

Klinische und molekulargenetische Befunde bei einer Patientin mit Fundus albipunctatus

Lichteinfall bewirkt im Rhodopsin der Stäbchenaußensegmente eine Photoisomerisierung des Chromophors 11-*cis*-Retinal in all-*trans*-Retinal. Im Sehzyklus, der in den Photorezeptoren und im Pigmentepithel lokalisiert ist, wird 11-*cis*-Retinal wiederhergestellt (Abb. 1) [11]. Bereits im Photorezeptor wird all-*trans*-Retinal durch eine all-*trans*-spezifische Retinoldehydrogenase zu all-*trans*-Retinol reduziert [13]. Dieses gelangt in die Pigmentepithelzellen, wobei es möglicherweise an das „interphotoreceptor retinoid binding protein“ (IRBP) gebunden ist. Im retinalen Pigmentepithel wird all-*trans*-Retinol zu 11-*cis*-Retinol isomerisiert. Der genaue Ablauf dieser Isomerisierung ist bisher nicht bekannt.

Sowohl all-*trans*- als auch 11-*cis*-Retinol können in unlösliche Retinylester umgewandelt werden und werden in dieser Form im Pigmentepithel gespeichert.

Im letzten Schritt des Sehzyklus wird 11-*cis*-Retinol zu 11-*cis*-Retinal oxidiert. Eines der für diesen Schritt verantwortlichen Enzyme ist die 11-*cis*-Retinoldehydrogenase (11-*cis*-RoDH). Dieses Enzym hat nicht nur eine hohe Affinität zu 11-*cis*-Retinol, sondern auch zu 9-*cis*- und 13-*cis*-Retinol [2, 3, 15]. Möglicherweise spielt

11-*cis*-RoDH auch im Steroidmetabolismus eine Rolle [19]. Vollendet wird der Sehzyklus schließlich durch den Transport des 11-*cis*-Retinals zur Photorezeptorzelle, wo es mit Hilfe einer protonierten Schiff-Base an Opsin gebunden wird, so dass Rhodopsin entsteht.

Yamamoto et al. [20] konnten erstmals zeigen, dass Mutationen im Gen für 11-*cis*-RoDH, bezeichnet als *rdh5*-Gen, zu einer morphologisch und funktionell charakteristischen Netzhauterkrankung, dem Fundus albipunctatus, führen können. Diese Netzhautveränderung ist neben ihrer charakteristischen Funduserscheinung durch eine verzögerte Dunkeladaptation gekennzeichnet. In den nach der Publikation des Fundus-albipunctatus-Gens veröffentlichten Phänotypbeschreibungen zeigte sich, dass offenbar auch das Zapfensystem durch die Genveränderung betroffen ist [1, 12, 18].

Bei der im vorliegenden Bericht beschriebenen Patientin mit Fundus albipunctatus konnten ebenfalls Mutationen im *rdh5*-Gen gefunden werden, darunter eine bisher nicht beschriebene. Die Patientin weist neben den charakteristischen Befunden des Fundus albipunctatus auch Veränderungen der Zapfenfunktion auf.

Patienten und Methoden

Patienten und ophthalmologische Untersuchung

Die Indexpatientin II-1 (Abb. 2) ist eine 38-jährige Patientin, die über seit der Kindheit bestehende Dunkeladaptationsstörungen klagt. Beide Eltern (I-1, I-2), ihr Bruder (II-2) und beide Söhne (III-1, III-2) sind anamnestisch symptomfrei. Die Fundusuntersuchung eines Sohns (III-1) und des Bruders der Patientin (II-2) zeigten keine für Fundus albipunctatus typischen Veränderungen. Die Patientin war bereits im Alter von 18 Jahren untersucht worden, wobei die Befunde nur bedingt mit den heutigen vergleichbar sind. Die folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Sehschärfe,
- Gesichtsfeld (kinetisch mit Zeiss-Jena-Perimeter, statisch mit Octopus 500, Programm 36),
- Farbsehen (Nagel-Anomaloskop),

Teile des Beitrags wurden als Vortrag auf der 100. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gehalten.

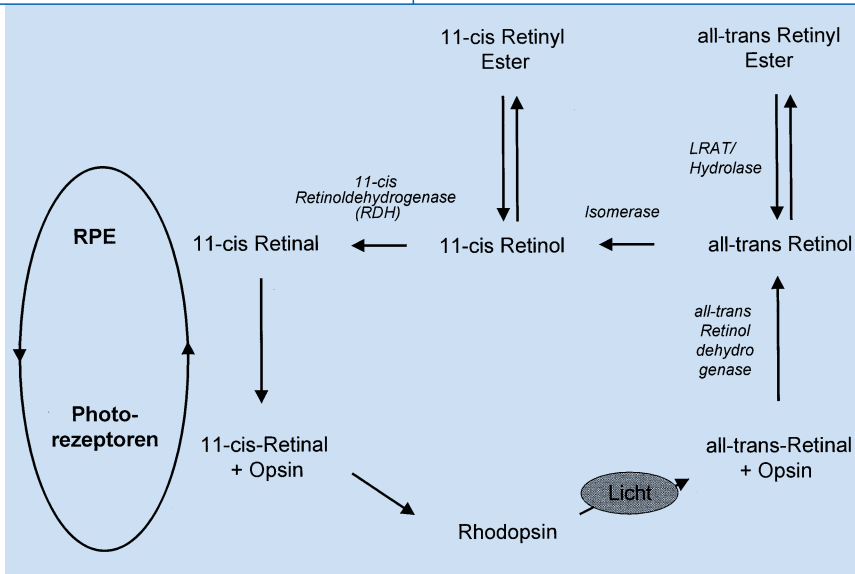


Abb. 1 ▲ Überblick über den Sehzyklus

- Dunkeladaptation (Hartinger Adaptometer, Zeiss, Jena),
- Elektroretinogramm (ERG, Nicolet Spirit),
- Multifokales ERG (Veris) und
- Funduskopie.

Das ERG wurde im Alter von 18 und 38 Jahren abgeleitet. Bei der ersten Untersuchung existierte noch kein weltweiter Ableitungsstandard, bei der 2. wurde grundsätzlich gemäß ISCEV-Standard untersucht [10]. Auch die Ableitung des multifokalen ERG im Alter von 35 Jahren wurde entsprechend den heute verfügbaren Empfehlungen der ISCEV durchgeführt (<http://www.iscev.org/standards/index.html>).

