

Mutationen im ABCA4-Gen in einer Familie mit Stargardtscher Erkrankung und Retinitis pigmentosa (STGD1/RP19)

Günther Rudolph^{1,3}
 Petros Kalpadakis^{1,3}
 Christos Haritoglou¹
 Andrea Rivera²
 Bernhard H. F. Weber²

Mutations in the ABCA4 Gene in a Family With Stargardt's Disease and Retinitis Pigmentosa (STGD1/RP19)

Zusammenfassung

Hintergrund: Darstellung von Mutationen im ABCA4-Gen in einer Familie mit klinischem Phänotyp einer Stargardtschen Erkrankung und einer Retinitis pigmentosa. **Methoden:** Die klinische Untersuchung bestand in der Funduskopie, der Duchführung eines ERG, der Farbsinntestung mit dem Arden-Color-Contrast-Gerät, der FLA bei einer Patientin, einer Perimetrie und SLO-Perimetrie. Die 50 Exone des ABCA4-Gens wurden mit einer Kombination einer denaturierenden HPLC und mittels SSCP analysiert. **Ergebnisse:** Patientin I/1, die Mutter eines ebenfalls betroffenen Sohnes (II/2) imponierte mit den typischen Zeichen einer Stargardtschen Erkrankung, wohingegen ihr Sohn (II/2) morphologisch, wie funktionell die klassischen Zeichen für das Vorliegen einer Retinitis pigmentosa aufwies. Bei Patientin I/1 fand sich molekulargenetisch eine Missense-Mutation im Exon 42 (G5882G > A) sowie eine Leserasterverschiebung im Exon 43 (5917delG), welche zu einem Stopp in der Proteintranslation führt. Bei dem Patienten II/2 fand sich diese Stop-Codon-Mutation im Exon 43 in homozygotem Zustand. **Schlussfolgerungen:** Unterschiedliche Mutationen im ABCA4-Gen (STGD1) können in ein und derselben Familie zu unterschiedlichen klinischen Phänotypen führen, wobei es einerseits zur Manifestation eines typischen Morbus Stargardt und andererseits zum Phänotyp einer autosomal rezessiven Retinitis pigmentosa kommen kann (RP19).

Schlüsselwörter

Morbus Stargardt · STGD1 · homozygote und compound-heterozygote Mutationen · Null-Allel · rezessive Retinitis pigmentosa · RP19

Abstract

Background: Demonstrating the types of ABCA4 mutations in the STGD1 gene in a family manifesting both Stargardt's disease and retinitis pigmentosa (RP19). **Methods:** Clinical ophthalmological examination included funduscopy, ERG, Arden Colour contrast test, fluorescein angiography in one patient, perimetry and SLO perimetry. The 50 exons of the ABCA4 gene were screened using a combination of denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE), high performance electrophoresis (dHPLC) and SSCP analysis. **Results:** Patient I/1 showed typical signs of Stargardt's disease, while her son, II-1 demonstrated functional signs and morphological features of retinitis pigmentosa. Mutational analysis of the ABCA4 gene revealed a missense mutation in exon 42 (G5882G > A) and a frameshift mutation in exon 43 (5917delG) of patient I-1. Patient II/1 demonstrated a homozygous 5917delG mutation in exon 43, resulting in a functional null-mutation. **Conclusions:** The combination of ABCA4 alleles with various functional consequences to protein activity can lead to different clinical phenotypes in one and the same family, resulting either in typical Stargardt's disease or in autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP19).

Key words

Stargardt's disease · STGD1 · homozygous and compound heterozygous mutations · null alleles causing autosomal recessive retinitis pigmentosa · RP19

Institutsangaben

¹ Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

² Institut für Humangenetik der Universität, Biozentrum, Würzburg

³ Kooperationsgruppe Ophthalmogenetik der LMU und GSF

Korrespondenzadresse

Dr. Günther Rudolph · Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität · Mathildenstraße 8 · 80336 München · E-mail: Guenther.Rudolph@ak-i.med.uni-muenchen.de

Eingegangen: 9. Juli 2002 · Angenommen: 15. August 2002

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2002; 219: 590–596 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Einführung

Die Stargardtsche Erkrankung (STGD1, MIM # 248200) stellt die häufigste Form einer juvenilen Makuladystrophie dar. Betroffene zeigen im Verlauf der Erkrankung Veränderungen der Netzhaut mit zentral gelegener Pigmentepithelumschichtung und fortschreitender Atrophie, die von weißlich-gelben fleckförmigen Einlagerungen umgeben sein können [21]. Liegt die letztgenannte Veränderung vor, handelt es sich um einen so genannten Fundus flavimaculatus (FFM) [7]. Im Verlauf der Erkrankung stellt sich eine Minderung der Sehschärfe ein, bedingt durch dystrophe Veränderungen im Bereich der Außensegmente der Photorezeptoren mit der Folge der Entstehung relativer und absoluter zentraler und parazentraler Skotome. Wiederholt wurden Versuche unternommen, eine Subklassifizierung von Patienten mit Stargardtscher Erkrankung mit oder ohne FFM oder reinem FFM vorzunehmen. Erschwert wurden diese Bemühungen dadurch, dass sich der Phänotyp im Verlauf der Erkrankung in sehr unterschiedlicher Art und Weise ändern kann [5]. Basierend auf elektrophysiologischen Befunden wurde von anderen Autoren eine Einteilung in funktionell unterschiedliche Gruppen entsprechend elektrophysiologischer Befunde vorgeschlagen [11]. Molekulargenetische Erkenntnisse lassen die Annahme zu, dass es sich bei STGD1 und FFM um allelische Varianten ein und derselben Erkrankung handelt [8].

Als Ursache für die Erkrankung wurden Mutationen im netzhautspezifischen ATP-bindenden Transportergen ABCA4, vormals ABCR, identifiziert [2]. Erschwert wurde das Verständnis für die pathophysiologischen Gegebenheiten dadurch, dass zunächst eine Expression des ABCA4-Genes nur in Stäbchen nachgewiesen werden konnte, obwohl es sich aus klinischer Sicht bei der Stargardtschen Erkrankung um eine zapfendominierte Erkrankung handelt. Molday u. Mitarb. gelang es kürzlich die Expression von ABCA4 in den Außensegmenten von Zapfen nachzuweisen [14]. Rozet u. Mitarb. konnten zeigen, dass beim STGD-Phänotyp Nonsense-Mutationen und bei Patienten mit FFM insbesondere Missense-Mutationen zu finden sind [19]. ABCA4 kodiert für ein Protein, welches an der Kante der Stäbchen- und Zapfenaußensegmente lokalisiert ist und dort in energieabhängige Transportprozesse von Retinoidkomponenten involviert ist [14,23]. Neuere Untersuchungen erbrachten die Erkenntnis, dass Mutationen im ABCA4-Gen auch zu anderen retinalen Erkrankungen führen können, wie einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, einer Retinitis pigmentosa oder einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) [1, 4, 12, 16, 17].

