

Evidenzbasierte Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien 2009

Evidence-Based Diagnostic Approach to Inherited Retinal Dystrophies 2009

Autoren

U. Kellner¹, S. Kellner¹, A. B. Renner², B. S. Fiebig³, S. Weinitz¹, B. H. F. Weber³

Institute

¹ RetinaScience, AugenZentrum Siegburg

² Augenklinik, Universität Regensburg

³ Institut für Humangenetik, Universität Regensburg

Schlüsselwörter

- Netzhautdystrophie
- Elektrophysiologie
- Genetik
- Fundusautofluoreszenz
- Optische Kohärenztomografie

Key words

- retinal dystrophy
- electrophysiology
- genetics
- fundus autofluorescence
- optical coherence tomography

eingereicht 19.3.2009

akzeptiert 20.7.2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1109684

Online-Publikation: 15.9.2009

Klin Monatsbl Augenheilkd 2009; 226: 999–1011 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Kellner

RetinaScience,
AugenZentrum Siegburg
Europaplatz 3
53721 Siegburg
Tel.: ++ 49/22 41/84 40 50
Fax: ++ 49/2 28/4 22 43 67
kellneru@mac.com

Zusammenfassung



Hintergrund: Hereditäre Netzhautdystrophien bilden eine heterogene Gruppe erblicher Erkrankungen mit einem sehr variablen klinischen Erscheinungsbild und multiplen assoziierten Genen. Diagnostik und Differenzialdiagnostik sind daher schwierig. Ziel dieser Arbeit ist es, Leitlinien für eine effektive Diagnostik zu geben.

Methoden: Literaturrecherche und Auswertung eigener Erfahrungen mit klinischer (n=3200) und molekulargenetischer (n=4050) Diagnostik von Patienten mit Netzhautdystrophien.

Ergebnisse: Für eine frühzeitige Diagnosestellung von Netzhautdystrophien ist deren Einbeziehung in die Differenzialdiagnose unklarer Sehstörungen von wesentlicher Bedeutung. Wichtigster diagnostischer Test ist das Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG), mit welchem generalisierte Netzhautdystrophien nachgewiesen werden können. Bei einem normalen ERG-Befund ist ein multifokales ERG zur Abklärung von Makuladystrophien indiziert. Fundusautofluoreszenz, Nah-Infrarot-Autofluoreszenz und hochauflösende optische Kohärenztomografie verbessern die Frühdiagnose, da morphologische Veränderungen bereits vor ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderungen nachweisbar sein können. Darüber hinaus stellen diese nichtinvasiven bildgebenden Verfahren neue Phänomene dar, die für die Differenzialdiagnose, Verlaufskontrolle und das Verständnis der Pathogenese von Netzhautdystrophien wesentlich sind. Für eine zunehmende Anzahl hereditärer Netzhauterkrankungen besteht heute die Möglichkeit einer routinemäßigen molekulargenetischen Diagnostik. Eine möglichst genaue klinische Diagnosestellung ist hierbei unentbehrlich, um gezielt nach Mutationen in ausgewählten Genen suchen zu können. Ist eine genetische Untersuchung indiziert, empfiehlt sich die Kontaktaufnahme zu einem Humangenetiker vor Ort, um eine genetische Beratung der Familie einzuleiten sowie den konkreten Untersuchungsab-

Abstract



Background: Hereditary retinal dystrophies comprise a heterogeneous group of inherited retinal disorders with variable clinical presentation and multiple associated genes. Clinical diagnosis and differential diagnosis are difficult. The purpose of the current paper is to provide guidelines for an effective diagnostic approach.

Methods: A literature search was carried out and our own data on clinical (n=3200) and molecular genetic (n=4050) diagnosis of patients with retinal dystrophies were evaluated.

Results: For an early diagnosis it is of importance to include inherited retinal dystrophies in the differential diagnosis of unexplained visual disturbances. The most important clinical test is the full-field electroretinogram (ERG), which allows detection or exclusion of generalised retinal dystrophies. If the full-field ERG is normal, a multifocal ERG will distinguish macular dystrophies. Fundus autofluorescence, near-infrared autofluorescence and high resolution optical coherence tomography improve the early diagnosis because morphological alterations can be detected prior to their ophthalmoscopic visibility. In addition, these non-invasive imaging techniques reveal new phenomena which are important for the differential diagnosis and follow-up of retinal dystrophies as well as for an improved understanding of their pathogenesis. Routine molecular genetic diagnosis is available for an increasing number of retinal dystrophies. A succinct clinical diagnosis is a prerequisite to allow selection of the gene(s) to be analysed. If genetic testing is indicated, a human geneticist should be involved for counselling of the patient and possibly further family members and initiation of the necessary steps for DNA testing.

Conclusion: The combination of electrophysiological testing, retinal imaging and molecular genetic analysis allows a differentiated diagnosis of

lauf und die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme der Krankenkassen zu besprechen. Im Rahmen der humangenetischen Beratung wird in der Regel auch die molekulargenetische Diagnostik veranlasst und gegebenenfalls die Untersuchung weiterer Familienmitglieder koordiniert.

Schlussfolgerungen: Die Kombination von elektrophysiologischer Diagnostik, bildgebenden Verfahren und molekulargenetischer Analyse erlaubt eine differenzierte Diagnose von Netzhautdystrophien und eine adäquate Beratung der Patienten. Bei Verdacht auf eine Netzhautdystrophie ist eine Überweisung des Patienten an ein Schwerpunktzentrum für Netzhautdystrophien zu empfehlen.

Der Begriff hereditäre Netzhautdystrophien fasst eine heterogene Gruppe erblicher Netzhauterkrankungen zusammen, deren gemeinsames Charakteristikum eine fortschreitende Verschlechterung der Sehfunktionen ist [1–3]. Klinisch werden etwa 100 zum Teil extrem seltene Krankheitsbilder unterschieden. Ursächlich liegen diesen Erkrankungen hunderte von unterschiedlichen Mutationen in mindestens 144 bisher bekannten Genen zugrunde (RetNet: <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet>). Die Existenz zahlreicher weiterer ursächlicher Gene ist anzunehmen. Die Genprodukte werden hauptsächlich in den Fotorezeptoren oder im retinalen Pigmentepithel (RPE) exprimiert und sind u.a. essenziell für retinale Entwicklungsschritte, Zellstruktur, Signaltransduktion, intra- und interzelluläre Transportaufgaben und Steuerungsprozesse. Die Vererbung der Netzhautdystrophien erfolgt vorwiegend autosomal rezessiv, autosomal dominant oder X-chromosomal. Mitochondriale oder digenische Ursachen einer Netzhautdystrophie sind bekannt, jedoch selten. Die Gesamthäufigkeit hereditärer Netzhautdystrophien wird auf etwa 1:3000 geschätzt. Allein in Deutschland leben etwa 30000 Betroffene [4].

Es existiert keine einheitliche Klassifikation hereditärer Netzhautdystrophien. Die Namensgebung der einzelnen Krankheitsbilder ist uneinheitlich und erlaubt oft keine Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung. Darüber hinaus verändern neue genetische Erkenntnisse die bisherige klinische Definition der Krankheitsbilder. Grundsätzlich lassen sich generalisierte, d.h. die gesamte Netzhaut betreffende, und regional lokalisierte Erkrankungen voneinander abgrenzen, die wiederum peripher oder zentral beginnen können. Zusätzlich sind eher stationär verlaufende Erkrankungen und Syndrome zu differenzieren. Für praktische Zwecke hat sich die von Kellner und Renner vorgeschlagene Klassifikation bewährt (► **Tab. 1**) [1, 5].

Aufgrund der klinischen und genetischen Heterogenität, der relativen Seltenheit der einzelnen Krankheitsbilder und des variablen Phänotyps ist die Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien schwierig. Dies führt oft zu einer Verzögerung der korrekten Diagnosestellung und somit auch der gezielten Beratung und Entscheidung über mögliche Hilfsmaßnahmen. Dies kann die soziale, berufliche und familiäre Situation des Betroffenen zusätzlich belasten.