Mutationsanalyse

Genomische DNA wurde aus Leukozyten mit dem „Wizard Genomic DNA Purification Kit“ (Promega, Leiden, Niederlande) isoliert. Zur Amplifikation der Exons 2–5 des *rdh5*-Gens wurden die folgenden Primerkombinationen verwendet:

- Exon 2: sense 5'-TGCTTCCAGC-TAGGGAGGGT-3', antisense 5'-GCCCTGCAGGTGACTCCTG-3';
- Exon 3: sense 5'-TTCAGATGCTCC-CAGGAAGAAG-3', antisense 5'-TAA-CCACCTCTGCTGGCCC-3';

- Exon 4: sense 5'-CCCAACCCATGTC-CCTCAA-3', antisense 5'-TCCTAG-CAGGCTTATGCAGGAC-3';
- Exon 5: sense 5'-GGGCCC-CAAAAAACAGTACCTA-3', antisense 5'-ACTTAAATGGGGTCAGCCT-CC-3'.

Die PCR-Zyklusbedingungen waren: 40 Zyklen à 1 min bei 94°C, 1 min bei 55°C und 2 min bei 72°C. Zur Elektrophorese der PCR-Produkte wurde 0,8%iges (w/v) Agarosegel verwendet, die DNA-Fragmente wurden mit dem QiaexII-Gel-Extraktions-Kit isoliert.

Die Nukleotidanalyse erfolgte mittels des BigDye-Terminator-Cycle-Sequencing-Ready-Kits auf einem automatischen Sequencer der Fa. Applied Biosystems (Perkin Elmer, Gouda, Niederlande). Die folgenden Primer wurden verwendet:

- Exon 2: sense 5'-ATTAGGG-GAAAGGGCTTGAG-3', antisense 5'-GGTGACTGTGGGATCAGG-3';
- Exon 3: sense 5'-GGAGCTGTGG-GAGTGCCT-3', antisense 5'-GTTTGTGAGTGGGCTGC-3';
- Exon 4: sense 5'-CCCCTCCCTA-TAGGGCA-3', antisense 5'-CCTTTCTGGTACTTGTTCCT-3';
- Exon 5: sense 5'-GCTGGAGTGAG-GAAGGGA-3', antisense 5'-CA-CATTTCTGCCACCTTC-3'.

Die PCR-Zyklusbedingungen waren: 25 Zyklen à 30 s bei 96°C, 15 s bei 50°C und 4 min bei 60°C.

Zur Bestätigung der Ile33Asn-Mutation wurde ein weiterer Primer herangezogen (5'-ATGTGGCTGCCTCTTCTGCT-GGTG-3').

Hybridisierung mit allelspezifischen Oligonukleotiden

Als Kontrolle dienten 50 nicht verwandte Personen ohne bekannte Augenerkrankungen. Die Exons 2 und 3 des *rdh5*-Gens wurde mit den oben beschriebenen Primern amplifiziert. Die PCR-Produkte wurden auf einem 0,8%igen (w/v) Agarosegel getrennt und auf einem Hybond-N⁺-Filter dargestellt. Für jede Mutation wurden 2 allelspezifische 17-mer entwickelt, für die Ile33Asn-Mutation: 2p1005 5'-TGTCTTCAACACCGGCT-3' (Patient) und c2p1005 5'-TGTCTTCAACACCGGCT-3' (Kontrolle); für die Arg157Trp-Mutation: 3p1005 5'-CCCGGGGCTGGGTGATC-3' (Patient) und c3p1005 5'-CCCGGGGCTGGGTGATC-3' (Kontrolle). Die 17-mer wurden schließlich mit [³²P] gekennzeichnet und zur Hybridisierung der Filter herangezogen.

Die Hybridisierung und Auswaschung wurden unter bereits beschriebenen Bedingungen durchgeführt [14].

Ergebnisse

Ophthalmologische Befunde

Bei der Untersuchung mit 18 Jahren gab die Patientin an, seit ihrer Kindheit Dunkelsehstörungen bemerkt zu haben. Ansonsten sei das Sehen regelrecht gewesen. Ihre Sehschärfe wurde nur ohne Korrektur angegeben und betrug so rechts 0,6 und links 0,5. Die kinetische Perimetrie zeigte mit den Marken II/4 und II/2 normale Außengrenzen, jedoch an beiden Augen ein Zentralskotom für die Marke II/2 (<5° Durchmesser). Die Untersuchung mit dem Nagel-Anomaloskop ergab eine Protanomalie (Anomalquotient 0,3, Norm 0,7–1,4). Die Dunkeladaptationsfähigkeit war erheblich vermindert. Nach vorangehender 10-minütiger Helladaptation konnte nach 45 min eine Schwellenerniedrigung von lediglich 0,5 logarithmischen

Einheiten beobachtet werden (normal 3,5–4,5 logarithmische Einheiten). A- und b-Wellen des skotopischen Elektretinogramms waren geringgradig bei allen Reizleuchtdichten vermindert. Ein Zapfen-ERG wurde zum damaligen Zeitpunkt nicht durchgeführt.

Bei der letzten Untersuchung im Alter von 38 Jahren klagte die Patientin über zunehmende Sehbeschwerden insbesondere beim Lesen. Die Sehschärfe mit Korrektur (rechts +0,5 comb. – 1,0 cyl. A 135°, links +1,25 comb. – 2,0 cyl. A 49°) betrug 1,0 beidseits, jedoch zeigte die statische Perimetrie bilaterale Parazentralskotome (■ Abb. 3). Abweichend vom ISCEV-Standard wurde das rechte Auge bereits 30 min vor Beginn der regulären Dunkeladaptation abgedeckt. Damit ergab sich eine Gesamtdunkeladaptationszeit für das rechte Auge von 60 und für das linke von 30 min. Die daraus resultierenden Potenzialunterschiede sind in ■ Abb. 4 dargestellt. Das rechte Auge erreicht annähernd den Amplitudennormbereich (z. B. Maximalantwort 325 µV, Norm >420 µV; 30-Hz-Flimmerantwort, helladaptiert, 105 µV, Norm >130 µV). Auffällig ist, dass das Zapfen-ERG trotz einer 10-minütigen Hellaptationsphase (30 cd/m²) noch immer einen Seitenunterschied zwischen rechts und links aufwies. Die 30-Hz-Flimmerantwort-Gipfelzeit lag am oberen Ende der Norm (29,5 ms, Norm <30,5 ms). Die oszillatorischen Potenziale waren bei beiden Augen morphologisch verändert und zeigten verminderte Amplituden. Im multifokalen ERG (■ Abb. 5) lässt sich gut nachvollziehen, dass die parazentralen Gesichtsfeldausfälle retinalen Ursprungs sind, somit eine makuläre Funktionsstörung darstellen. Die zentral noch befriedigend erhaltene Antwort korreliert mit dem noch guten Visus.