In der vorliegenden Arbeit wird die Variabilität des Phänotyps in Abhängigkeit von der Kombination von mutanten ABCA4-Allelen bei einer Mutter und ihrem Sohn aus einer konsanguinen Beziehung dargestellt, wobei sich bei der Mutter das Bild einer Stargardtschen Erkrankung zeigt, der Sohn aber den Phänotyp einer Retinitis pigmentosa mit zentraler Beteiligung der Makula aufweist.

Patienten und Methoden

Es handelt sich bei den hier dargestellten Patienten um eine Mutter (I/1) und deren Sohn (II/2). Die Mutter entstammt einer konsanguinen Ehe zwischen Cousin und Cousine, die im 15. Le-

bensjahr ihren Sohn zur Welt brachte. Die Vaterschaft ist nicht eindeutig geklärt, wobei mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass der genetische Vater des Kindes ebenfalls in verwandtschaftlicher Beziehung zur Familie der Mutter steht.

I/1: Bei der Mutter handelt es sich um eine jetzt 31 Jahre alte Frau, die erstmals eine Sehschärfeminderung im 20. Lebensjahr bemerkte. Es wurde über eine etwas vermehrte Blendungsempfindlichkeit berichtet. Eine Dunkeladaptationsschwäche wurde verneint.

II/2: Der Sohn war zum Zeitpunkt der Untersuchung 16 Jahre alt. Von der Mutter wird berichtet, dass ihr Sohn schon immer schlecht gesehen habe und seit früher Kindheit Zeichen von Nachtblindheit aufwies. Ansonsten bestünden keine Grunderkrankungen.

Ophthalmologische Untersuchung

Die Visusprüfung erfolgte mit bester Korrektur. Die Beurteilung der vorderen und hinteren Augenabschnitte wurde mit einer Zeiss-Spaltlampe und mit der indirekten Funduskopie durchgeführt. Eine Scanning-Laser-Ophthalmoskop-Perimetrie wurde bei beiden Patienten veranlasst und ergänzend eine Humphrey-Perimetrie bei der Mutter sowie eine Testung der Außengrenzen bei dem betroffenen Sohn mit dem Goldmann-Perimeter (Prüfmarke III/4) durchgeführt. Die Farbsinnprüfung erfolgte mit dem Arden-Color-Contrast-Test mit Prüfung der Protan- und Tritanachse. Ein Ganzfeldelektroretinogramm (ERG) nach ISCEV-Standard erfolgte bei beiden Personen. Weiterhin lag von einer zurückliegenden Untersuchung ein fluoreszenzangiographischer Befund der Mutter vor.

Molekulargenetische Untersuchung

Die Gewinnung der DNA erfolgte gemäß einem Standardprotokoll aus Lymphozyten von EDTA-Blutproben der Patienten. Die molekulargenetische Untersuchung des ABCA4-Gens erfolgte mittels einer denaturierten Gradientengelelektrophorese (DGGE), einer denaturierenden High-performance-Flüssigkeits-Chromatographie (dHPLC) und der SSCP-Analyse [6, 10, 15]. Vor der Analyse wurden die Exone mit flankierenden Exon-Primern PCR amplifiziert, wie in Rivera et al. beschrieben [2, 17].

Ergebnisse

Ophthalmologische Untersuchung

I/1: Bei der Erstuntersuchung im 21. Lebensjahr betrug der Fernvisus cc 0,4/0,3, der Nahvisus 0,5/0,4. Funduskopisch zeigte sich, bei noch erhaltenem Wallreflex, eine gräuliche Tingierung mit Pigmentepithelumschichtung im Bereich der Fovea und Parafovea. Die periphere Netzhaut stellte sich regelrecht dar (Abb. 1 a u. b). In der Fluoreszenzangiographie imponierten Pigmentepitheldefekte am hinteren Pol ohne Anzeichen für eine Exsudation (Abb. 1 c u. d). Bei der zuletzt erfolgten Untersuchung im 29. Lebensjahr war der Visus bds. auf 0,08/0,08 abgefallen und der Vergrößerungsbedarf war 6fach. Die Pigmentepithelumschichtung am hinteren Pol hatte zugenommen mit beginnender Atrophie. Die periphere Netzhaut stellte sich jedoch morphologisch unverändert völlig regelrecht dar (Abb. 2 a u. b). Die Amplituden im skotopischen ERG waren im unteren Normbereich. Im photopischen ERG waren die 30-Hz-Flicker-Antwort mit 26–33 μ V