Die Möglichkeiten der Diagnostik von Netzhautdystrophien haben sich aufgrund der neuen bildgebenden Verfahren (Autofluoreszenz-Techniken, optische Kohärenztomografie) und der Entwicklungen in der molekulargenetischen Diagnostik erheblich erweitert. Dies hat insbesondere zu einer Verbesserung der Frühdiagnose und der Differenzialdiagnostik geführt. Darüber hinaus wird eine detaillierte nichtinvasive Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufs ermöglicht.

inherited retinal dystrophies and an individual counselling of patients. If inherited retinal dystrophies are suspected, a detailed examination in a retinal centre specialised on inherited retinal dystrophies is recommended.

Ziel dieser Arbeit ist die Zusammenfassung der heutigen Möglichkeiten einer zielführenden Diagnostik sowie eine evidenzbasierte Bewertung der einzelnen Verfahren aufgrund eigener Erfahrungen und anhand der aktuellen Literatur (► **Tab. 2**). In die Beurteilung wurden nur Verfahren aufgenommen, die in den deutschen Schwerpunktzentren für Netzhautdystrophien regelmäßig eingesetzt werden.

Material und Methoden

Die Beurteilung erfolgt basierend auf Literaturrecherchen (www.pubmed.gov; Zeitraum 2001–2009, Suchbegriffe „retinal dystrophy“, „cone dystrophy“, „retinal degeneration“) sowie den eigenen Erfahrungen. Die eigenen klinischen Erfahrungen entstammen der Untersuchung und Betreuung von über 3200 Patienten mit Netzhautdystrophien von 1986 bis 2009 u.a. an der Universitäts-Augenklinik Essen 1986–1990 (UK), Augenklinik der Charité Campus Benjamin Franklin Berlin 1990–2008 (UK 1990–2003, ABR 1998–2008), Augenzentrum Siegburg 2003–2009 (UK, SK) und der Augenklinik des Universitätsklinikums Regensburg 2008–2009 (ABR). Die elektrophysiologische Diagnostik erfolgte jeweils nach den aktuellen Standards der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (www.iscev.org) und wurde im Detail publiziert. Die Durchführung der Fundus- und Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (HRA classic, HRA2, Heidelberg Engineering, Heidelberg) sowie der optischen Kohärenztomografie (OCT3, Carl Zeiss Meditec, Jena; Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg) erfolgte ebenso wie bereits zuvor publiziert [6–16]. Daten zur klinischen, elektrophysiologischen und morphologischen Diagnostik wurden für verschiedene Krankheitsbilder im Detail publiziert.

Die Erfahrung in der molekulargenetischen Diagnostik umfasst die Analyse von 4050 Patienten am Institut für Humangenetik der Universität Würzburg (1996–2005) und am Institut für Humangenetik der Universität Regensburg von 2005 bis 2009 (BHF, BSF). Die molekulargenetische Diagnostik erfolgte nach etablierten Standards der Gesellschaft für Humangenetik (GFH) und des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BVDH). Daten zu Genuntersuchungen wurden für eine Reihe von speziell ausgesuchten Krankheitsbildern publiziert [17–35].

Verdacht auf eine Netzhautdystrophie

Der Verdacht auf eine Netzhautdystrophie ergibt sich aus der Anamnese, dem ophthalmoskopischen Befund sowie den Ergeb-

Tab. 1 Klinisch-symptombezogene Klassifikation der hereditären Netzhauterkrankungen (modifiziert nach Renner [1]).

Gruppe	Charakterisierung	Krankheiten	Diagnostik
1	Regional begrenzte Netzhautdystrophien	während des gesamten Krankheitsverlaufs vorwiegend auf eine bestimmte Regionen des Fundus beschränkt	
1.1	Makuladystrophien	betreffen vorwiegend die Makula oder den hinteren Pol	> 50 in der Literatur beschriebene Makuladystrophien: M. Stargardt, familiäre Drusen, adulte vitelliforme Makuladystrophie, M. Best, X-chromosomale Retinoschisis
1.2	Autosomal dominante Vitreoretinochoroidopathie	einzig peripher beschränkte Netzhautdystrophie	früher Visusverlust, Zentral- oder Parazentralskotome, Farbsinnstörungen, Ganzfeld-ERG in der Regel normal reduzierter Hellanstieg im EOG B-Wellenreduktion im Ganzfeld-ERG Ganzfeld-ERG und EOG reduziert
2	Generalisierte Netzhautdystrophien	betreffen im Krankheitsverlauf die gesamte Netzhaut, beginnen entweder in der Makula oder in der peripheren Netzhaut	Ganzfeld-ERG reduziert
2.1	Generalisierte Netzhautdystrophien mit Beginn in der Makula	Zapfendystrophie Zapfen-Stäbchendystrophie diffuse Choriokapillaratrophy progressive bifokale chorioretinale Atrophie	früher Visusverlust, Zentral- oder Parazentralskotome, Farbsinnstörungen, Blendempfindlichkeit, vorwiegende Zapfenfunktionsstörung im Ganzfeld-ERG, teilweise krankheitsspezifische ERG-Veränderungen
2.2	Generalisierte Netzhautdystrophien mit Beginn in der peripheren Netzhaut	Retinitis pigmentosa, Choroideremie, Atrophia gyrate, Enhanced S-Cone-Syndrom, vitreoretinale Dystrophien (Wagner-Syndrom)	Nachtsehstörungen, periphere Gesichtsfelddefekte, vorwiegende Stäbchenfunktionsstörung im Ganzfeld-ERG, teilweise krankheitsspezifische ERG-Veränderungen
3	Stationäre Retinopathien	geringe oder keine Progredienz der Funktionsstörungen im Krankheitsverlauf	
3.1	Stationäre Zapfenfunktionsstörungen	anomale Trichromasien (Deuteranomalie, Protanomalie), Dichromasien (Deuteranopie, Protanopie, Tritanopie), Oligocone-Trichromasie	keine Sehstörungen außer angeborene Farbsinnstörung
		Stäbchen-Monochromasie Blauzapfen-Monochromasie kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörung	angeborenen Visusminderung, fehlende Zapfenantworten im Ganzfeld-ERG
3.2	Stationäre Stäbchenfunktionsstörungen	kongenitale stationäre Nachtblindheit Fundus albipunctatus M. Oguchi	angeborene Nachtblindheit, Störungen der Zapfenfunktion sind möglich, B-Wellenreduktion im Ganzfeld-ERG
4	Hereditäre vaskuläre Retinopathien	hereditäre Fehlentwicklung retinaler Gefäße	familiäre exsudative Vitreoretinopathie Incontinentia pigmentii Norrie-Syndrom
			ausgeprägte vaskuläre Veränderungen mit u. a. Leckage, Blutung, Proliferationen, ggf. kongenitale beidseitige Netzhautablösung, Nystagmus, Leukokorie meist kongenitale beidseitige Netzhautablösung, ggf. mentale Retardierung, Hörstörungen
5	Angioid Streaks	genetisch bedingte Strukturveränderung elastischer Fasern in der Bruch-Membran	rezidivierende choroidale Neovaskularisationen
6	Hereditäre Optikusneuropathien	Funktionsstörungen der retinalen Ganglienzellen	seltene Optikusatrophien: autosomal rezessive und X-chromosomale Optikusatrophie, hereditäre Optikusneuropathien bei Syndromen
			Die Abgrenzung zur sekundären Optikusatrophie bei Netzhautdystrophie erfolgt durch das Ganzfeld-ERG
7	Syndrom-assoziierte Netzhautdystrophien	Eine Vielzahl von Syndromen ist mit dystrophischen Netzhautveränderungen unterschiedlicher Art assoziiert	u. a.: Usher-Syndrom Refsum-Syndrom Abetalipoproteinämie Bardet-Biedl-Syndrom
			Symptomatik variabel, in der Regel Ganzfeld-ERG reduziert, Refsum-Syndrom und Abetalipoproteinämie sind behandelbar
8	Albinismus	hereditäre Störungen im Melaninstoffwechsel führen zur Fehlentwicklung der Fovea und der Sehnervenkreuzung	okulokutaner Albinismus okulärer Albinismus
			reduzierter Visus, Foveaplasie, blasser Fundus
9	Hereditäre retinale Tumoren	genetisch bedingte Tumorerkrankungen der Netzhaut	Retinoblastom, retinale Angiome beim von Hippel-Lindau-Syndrom, Astrozytome beim Bourneville-Pringle-Syndrom

Tab. 2 Evidenzbasierte Bewertung der diagnostischen Methoden.