Der Fundus zeigte für den Fundus albipunctatus typische Veränderungen (■ Abb. 6). Typische Zeichen einer Zapfendystrophie wie eine Schießscheibenmakulopathie oder verengte Gefäße fanden sich nicht. Allerdings ist die parafoveolare Pigmentierung nicht vollkommen homogen.

Ophthalmologie 2004 · 101:177–184
DOI 10.1007/s00347-003-0895-y
© Springer-Verlag 2003

K. Rüter · B. P. M. Janssen · U. Kellner · J. J. M. Janssen · M. Bohne · J. Reimann · C. A. G. G. Driessen

Klinische und molekulargenetische Befunde bei einer Patientin mit Fundus albipunctatus

Zusammenfassung

Methode. Die 38-jährige Indexpatientin wurde mittels Visus, Gesichtsfeld, Dunkeladaptation, Ophthalmoskopie, Elektretinogramm (ERG) und multifokalem ERG untersucht. Die Exons 2–5 und die Exon-Intron-Übergänge des 11-*cis*-Retinoldehydrogenase-Gens wurden durch direkte Sequenzierung auf Mutationen geprüft.

Ergebnisse. Bei einem Visus von 1,0 zeigten sich parazentrale, mit Lesestörungen einhergehende Gesichtsfeldausfälle. Die Papillen waren regelrecht. Die Dunkeladaptation (DA) nach 45 min war stark vermindert. Das skotopische ERG nach 30 min DA zeigte verminderte Potenziale, nach 60 min DA jedoch eine fast normale Amplitudenhöhe. Im Zapfen-ERG waren grenzwertige 30 Hz-Flimmerlichtgipfelzeiten zu beobachten, jedoch keine Amplitudenreduktion. Im multifokalen ERG

konnte eine retinale Ursache des parazentralen Gesichtsfeldausfalls nachgewiesen werden. Es wurden die für Fundus albipunctatus typischen Fundusveränderungen gefunden. Molekulargenetisch zeigte sich eine kombinierte Heterozygotie mit einer Ile33Asn- und einer Arg157Trp-Mutation.

Schlussfolgerungen. Die parazentralen Gesichtsfeldausfälle sind Folge einer Zapfenfunktionsstörung. Eine Zapfendystrophie lag bei unserer Patientin zumindest bisher nicht vor.

Schlüsselwörter

11-*cis*-Retinoldehydrogenase · Sehzyklus · Fundus albipunctatus · Dunkeladaptationsstörung · Zapfenfunktionsstörung

Clinical and genetic findings in a patient with fundus albipunctatus

Abstract

Methods. The 38-year-old index patient was examined by visual acuity testing, perimetry, dark adaptometry, funduscopy, electroretinogram (ERG), and multifocal ERG. She was screened for mutations in exons 2–5 and exon/intron boundaries of the 11-*cis* retinol dehydrogenase gene by direct sequencing.

Results. Visual acuity was 1.0, but perimetry revealed paracentral scotomas associated with reading problems. The optic discs were normal. After 45 min of darkness there was nearly no increase of light sensitivity. After 30 min of dark adaptation, the scotopic ERG showed reduced amplitudes, but after 60 min a nearly normal level was reached. The 30-Hz flicker response of

the cone ERG showed borderline implicit times, but no reduction of amplitudes. However, multifocal ERG clearly disclosed a paracentral amplitude reduction as the reason for the visual field defects. The fundus was typical for fundus albipunctatus. The patient is a compound heterozygote carrying a Ile33Asn and a Arg157Trp mutation.

Conclusions. The paracentral visual field defects were due to cone dysfunction. So far the patient exhibits no cone dystrophy.

Keywords

11-*cis* retinol dehydrogenase · Fundus albipunctatus · Visual cycle · Dark adaptation · Cone dysfunction

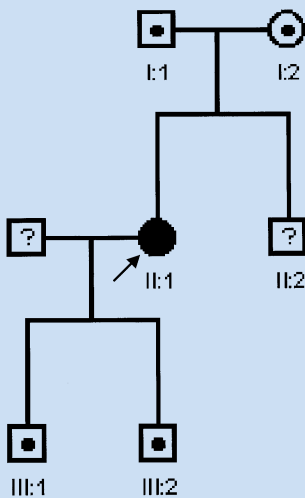


Abb. 2 ▲ Stammbaum der Familie, II-1 untersuchte Indexpatientin

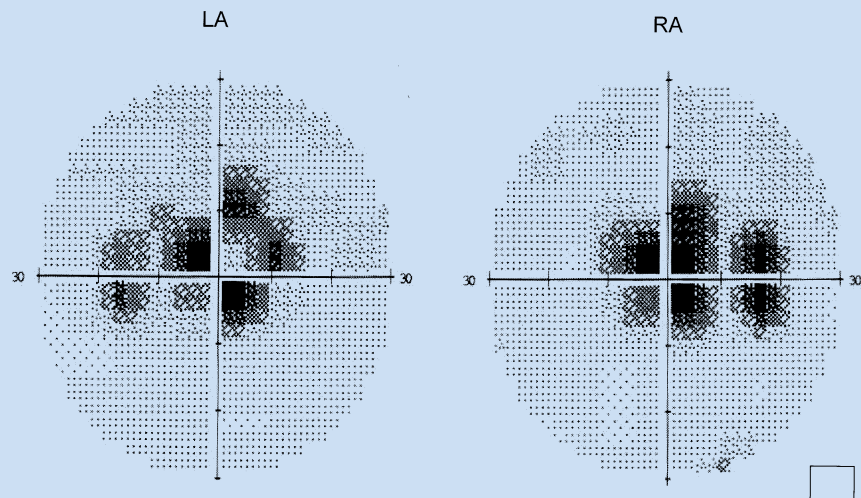


Abb. 3 ▲ Gesichtsfeld der Patientin II-1 im Alter von 38 Jahren (Octopus 500, Programm 36), qualitative Darstellung: insbesondere links parazentraler Charakter der Gesichtsfeldausfälle deutlich sichtbar

