Ursache der Leseschwierigkeiten im Kontrast zum guten Visus

Makuladystrophien

Bei allen Makuladystrophien treten im Verlauf eine ► **Visusminderung**, ► **zentrale Gesichtsfelddefekte** und ► **Farbsinnstörungen** auf. Eine Blendungsempfindlichkeit ist bei Makuladystrophien selten und eher ein Zeichen für eine generalisierte Zapfenfunktionsstörung. Morphologisch finden sich bei einer Reihe von Makuladystrophien zu Beginn nur unspezifische Veränderungen des RPE, erst im Verlauf zeigen sich die klassischen Befunde einer Erkrankung. Die Spätstadien verschiedener Makuladystrophien mit ausgeprägten atrophischen Veränderungen am hinteren Pol können eine Differenzialdiagnose zwischen den Makuladystrophien und eine Abgrenzung zur AMD schwierig machen (Teil 1, Abb. 4 [15]). Bei den meisten Makuladystrophien können in Spätstadien ► **choroidale Neovaskularisationen** auftreten. Das ERG ist in der Regel normal oder gering verändert. Bereits in frühen Krankheitsstadien sind Funktionsstörungen mit dem mfERG erkennbar.

Morbus Stargardt

Der M. Stargardt ist die häufigste hereditäre Makuladystrophie. Die autosomal rezessiv vererbte Form ist mit Mutationen im ABCA4-Gen assoziiert. Da Mutationen in diesem Gen auch mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophien und Retinitis pigmentosa sowie möglicherweise mit einer AMD assoziiert sein können, sind Mutationen im ABCA4-Gen wahrscheinlich die häufigste Ursache von hereditären Netzhautdystrophien [16]. Dies erklärt auch, dass es fließende Übergänge zwischen einem M. Stargardt und generalisierten Netzhautdystrophien geben kann. Die autosomal dominanten Formen des M. Stargardt sind extrem selten.

- **Visusminderung**
- **Zentrale Gesichtsfelddefekte**
- **Farbsinnstörungen**

► Choroidale Neovaskularisationen

Bereits in frühen Krankheitsstadien sind Funktionsstörungen mit dem mfERG erkennbar

Wahrscheinlich sind Mutationen im ABCA4-Gen die häufigste Ursache von hereditären Netzhautdystrophien

► Fundus flavimaculatus

Im mfERG bestehen schon in Frühstadien mit normaler Morphologie zentrale Amplitudenreduktionen

Der typische Befund ist eine „Eidotter“-ähnliche, runde, gelbliche, scharf begrenzte subretinale lipofuszinhaltige Läsion

Eine Familienberatung sollte auf einem molekulargenetischen Mutationsnachweis basieren

► Foveale gelbliche Läsion

Der Beginn liegt oft zwischen dem 6. und 20. Lebensjahr, jedoch ist eine Manifestation bis zur 6. Lebensdekade nicht ungewöhnlich [6, 9, 13, 16, 26]. Bei jungen Menschen tritt meist ein bilateraler, in einigen Fällen innerhalb weniger Monate rasch progredienter Visusverlust ein. Bei älteren Patienten ist der Verlauf oft langsamer. Ist der Visus auf 0,1 abgefallen, ist der weitere Verlauf meist nur wenig progredient. Es bestehen Farbsinnstörungen und Zentralskotome, aber nur selten eine Blendungsempfindlichkeit. Am Augenhintergrund findet sich im Frühstadium nur eine Veränderung der Foveolarreflexe. Im Verlauf entwickeln sich zentrale RPE-Destruktionen bis hin zur Schießscheibenmakulopathie. Am hinteren Pol bestehen gelbliche, unscharf begrenzte, unregelmäßige Flecken (► **Fundus flavimaculatus**) in sehr variabler Ausprägung (■ **Abb. 5**). Die fleckförmigen Alterationen des RPE lassen sich in der Autofluoreszenz deutlicher darstellen. In der Angiographie kann eine verminderte Hintergrundfluoreszenz („dark choroid“) beobachtet werden, die aber nicht pathognomonisch für M. Stargardt ist. In Spätstadien finden sich ausgeprägte RPE-Defekte oder geografische Atrophien ähnlich einer altersabhängigen Makuladegeneration. Das ERG ist normal oder gering reduziert. Dagegen bestehen im mfERG schon in Frühstadien mit normaler Morphologie zentrale Amplitudenreduktionen. Dies ist bei Kindern zur Abgrenzung von einer psychogenen Sehstörung wichtig.

Multiple publizierte klinische Einteilungen für den M. Stargardt spiegeln die Variabilität des Verlaufs wider und haben ohne Korrelation zum Genotyp kaum Bedeutung. Gass hat betont, dass nicht jede juvenile Makuladystrophie als M. Stargardt bezeichnet werden sollte [9]. Eine seltene Differenzialdiagnose sind dem M. Stargardt ähnliche Befunde beim juvenilen Typ der autosomal rezessiven neuronalen Ceroid-Lipofuszinose, bei der die okulären Symptome im Alter von ca. 6 Jahren den neurologischen Veränderungen vorausgehen [28].