ADVIRC: autosomal dominante Vitreoretinochorioidopathie, AVMD: adulte vitelliforme Makuladystrophie, CNV: choroidale Neovaskularisation, LCA: Leber'sche kongenitale Amaurose, NHD: Netzhautdystrophie, RP: Retinitis pigmentosa, xRS: X-chromosomale Retinoschisis, ZSD: Zapfen-Stäbchendystrophie.

Methoden	Indikation	Bewertung	Bemerkung
Anamnese	Symptomatik	notwendig	
Familienanamnese	Klärung des Erbgangs	notwendig	
Visus		notwendig	
Perimetrie, statisch	Verdachtsdiagnose	notwendig	schwierig bei Kindern
Perimetrie, manuell	gutachterliche Bewertung		
Ophthalmoskopie	Indikationsstellung zur weiteren Diagnostik Differenzialdiagnose, wenn charakteristischer Befund vorliegt	notwendig	
Spaltlampe	Nachweis vorzeitiger Kataraktbildung	notwendig	
Farbsehen	sensitiv für Frühstadien von Zapfenfunktionsstörungen	hilfreich	
Ganzfeld-ERG	Nachweis/Ausschluss generalisierter Netzhautdystrophie Nachweis vorwiegender Zapfen-/Stäbchenfunktionsstörung Nachweis intraretinaler Transmissionsstörungen (negatives ERG) Nachweis seltener Sonderformen der NHD	notwendig (Ausnahme: V. a. M. Best)	
Multifokales ERG	Nachweis makulärer Funktionsstörungen bei normalem Ganzfeld-ERG	notwendig, wenn indiziert	
	Verlaufskontrolle Spätstadien RP	hilfreich	
Elektrookulogramm (EOG)	Nachweis von EOG Veränderungen bei BEST1-Gen-assoziierten NHD (M. Best, ADVIRC, Bestrophinopathie)	notwendig, wenn indiziert	
Fundusautofluoreszenz (FAF)	Früherkennung von RPE-Veränderungen vor ophthalmoskopisch sichtbaren Alterationen Nachweis charakteristischer Veränderungen bei verschiedenen Formen von NHD (z. B. RP, LCA, xRS, AVMD, u. a.)	notwendig	neue Phänomene im Vergleich zur FAG und sensitiver für RPE-Veränderungen als die FAG
Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA)	Früherkennung von RPE-Veränderungen vor ophthalmoskopisch sichtbaren Alterationen Nachweis charakteristischer Veränderungen bei RP	hilfreich	zusätzliche Informationen, aber kein therapierelevanter diagnostischer Vorteil vor FAF
Hochauflösende optische Kohärenztomografie (OCT)	Nachweis von makulären Strukturdefekten (zystoides Makulaödem, Retinoschisis) Nachweis von Veränderungen der retinalen Schichten	notwendig bei V. a. makuläre Läsion	OCT sensitiver als FAG
Fluorescein-Angiografie (FAG)	Nachweis von begleitender CNV	notwendig bei V. a. CNV	
	Nachweis von zystoidem Makulaödem	möglich	OCT sensitiver und nichtinvasiv
Molekulargenetik	Sicherstellung der klinischen Diagnose prädiktive Diagnostik Anlageträgerschaft	notwendig abhängig von der jeweiligen Erkrankung	Voraussetzung für individuelle Therapieformen
Evidenzkriterien:			
Notwendig: Eine Untersuchung wird als notwendig bezeichnet, wenn sie (bei älteren Verfahren) entweder in langjähriger Praxis als Teil der Diagnostik etabliert und allgemein eingesetzt wird oder (bei neueren Verfahren) einen nachweisbaren differenzialdiagnostischen oder therapierelevanten Vorteil gegenüber anderen Verfahren bietet, der in mehreren Peer-reviewed publizierten Studien dokumentiert ist.			
Hilfreich: Ein Verfahren wird als hilfreich bezeichnet, wenn es zusätzliche diagnostische Informationen ergibt, die aber derzeit keinen entscheidenden Einfluss auf Diagnose oder Therapie haben.			
Möglich: Ein Verfahren wird als möglich bezeichnet, wenn es diagnostische Informationen ergibt, die mit anderen Verfahren genauso gut oder besser zu erhalten sind.			

nissen von Visusprüfung und Perimetrie. Die Anfangssymptomatik ist nicht selten unspezifisch. Die Schwierigkeit der augenärztlichen Aufgabe besteht dann darin, die Patienten mit Netzhautdystrophien aus der großen Gruppe von Patienten mit unklaren Sehstörungen herauszufiltern. Für eine frühzeitige Diagnose der Betroffenen und Vermeidung eines diagnostischen Irrwegs ist es wesentlich, dass die hereditären Netzhautdystrophien in die Differenzialdiagnose der unklaren Visusminderungen und Gesichtsfeldausfälle einbezogen werden.

Anamnese

Die Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der Netzhautfunktionsstörung. Störungen der Zapfenfunktion und damit des hinteren Pols werden vom Patienten in der Regel früher im Krankheitsverlauf bemerkt als die mehr die Netzhautperipherie betreffenden Stäbchenfunktionsstörungen. Visusminderung, Leseschwierigkeiten, Farbsinnstörungen, zentrale Skotome und Blendempfindlichkeit sind charakteristisch für Erkrankungen des hinteren Pols, während mittelperiphere oder periphere Gesichtsfeldeinschränkungen und Nachtsehstörungen eher Erkrankungen der Peripherie kennzeichnen [4]. Zu beachten ist, dass Farbsinnstörungen je nach beruflichen Anforderungen sowie

Nachtsehstörungen in einer städtischen, beleuchteten Umgebung lange unbemerkt bleiben können. Wichtige Informationen erhält man auf die Frage, ob das Sehen im Dunkeln oder Hellen angenehmer ist. Hilfreich zur Einschätzung der Blendempfindlichkeit ist die gezielte Frage nach Maßnahmen, die spontan zum Schutz vor hellem Tageslicht getroffen werden (z.B. Sonnenbrille, Baseballmütze; immer oder nur manchmal) [1, 36].

Typisch ist ein eher langsames Bewusstwerden der Beschwerden. Gezielt sollte nach weiteren Symptomen und früheren Problemen gefragt werden, um Hinweise auf die Dauer der schon eventuell länger bestehenden Krankheitsentwicklung zu erhalten (z.B. Orientierungsschwierigkeiten bei Nachtwanderungen in der Schulzeit, häufigeres Stolpern und Stoßen, Probleme bei Ballspielen). Bei Kenntnis der Dauer der Symptomatik kann die weitere Progression besser abgeschätzt und dem Patienten der langsame Verlauf dargelegt werden.

Von grundlegender Bedeutung ist die Frage nach weiteren eventuell betroffenen Familienmitgliedern, ob ähnliche Probleme vorliegen und diese schon abgeklärt wurden. Eine Konsanguinität der Eltern könnte auf das Vorliegen eines autosomal rezessiven Gendefekts hinweisen.

Nach Sicherung der Diagnose sollte ein detaillierter Familienstammbaum zur Erfassung des Erbgangs erhoben werden. Für die Beratung ist es wichtig, Probleme in Ausbildung oder Beruf, die Verwendung eines Kraftfahrzeugs und situationsabhängige weitere Probleme gezielt zu erfragen.

Refraktion und Visusprüfung

Refraktionsfehler sind bei hereditären Netzhautdystrophien häufiger, wobei manche Erkrankungen eher mit Myopie (z.B. kongenitale stationäre Nachtblindheit), andere eher mit Hyperopie (z.B. X-chromosomale Retinoschisis) assoziiert sind [1, 37, 38]. Ebenso sind höhere Astigmatismen häufiger. Die Visusprüfung sollte bei einer gutachterlichen Beurteilung immer auch den Lesevisus umfassen, da dieser bei parazentralen Skotomen häufig deutlich niedriger ist als der Fernvisus.