Mutationscreening im *rdh5*-Gen

Die kausale Beziehung zwischen Veränderungen im *rdh5*-Gen und dem Fundus albipunctatus konnte erstmalig durch Yamamoto et al. [20] gezeigt werden. Da die hier untersuchte Patientin klinisch klassische Zeichen des Fundus albipunctatus aufwies, wurde ein *rdh5*-Mutationsscreening durchgeführt. Aus der genomischen DNA wurden die kodierenden Exons des *rdh5*-Gens amplifiziert. Die amplifizierten PCR-Produkte wurden sequenziert und hinsichtlich Mutationen in der 11-*cis*-RoDH kodierenden Region und an den Exon-Intron-Übergängen untersucht. 2 heterozygote Sequenzveränderungen konnten identifiziert werden. Eine neue Missense-Mutation, Ile33Asn (ATC→AAC), konnte im Exon 2 gefunden werden (■ Abb. 7a). Diese Mutation wurde darüber hinaus durch reverse Strangsequenzierung und durch die Verwendung eines 2., näher an der Mutation gelegenen Primers bestätigt. In Exon 3 wurde eine weitere Missense-Mutation entdeckt. Kodon 157 wies eine heterozygote Mutation von Arg zu Trp (CGG→CTG) auf (■ Abb. 7b). Diese Mutation wurde in gleicher Weise wie die Erste bestätigt. Darüber hinaus wurde in Exon 3 eine ATC→ATT-Mutation gefunden, welche einen stummen Polymorphismus darstellt (ohne Abbildung).

Beide Eltern der Patientin wurden untersucht. Der Vater (I-1) wies die

Arg157Trp-Mutation in Exon 3 auf, während die Mutter (I-2) die Ile22Asn-Mutation trug. Außer dem Polymorphismus in Exon 3 wurde ansonsten bei beiden Eltern keine weitere Veränderung des *rdh5*-Gens gefunden.

Der Vater von III-1 und III-2 lehnte eine genetische Untersuchung ab. Aus diesem Grund wurde bei beiden Kindern in allen 11-*cis*-RoDH kodierenden Exons nach Mutationen gefahndet. Beide Söhne wurden als heterozygote Überträger identifiziert, III-1 für Ile33Asn, III-2 für Arg157Trp. Darüber hinaus fanden sich keine Veränderungen im *rdh5*-Gen.

50 Kontrollpersonen wurden hinsichtlich des Vorliegens der Ile33Asn- bzw. der Arg157Trp-Mutation mittels allelspezifischer Oligonukleotidhybridisierung untersucht. Beide genannten Mutationen konnten nicht gefunden werden. Daher konnte gefolgert werden, dass das gemeinsame Vorliegen von Ile33Asn- und Arg157Trp-Mutationen im Sinne einer kombinierten Heterozygotie zum klinischen Bild des Fundus albipunctatus führen kann.

Diskussion

Die Oxidation von 11-*cis*-Retinol zu 11-*cis*-Retinal im Rahmen des Sehzyklus wird durch mindestens 2 verschiedene Enzyme katalysiert [4, 8]. Bisher konnte eines dieser beiden Enzyme kloniert werden und

wird als 11-*cis*-Retinoldehydrogenase (11-*cis*-RoDH oder *rdh5*) bezeichnet [2, 15].

Das humane *rdh5*-Gen konnte auf Chromosom 12 lokalisiert, in der 12q13-q14-Region kartiert und kloniert werden [16]. Im Anschluss an die von Yamamoto et al. [20] etablierte Assoziation von *rdh5*-Gen-Mutationen und dem Fundus albipunctatus wurden weitere Mutationen im *rdh5*-Gen publiziert. Bisher wurden weder Veränderungen im nicht kodierenden Exon 1 noch an Exon-Intron-Schnittstellen gefunden. Neben Missense-Mutationen wurden auch Nullmutationen beschrieben [1, 5]. ■ **Abbildung 8** zeigt einen Überblick über alle bisher beschriebenen Veränderungen im *rdh5*-Gen.

Im Rahmen unserer Untersuchung konnten wir das gleichzeitige Auftreten der heterozygoten Mutationen Ile33Asn und Arg157Trp als Ursache für das klinische Bild des Fundus albipunctatus identifizieren. Der ebenfalls vorhandene Polymorphismus Ile141 (ATC→ATT) wurde bei der Indexpatientin und ihrem Vater gefunden. Dieser Polymorphismus wurde bereits von Yamamoto et al. [20] beschrieben, wobei ATC eine Frequenz von 0,79 und ATT von 0,21 aufwies.

Sowohl hinsichtlich der verzögerten Dunkeladaptation als auch vom Fundusaspekt her handelt es sich bei unserer Patientin um den typischen Befund eines Fundus albipunctatus. Darüber hinaus ist jedoch auch die Zapfenfunktion zumin-