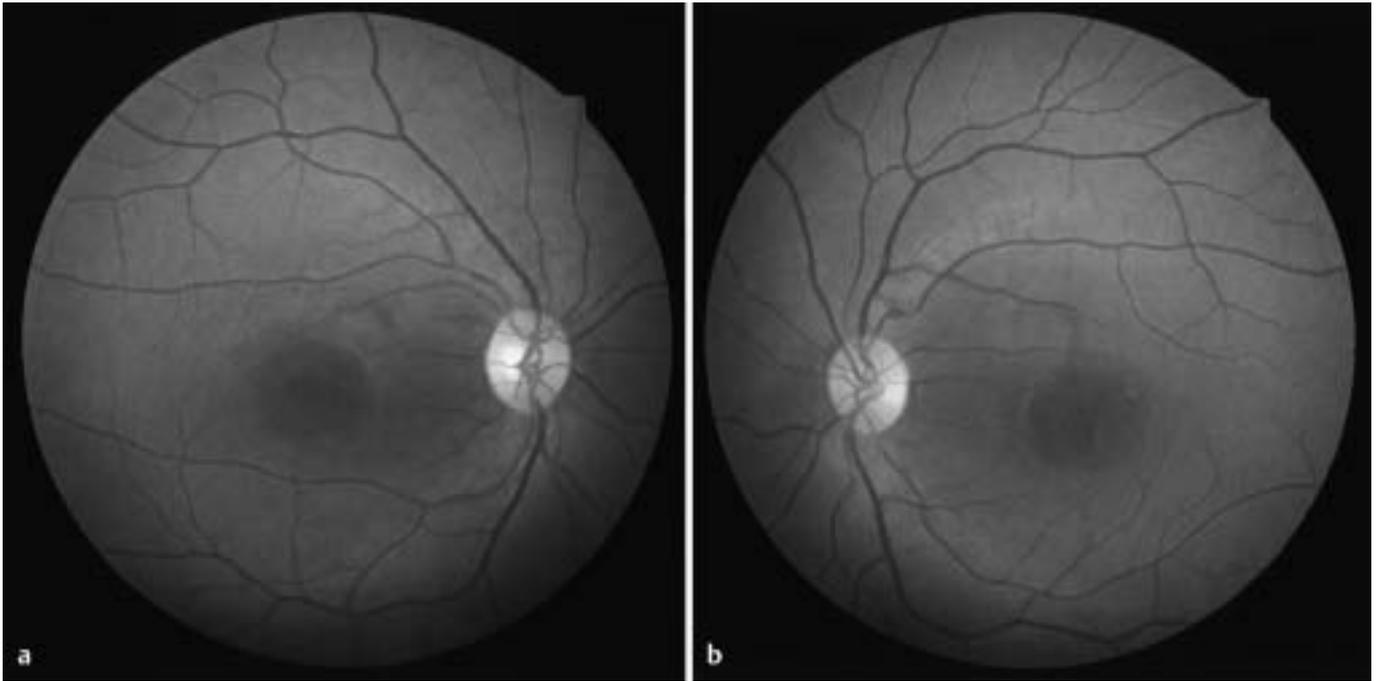


Abb. 1 **a** u. **b** Fundusfotografie von Patientin I/1 im Alter von 21 Jahren. Im Bereich der Fovea und Parafovea findet sich bds., nahezu symmetrisch, eine geringgradige Pigmentepithelumschichtung.

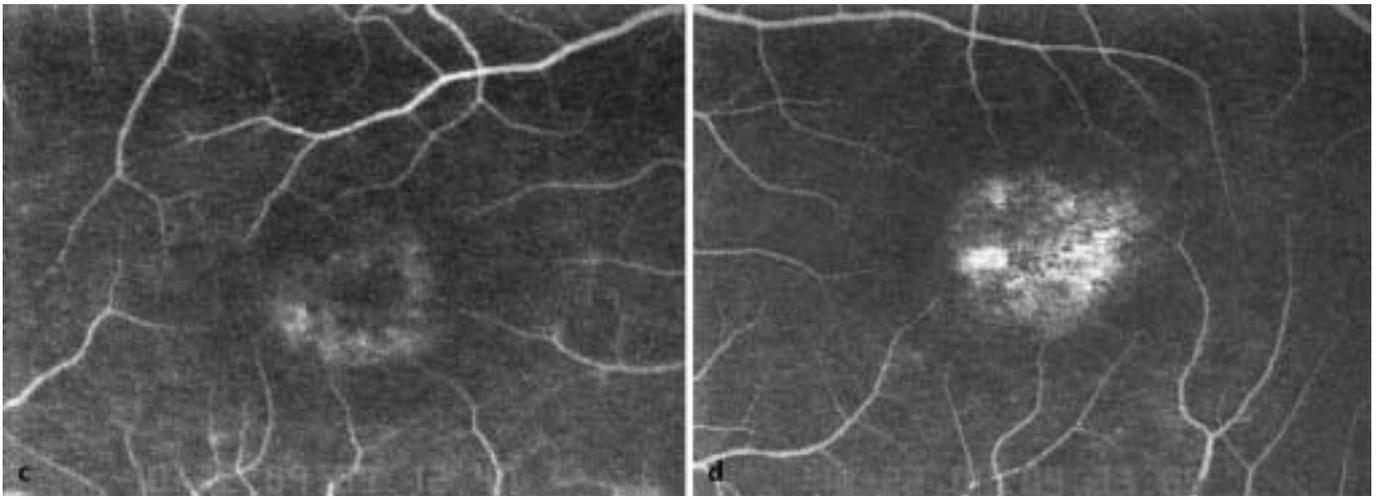


Abb. 1 **c** u. **d** Multiple, konfluierende PE-Defekte der Makula mit angedeutetem Bull's eye-Phänomen.

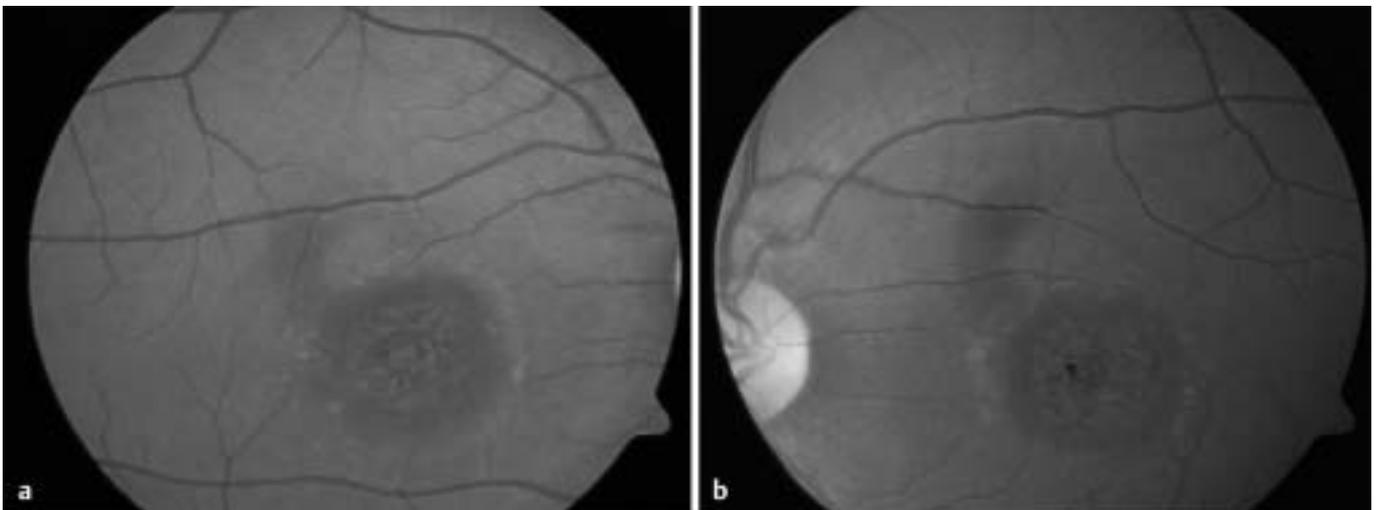
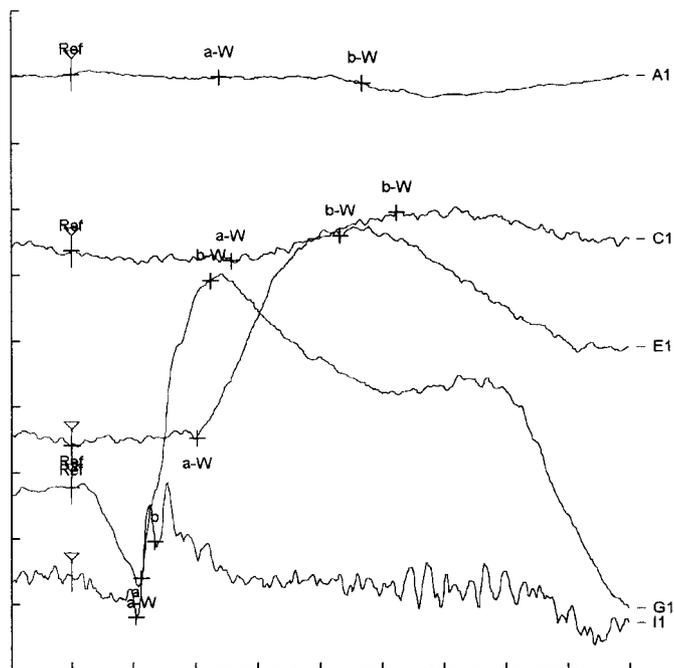