Spaltlampe

Die Spaltlampenmikroskopie ist für die Erkennung von frühzeitiger Kataraktbildung wichtig (z.B. Retinitis pigmentosa, Atrophia gyrata) [1, 36]. Korneale Veränderungen sind selten, können aber in einigen Fällen auf spezifische Formen der Netzhautdystrophien hinweisen (z.B. Bietti's kristalline Chorio-retinopathie, Keratokonus mit Zapfendystrophie). Differenzialdiagnostische Hinweise auf sekundäre toxische (z.B. Chloroquin) oder entzündliche Krankheitsprozesse (z.B. Uveitis) sind ebenfalls wertvoll.

Ophthalmoskopie

Seitengleiche bilaterale Netzhautläsionen sollten immer an eine Netzhautdystrophie denken lassen. Allerdings sind die ophthalmoskopischen Befunde in Erscheinungsbild und Ausprägung sehr variabel [1, 2, 39]. Nur ein Teil der Erkrankungen zeigt charakteristische Befunde wie z.B. die vitelliforme Läsion im Anfangsstadium bei Morbus Best oder die foveale Stern- bzw. Radspeichenfigur bei X-chromosomaler Retinoschisis. Darüber hinaus weisen die Läsionen von Retina, RPE und Aderhaut im Krankheitsverlauf oft eine ausgeprägte Wandlung auf, sodass klassische Lehrbuchbefunde nur in einigen Phasen einer Erkrankung vorliegen. So enden viele Makuladystrophien mit einer zentralen chorioatrophischen Läsion, die funduskopisch

von einer geografischen Atrophie bei altersabhängiger Makuladegeneration nicht eindeutig abgegrenzt werden kann.

Bei Zapfen- und Makuladystrophien erscheint der Augenhintergrund in den frühen Krankheitsstadien oft unauffällig [40, 41]. Möglicherweise liegt nur eine temporal abgeblasste Papille vor, die bei Erstuntersuchung den Verdacht auf eine nicht retinal bedingte Optikusatrophie lenken kann. Daher ist in solchen Fällen unklarer Visusminderung immer ein Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) oder multifokales ERG indiziert.

Auch bei den peripher beginnenden Erkrankungen sind die Netzhautveränderungen variabel. Zwar kommen bei Retinitis pigmentosa oft Knochenkörperchen-ähnliche Pigmentablagerungen vor, doch fehlen diese bei vielen Patienten in den ersten Krankheitsjahren. Dann sind verengte Gefäße und feinfleckige, „unruhig“ erscheinende RPE-Veränderungen ohne eindeutige Pigmentverklumpung wegweisend. Sekundär finden sich nicht selten epiretinale Veränderungen mit Fältelung der inneren Grenzmembran sowie ein zystoides Makulaödem, welches in der Ausprägung als Pseudo-Makulaforamen imponieren kann.

Nach Sicherung der Diagnose einer Netzhautdystrophie ist die Re-Evaluation der ophthalmoskopischen Befunde in Zusammenschau mit allen anderen Befunden für die klinische Differenzialdiagnose wesentlich. Eine fotografische Dokumentation ist für die Verlaufskontrolle unentbehrlich.

Perimetrie

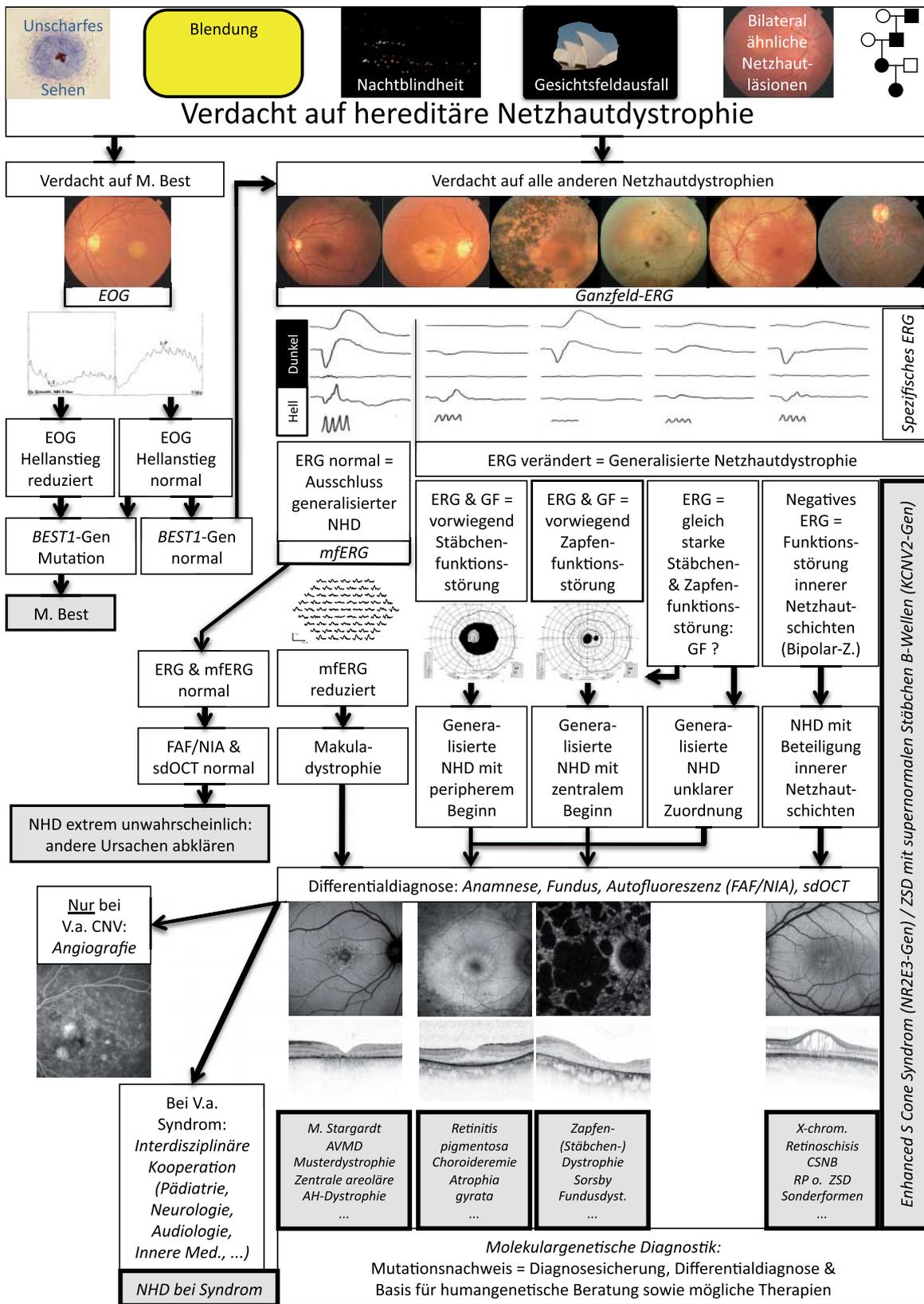
Die Perimetrie kann den Verdacht auf eine Netzhautdystrophie wesentlich unterstützen und Hinweise auf die Differenzialdiagnose geben [1, 36]. Typisch sind periphere Gesichtsfeldeinengungen und/oder Ringskotome bei peripher beginnenden generalisierten Netzhautdystrophien und (para)zentrale Skotomen bei zentral beginnenden Netzhaut- und Makuladystrophien. In fortgeschrittenen Fällen generalisierter Netzhautdystrophien bestehen oft nur noch kleine Gesichtsfeldrestinseln. Die Ausprägung der Gesichtsfeldausfälle kann sehr variabel sein. Die Perimetrie kann bei Kindern unter 10 Jahren kooperationsbedingt nur eingeschränkt durchführbar bzw. der Befund nur begrenzt verwertbar sein. Aber auch bei Erwachsenen ist das Ergebnis kooperationsabhängig, sodass z.B. bei unruhiger Fixation aufgrund eines Zentralskotoms dessen Größe zwischen den einzelnen Verlaufskontrollen schwanken kann oder durch den Wechsel des Fixationsorts das Skotom verlagert wird.

Nach Sicherung der Diagnose einer Netzhautdystrophie ist die Perimetrie entscheidend für die Begutachtung, wichtig für die Beurteilung der Fahrtauglichkeit und hilfreich bei Verlaufskontrollen.