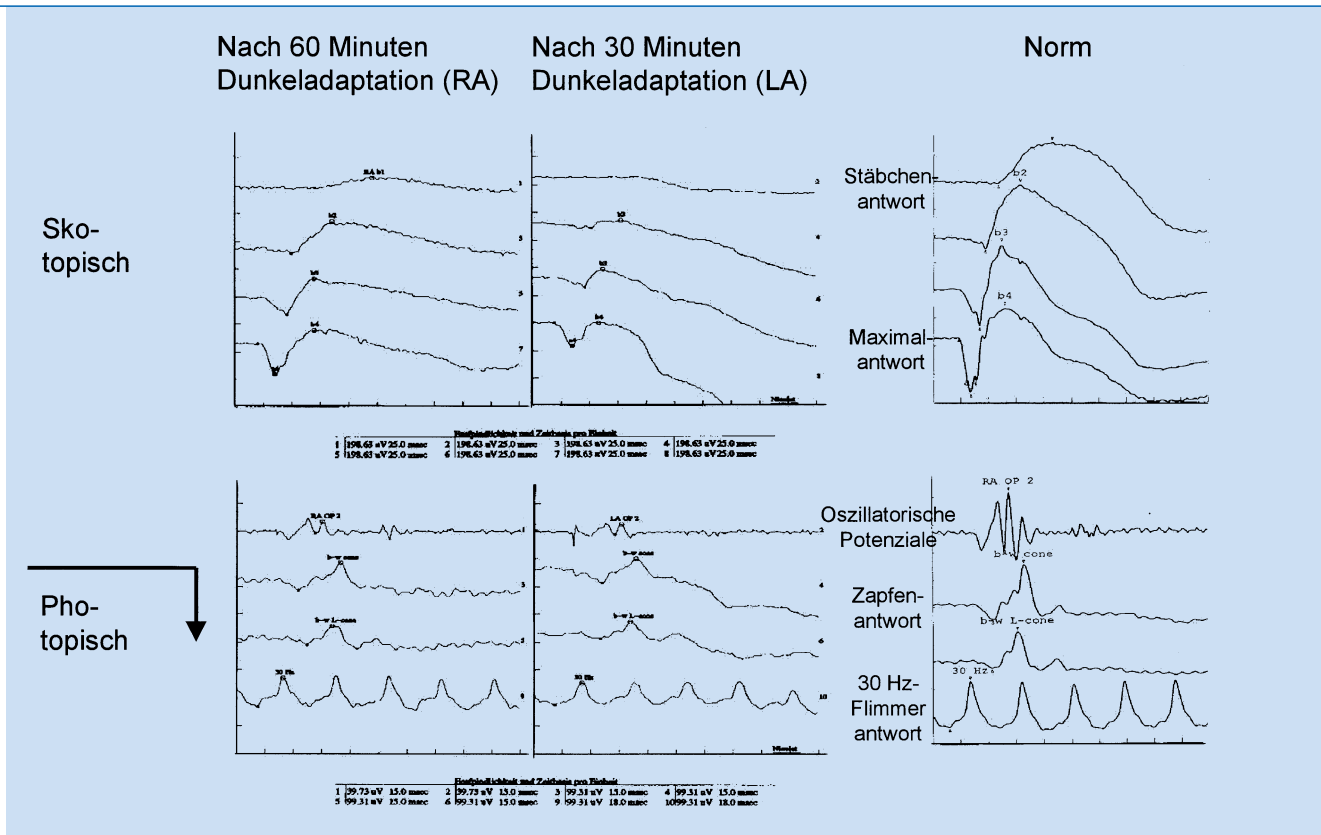


Abb. 4 ▲ Elektretinogramm, Achsenskalierung: skotopisches ERG: Ordinate 198,63 μV , Abszisse 25 ms, oszillatorische Potenziale: Ordinate 39,37 μV , Abszisse 15 ms, photopisches ERG: Ordinate 99,31 μV , Abszisse 15 ms

dest im Bereich der Makula beeinträchtigt. Dafür sprechen die relativen zentralen bzw. parazentralen Gesichtsfeldausfälle, das multifokale ERG und evtl. auch die Protanomalie. Die Sehschärfe war bei der letzten Untersuchung nicht beeinträchtigt, jedoch die Lesegeschwindigkeit. Die bei der Erstuntersuchung im Alter von 18 Jahren ermittelte Sehschärfe von 0,6 und 0,5 erscheint trotz der fehlenden Korrektur als gering; dieses als erste Äußerung einer Zapfenfunktionsstörung zu deuten, ist jedoch nicht legitim, da hier methodische Probleme im Vordergrund gestanden haben mögen. Andere Autoren haben bereits von Zapfenfunktionsstörungen bei Fundus-albipunctatus-Patienten berichtet [12, 18], wobei auch der Begriff Zapfendystrophie Verwendung fand. Eine typische Zapfendystrophie liegt bei der hier beschriebenen Patientin sicherlich nicht vor, da im Alter von 38 Jahren noch annähernd normale 30-Hz-Flimmeramplituden und noch normale Gipfelzeiten gefunden werden konnten. Natürlich ist nicht auszuschließen, dass sich so-

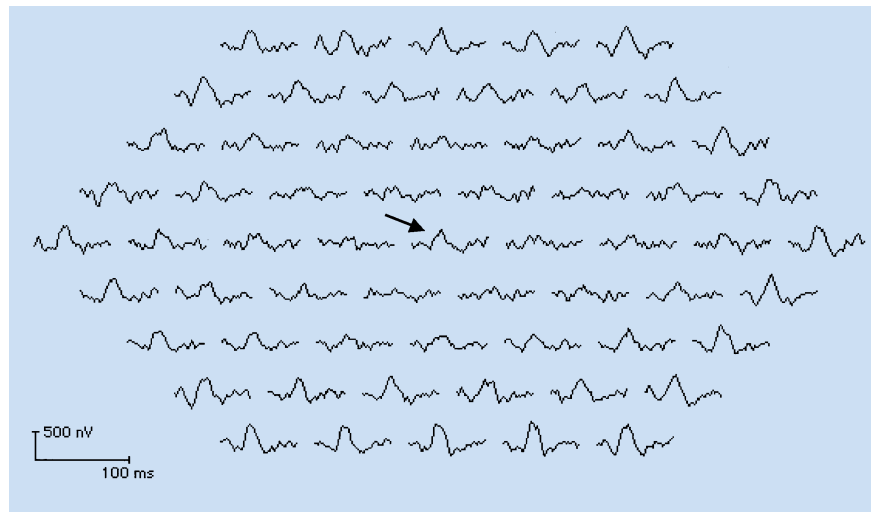


Abb. 5 ▲ Multifokales ERG des linken Auges, evoziert durch 61 schwarz-weiße, pseudozufällig (M-Sequenz) alternierende Hexagone, zentrale Antwort (Pfeil) besser erhalten als parazentrale

wohl das ERG als auch die Makulamorphologie im weiteren Verlauf noch in Richtung Zapfendystrophie bzw. Makuladystrophie verändern können. Die parazentrale Anordnung der Gesichtsfeldausfälle ist möglicherweise durch eine stäbchenvermittelte Schädigung der Zapfenfunktion bedingt. Das parazentrale Dich-

temaximum der Stäbchen und die primäre Beeinträchtigung der Stäbchenfunktion bei Fundus albipunctatus sprechen für diese Hypothese.

Die bisher veröffentlichten Patienten mit Zapfenfunktionsstörungen lassen keine Systematik erkennen, welche Art von Mutationen eher das Zapfensystem tan-