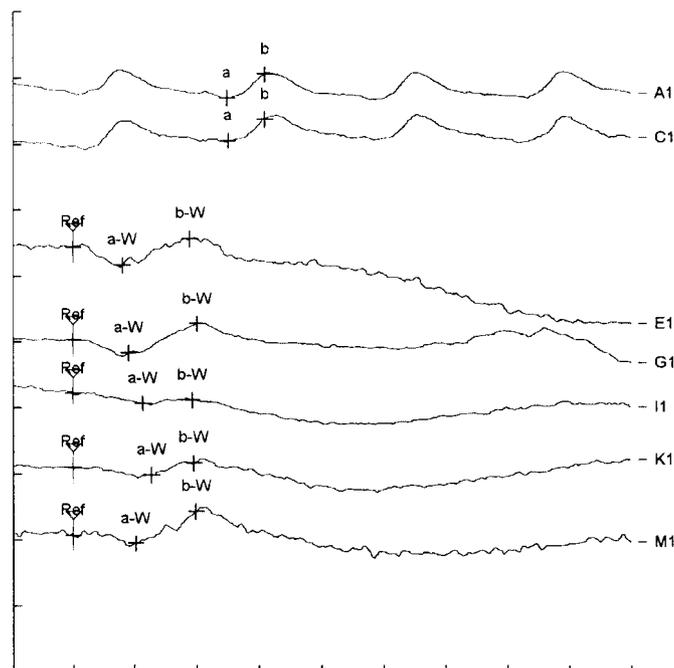
Abb. 2 **a** u. **b** I/1: Fundusdokumentation im Alter von 29 Jahren mit nun deutlicheren Pigmentepithelveränderungen, scholligen, lipofuszinartigen Einlagerungen am hinteren Pol bei regelrechten peripheren Netzhautverhältnissen.



Nr. Reizort/Ableitort	mA	ms/Div	uV/Div	TOENNIES yklen/Reize
A 0.8 mcDs/m ² / Rechtes Auge skoto	20.0	100.00	100.00	9 / 0
C 4 mcDs/m ² / Rechtes Auge skotop.	20.0	100.00	100.00	11 / 0
E 40 mcDs/m ² / Rechtes Auge skoto	20.0	100.00	100.00	5 / 2
G 2500 mcDs/m ² / Rechtes Auge skot	20.0	100.00	100.00	5 / 4
I 2.5 cds/m ² / Rechtes Auge oszill.	20.0	40.00	40.00	2 / 0

a

Abb. 3a I/1: Skotopisches und photopisches ERG. Die Antworten im skotopischen ERG liegen im unteren Normbereich.



Nr. Reizort/Ableitort	mA	ms/Div	uV/Div	TOENNIES yklen/Reize
A 2.5 cds/m ² - 1 / Rechtes Auge flic	15.0	15.0	100.00	20 / 0
C 2.5 cds/m ² - 2 / Rechtes Auge flic	15.0	15.0	100.00	13 / 0
E 15 cds/m ² / Rechtes Auge photop.	20.0	200.00	100.00	15 / 0
G 15 cds/m ² / Rechtes Auge photop.	20.0	200.00	100.00	12 / 2
I 4 cds/m ² / Rechtes Auge L-Cone	20.0	100.00	100.00	18 / 0
K 8 cds/m ² / Rechtes Auge L-Cone	20.0	100.00	100.00	12 / 0
M 15 cds/m ² / Rechtes Auge L-Cone	20.0	100.00	100.00	14 / 0

b

Abb. 3b Im photopischen ERG stellen sich die Amplituden im 30-Hz-Flicker, beim Einzelblitzreiz und bei Reizung der langwelligen Zapfen reduziert dar.

(Norm > 75 mV), die Antwort auf den photopischen Einzelblitzreiz sowie die Amplituden bei Stimulierung der langwelligen Zapfen mit mehr als 50% unter der unteren Normgrenze signifikant reduziert (Abb. 3a u. b). Im Farbsinntest konnte eine gestörte Protanachse mit 12,8%/13,4% (Norm < 8%) festgestellt werden. Die Werte für die Tritanachse lagen mit 7,0% und 7,2% im oberen Normbereich. Im Humphrey-Gesichtsfeld zeigte sich an beiden Augen ein Zentralskotom, welches insbesondere auch in der SLO-Mikroperimetrie bereits bei Darbietung des hellsten Stimulus

(Goldmann II/0 dB) als scharf begrenztes Zentralskotom zur Darstellung kam (Abb. 4a u. b).