Morbus Best

Die autosomal dominant vererbte vitelliforme Makuladystrophie (VMD2-Gen) zeigt eine variable Penetranz [6, 9, 13, 21]. Die Erkrankung beginnt nicht selten im 1.–2. Lebensjahrzehnt, eine spätere Manifestation bis in die 6. Lebensdekade ist möglich. Der typische Befund ist eine „Eidotter“-ähnliche, runde, gelbliche, scharf begrenzte subretinale lipofuszinhaltige Läsion – größer als ein Papillendurchmesser – im Bereich der Makula. In einigen Fällen finden sich multiple vitelliforme Läsionen am hinteren Pol. Im Bereich des gelblichen Materials besteht eine Blockade in der Fluoreszeinangiographie. Trotz dieser eindrucksvollen Befunde bleibt der Visus oft lange Zeit gut. Die spätere progrediente Visusminderung kann sehr variabel verlaufen. Am Augenhintergrund sieht man im Verlauf eine Verflüssigung der gelblichen Substanz mit Spiegelbildung in der Läsion (Pseudohypopyon) und später multiple gelbliche Ablagerungen („Rührei“-Stadium) (■ **Abb. 6**). In Spätstadien kommt es zu ausgeprägten atrophischen Veränderungen mit vollständigem Abbau des gelblichen Materials. Diese Spätstadien können klinisch mit einer AMD verwechselt werden. Die Entstehung choroidaler Neovaskularisationen ist möglich. Das ERG ist normal. Das mfERG zeigt im Bereich der sichtbaren morphologischen Veränderungen eine Amplitudenreduktion. Im EOG besteht in der Regel, aber nicht immer, bei klinisch Betroffenen ebenso wie bei klinisch nicht betroffenen Mutationsträgern ein fehlender oder deutlich reduzierter Hellanstieg. Eine Familienberatung sollte daher auf einem molekulargenetischen Mutationsnachweis basieren.

Adulte vitelliforme Makuladystrophie (AVMD)

Die AVMD („adult“ als Abgrenzung zum M. Best) ist die häufigste Makuladystrophie des Erwachsenen (3.–5. Lebensdekade), die aber wegen der geringen subjektiven Beschwerden nicht selten übersehen wird [6, 9, 13]. Die Erkrankung ist heterogen, in Einzelfällen bestehen Mutationen im VMD2- oder RDS-Gen. Funduskopisch findet sich eine ► **foveale gelbliche Läsion** kleiner als ein Papillendurchmesser (■ **Abb. 7a**). In der Autofluoreszenz zeigt die Läsion meist eine erhöhte Fluoreszenz. In der Fluoreszeinangiographie sieht man eine zentrale Blockade mit umgebender Hyperfluoreszenz

(■ **Abb. 7b**). Trotz identischer Makulaveränderungen beider Augen ist die Funktion häufig seitenungleich. Ein gutes Sehvermögen bleibt in der Regel an 1 Auge lange erhalten. Im mfERG finden sich mäßige zentrale Amplitudenreduktionen oder ein Normalbefund. Im Gegensatz zum M. Best ist der Hellanstieg im EOG bei der AVMD nicht oder nur gering reduziert.

X-chromosomale kongenitale Retinoschisis

Bei der x-chromosomalen kongenitalen Retinoschisis (RS1-Gen) sind die Veränderungen der Makula für die Differenzialdiagnose entscheidend [6, 8, 9, 10, 13]. Die x-chromosomale Retinoschisis ist eine häufige Ursache für eine beidseitige nicht progrediente Visusminderung (Visus ca. 0,2) bei Jungen. In der Regel besteht eine ► **Hyperopie**. Die stets vorhandene ► **foveale Retinoschisis** („Sternfigur“) kann sehr diskret sein und bei flüchtiger Untersuchung übersehen werden (■ **Abb. 7c**). In diesem Fall wird die Diagnose mit dem ERG gestellt, das eine ausgeprägte Reduktion der B-Wellen bei normalen A-Wellen (► **negatives ERG**) zeigt. Die Zapfenantworten sind ebenfalls reduziert. Eine periphere Retinoschisis ist in weniger als 50% der Augen vorhanden und betrifft meistens den temporal unteren Quadranten. Eine Visusverschlechterung in den ersten Lebensdekaden tritt nur bei Glaskörperblutungen oder Netzhautablösungen auf, beide Komplikationen sind selten. Im höheren Alter schreitet die Visusminderung langsam fort. Nach dem 30. Lebensjahr sind zentrale RPE-Defekte zu erkennen, die foveale Retinoschisis ist meist nicht mehr zu differenzieren.

Die Visuseinschränkung und das negative ERG sind ähnlich wie bei der kongenitalen stationären Nachtblindheit, bei der x-chromosomalen Retinoschisis fehlt die Nachtblindheit, und die Dunkeladaptation ist normal. Foveale schisisähnliche Veränderungen finden sich beim Enhanced-S-Cone-Syndrom mit ausgeprägten ERG-Veränderungen und extrem selten bei autosomal rezessiver oder dominanter familiärer Retinoschisis mit normalem ERG.