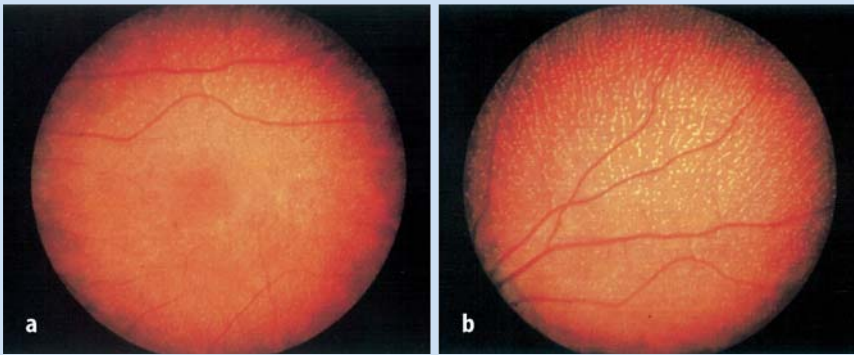


Abb. 6a,b ◀ Fundus der Patientin II-1, a zentral, b peripher

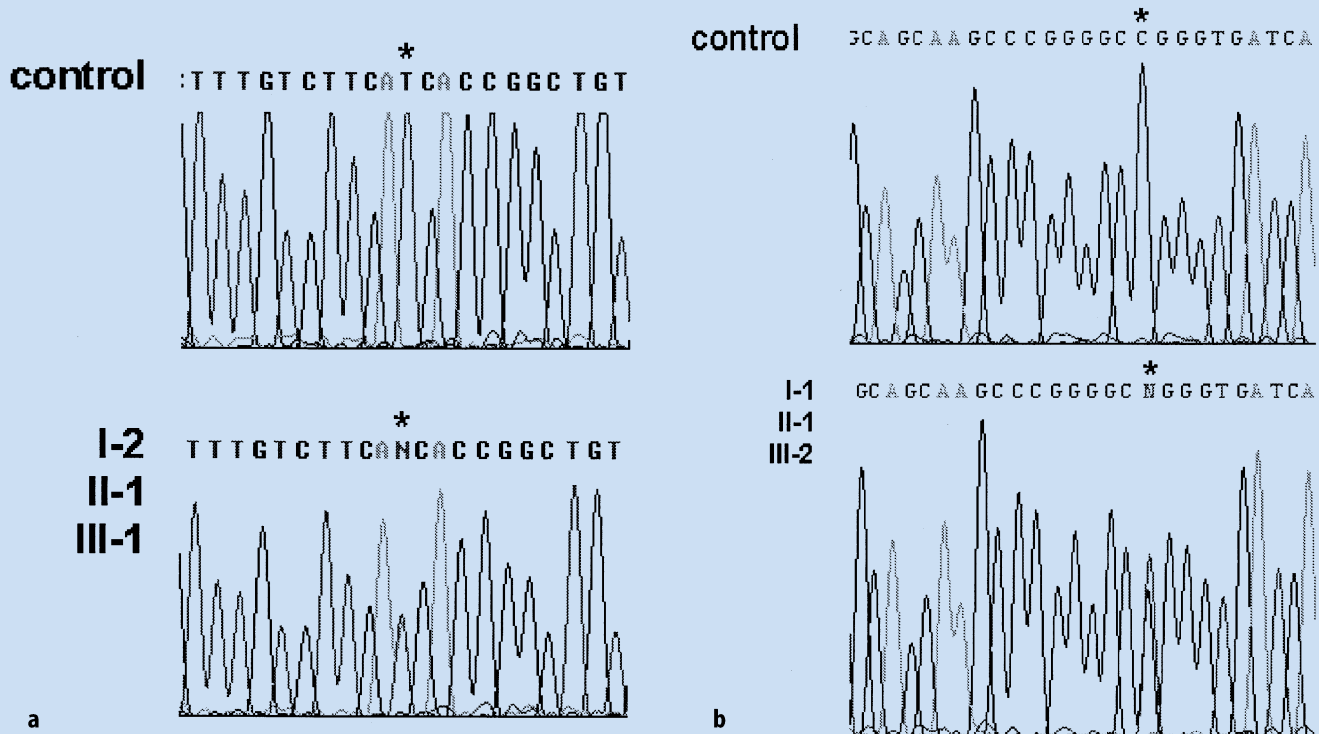


Abb. 7a,b ▲ Teilsequenz, a von Exon 2 bei einer Kontrollperson sowie Indexpatientin II-1, Mutter I-2 und Sohn III-1: II-1, I-2 und III-1 heterozygot für die Veränderung ATC→AAC (Stern), b von Exon 3 bei einer Kontrollperson sowie Patientin II-1, Vater I-1 und Sohn III-2: II-1, I-1 und III-2 heterozygot für die Veränderung CGG→CTG (Stern)

gieren und welche lediglich zum klassischen klinischen Bild des Fundus albipunctatus führen. Möglicherweise hat aber auch bisher die klassische Befundkonstellation bei dieser Erkrankung – Dunkeladaptationsstörung und Fundusveränderung – dazu geführt, dass milde Zapfenfunktionsstörungen keine Beachtung gefunden haben. Hier werden zukünftige Veröffentlichungen weiteren Aufschluss bringen.

Abschließend sei noch auf das Mausmodell für den Fundus albipunctatus hingewiesen. Durch gezielte Unterbrechung des *rdh5*-Gens wurde eine Knockout-Maus

entwickelt [4]. Bei der ophthalmologischen Untersuchung konnten keine weißen Flecken an der Netzhaut beobachtet werden. Das ERG war regelrecht, sowohl das Stäbchen- als auch das Zapfen-ERG. Die an humane Untersuchungsbedingungen angelehnte Dunkeladaptationsuntersuchung mittels ERG zeigte keine Veränderung. Lediglich bei ausgeprägter Bleichung der Netzhaut vor der Adaptationsuntersuchung konnte ein Unterschied zwischen Knockout- und Wildtypmaus gefunden werden. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Redundanz der 11-*cis*-Retinoldehydrogenase bei der Maus noch ausge-

prägter ist als beim Menschen. Möglicherweise wird es in Zukunft gelingen, durch die Befunde bei Mensch und Maus und die Charakterisierung der Unterschiede die Rolle des Sehzyklus für Netzhauterkrankungen besser zu verstehen.

Fazit für die Praxis

Mutationen des *rdh5*-Gens, das für 11-*cis*-Retinoldehydrogenase, ein Enzym des Sehzyklus, kodiert, können beim Menschen zum Krankheitsbild des Fundus albipunctatus führen. Bei unserer Patientin war das klinische Bild des Fundus albipunctatus durch das ge-