I/1: Es wird berichtet, dass der Sohn seit frühester Kindheit schlecht gesehen habe und vollkommene Nachtblindheit besterbe. Bei einer Untersuchung im 13. Lebensjahr betrug der Visus am rechten Auge cc bds. 0,06 (± 2,75/-2,25/175°/+ 3,5/-3,0/180°) für die Ferne und 0,1/0,1 für die Nähe. Bei der Untersuchung im 15. Lebensjahr war die Sehschärfe auf einen Metervisus

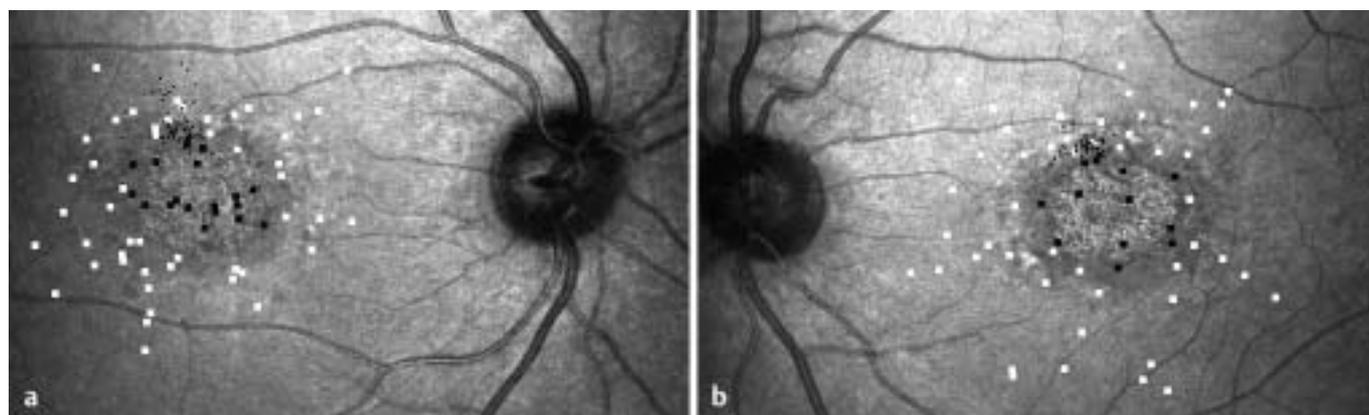


Abb. 4 I/1: SLO-Mikroperimetrie. Bereits bei Darbietung des hellsten Stimulus (Goldmann III/0 dB) findet sich zentral ein scharf begrenztes Skotom von mehr als einem Papillendurchmesser (weiße Marken: Stimulus erkannt; schwarze Marken: Stimulus nicht erkannt).

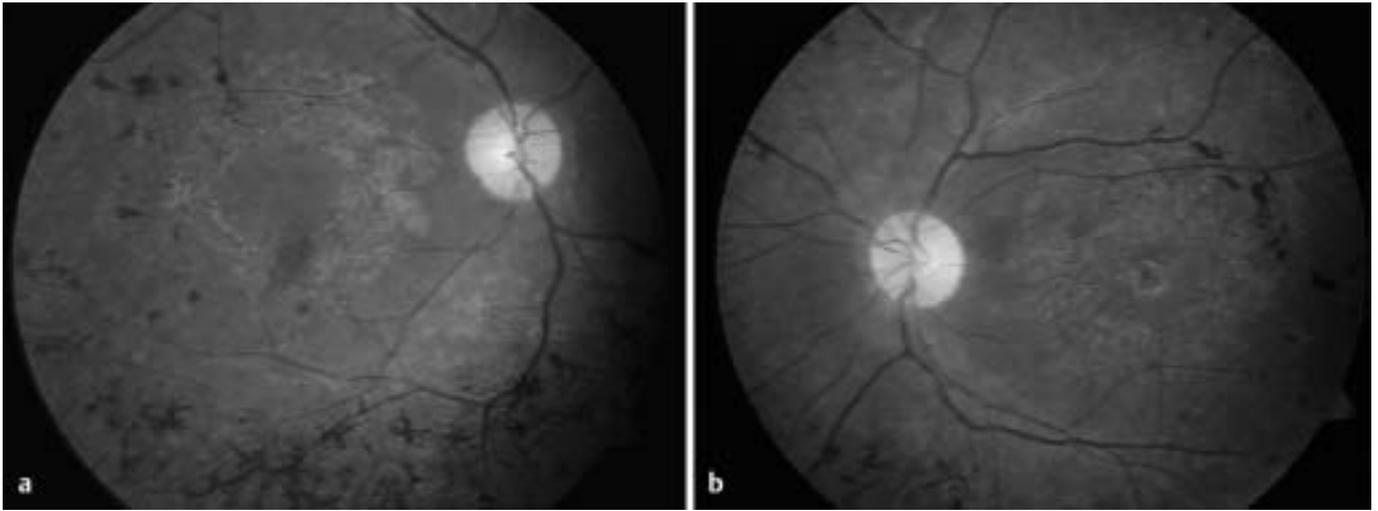
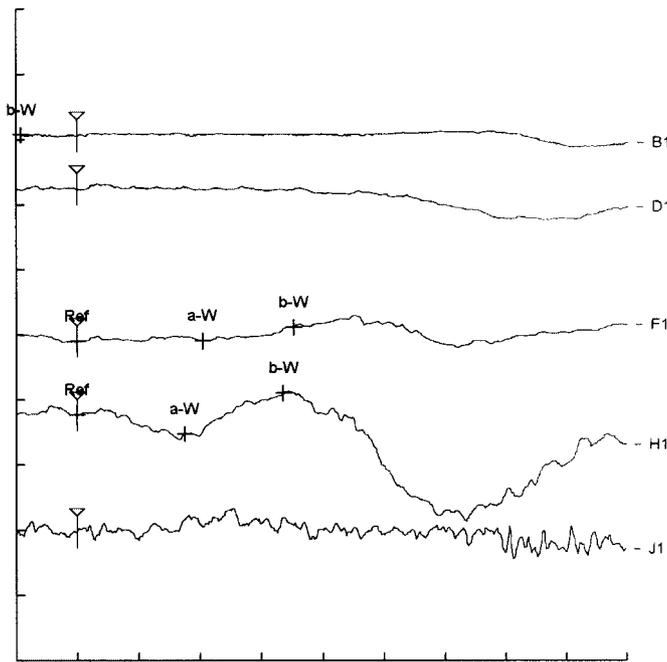


Abb. 5a u. b II/1: Fundusfotografie des betroffenen Sohnes. Die Papille zeigt sich insbesondere temporal farbarm. Die Arterien sind eng und es imponiert eine diffuse Pigmentepithelatrophie. Mittelperipher finden sich multiple „Knochenbälkchen“.