Musterdystrophien des retinalen Pigmentepithels

Die Musterdystrophien des RPE sind eine im klinischen Bild heterogene Gruppe von Erkrankungen [6, 9, 13, 19]. Es gibt ► **schmetterlingsförmige, retikuläre oder multifokale Musterdystrophien** und den ► **Fundus pulverulentus**. Die AVMD wird von einigen Autoren zu den Musterdystrophien gerechnet. Die Vererbung ist wahrscheinlich in den meisten Fällen autosomal dominant, in einigen Fällen wurden Mutationen im RDS-Gen nachgewiesen. Wegen des Erkrankungsbeginns um das 40. Lebensjahr und der meist sehr geringen subjektiven Beschwerden ist der Nachweis eines dominanten Erbgangs oft schwierig. Ophthalmoskopisch finden sich Pigmentierungen, die schmetterlingsförmig oder als Speichen eines Rades imponieren können (Teil 1, Abb. 2 [15]). Diese sind in der Regel in der Autofluoreszenz oder angiographisch wesentlich eindrucksvoller erkennbar. Im mfERG findet sich eine zentrale Amplitudenreduktion. Bei schmetterlingsförmiger Musterdystrophie ist differenzialdiagnostisch an eine Makuladystrophie bei myotoner Dystrophie [9] zu denken.

Zentrale areoläre Aderhautdystrophie

Die zentrale areoläre Aderhautdystrophie umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen [6, 9, 13, 22]. Mutationen im RDS-Gen wurden in einigen Fällen beschrieben. Sie beginnt im 2.–4. Lebensjahrzehnt mit langsamer Visusminderung und ► **Leseschwierigkeiten bei parazentralen Skotomen**. Funduskopisch bestehen zunächst unspezifische Veränderungen des RPE. Im weiteren Verlauf kommt es perifoveal zum ► **progredienten Verlust der Choriokapillaris und des RPE** (■ **Abb. 7d**). In der scharf begrenzten Atrophiezone werden die großen Aderhautgefäße sichtbar. Eine foveale Insel kann lange bestehen bleiben, ihr Verlust führt zu einer weiteren deutlichen Verschlechterung. Die übrige Netzhaut ist unauffällig. Im mfERG findet sich zunächst eine perizentrale, bei Beteiligung der Fovea auch eine zentrale Amplitudenreduktion. Differenzialdiagnostisch sind atrophische Spätstadien anderer Makuladystrophien und eine geografische Atrophie bei AMD abzugrenzen.

Trotz identischer Makulaveränderungen beider Augen ist die Funktion häufig seitenungleich

Die Veränderungen der Makula sind für die Differenzialdiagnose entscheidend

- **Hyperopie**
- **Foveale Retinoschisis**

- **Negatives ERG**

- **Schmetterlingsförmige, retikuläre oder multifokale Musterdystrophien**
- **Fundus pulverulentus**

- **Leseschwierigkeiten bei parazentralen Skotomen**
- **Progredienter Verlust der Choriokapillaris und des RPE**

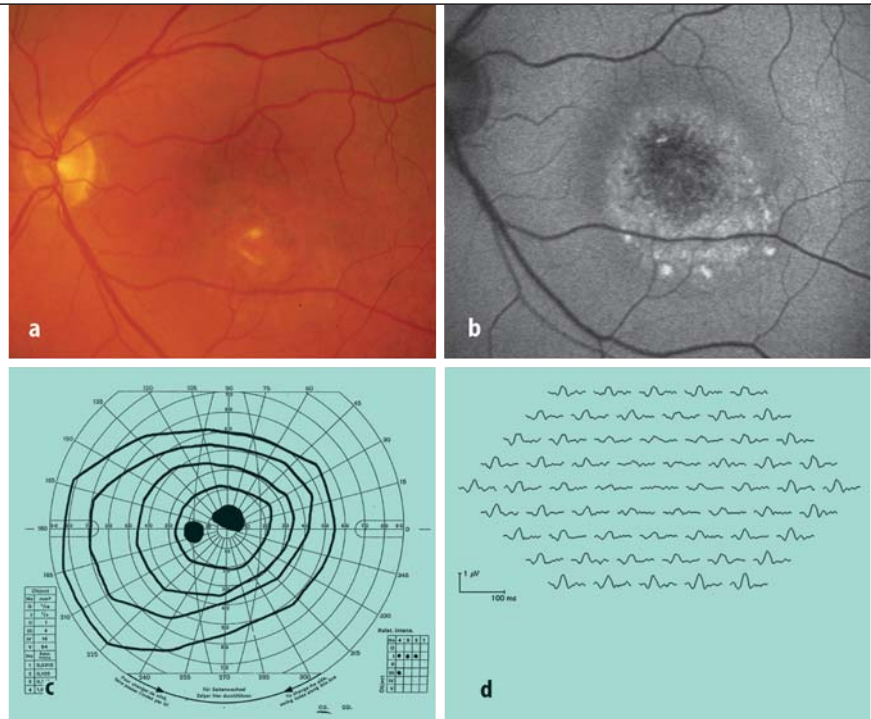


Abb. 6a–d ▲ M. Best (#1908, männlich, 53 Jahre, Visus 0,2, normales Farbsehen im desaturierten Panel-D15-Test, normales ERG, VMD2-Gen-Mutation): a Dystrophische Läsion in und unterhalb der Fovea mit gelblichen Ablagerungen. b Autofluoreszenz: zentral reduzierte, peripherale erhöhte Fluoreszenz, keine Korrespondenz der Fluoreszenz zu den klinisch sichtbaren Flecken. c Perimetrie: paracentrales Skotom und normales peripheres Gesichtsfeld. d mfERG: zentrale und etwas mehr nach oben verlagerte Amplitudenreduktion entsprechend dem Gesichtsfeldausfall, normale periphere Reizantworten

Seltene Makuladystrophien

Es gibt ca. 50 weitere in der Literatur beschriebene seltene Formen von Makuladystrophien. Bei ungewöhnlichen Befunden (z. B. radiäre Drusen, zystoides Makulaödem, Falten der inneren Grenzmembran) oder unerwarteten Erbgängen innerhalb einer Familie empfiehlt sich die detaillierte Literatursuche [6, 9, 13].