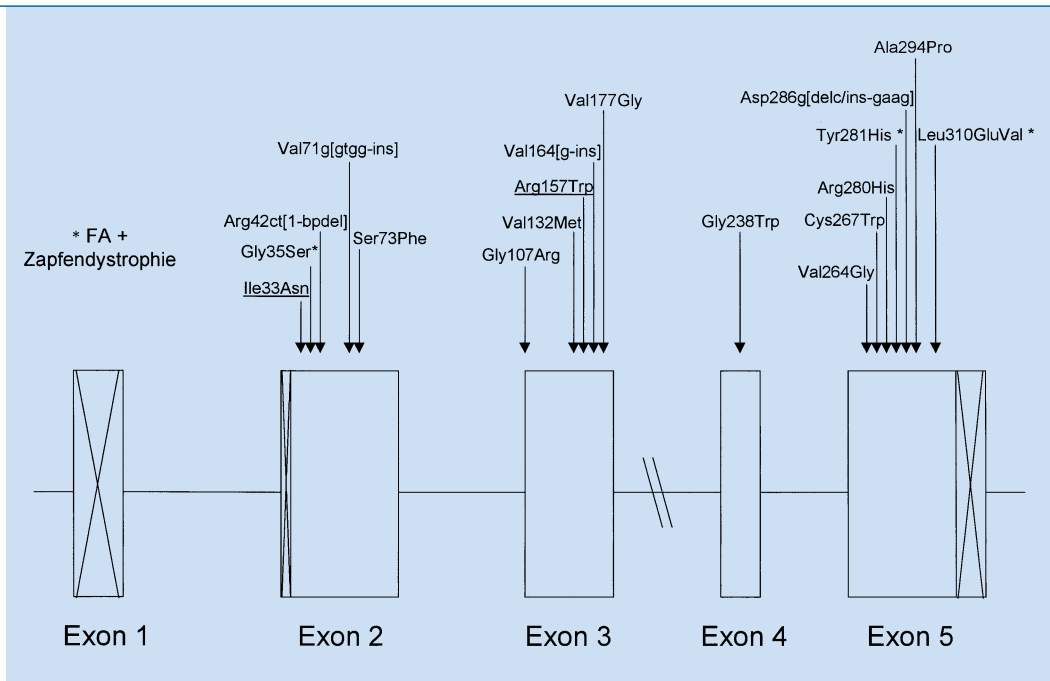


Abb. 8 ◀ Bisher identifizierte Mutationen im *rdh5*-Gen, Rechtecke Exons, Linien Introns [1, 5, 6, 7, 9, 12, 17, 18, 20]

meinsame Vorliegen von Ile33Asn-Mutation in Exon 2 (von der Mutter als symptomloser Überträgerin auf die Patientin vererbt) und Arg157Trp-Mutation in Exon 3 (vom Vater als symptomlosem Überträger auf die Patientin vererbt) im Sinne einer kombinierten Heterozygotie verursacht. Auch der bei Fundus-albipunctatus-Patienten und Überträgern häufige Polymorphismus Ile141 (ATC→ATT) wurde bei unserer Patientin nachgewiesen. Funktionell werden neben der charakteristischen Verzögerung der Dunkeladaptation auch Zapfenfunktionsstörungen beobachtet, die sich als parazentrale Gesichtsfeldausfälle äußern können. Zapfendystrophie wurde bei Fundus-albipunctatus-Patienten ebenfalls beschrieben, muss aber nicht vorliegen. Bei den bisher berichteten Zapfenfunktionsstörungen lässt sich nicht erkennen, welche Art von Mutationen eher das Zapfensystem tangieren und welche lediglich zum klassischen klinischen Bild des Fundus albipunctatus führen. Mit Hilfe des Mausmodells für den Fundus albipunctatus wird es in Zukunft möglicherweise gelingen, durch die Befunde bei Mensch und Maus und die Charakterisierung der Unterschiede die Rolle des Sehzyklus für Netzhauterkrankungen besser zu verstehen. Die Korrelation von klinischem Phänotyp und krankheitsverursachenden Mutationen im 11-*cis*-Retinoldehydrogenase-Gen ist für die Beratung von Patienten mit Fundus albipunctatus nützlich.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. K. Rütther

Charité-Virchow Augenklinik,
Humboldt-Universität Berlin,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: klaus.ruether@charite.de

Literatur

1. Cideciyan AV, Haeseleer F, Fariss RN, Aleman TS, Jang GF, Verlinde CL, Marmor MF, Jacobson SG, Palczewski K (2000) Rod and cone visual cycle consequences of a null mutation in the 11-*cis* retinol dehydrogenase gene in man. *Vis Neurosci* 17: 667–678
2. Driessen CAGG, Janssen APM, Winkens HJ, Vugt AHM van, Leeuw ALM de, Janssen JJM (1995) Cloning and expression of a cDNA encoding bovine retinal pigment epithelial 11-*cis* retinol dehydrogenase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1988–1996
3. Driessen CAGG, Winkens HJ, Kuhlmann ED, Janssen APM, Vugt AHM van, Deutman AF, Janssen JJM (1998) The visual cycle retinol dehydrogenase: possible involvement in the 9-*cis* retinoic acid pathway. *FEBS Letters* 428: 135–140
4. Driessen CAGG, Winkens HJ, Hoffmann K, Kuhlmann ED, Janssen APM, Vugt AHM van, Hooser JP van, Wieringa BE, Deutman AF, Palczewski K, Ruether K, Janssen JJM (2000) Disruption of the 11-*cis* retinol dehydrogenase gene leads to accumulation of *cis*-retinols and *cis*-retinyl esters. *Mol Cell Biol* 20: 4275–4287
5. Driessen CAGG, Janssen APM, Winkens HJ, Kuhlmann ED, Vugt AHM van, Pinckers AJLG, Deutman AF, Janssen JJM (2001) Null mutation in the human 11-*cis* retinol dehydrogenase gene associated with fundus albipunctatus. *Ophthalmology* 108: 1479–1484
6. Gonzalez-Fernandez F, Kurz D, Bao Y, Newman S, Conway BP, Young JE, Han DP, Khani SC (1999) 11-*cis* Retinol dehydrogenase mutations as a major cause of the congenital night-blindness disorder known as fundus albipunctatus. *Mol Vis* 5: 41