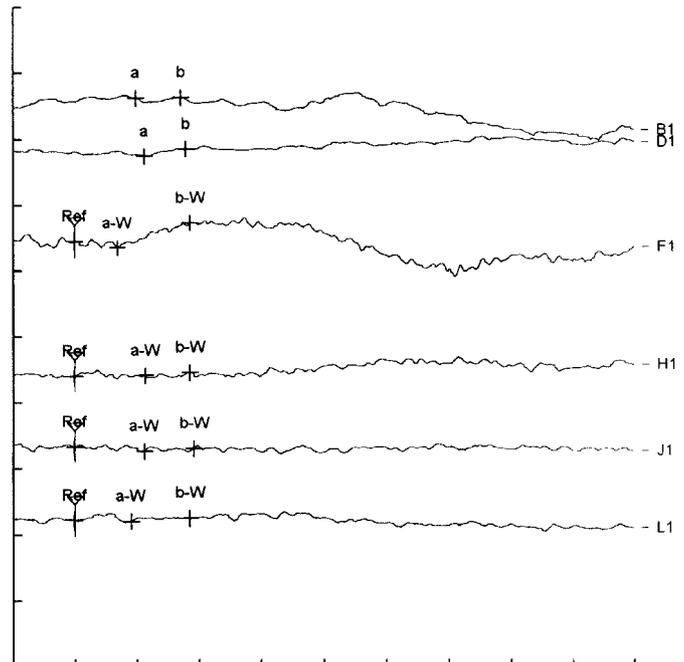


Nr. Reizort/Ableitort	mA	ms/Div	uV/Div	TOENNIES yklen/Rejec
B 0.8 mcDs/m ² / Linkes Auge skotop.	20.0	200.00	10 / 0	
D 4 mcDs/m ² / Linkes Auge skotop.	20.0	100.00	6 / 2	
F 40 mcDs/m ² / Linkes Auge skotop.	20.0	100.00	5 / 2	
H 2500 mcDs/m ² / Linkes Auge skoto	20.0	100.00	1 / 5	
J 2.5 cds/m ² / Linkes Auge oszill.	20.0	50.00	1 / 0	

a

Abb. 6a II/1: Skotopisches und photopisches ERG. Im skotopischen ERG sind lediglich minimale Restantworten ableitbar.

von 1/10 an beiden Augen weiter abgefallen. Funduskopisch stellten sich die Papillen farbarm, und die Gefäße verdünnt dar. Das Pigmentepithel war bis zur Ora serrata hin rarifiziert mit Pigmentepithelverplumpungen bzw. „Knochenbälkchen“ und atrophischen Veränderungen in der zentralen Makula mit tapetoide Reflex (Abb. 5a u. b). Bei der Erstuntersuchung waren im ERG skotopisch bei stärkster Intensität noch Restantworten ableitbar. Im photopischen ERG stellten sich minimale Antworten bei Einzelblitzreizung und im 30-Hz-Flicker dar. Bei Stimulation der langwelligen Zapfen waren keine Antworten ableitbar



Nr. Reizort/Ableitort	mA	ms/Div	uV/Div	TOENNIES yklen/Rejec
B 2.5 cds/m ² - 1 / Linkes Auge flick	15.0	100.00	17 / 2	
D 2.5 cds/m ² - 2 / Linkes Auge flick	15.0	100.00	43 / 0	
F 15 cds/m ² / Linkes Auge photop.	20.0	200.00	10 / 8	
H 4 cds/m ² / Linkes Auge L-Cone	20.0	100.00	14 / 2	
J 8 cds/m ² / Linkes Auge L-Cone	20.0	100.00	14 / 2	
L 15 cds/m ² / Linkes Auge L-Cone	20.0	100.00	11 / 0	

b

Abb. 6b Im photopischen ERG sind geringste Restantworten bei der 30-Hz-Flicker-Stimulation und beim Einzelblitz ableitbar.

(Abb. 6a u. b). In der SLO-Mikroperimetrie konnte bei Vorgabe des hellsten Stimulus (Goldmann III/0 dB) keine zentrale Fixation aufgenommen werden. Die Stimuli wurden parapapillär lokalisiert mit Streuung der Fixationspunkte am temporalen Papillenrand (Abb. 7a u. b). Die SLO-Leeraufnahme dokumentierte eine massive Pigmentepithelrarefizierung. Die Außengrenzen nach temporal zeigten sich in der Goldmann-Gesichtsfelduntersuchung mit der Prüfmarke III/4 nahezu regelrecht, jedoch mit einer sektorförmigen Aussparung nach nasal mit Verlust des zentralen Gesichtsfeldbereiches. Bei der letzten Untersuchung

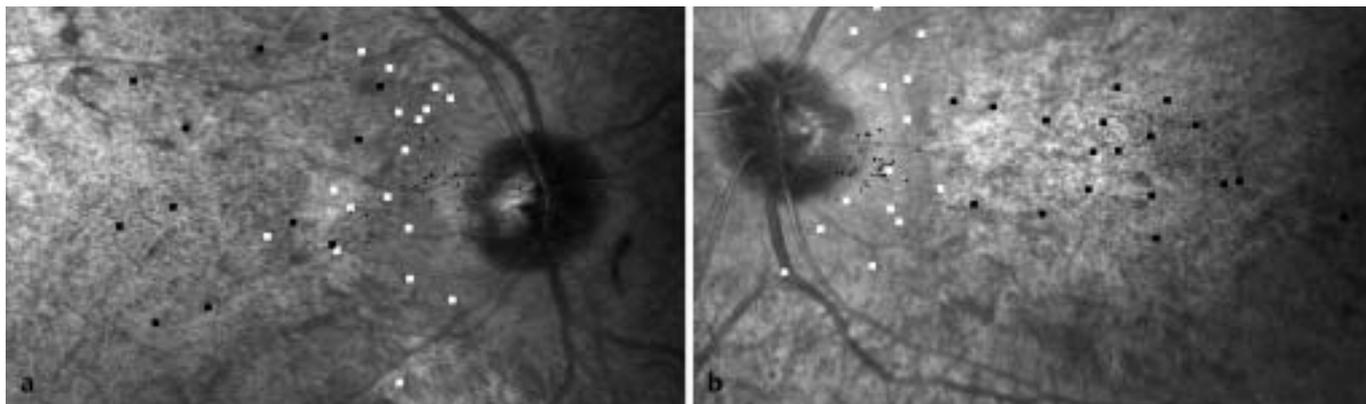


Abb. 7a u. b II/1: SLO-Mikroperimetrie. Eine zentrale Fixation kann nicht mehr aufgenommen werden. Die Streuung der Fixation (kleine schwarze Punkte) liegt am temporalen Papillenrand. Einzelne dargebotene Lichtstimuli (weiße Marken) werden noch erkannt. Weiterhin lässt sich im SLO-Fundusbild eine ausgeprägte diffuse Pigmentepithelatrophy erkennen.

im 15. Lebensjahr hatten die Fundusveränderungen weiter zugenommen, insbesondere war auch eine Zunahme der Knochenbälkchendichte zu verzeichnen.