Nachweis einer Netzhautdystrophie



Abhängig vom klinischen Befund kann der Verdacht auf eine Netzhautdystrophie unterschiedlich stark sein. Auch wenn die bisherigen Untersuchungen schon eine Diagnose erlauben sollten, ist dennoch eine weitergehende Diagnostik zu empfehlen. Die Bestätigung der Diagnose mit elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren bildet eine sicher belegbare und für den Patienten nachvollziehbarere Basis für die Beratung und die sich aus der Diagnose ergebenden, teilweise einschneidenden Konsequenzen. Darüber hinaus besteht nicht selten eine Diskrepanz zwischen z.B. einer eher nur geringen morphologischen Veränderung bei ausgeprägten Sehstörungen oder um-



Legende: AH: Aderhaut, AVMD: adulte vitelliforme Makuladystrophie, CNV: choroidale Neovaskularisation, CSNB: kongenitale stationäre Nachtblindheit, EOG: Elektrookulogramm, ERG: Ganzfeld-Elektroretinogramm, FAF: Fundusautofluoreszenz, GF: Gesichtsfeld, M.: Morbus, mfERG: multifokales ERG, NHD: Netzhautdystrophie, NIA: Nah-Infrarot-Autofluoreszenz, RP: Retinitis pigmentosa, sdOCT: Spectral domain OCT, Z: Zelle, ZSD: Zapfen-Stäbchendystrophie (Hinweis: Die Abbildungen zeigen typische Beispiele für häufige Befunde, sind jedoch nicht für alle genannten Krankheitsbilder charakteristisch)

Abb. 1 Schema des diagnostischen Vorgehens bei hereditären Netzhautdystrophien. Die grau unterlegten Felder kennzeichnen die einzelnen differenzierten Diagnosegruppen.

gekehrt. Außerdem ergeben sich durch die Befunde wichtige Hinweise zum Ausmaß der Funktionsstörung, zum möglichen weiteren Verlauf und zur Differenzialdiagnose. So kann z.B. das ERG bei gleichaltrigen Patienten mit Retinitis pigmentosa mit vergleichbarem ophthalmoskopischen Befund sehr unterschiedlich ausfallen, was wiederum Konsequenzen für die Beurteilung der Progression hat.

Ein Schema zur Diagnostik ist in **Abb. 1** dargestellt. Grundsätzlich sollte bei Verdacht auf eine Netzhautdystrophie mindestens einmal ein ERG abgeleitet werden. Nur in einem Ausnahmefall kann darauf verzichtet werden: Bei einem typischen Befund bei Morbus Best sollte stets ein Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet werden. Bei den bildgebenden Verfahren decken die Fundusautofluoreszenz (FAF), die Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA) und die optische Kohärenztomografie (OCT) zahlreiche Phänomene auf, die mit anderen Verfahren nicht erkennbar sind.

Die mindestens einmalige Vorstellung eines Patienten mit Verdacht auf Netzhautdystrophie in einem Schwerpunktzentrum für Netzhautdystrophien ist empfehlenswert, um die spezialisierten Möglichkeiten der Differenzialdiagnose und der Erkennung seltener Sonderformen oder Syndrome mit spezifischem Verlauf und Therapieerfordernissen zu nutzen. Auf dieser Basis lässt sich dann eine gezielte molekulargenetische Diagnostik und humangenetische Beratung einleiten.

Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG)

Das ERG ist die wesentlichste Methode zur Diagnostik einer Netzhautdystrophie [4, 5, 36, 42]. Im ersten Schritt ermöglicht es die Differenzierung zwischen einer Makuladystrophie und einer generalisierten Netzhautdystrophie. Da die Makula nur wenig zur Summenantwort des ERGs beiträgt, ist das Ganzfeld-ERG bei Makuladystrophien normal und weist nur bei generalisierten Netzhautdystrophien eine Amplitudenreduktion und variabel auch Latenzverlängerungen auf. Die Differenzierung zwischen den generalisierten Netzhautdystrophien erfolgt ebenfalls mit dem ERG: Betrifft die Amplitudenreduktion vorwiegend die stäbchenabhängigen Reizantworten, liegt eine generalisierte Netzhautdystrophie mit peripherem Beginn (= Stäbchen-[Zapfen-]Dystrophie) vor, umgekehrt bei vorwiegender Reduktion der zapfenabhängigen Reizantworten eine generalisierte Netzhautdystrophie mit zentralem Beginn (= Zapfen-[Stäbchen-]Dystrophie). In Ergänzung ist eine B-Wellenreduktion (= negatives ERG) für eine intraretinale Transmissionsstörung spezifisch. Ein negatives ERG kommt bei einigen Netzhautdystrophien häufiger vor (z.B. kongenitale stationäre Nachtblindheit, X-chromosomale Retinoschisis), kann selten aber bei verschiedenen generalisierten Netzhautdystrophien beobachtet werden [43, 44]. Andere spezifische ERG-Veränderungen wie bei der Zapfendystrophie mit supernormalen Stäbchen-B-Wellen oder gleich hohe, verzögerte Amplituden beim Enhanced S-Cone-Syndrom weisen auf spezifische klinische Krankheitsbilder hin [45–47]. Solange Amplituden im ERG nachweisbar sind, kann es im Rahmen der Verlaufskontrollen eingesetzt werden. Erweiterte ERG-Protokolle (z.B. Farbreihe, ON-/OFF-Antwort) sind für die Differenzialdiagnose seltener Netzhautdystrophien hilfreich [8, 48].

Multifokales Elektroretinogramm (mfERG)

Das mfERG ist insbesondere bei einem normalen ERG-Befund von Bedeutung, da regionale makuläre Funktionsstörungen sehr sensitiv nachgewiesen werden können. Die Früherken-

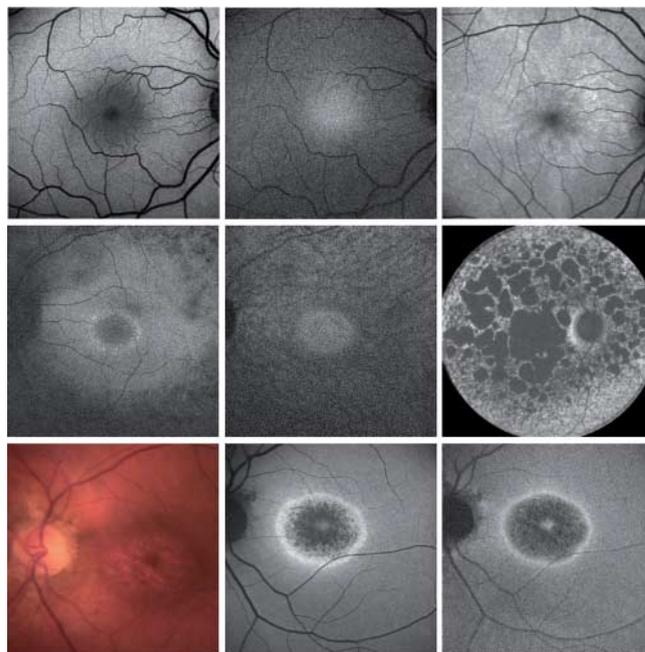


Abb. 2 Charakteristische Befunde der Fundusautofluoreszenz (FAF) und Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA) bei Netzhautdystrophien: Obere Reihe: FAF (links) und NIA (Mitte) Normalbefund. Die FAF bei einer asymptomatischen Konduktorin einer X-chromosomalen Retinitis pigmentosa zeigt schlierenförmige Aufhellungen (rechts). Mittlere Reihe: FAF mit perizentralem Ring erhöhter Intensität (links) und NIA mit nach peripher scharf begrenzter, zentral erhöhter Intensität (Mitte) bei Retinitis pigmentosa. FAF-Weitwinkelaufnahme mit ausgeprägten Pigmentepitheldefekten bei Zapfen-Stäbchendystrophie (rechts). Untere Reihe: Kaum veränderte Fundusfotografie (links) und ausgeprägte Veränderungen der FAF (Mitte) und NIA (rechts) bei Makuladystrophie.

nung von Makuladystrophien wird durch das mfERG deutlich verbessert, da sich ophthalmoskopisch sichtbare Läsionen oft erst nach Ausbildung der Funktionsstörungen entwickeln [49]. Ein mfERG sollte daher bei der Abklärung einer unklaren Visusminderung bei unauffälligem Fundus zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Funktionsstörung auf Fotorezeptorebene abgeleitet werden [50, 51]. Mit dem mfERG erfolgt eine detaillierte lokale Darstellung der Netzhautfunktion des hinteren Pols, aber keine Differenzierung zwischen verschiedenen Makuladystrophien [52]. Bei normalem ERG und ausgeprägten Makulaläsionen oder bei deutlich reduziertem ERG ist ein mfERG nicht sinnvoll, da keine wesentlichen Zusatzinformationen zu erwarten sind. Sind dagegen im ERG keine Reizantworten mehr nachweisbar, kann das mfERG zur Detektierung einer möglichen residualen Makulafunktion noch eingesetzt werden (z.B. Retinitis pigmentosa).