7. Hirose E, Inoue Y, Morimura H, Okamoto N, Fukuda M, Yamamoto S, Fujikado T, Tano Y (2000) Mutations in the 11-*cis* retinol dehydrogenase gene in Japanese patients with Fundus albipunctatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3933–3935
8. Jang GF, Van Hooser JP, Kuksa V, McBee JK, He YG, Janssen JJM, Driessen CAGG, Palczewski K (2001) Characterization of a dehydrogenase activity for oxidation of 11-*cis*-retinol in the retinal pigment epithelium of mice with a disrupted *rdh5* gene: a model for the human hereditary disease fundus albipunctatus. *J Biol Chem* 276: 32.456–32.465
9. Kuroiwa S, Kikuchi T, Yoshimura N (2000) A novel compound heterozygous mutation in the *rdh5* gene in a patient with fundus albipunctatus. *Am J Ophthalmol* 130: 672–675
10. Marmor MF, Zrenner E (1998, 1999 update) Standard for clinical electroretinography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol* 97: 143–156
11. McBee JK, Palczewski K, Baehr W, Pepperberg DR (2001) Confronting complexity: the interlink of phototransduction and retinoid metabolism in the vertebrate retina. *Prog Retin Eye Res* 20: 469–529
12. Nakamura M, Hotta Y, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y (2000) A high association with cone dystrophy in fundus albipunctatus caused by mutations of the *rdh5* gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3925–3932
13. Rattner A, Smallwood PM, Nathans J (2000) Identification and characterization of all-*trans* retinol dehydrogenase from photoreceptor outer segments, the visual cycle enzyme that reduces all-*trans* retinal to all-*trans* retinol. *J Biol Chem* 275: 11.034–11.043
14. Shuber AP, Skoletsky J, Stern R, Handelin BL (1993) Efficient 12-mutation testing in the CFTR gene: a general method for complex mutation analysis. *Hum Mol Genet* 2: 153–158
15. Simon A, Hellman U, Wernstedt C, Eriksson U (1995) The retinal pigment epithelial-specific 11-*cis* retinol dehydrogenase belongs to the family of short chain alcohol dehydrogenases. *J Biol Chem* 270: 1107–1112

16. Simon A, Lagercrantz J, Bajalica-Lagercrantz S, Eriksson U (1996) Primary structure of human 11-*cis* retinol dehydrogenase and organization and chromosomal localization of the corresponding gene. *Genomics* 36: 424–430
17. Wada Y, Abe T, Fuse N, Tamai M (2000) A frequent 1085delC/insGAAG mutation in the *rdh5* gene in Japanese patients with fundus albipunctatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1894–1897
18. Wada Y, Abe T, Sato H, Tamai M (2001) A novel Gly35Ser mutation in the *rdh5* gene in a Japanese family with fundus albipunctatus associated with cone dystrophy. *Arch Ophthalmol* 119: 1059–1063
19. Wang J, Chai X, Eriksson U, Napoli JL (1999) Activity of human 11-*cis* retinol dehydrogenase (*rdh5*) with steroids and retinoids and expression of its mRNA in extracellular human tissue. *Biochem J* 338: 23–27
20. Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP (1999) Mutations in the gene encoding 11-*cis* retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nat Genet* 22: 188–191

Tischendorf, Frank W. (Hrsg.)

Auge und Innere Medizin

Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen

Stuttgart: Schattauer 2003, 350 S., 569 Abb., 109 Tab., (ISBN 3-7945-2240-0), 99,00 EUR

Oft treten erste Symptome einer Systemerkrankung zuerst am Auge auf (z. B. Multiple Sklerose) oder das Auge erlaubt durch einen "Schlüssellochblick", z. B. auf die Netzhautgefäße, eine Einschätzung des Schweregrades generalisierter Gefäßschäden, z. B. bei arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus. Trotzdem werden in den meisten Lehrbüchern der Inneren Medizin die Augenbeteiligungen systemischer Erkrankungen nur unzureichend abgehandelt, und umgekehrt vermissen wir in ophthalmologischen Lehrbüchern bei Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung eine ausführlichere Beschreibung der internistischen Symptomatik. Die vorliegende Monografie schließt diese Lücke und ist - um es gleich vorwegzunehmen - ein Standardwerk, „vom Feinsten“, das bei einem Preis von 99,00 EUR geradezu als "Schnäppchen" zu bezeichnen ist. Dem einführenden Kapitel zur Anatomie und Physiologie des Auges folgt ein hochaktuelles Kapitel zur besonderen Immunologie des Augapfels. Gerade immunologische Erkenntniszuwächse der letzten Jahre haben das Grundverständnis zur Physiologie vieler Systemerkrankungen und insbesondere die therapeutischen Strategien entscheidend beeinflusst. Es folgt ein Kapitel über ophthalmologische Leitbefunde, welche wegweisend für eine Systemerkrankung sein können. In 19 Kapiteln nehmen 14 Experten aus unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen eine Bestandsaufnahme der bei systemischen Erkrankungen vorkommenden typischen - spezifischen wie unspezifischen - Augenveränderungen vor. Dabei werden Klinik und Diagnostik stets in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt und durch Informationen zu Epidemiologie, Schädigungsmechanismen, Sekundärkomplikationen und Prognose ergänzt. Wenngleich es sich um ein sog. "Viele-Autoren-Buch" handelt, so sind Kontinuität der einzelnen Kapitel, Didaktik, Illustration und Angabe wissenschaftlicher Sekundärliteratur außergewöhnlich respektabel. Ein gut sortiertes Sachverzeichnis erlaubt den schnellen Zugriff zu benötigten Informationen, und das ausführliche und aktuelle Literaturverzeichnis erschließt auch dem besonders Wiss-

begierigen eine Fülle weiterführender Informationen. Lobenswert und eine Freude für das Auge ist das außergewöhnlich reichhaltige und durchgehend qualitativ hervorragende mehrfarbige Abbildungsmaterial sowie instruktive Schemata zur Darstellung von Schädigungsmechanismen sowie Untersuchungstechniken und Differenzialdiagnose. Dieses Buch ist ein "Muss" als wertvolles Nachschlagewerk im Bücherschrank eines jeden Augenarztes, sowohl in der Praxis als auch in der Klinikambulanz. Auch "Nicht-Augenärzte" - im besonderen Neurologen, Dermatologen, Rheumatologen, Immunologen oder Pädiater - werden von diesem "kleinen Schatz" profitieren. Es kann gleichermaßen als Lehrbuch wie als Atlas verwendet werden. Abgerundet würde dieses hervorragende Buch durch die ergänzende Darstellung von Therapiemaßnahmen. Diese werden beim Durchlesen dieses Buches schmerzlich vermisst. Allerdings würde dies in Anbetracht der Komplexität der dargestellten Krankheitsbilder den Umfang des Buches beträchtlich erhöhen, sodass der vorliegende unschlagbare Preis sicher nicht zu halten wäre.

Abschließend ist zu sagen, dass dieses Buch sicherlich hervorragend geeignet ist, die interaktive Diagnostik zwischen den verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen zu stärken und die auf Beobachtung gestützte Intuition zu schulen. Der zunehmende Kostendruck im Gesundheitswesen verlangt kürzere Liegenzeiten und schnellere Entscheidungen. Das vorliegende Buch kann für jeden Augenarzt eine äußerst hilfreiche Stütze sein, wichtige Leitbefunde am Auge selbst zu erkennen und mit wenigen gezielten Untersuchungen / Konsilen zur richtigen Diagnose zu kommen.

Bernhard M. Stoffelns (Mainz)

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)