Molekulargenetische Untersuchungen

Bei der betroffenen Mutter (I/1) ließ sich eine heterozygote Missense-Mutation im Exon 42 (5882G > A) nachweisen, die zu einem Austausch der Aminosäure Glyzin nach Glutamat im Codon 1961 Glu führt (Abb. 8). Eine zweite Veränderung, eine heterozygote Deletion eines Guaninrestes an Nukleotidposition 5917 (5917delG) fand sich im Exon 43 des ABCA4-Gens. Diese Deletion generiert ein In-frame-Stop-Codon an der Aminosäureposition 1973, so dass diese Veränderung eine Unterbrechung der Proteintranslation zur Folge haben sollte. Der betroffene Sohn, II/1, zeigt keine Veränderung im Exon 42, trägt jedoch im Exon 43 die 5917delG-Mutation in homozygotem Zustand (Abb. 8).

krankung diskutiert [3]. Eine Auflistung kann unter <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/370748.html> eingesehen werden [9]. Hinzu kommt eine ganze Anzahl allelischer Varianten mit derzeit noch ungeklärter Konsequenz im Hinblick auf funktionelle Eigenschaften des Proteins [22]. Das ABCA4-Gen kodiert für ein retinaspezifisches Protein, welches in wesentliche Transportmechanismen der Phototransduktionskaskade eingebunden zu sein scheint. Mutationen im ABCA4-Gen wurden bei Patienten mit AMD, STGD1, RP und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie nachgewiesen und führten zu der Modellvorstellung, dass durch unterschiedliche Mutationen ein Spektrum unterschiedlicher Phänotypen bedingt sein könnte, in Abhängigkeit von der Restfunktion des ABCA4-Gen-Produktes bzw. des funktionellen Proteins [4,12,13,18]. Die Analyse von Patienten mit STGD1 mit zwei identifizierten mutierten Allelen erbrachte in der Studie von Rivera et al. im Wesentlichen homozygote oder compound-heterozygote Mutationen [17]. Die Mehrheit der Patienten waren hierbei compound-heterozygot für zwei Missense-Mutationen oder einer Missense-Mutation sowie einer Mutation, welche zu einem verkürzten, funktionellen Protein führen sollte. Aus klinischer Sicht stellen die Stargardsche Erkrankung und die Retinitis pigmentosa sehr unterschiedliche Krankheitsbilder dar, so

Diskussion

Mehr als 250 verschiedene Mutationen wurden bisher im ABCA4-Gen nachgewiesen und im Rahmen der Stargardschen Er-

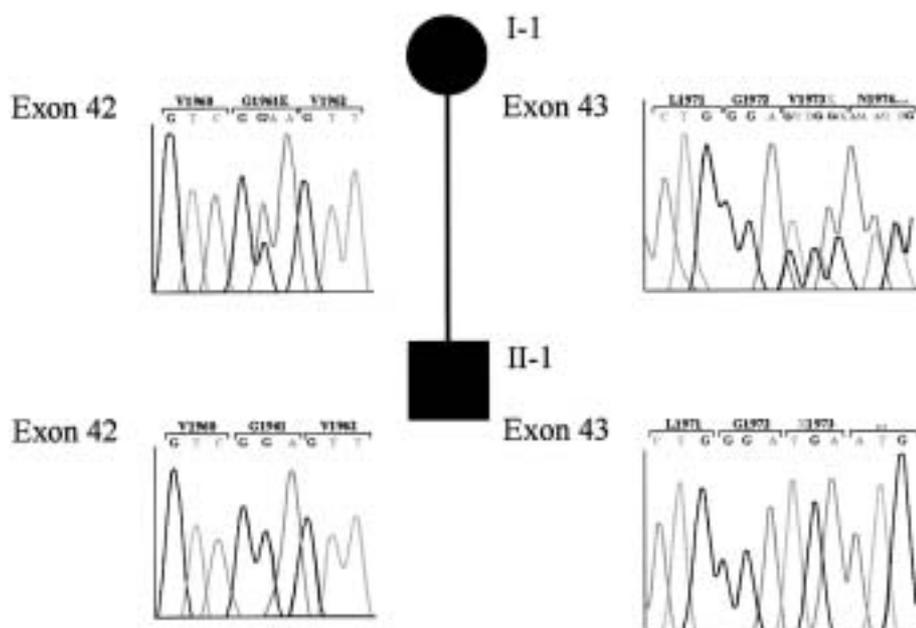


Abb. 8 Analyse von Exon 42 und 43 des ABCA4-Gens bei den Patienten I/1 und II/1. Während die betroffene Mutter eine compound-heterozygote Trägerin der G1961E- und V1973Stop-Mutation ist, findet sich bei ihrem betroffenen Sohn, II/1, die V1973Stop-Mutation, die zu einer Trunkation des ABCA4-Genproduktes führen sollte, in homozygotem Zustand.

dass bisher davon ausgegangen wurde, dass beide Erkrankungen unterschiedliche genetische Entitäten repräsentieren. Diese Ansicht änderte sich mit der Kartierung für einen rezessiven RP-Lokus in das STGD1-Intervall auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 und dem Nachweis einer homozygoten Frameshift-Mutation in einer konsanguinen Familie mit autosomal-rezessiver RP (RP19) [12, 18]. Shroyer u. Mitarb. berichten über einen RP-Phänotyp mit einer Missense-Mutation und einer funktionellen Null-Mutation (Exon 15/2300T→A) im STGD1-Gen. Die betroffenen Patienten wiesen eine retinale Dystrophie auf, welche vor das 10. Lebensjahr datiert werden konnte, mit den Symptomen von Nachtblindheit, zentralem Visusverlust und den Zeichen einer Pigmentepithelatrophy und Atrophie der Aderhaut [20]. In einer holländischen Familie mit RP und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie konnte der Nachweis von Splice-Mutationen erbracht werden [4].