Fundusautofluoreszenz (FAF), Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA)

Die Darstellung der Lipofuszin-Verteilung im RPE mit der FAF hat sich zur wichtigsten morphologischen Diagnosetechnik bei Netzhautdystrophien etabliert und insbesondere die Frühdiagnose und Differenzialdiagnose, aber auch die Verlaufsbeurteilung von Netzhautdystrophien verbessert [15, 16, 53–56] (**Abb. 2**). Bei mehr als 95% der von uns untersuchten Patienten zeigen sich Veränderungen in der FAF. Wenn die FAF unauffällig ist, dann am ehesten (in 8,5%) bei Zapfendystrophien. Die FAF weist in vielen Fällen Veränderungen auf, die ophthal-

moskopisch oder fluoreszenzangiografisch nicht darstellbar sind. Dies liegt einerseits daran, dass Akkumulationen des Abbauprodukts Lipofuszin offenbar frühzeitig im Krankheitsprozess vor ophthalmoskopisch und angiografisch erkennbaren Veränderungen auftreten und damit in der FAF darstellbar sind. Darüber hinaus gibt es einige krankheitstypische Alterationen der Lipofuszin-Verteilung im RPE (z.B. Retinitis pigmentosa, Morbus Stargardt), die auf den akuten dystrophischen Prozess hinweisen und mit anderen Verfahren nicht erkennbar sind [15, 53–56]. Insbesondere bei Kindern, bei denen die Kooperation bei Perimetrie und Elektrophysiologie oft limitiert ist, erlaubt die FAF nicht selten eine frühzeitige Sicherung der Verdachtsdiagnose [56, 57]. Bei Konduktorinnen X-chromosomaler Netzhautdystrophien (z.B. Retinitis pigmentosa, Choroideremie) erlaubt die FAF, charakteristische Veränderungen nachzuweisen [15, 58–60]. Die FAF eignet sich besonders zur nichtinvasiven Verlaufskontrolle und hat die Fluorescein-Angiografie aus der Diagnostik der Netzhautdystrophien fast komplett verdrängt [61].

Die Darstellung der Melaninverteilung im RPE mit der Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA) ergibt zusätzliche Informationen über das RPE. Veränderungen in der NIA sind genauso häufig wie Veränderungen in der FAF [15, 16] (● **Abb.2**). In einigen Fällen (z.B. Morbus Stargardt) gehen Veränderungen der NIA den Veränderungen in der FAF voraus [16]. Darüber hinaus gibt es auch in der NIA einige krankheitsspezifische Läsionsmuster (z.B. Retinitis pigmentosa) [15]. Die NIA unterstützt gemeinsam mit der FAF die Frühdiagnose und Differenzialdiagnose und erlaubt ebenfalls eine nichtinvasive Verlaufskontrolle. Inwieweit bei bestimmten Erkrankungen mit der NIA eine frühere Diagnose als mit der FAF möglich ist, muss weiter untersucht werden.

Optische Kohärenztomografie (OCT)

Die OCT hat erheblich zur Verbesserung der Diagnostik von Makulaveränderungen bei Netzhautdystrophien beigetragen. So lassen sich sehr dezente, in der Fluorescein-Angiografie unauffällige Makulaödeme nachweisen [62], eine Differenzierung bei einem ausgeprägten zystoiden Makulaödem mit dem ophthalmoskopischen Erscheinungsbild eines Makulaforamen treffen sowie die Therapie erfolgreich kontrollieren [63]. Zystoide Makulaödeme sind grundsätzlich bei Retinitis pigmentosa häufig (bis zu 50% auf einem Auge), bei X-chromosomal vererbter Retinitis pigmentosa aber sehr selten [62]. Bei der X-chromosomalen Retinoschisis kann die foveale Schisis bei nur geringer Ausprägung oder bei limitierter Mitarbeit bei noch jungen Patienten ophthalmoskopisch sehr schwierig zu erkennen sein. Mit der OCT kann die Retinoschisis am hinteren Pol in variabler Ausdehnung eindeutig dargestellt werden [14]. Bei Zapfendystrophien finden sich spezifische foveale Veränderungen [64]. Fehlentwicklungen der Netzhaut können zu einer Verdickung der zentralen Netzhaut führen (z.B. CRB1-Gen-Mutationen) [65] oder zu einer anomalen Schichtenbildung der Fovea (z.B. Albinismus) [66]. Die hochauflösenden neuen OCT-Verfahren erlauben eine wesentlich bessere Darstellung von Veränderungen innerhalb der verschiedenen retinalen Zellschichten (● **Abb.3**), was differenzialdiagnostisch bedeutend und insbesondere im Hinblick auf mögliche Therapiechancen (z.B. welche retinalen Strukturen existieren noch?) von hohem wissenschaftlichen Interesse ist [67–70].

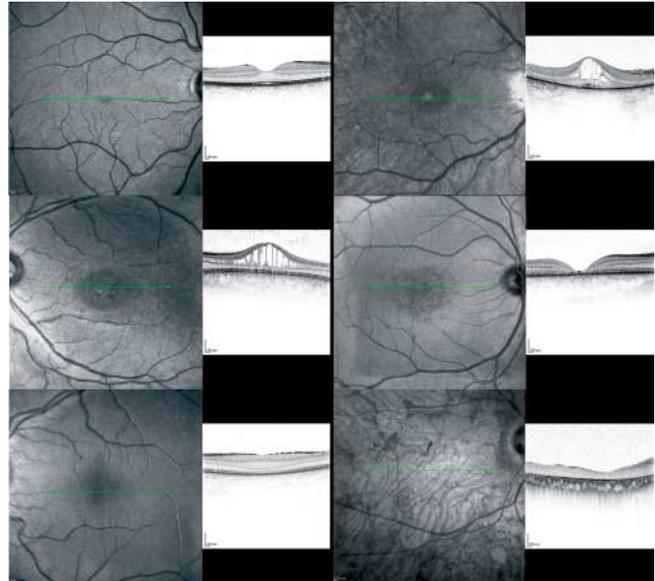


Abb. 3 Charakteristische Befunde der hochauflösenden optischen Kohärenztomografie bei Netzhautdystrophien: Obere Reihe: Normales OCT (links). Verlust der Fotorezeptorschichten nach peripher sowie zystoides Makulaödem bei Retinitis pigmentosa (rechts). Mittlere Reihe: Zystoide Veränderungen im gesamten Scan bei erhaltenen Fotorezeptorschichten bei X-chromosomaler Retinoschisis (links). Zentrale begrenzte Netzhautdestruktion bei Makuladystrophie (rechts). Untere Reihe: Fehlende Ausbildung der Fovea bei Verdacht auf Albinismus (links). Komplette Destruktion der retinalen Topografie bei fortgeschrittener Zapfen-Stäbchendystrophie (rechts).

Fluorescein-Angiografie (FAG)

Die FAG ist von begrenzter Bedeutung bei der Diagnostik von Netzhautdystrophien. Atrophische Veränderungen des RPE lassen sich besser und nichtinvasiv mit der FAF und NIA darstellen. Zusätzlich zeigt sich bei der FAF und NIA eine Reihe von Veränderungen, die angiografisch nicht erkennbar sind (z.B. der helle perizentrale Ring in der FAF bei Retinitis pigmentosa). Die dunkle Aderhaut (dark choroid) in der FAG durch eine vermehrte Lipofuszin-Akkumulation bei ABCA4-Gen assoziierten Erkrankungen (Morbus Stargardt, Zapfendystrophien) ist daher heute ohne Bedeutung. Ein zystoides Makulaödem (z.B. Retinitis pigmentosa, einige seltene Netzhautdystrophien) lässt sich mit dem OCT besser darstellen und im Verlauf detaillierter kontrollieren. Wichtig ist die FAG bei der Differenzialdiagnose sekundärer choroidaler Neovaskularisationen (verschiedene Makuladystrophien) sowie bei der Darstellung Coats-ähnlicher Gefäßanomalien (Retinitis pigmentosa).