Periphere Dystrophien

Autosomal dominante Vitreoretinchorioidopathie (ADVIRC)

Die ADVIRC ist die einzige peripher begrenzte Netzhaut-Aderhaut-Dystrophie. Sie ist charakterisiert durch eine zirkulär, meist jenseits des Äquators gelegene ausgeprägte chorioretinale Dystrophie, die nach zentral scharf demarkiert ist [13, 18]. Die klinisch sichtbaren Veränderungen bestehen schon im frühen Kindesalter und bleiben bis ins hohe Alter auf die periphere Netzhaut begrenzt. Allerdings kann sich sekundär ein zystoides Makulaödem entwickeln. ERG und EOG sind abhängig von der Größe der betroffenen Fläche reduziert.

Stationäre Netzhautfunktionsstörungen

Die Abgrenzung der hereditären stationären Netzhautfunktionsstörungen ist für die Beratung von Bedeutung. Stationäre Funktionsstörungen können das Stäbchen- oder Zapfensystem betreffen.

Kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB)

Die kongenitale stationäre Nachtblindheit kann x-chromosomal, autosomal rezessiv und autosomal dominant vererbt werden, verschiedene assoziierte Gene sind bekannt

Die ADVIRC ist charakterisiert durch eine zirkulär, meist jenseits des Äquators gelegene ausgeprägte chorioretinale Dystrophie, die nach zentral scharf demarkiert ist

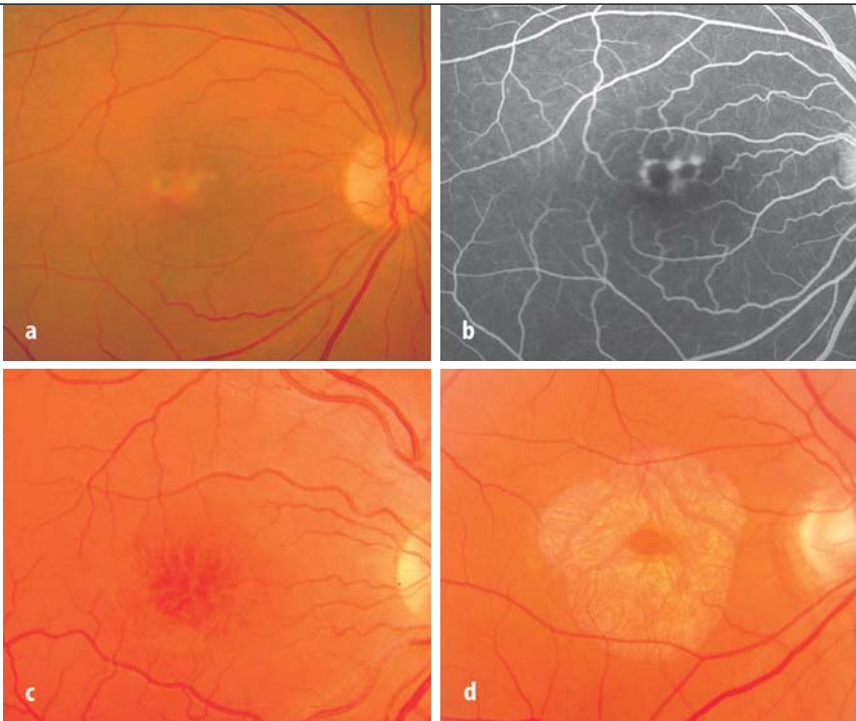


Abb. 7a–d ▲ **Augenhintergrund bei Makuladystrophien:** a AVMD (#645, weiblich, 45 Jahre, Visus 0,5, ERG: grenzwertige Potenziale bei Helladaptation): 2 nebeneinander liegende gelbliche Areale mit Pigmentierung. b Fluoreszeinangiographie: zentrale Blockade in den Läsionen mit umgebender Hyperfluoreszenz. c Retinoschisis (#1379, männlich, 20 Jahre, Visus 0,3, negatives ERG): foveale sternförmige Retinoschisis. d Zentrale areoläre Aderhautdystrophie (#331, männlich, 56 Jahre, Visus 0,8, ERG normal): perizentrale Choriokapillarisation mit zentraler RPE-Insel

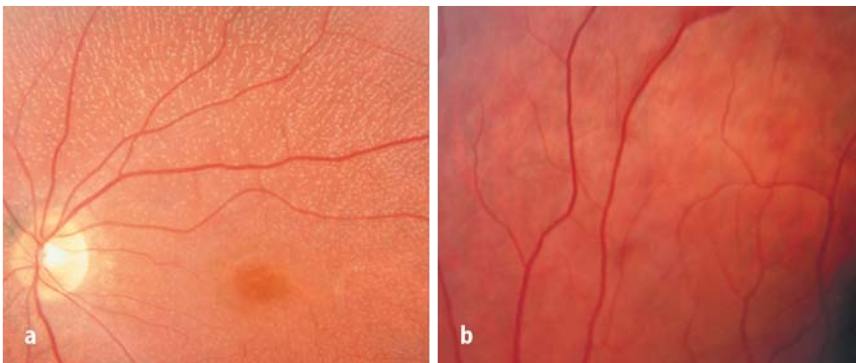


Abb. 8 ▲ **Augenhintergrund bei kongenitaler stationärer Nachtblindheit:** a Fundus albipunctatus (#997, weiblich, 35 Jahre, Visus 0,8), multiple kleine weißliche runde Flecken. b Morbus Oguchi (#412, weiblich, 8 Jahre, Visus 1,0): tapetoider Reflex mit reliefartig erscheinenden Netzhautgefäßen