Wir berichten von einer Mutter mit Stargardtscher Erkrankung und deren Sohn, der einen Phänotyp im Sinne des Vorliegens einer Retinitis pigmentosa aufweist. Die Mutter (I/1) ist die Tochter konsanguiner Eltern (Cousin und Cousine) und der Präsuntiv-Vater ihres Sohnes entstammt ebenfalls dieser Familie, wobei eine konkrete Zuordnung aufgrund einer Tabuisierung des Sachverhaltes nicht zu treffen war. Es stellte sich natürlich die Frage, inwieweit diese sehr unterschiedlichen Phänotypen in dieser Familie in Übereinstimmung zu bringen sind. Der Phänotyp der Mutter ist durch die Missense-Mutation in Exon 42 mit Restaktivität des Genproduktes und einer Frameshift-Mutation in Exon 43 mit Stop-Codon-Funktion erklärt. Interessant ist insbesondere, dass die ERG-Untersuchung bei der Mutter eine ausgeprägte Zapfenfunktionsstörung sichtbar macht, wobei die Stäbchenfunktion relativ intakt zu sein scheint bei altersentsprechend etwas reduzierten Amplituden (Abb. 3). Bei ihrem Sohn (II/1) findet sich in Exon 43 eine Stop-Mutation (G5917delG) in homozygotem Zustand mit der zu erwartenden Folge eines funktionslosen Genproduktes und somit der Ausprägung eines Retinitis-pigmentosa-Phänotyps. Dies bedeutet, dass das G5917delG-Allel im Rahmen einer erneuten konsanguinen Verbindung, sowohl von der Mutter als auch vom Vater, an den Sohn weitergegeben wurde. Diese Mutation stellt somit eine Null-Mutation im Stargardt-Gen auf Chromosom 1 dar, die bisher in keiner weiteren Familie beschrieben wurde und somit als eine neue Variante einer rezessiven Retinitis pigmentosa gelten kann. Die elektroretinographische Funktionstestung bei dem Sohn zeigt eine massive Beeinträchtigung nicht nur der Zapfenfunktion, sondern insbesondere auch der Stäbchenfunktion auf und erklärt die nahezu vollständige Hemeralopie (Abb. 6). Der hier dargestellte Sachverhalt demonstriert die Schwierigkeiten, die sich aus der klinischen Zuordnung hereditärer retinaler Erkrankungen ergeben und die Notwendigkeit, diese Erkrankungen nach genetischen Entitäten zu ordnen, gerade auch im Hinblick auf zukünftige Strategien der Diagnosesicherung und eventuell zu erhoffende Behandlungsmöglichkeiten.

Literatur

- Allikmets R, Shroyer NF, Singh N et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; 277: 1805 – 1807
- Allikmets R, Singh N, Sun H et al. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997b; 15: 236 – 246
- Briggs C, Rucinski D, Rosenfeld PJ, Hirose T, Berson EL, Dryja TP. Mutations in ABCR (ABCA4) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration. *IOVS* 2001; 42: 2229 – 2236
- Creemers FP, van de Pol DJ, van Driel M et al. Autosomal recessive retinitis pigmentosa and rod-cone dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 355 – 362
- Fishman GA, Stone EM, Grover S, Derlacki DJ, Hockey RR. Variation of clinical expression in patients with Stargardt dystrophy in sequence variations in the ABCR gene. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 504 – 510
- Fodde R, Losekoot M. Mutation detection by denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *Hum Mutat* 1994; 3: 83 – 94
- Franceschetti A. A special form of tapetoretinal degeneration: fundus flavimaculatus. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 1048 – 1053
- Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, Rozet JM, Dollfus H, Dufier JL, Odent S et al. A gene for Stargardt' disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 1993; 5: 308 – 311
- Krawczak M, Cooper DN. The human gene mutation data base. *Trends Genet* 1997; 13: 1221 – 1222
- Liu D, Smith DI, Rechtzigel KJ, Thibodeau SN, James CD. Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) used in the detection of germline and somatic mutations. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 1396 – 1400
- Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt's macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 359 – 369
- Martinez-Mir A, Paloma E, Allikmets R et al. Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat Genet* 1998; 18: 11 – 12
- Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K et al. Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 960 – 966
- Molday LL, Rabin AR, Molday RS. ABCR expression in foveal cone photoreceptors and its role in Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 2000; 25: 257 – 258
- Orita M, Iwahana H, Kanzawa H, Hayashi K, Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DANN by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2766 – 2770
- Paloma E, Martinez-Mir A, Vilageliu L, Gonzalez-Duarte R, Balcells S. Spectrum of ABCA4 (ABCR) gene mutations in Spanish patients with autosomal recessive macular dystrophies. *Hum Mut* 2001; 17: 504 – 510
- Rivera A, White K, Stöhr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T, Jurklics B, Lorenz B, Scholl HPN, Apfelstedt-Sylla E, Weber BHF. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 800 – 813
- Rozet JM, Gerber S, Ghazi I et al. Mutations of the retinal specific ATP binding transporter gene (ABCR) in a single family segregating both autosomal recessive retinitis pigmentosa RP19 and Stargardt disease: evidence of clinical heterogeneity at this locus. *J Med Genet* 1999; 36: 447 – 451
- Rozet JM, Gerber S, Souied E, Perrault I, Chatelin S, Ghazi I, Leowski C, Dufier JL, Munnich A, Kaplan J. Spectrum of ABCR gene mutations in autosomal recessive macular dystrophies. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 291 – 295
- Shroyer NF, Lewis RA, Yatsenko AN, Lupski JR. Null missense ABCR (ABCA4) mutations in a family with Stargardt's disease and retinitis pigmentosa. *IOVS* 2001; 42: 2757 – 2761
- Stargardt K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1909; 71: 534 – 550
- Webster AR, Heon E, Lotery AJ et al. An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *IOVS* 2001; 42: 1179 – 1189
- Wenig J, Mata NL, Azarian SM, Tzekow RT, Birch DG, Travis GH. Insights into the function of Rim protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the phenotype in abcr knockout mice. *Cell* 1999; 98: 13 – 23