Elektrookulogramm (EOG)

Die Durchführung eines EOGs ist bei Netzhautdystrophien zu empfehlen, die mit Mutationen im BEST1-Gen assoziiert sind (Morbus Best, autosomal dominante Vitreoretinchoroidopathie [ADVIRC], autosomal rezessive Bestrophinopathie) [25, 67]. Sowohl die Betroffenen als auch klinisch gesunde Träger der Mutationen zeigen meistens einen reduzierten Hellanstieg im EOG. Damit ist das EOG gut zur Erkennung möglicher Betroffener einsetzbar. Wichtig ist, dass in seltenen Fällen das EOG trotz BEST1-Mutationen normal sein kann, sodass eine sichere Klärung der molekulargenetischen Diagnostik vorbehalten bleibt [71–73].

Tab. 3 Therapeutische Möglichkeiten bei Netzhautdystrophien.

Optische und elektronische Hilfsmittel	bedarfsabhängig verordnen
Kantenfilter	Lichtschutz abhängig von der individuellen Akzeptanz
Keine Nahrungsergänzungsmittel	Nutzen nicht erwiesen, insbesondere Vitamin A ist bei ABCA4-Gen-assoziierten Netzhautdystrophien schädlich (z. B. Morbus Stargardt, Zapfen-[Stäbchen-]Dystrophien)
Vitamin A	eventuell Verlaufsverzögerung bei eindeutiger Retinitis pigmentosa: keine allgemein akzeptierte Empfehlung mehr
Acetazolamid	Reduktion des Makulaödems bei Retinitis pigmentosa
Dorzolamid	Alternative zu Acetazolamid bei Makulaödem, auch bei X-chromosomaler Retinoschisis, Enhanced S-Cone-Syndrom
Anti-VEGF	bei angiografisch nachgewiesener CNV
Katarakt-Operation	frühzeitig, da besondere Störung durch Kontrastminderung und hinteren Polstar
Vitrektomie	bei Makulaforamen: nur wenn im OCT eindeutig abgegrenzt vom zystoiden Makulaödem
Spezielle Diät	Atrophia gyrate, Refsum-Syndrom, Abetalipoproteinämie

Farbensehen

Die Farbsinndiagnostik ist von geringer Relevanz. Sie ist zwar sensitiv für die Früherkennung von Zapfenfunktionsstörungen bei Makula- und Zapfendystrophien, aber nicht spezifisch. Umgekehrt hatten z. B. 50% unserer Patienten mit adulter vitelliformer Makuladystrophie ein normales Farbsehen [74].

Verlaufskontrolle

Eine Verlaufskontrolle nach Erstdiagnose einer Netzhautdystrophie ist unter Diagnose- und Beratungsaspekten von Bedeutung. Eine erste Verlaufskontrolle, welche wir in der Regel ein Jahr nach Diagnosestellung durchführen, erlaubt die Bestätigung der Befunde und erhöht die Diagnosesicherheit. Das Ergebnis zeigte in den meisten Fällen, dass der Krankheitsprozess nicht so schnell verläuft wie vom Patienten erwartet oder empfunden. Die Verlaufskontrolle ist auch ein geeigneter Zeitpunkt, über die Erkrankung, ihre Bedeutung und mögliche Konsequenzen mit dem Patienten erneut zu reden, nachdem er sich längere Zeit mit der Erkrankung beschäftigen und auseinandersetzen konnte.

Weitere Verlaufskontrollen können in größeren zeitlichen Abständen (ca. 2 Jahre) erfolgen. Bei Kindern ist eine erneute Untersuchung vor der Phase der weiteren Ausbildungs- und Berufsplanung sinnvoll, darüber hinaus muss auf Refraktionsänderungen geachtet werden. Die Patienten sollten auf die Notwendigkeit kurzfristiger Untersuchungen bei deutlicher Verschlechterung hingewiesen werden, da diese aufgrund von Makulaödem, choroidaler Neovaskularisation oder progredienter Katarakt entstehen kann und sich dann therapeutische Konsequenzen ergeben (● **Tab. 3**). Die Entwicklung neuer Therapieverfahren (z. B. möglicherweise Fenretinide bei Morbus Stargardt; CNTF [ciliary neurotrophic factor] bei anderen Netzhautdystrophien) wird die Kontrollschemata verändern.

Familienuntersuchung

Die Familienuntersuchung ist für die Beurteilung des Vererbungsmodus von Bedeutung und, wenn weitere Angehörige erkrankt sind, für die Einschätzung des möglichen Krankheitsverlaufs wertvoll. X-chromosomal vererbte Netzhautdystrophien können häufig mit der FAF, seltener ophthalmoskopisch oder mit dem ERG, durch Untersuchung der Mutter oder Geschwister erkannt werden (Choroideremie, Retinitis pigmentosa). Bei der Planung einer Familienuntersuchung ist zu berücksichtigen, dass betroffene Angehörige, die eventuell bis zu diesem Zeitpunkt von ihrer Erkrankung noch nichts wissen, die persönlichen und sozialen Folgen einer Diagnose zu tragen haben. Daher sollte allen Beteiligten im Vorfeld einer solchen Untersuchung eine humangenetische Beratung zuteil werden.

Molekulargenetische Diagnostik

Hereditäre Netzhauterkrankungen entstehen als Folge von Mutationen in den Erbanlagen und können über die Anlageträger an nachfolgende Generationen weitergegeben werden. Mit der zunehmenden Identifizierung von krankheitsassoziierten Genen spielt heute die molekulargenetische Untersuchung bei der Diagnostik der hereditären Netzhautdystrophien eine immer wichtigere Rolle. Sie ist eine labortechnische Maßnahme und hat zum Ziel, den Nachweis der zugrunde liegenden Ursache für die Erkrankung des Patienten auf molekularer Ebene zu erbringen. Für den Erfolg einer molekulargenetischen Untersuchung ist die richtige Fragestellung bzw. eine im Vorfeld korrekt gestellt klinische Diagnose von entscheidender Bedeutung. Zu den Anwendungsbereichen der molekulargenetischen Diagnostik gehören 1. die Überprüfung einer klinischen Verdachtsdiagnose, 2. die Untersuchung gesunder Familienangehöriger auf Anlageträgerschaft bei autosomal rezessiven oder X-gebundenen Erkrankungen zur Abklärung des Wiederholungsrisikos für die Nachkommen (sogenannter Heterozygotentest), 3. die molekulargenetische Pränataldiagnostik in einer Risikoschwangerschaft und 4. die prädiktive/präsymptomatische Testung gesunder Familienangehöriger. Prinzipiell gilt, dass die Ergebnisse einer molekulargenetischen Diagnostik weit reichende Konsequenzen für den Betroffenen, aber auch für dessen Verwandte und Nachkommen, haben können. Daher sollte vor der Blutprobenentnahme, spätestens jedoch bei der Befundmitteilung eine humangenetische Beratung angeboten werden, bei der der Patient über die Art der Untersuchung, deren Aussagekraft und mögliche Konsequenzen ausführlich informiert wird.

Probleme der Differenzialdiagnose

▼ Das juvenile Missverständnis

Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Diagnostik von Netzhautdystrophien ist die weit verbreitete Ansicht, dass sich hereditäre Erkrankungen nur in den ersten beiden Lebensdekaden manifestieren und später nicht mehr auftreten und daher als Differenzialdiagnose nicht mehr herangezogen werden. Für alle Netzhautdystrophien gilt, dass eine Manifestation in allen Lebensaltern möglich ist. Späte Manifestationen jenseits des 50. Lebensjahrs sind u. a. bei Morbus Stargardt, Morbus Best, Retinitis pigmentosa und Zapfendystrophien beschrieben [25, 52, 75].