[7,13,22,29]. Bei der autosomal dominanten Form besteht ein normaler Visus, während bei den anderen Erbgängen Myopie und Visusreduktion häufig sind. Im Gegensatz zur Retinitis pigmentosa besteht die Visusminderung seit Kindheit und bleibt stationär. Der Augenhintergrund ist bis auf myope Veränderungen unauffällig. Eine komplette und eine inkomplette Form lassen sich differenzieren. Das ERG zeigt eine B-Wellen-Reduktion (► **negatives ERG**) und zugleich ► **reduzierte Zapfenantworten**. Dieser ERG-Befund in Kombination mit dem reduzierten Visus erfordert bei Jungen, eine x-chromosomale Retinoschisis abzugrenzen.

Zwei Formen der autosomal rezessiven kongenitalen stationären Nachtblindheit zeigen einen normalen Visus. Beim ► **M. Oguchi** (ROHK- oder SAG-Gen) sieht man oph-

Bei der autosomal dominanten Form besteht ein normaler Visus, bei den anderen Erbgängen sind Myopie und Visusreduktion häufig

- **Negatives ERG**
- **Reduzierte Zapfenantworten**

- **M. Oguchi**

► **Fundus albipunctatus**

► **Dunkeladaptation**

Bei Monochrasien erlauben die Existenz der Funktionsstörung seit Geburt und die fehlende Progredienz eine Abgrenzung zur Zapfendystrophie

► **Stäbchenmonochromasie**

► **Blauzapfenmonochromasie**

Alle Typen der Netzhautdystrophien können im Rahmen von Syndromen auftreten

► **Usher-Syndrom**

► **Kearns-Sayre-Syndrom**

► **Bardet-Biedl-Syndrom**

► **Zerebrale Ataxie**

► **Refsum-Syndrom**

thalmoskopisch einen goldgelben Fundusreflex, der nach langer Dunkeladaptation verschwindet (■ Abb. 8b). Der ► **Fundus albipunctatus** (RDH5-Gen) weist zahlreiche kleine helle rundliche Flecken in der mittleren und peripheren Netzhaut auf (■ Abb. 8a). Die ► **Dunkeladaptation** ist bei diesen Formen der Nachtblindheit im Vergleich zum normalen Verlauf stark verzögert, eine Dunkeladaptationsprüfung über einen längeren Zeitraum kann normale Endschwellen der Stäbchenempfindlichkeit ergeben.

Kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörungen

Kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörungen treten als angeborene Farbsinnstörungen oder Monochrasien auf. Bei Monochrasien erlauben die Existenz der Funktionsstörung seit Geburt und die fehlende Progredienz eine Abgrenzung zur Zapfendystrophie. In Einzelfällen sind Funktionsverluste und dystrophische Makulaveränderungen beschrieben worden.

Die autosomal rezessiv vererbte ► **Stäbchenmonochromasie** (CNGA3-, CNGB3-, GNAT2-Gen) ist gekennzeichnet durch einen reduzierten Visus (ca. 0,1), Achromatopsie, Blendempfindlichkeit und Nystagmus [13, 22, 28]. Abhängig von der Ausprägung der Zapfenfunktionsstörung werden komplette und inkomplette Formen unterschieden. Die Zapfenantworten im ERG fehlen oder sind stark reduziert. Die x-chromosomal vererbte ► **Blauzapfenmonochromasie** (Rot-Grün-Opsin-Gene) zeigt ähnliche Befunde wie die Stäbchenmonochromasie, aber der Visus kann etwas besser sein (0,2–0,3) und durch Blaufiltergläser verbessert werden. Psychophysisch lässt sich im Gegensatz zur Stäbchenmonochromasie die Funktion der Blauzapfen nachweisen.

Bradyopsie

Bei der Bradyopsie (RGS9- und R9AP-Gen) ist bei normaler oder fast normaler Sehschärfe und normalem Gesichtsfeld die Fähigkeit, bewegte Objekte wahrzunehmen, insbesondere bei geringen Kontrasten stark beeinträchtigt. Ursache ist eine erheblich verzögerte Erholung der Photorezeptorerholung nach Lichtreizung [19a].

Syndrome assoziiert mit Netzhautdystrophien

Eine Vielzahl von Syndromen ist mit dystrophischen Veränderungen der Netzhaut assoziiert [9, 11, 13, 17, 23, 28, 29, 30], die nicht selten summarisch als „Retinitis pigmentosa“ bezeichnet werden. Alle Typen der Netzhautdystrophien (Retinitis pigmentosa, Aderhautatrophien, Zapfendystrophien, Makuladystrophien) können im Rahmen von Syndromen auftreten.

Häufig ist die Kombination mit Hörstörungen, und davon am häufigsten ist die Gruppe der autosomal rezessiven ► **Usher-Syndrome** [1, 11, 13, 17, 29]. Bei schwerer kongenitaler Hörstörung kommt es zu einer Sprachentwicklungsstörung (Usher Typ 1), bei geringerer Hörstörung ist die Sprachentwicklung normal (Typ 2), selten ist ein Beginn während der Pubertät (Usher Typ 3). Diese Typen lassen sich genetisch weiter unterteilen. Der Verlauf der Netzhautdystrophie ist bei Usher Typ 1 in der Regel schwerer. Bei einigen Mutationen in bestimmten Genen kann in derselben Familie bei anderen Betroffenen nur eine Schwerhörigkeit oder eine Retinitis pigmentosa auftreten.

Weitere Syndrome in Assoziation mit Netzhautdystrophien sind das mitochondrial vererbte ► **Kearns-Sayre-Syndrom** (u. a. externe Ophthalmoplegie, Herzerkrankungen), das genetisch heterogene ► **Bardet-Biedl-Syndrom** (u. a. Fettsucht, Polydaktylie, Hypogonadismus, Retardierung, Nierenfunktionsstörungen) und Formen der ► **zerebralen Ataxie** mit Makuladystrophie [13, 17, 22, 23, 24, 27, 28, 29].

Wichtig ist das Erkennen von Refsum-Syndrom und Abetalipoproteinämie, die diätetisch beeinflusst werden können. Das autosomal rezessive ► **Refsum-Syndrom** ist eine Phytansäurespeicherkrankheit mit peripherer Polyneuropathie, zerebellärer Ataxie und einer Netzhautdystrophie ähnlich einer Retinitis pigmentosa [29, 30]. Sie beginnt meist vor dem 20. Lebensjahr, wobei eine Nachtblindheit Erstsymptom sein kann. Die auto-

somal rezessive ► **Abetalipoproteinämie** (Bassen-Kornzweig-Syndrom) ist gekennzeichnet durch Steatorrhö, periphere Neuropathie und eine Retinitis-pigmentosa-ähnliche Netzhautdystrophie. Okuläre Symptome beginnen in der 1. Lebensdekade.

Zahlreiche weitere seltene Syndrome sind mit Netzhautdystrophien assoziiert [27].

Differenzialdiagnosen

Weitere Differenzialdiagnosen sind die ► **hereditären vaskulären Netzhauterkrankungen** (familiäre exsudative Vitreoretinopathie, Norrie-Syndrom, Incontinentia pigmenti) und die verschiedenen Formen des ► **Albinismus** [13, 28]. Hereditäre Optikusatrophien (autosomal dominante Optikusatrophie, Lebersche hereditäre Optikusneuropathie) können mit Zapfendystrophien verwechselt werden. Abgesehen von einigen Medikamentenintoxikationen (Chloroquin) sind hereditäre Netzhautdystrophien häufiger als sekundäre Netzhautdegenerationen (z. B. nach Masern). Bei älteren Menschen kann die Differenzialdiagnose zur altersabhängigen Makuladegeneration schwierig sein. Eine Nachtblindheit kann auch durch Vitamin-A-Mangel bedingt sein.

Fazit für die Praxis

Für die Differenzialdiagnose hereditärer Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien ist ein symptomorientiertes Vorgehen sinnvoll. Besteht nach Anamnese und ophthalmoskopischem Befund ein entsprechender Verdacht, erlaubt das Ganzfeld-ERG eine Differenzierung in Erkrankungen mit normalem oder verändertem ERG. Bei verändertem ERG lassen sich abhängig von einer stärkeren Beeinträchtigung der stäbchen- bzw. zapfenabhängigen Reizantworten generalisierte Netzhautdystrophien mit peripherem bzw. zentralem Beginn differenzieren. Ein Sonderfall ist das negative ERG als Hinweis auf intraretinale Transmissionsstörungen. Bei normalem Ganzfeld-ERG lässt sich mit dem multifokalen ERG eine Makuladystrophie nachweisen. Basierend auf der größeren elektrophysiologischen Differenzierung ergibt sich in Kombination mit anderen Befunden (Ophthalmoskopie, Visus, Perimetrie, Autofluoreszenz des RPE, Molekulargenetik) die Diagnose. Lässt sich keine klare Diagnose stellen, ist es besser eine „Netzhautdystrophie unklarer Zuordnung“ festzustellen, als den Patienten mit einer nicht sicheren Diagnose auf eine spezifische Prognose und einen spezifischen Erbgang festzulegen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. U. Kellner

RetinaScience, Postfach 301212, 53192 Bonn
E-Mail: kellneru@retinascience.de

Danksagung

Wir danken Frau C. Kneifel, Frau A. Müller und Herrn G. Willerding 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.

► Abetalipoproteinämie

- Hereditäre vaskuläre Netzhauterkrankungen
- Albinismus

Literatur

1. Ahmed ZM, Riazuddin S, Riazuddin S, Wilcox ER (2003) The molecular genetics of Usher syndrome. *Clin Genet* 63:431–444
2. Birch DG, Anderson JL, Fish GE (1999) Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 106:258–268
3. Birch DG, Peters AV, Locke KL et al. (2001) Visual function in patients with cone-rod dystrophy (CRD) associated with mutations in the ABCA4 (ABCR) gene. *Exp Eye Res* 73:877–886
4. Cideciyan AV, Jacobson SG, Gupta N et al. (2003) Cone deactivation kinetics and GRK1/GRK7 expression in enhanced S cone syndrome caused by mutations in NR2E3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:1268–1274
5. Cremers FP, van den Hurk JA, den Hollander AL (2002) Molecular genetics of Leber congenital amaurosis. *Hum Mol Genet* 15:1169–1176
6. Deutman AF, Hoyng CB (2001) Macular dystrophies. In: Ryan SJ (ed) *Retina*, Vol 2, 3rd edn. Mosby, St. Louis, pp 1210–1257
7. Dryja TP (2000) Molecular genetics of Oguchi disease, fundus albipunctatus, and other forms of stationary night blindness: LVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 130:547–563
8. Edwards AO, Roberston JE (2001) Hereditary vitreoretinal degenerations. In: Ryan SJ (ed) *Retina*, Vol 1, 3rd edn. Mosby, St. Louis, pp 482–498
9. Gass JDM (1997) *Stereoscopic atlas of macular diseases diagnosis and treatment*, 4th edn. Mosby, St. Louis
10. George ND, Yates JRW, Moore AT (1995) X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 79:697–702
11. Hope CI, Bunday S, Proops D, Fielder AR (1997) Usher syndrome in the city of Birmingham – prevalence and clinical classification. *Br J Ophthalmol* 81:46–53
12. Kellner U (1996) *Die progressiven Zapfendystrophien*. Enke, Stuttgart
13. Kellner U (2004) *Hereditäre Netzhautdystrophien*. <http://RetinaScience.de>
14. Kellner U, Helbig H, Foerster MH (1996) Phänekopien hereditärer Netzhautdegenerationen. *Ophthalmologie* 93:680–687
15. Kellner U, Tillack H, Renner AB (2004) Hereditäre Netzhaut-Aderhautdystrophien. *Ophthalmologie* 101:307–320
16. Koeneke RK (2003) The gene for Stargardt disease, ABCA4, is a major retinal gene: a mini review. *Ophthalm Genet* 24:75–80
17. Koenig E (2003) Bardet-Biedl syndrome and Usher syndrome. *Dev Ophthalmol* 37:126–140
18. Lafaut BA, Loeys B, Leroy BP et al. (2001) Clinical and electrophysiological findings in autosomal dominant vitreoretinopathopathy: report of a new pedigree. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:575–582
19. Marmor MF, McNamara JA (1996) Pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium and geographic atrophy of the macula. *Am J Ophthalmol* 122:382–392
- 19a. Nishiguchi KM, Sandberg MA, Kooijman AC et al. (2004) Defects in RGS9 or its anchor protein R9AP in patients with slow photoreceptor deactivation. *Nature* 427:75–78
20. Peltola KE, Nanto-Salonen K, Heinonen OJ et al. (2001) Ophthalmologic heterogeneity in subjects with gyrate atrophy of choroid and retina harboring the L402P mutation of ornithine aminotransferase. *Ophthalmology* 108:721–729
21. Ponjavic V, Eksandh L, Andreasson S et al. (1999) Clinical expression of Best's vitelliform macular dystrophy in Swedish families with mutations in the bestrophin gene. *Ophthalmic Genet* 20:251–257
22. RetNet (2004) Cloned and/or mapped genes causing retinal disease. <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet>
23. Riise R, Andreasson S, Wright AF, Tornqvist K (1996) Ocular findings in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 74:612–617
24. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP (2002) Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet* 15:1219–1227
25. Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK et al. (2002) Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideremia. *Br J Ophthalmol* 86:658–662
26. Rotenstreich Y, Fishman GA, Anderson RJ (2003) Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology* 110:1151–1158
27. Traboulsi EI, Drack AV, Salama H (1998) Pigmentary retinopathy and systemic disease. In: Traboulsi EI (ed) *Genetic diseases of the eye*. Oxford University Press, Oxford, pp 629–662
28. Weleber RG (2002) Infantile and childhood retinal blindness: a molecular perspective (The Franceschetti Lecture). *Ophthalmic Genet* 23:71–97
29. 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
30. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ et al. (2002) Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. *J Neurochem* 80:727–735

Fragen zur Zertifizierung (nur eine Antwort ist möglich)

1. Bei einem 20-jährigen Mann besteht seit früher Kindheit eine beidseitige Schwerhörigkeit. Visus beidseits 0,4. Der Mann vermeidet seit einigen Jahren, in der Dunkelheit Auto zu fahren. Bei Feiern stößt er oft Gläser um und gilt daher als ungeschickt. Beim Treppensteigen stolpert er des Öfteren. Welche Untersuchung wird am ehesten zur Diagnosefindung beitragen?

- a) Visuell evozierte Potenziale.
- b) Adaptometrie.
- c) Multifokales ERG.
- d) Ganzfeld-ERG.
- e) Elektrookulogramm.

2. Welche Erkrankung liegt beim in Frage 1 genannten Patienten am wahrscheinlichsten vor?

- a) Atrophia gyrate.
- b) Usher-Syndrom.
- c) M. Stargardt.
- d) Choroideremie.
- e) M. Best.

3. Ein 36-jähriger Mann stellt sich beim Augenarzt vor. Visus beidseits 0,5. Seit Kindheit besteht eine Nachtsehstörung. Tagsüber trägt der Mann seit einigen Jahren fast immer eine Sonnenbrille. Er klagt über zunehmende, periphere Gesichtsfeldausfälle. Am Augenhintergrund sieht man beidseits zirkulär peripher eine ausgedehnte Aderhautatrophie, bestehend aus scharf begrenzten Arealen, die miteinander konfluieren. Im Zentrum ist ein Pigmentepithelrest. Das Ganzfeld-ERG ist nicht mehr messbar. An beiden Augen besteht ein hinterer Polstar. Welche Erkrankung liegt am wahrscheinlichsten vor?

- a) Atrophia gyrate.
- b) Retinitis pigmentosa.
- c) M. Stargardt.
- d) Sorsby-Netzhautdystrophie.
- e) Mysterdystrophie.

4. Die Eltern berichten dem Augenarzt, dass sie von der Klassenlehrerin zu einem Gespräch gebeten wurden. Ihr 9-jähriger Sohn sei in der Schule unkonzentriert, mache viele Fehler beim Abschreiben von der Tafel und würde im Zeichenunterricht die Farbstifte immer verwechseln. Die Eltern bemerkten, dass ihr Sohn zu Hause in letzter Zeit immer dichter an den Fernseher rückt. Die Klassenlehrerin habe eine Sprechstunde beim Schulpsychologen vorgeschlagen. Der Augenarzt findet außer einer gering temporal abgeblassten Papille einen unauffälligen Fundus vor. Der Visus beträgt beidseits 0,3. Welche Differenzialdiagnose sollte zuerst in Betracht gezogen werden?

- a) Psychogen bedingte Visusminderung.
- b) Retinitis pigmentosa.
- c) M. Best.
- d) Zapfendystrophie.
- e) Choroideremie.

5. Was sollte der Augenarzt bei dem in Frage 4 genannten Patienten als Nächstes machen?

- a) Visuell evozierte Potenziale ableiten.
- b) Einen Termin beim Schulpsychologen befürworten.
- c) Das Kind in einem halben Jahr erneut einbestellen zur Kontrolluntersuchung.
- d) Vitamin A verschreiben.
- e) Ganzfeld- und multifokales ERG durchführen.

6. Sie erhalten von einem Kollegen folgende Befunde mit der Bitte zur Mitbeurteilung: 20-jähriger Patient, Visus beidseits 0,6 (vor 2 Jahren noch 1,0), Tensio 17 mmHg beidseits, seit 1 Jahr alternierender Strabismus convergens, ausgeprägte Farbverwechslungen im Panel-D15-Test, relatives Zentralskotom beidseits, normales Ganzfeld-ERG, stark reduzierter Hellanstieg im EOG, im mfERG zentrale Amplitudereduktion, in der Fluoreszeinangiographie zentral eine Blockade der choroidalen Hintergrundfluoreszenz. Welchen Fundusbefund erwarten Sie?

- a) Unauffälliger Fundus.
- b) Zentrale Pigmentepitheldefekte.
- c) Makulaforamen.
- d) Zentral vitelliforme Läsion.
- e) Geografische Atrophie.

7. An welche Erkrankung denken Sie bei dem in Frage 6 geschilderten Patienten am ehesten?

- a) Zapfendystrophie.
- b) M. Best.
- c) M. Stargardt.
- d) Retinitis pigmentosa.
- e) Usher-Syndrom.

8. Welcher Befund ist untypisch für eine Retinitis pigmentosa?

- a) Ringskotome bei ca. 20° Exzentrizität.
- b) Unilaterales Auftreten.
- c) Fehlende Knochenkörperchen.
- d) Zystoides Makulaödem.
- e) Hinterer Polstar.



Wichtige Hinweise:

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

Online-Einsendeschluss ist am **09.06.2004**

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 **02/2004** lauten:

1d, 2c, 3c, 4c, 5d, 6a, 7c, 8b, 9a, 10b

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

54 x 240 mm)

9. Eine Mutter kommt mit ihrem 18-jährigen Sohn in die Sprechstunde mit der Bitte, für ihren Sohn die für einen Segelschein notwendige Augenuntersuchung durchzuführen. Bei der Visusbestimmung stellen Sie einen beidseitigen Visus von 0,1 fest. Bei der Frage, wann denn der Sohn eine Sehverschlechterung festgestellt habe, antwortet er, dass er immer schon so sehen würde. Mit seiner Freundin würde er sich des Öfteren über die Farbzusammenstellung seiner Kleidung streiten. Im Laufe der weiteren Anamnese fällt der Mutter ein, dass ihr Sohn in den ersten Lebensjahren ein Augenzittern beidseits gehabt hätte, welches seit einigen Jahren nicht mehr vorhanden sei. Welche Erkrankung liegt am wahrscheinlichsten vor?

- a) M. Stargardt.
- b) Stäbchenmonochromasie.
- c) Zapfendystrophie.
- d) Atrophia gyrata.
- e) Musterdystrophie.

10. Welche Untersuchung wird bei dem in Frage 9 geschilderten Patienten am aussagekräftigsten sein?

- e) Visuell evozierte Potenziale.
- b) Multifokales ERG.
- c) Elektrokulogramm.
- d) Ganzfeld-ERG.
- e) Messung der Ornithinkonzentration im Blut.