Makuladystrophie vs. generalisierte Netzhautdystrophie mit zentralem Beginn

Beide Formen beginnen mit einer gleichartigen Symptomatik. Die generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn betreffen im Verlauf aber die gesamte Netzhaut. Da der Morbus Stargardt und ein Teil der autosomal rezessiv vererbten Zapfen-(Stäbchen-)Dystrophien auf Mutationen im ABCA4-Gen zurückzuführen sind, ist der Übergang zwischen Makuladystrophien und generalisierten Zapfen-(Stäbchen-)Dystrophien fließend. In vielen Fällen ist nur durch Verlaufskontrollen mit ERG-Untersuchungen erkennbar, ob die Erkrankung auf die Makula begrenzt bleibt oder weiter fortschreitet. Molekulargenetische Ergebnisse können, basierend auf der Art und Konsequenz der Mutationen, Hinweise auf den möglichen Verlauf geben [76].

Differenzialdiagnose generalisierter Netzhautdystrophien

In einigen Fällen lässt sich weder mit dem ERG noch anhand der klinischen Befunde eindeutig entscheiden, ob vorwiegend eine Stäbchenfunktionsstörung bei peripher beginnender Netzhautdystrophie oder eine Zapfenfunktionsstörung bei zentral beginnender Netzhautdystrophie vorliegt. Für den Patienten ist dies mangels therapeutischer Konsequenzen eher von untergeordneter Rolle, da für ihn vorwiegend das Ausmaß der Visusminderung und Gesichtsfeldeinschränkung von Bedeutung ist.

In fortgeschrittenen Stadien generalisierter Netzhautdystrophien können, wie z.B. bei Zapfen-Stäbchendystrophie und Retinitis pigmentosa, die klinischen Befunde oft sehr ähnlich sein: Ophthalmoskopisch zeigen sich Pigmentepithelveränderungen mit Knochenkörperchen-ähnlichen Pigmentablagerungen, enge Gefäße und blasse Papillen. Der Visus ist sehr stark herabgesetzt, im Gesichtsfeld sind nur noch Restinseln nachweisbar, und das ERG und mfERG zeigen keine nachweisbaren Reizantworten mehr. Bei diesem Endzustand einer generalisierten Netzhautdystrophie ist nur durch Anamnese, Verlauf, wenn möglich der Untersuchung weniger betroffener Familienangehöriger sowie eventuell mit Molekulargenetik eine Differenzialdiagnose möglich.

Optikusatrophie vs. zentral beginnende Netzhautdystrophien

Bei Patienten mit Makuladystrophien und zentral beginnenden generalisierten Netzhautdystrophien besteht häufig eine temporale Abblassung der Papille. Diese lässt den Verdacht auf eine Optikusatrophie aufkommen. Bei Ableitung eines VEPs zeigt sich oft ein pathologischer Befund aufgrund der reduzierten Mustererkennung durch eine retinale Funktionsstörung. Nur durch ein ERG oder mfERG ist eine retinale Ursache einer Optikusatrophie nachweisbar oder auszuschließen.

Stationäre vs. progrediente Netzhautdystrophien

Kongenitale Nachtblindheit und Zapfenfunktionsstörungen wie Stäbchen- und Blauzapfen-Monochromasie sind durch die seit der Kindheit bestehenden und stabilen Einschränkungen in den meisten Fällen leicht abzugrenzen. In der Kindheit ist die Abgrenzung von früh beginnenden Netzhautdystrophien (z.B. Leber'sche kongenitale Amaurose) schwierig, hier kann insbesondere die FAF hilfreich sein [55, 77]. Darüber hinaus zeigen auch die stationären Erkrankungen zum Teil im Verlauf eine Progression (z.B. Makulopathie bei Monochromasien, Zapfen-

dystrophie bei Fundus albinus, bestimmte Formen der kongenitalen stationären Nachtblindheit) [12, 78–80]. Wichtig ist die detaillierte Anamnese, z.B. kann ein in der Kindheit vorhandener Nystagmus später wieder verschwinden. Bei unklarer Anamnese kann die Differenzialdiagnose unter Umständen nur im Verlauf oder durch molekulargenetische Analyse erreicht werden.

Netzhautdystrophie vs. Syndrom

Zahlreiche Syndrome sind mit Netzhautdystrophien assoziiert. Daher sollte in der Anamnese immer nach anderen bekannten Krankheiten gefragt werden. Insbesondere bei Kindern sollte bei Diagnose einer Netzhautdystrophie eine pädiatrische, je nach Anamnese auch eine neurologische und audiologische Untersuchung erfolgen. Die Früherkennung von anderen Organerkrankungen erlaubt entweder eine adäquate Therapie (z.B. Hörstörungen, Nierenfunktionsstörungen) oder eine angepasste Betreuung und Beratung.

Bei Vorliegen zusätzlicher klinischer Auffälligkeiten (insbesondere auch mentale Retardierung, Fehlbildungen in anderen Organen, Kleinwuchs) sollte differenzialdiagnostisch das Vorliegen einer syndromalen Grunderkrankung erwogen und ggf. auch ergänzend mittels Chromosomenanalyse ausgeschlossen werden.

Netzhautdystrophien vs. erworbene Netzhautdegenerationen

Netzhautdystrophien werden häufig autosomal rezessiv oder X-chromosomal vererbt, sodass bei kleinen Familien nicht selten nur eine Person betroffen ist und der hereditäre Charakter der Erkrankung nicht zu erkennen ist. Phänokopien mit dem klinischen Bild einer Netzhautdystrophie sind wesentlich seltener als diese selbst [81]. Sie können bei Autoimmunerkrankungen, intrauterinen Infektionen (z.B. Röteln) oder Medikamentennebenwirkungen (z.B. Chloroquin) auftreten. Da teilweise aber eine Therapiemöglichkeit besteht (z.B. Lues), sollte die Möglichkeit von Phänokopien immer in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Nomenklatur

Die Nomenklatur hereditärer Netzhautdystrophien ist leider uneinheitlich, unterliegt aufgrund neuerer molekulargenetischer Erkenntnisse einem steten Wandel und wird nicht einheitlich verwendet. So kann ein Patient bei Untersuchungen durch drei mit Netzhautdystrophien erfahrene Augenärzte z.B. die Diagnosen Makuladystrophie, Morbus Stargardt und Zapfendystrophie erhalten. Während nur geringe Unterschiede der Befunde zu dieser unterschiedlichen Einschätzung geführt haben, sind der Patient und sein betreuender Augenarzt mit drei verschiedenen Begriffen konfrontiert. Nur die detaillierte molekulargenetische Diagnostik und ein darauf basierendes Nomenklatursystem wird eine exaktere Beschreibung der Netzhautdystrophien erlauben.

Differenzialdiagnostische Probleme der Molekulargenetik

Neue molekulargenetische Erkenntnisse zeigen, dass einige klinische Diagnosen – wie z.B. Retinitis pigmentosa und Zapfen-Stäbchendystrophie – eher einen Überbegriff für mehrere genetisch differenzierbare Erkrankungen darstellen. Die zugrunde liegenden molekularen Ursachen können hierbei in zahlreichen verschiedenen Genen liegen (sogenannte Lokushe-

terogenität). Gegenwärtig wird in der Routinediagnostik häufig die Untersuchung von Genen durchgeführt, die keine Lokusheterogenität aufweisen und mit einem charakteristischen Phänotyp einhergehen. Als Beispiel seien hier die Gene BEST1 (Morbus Best), RS1 (X-chromosomale Retinoschisis) und NDP (Norrie-Syndrom) genannt. Die Mutationsfindungsrate beträgt in diesen Fällen bei klinisch sicherer Diagnose annähernd 100 Prozent.

Bei Erkrankungen mit hoher Lokusheterogenität (z.B. autosomal rezessive Retinitis pigmentosa, Zapfen-Stäbchendystrophie) ist eine molekulargenetische Untersuchung aufwendig, da sie bei den herkömmlichen Methoden wie z.B. der Sequenzierung in der Regel mit einem unverhältnismäßig hohen Kosten- und Zeitaufwand verbunden ist. Für solche Fälle werden derzeit neue Untersuchungstechniken, z.B. der DNA-Resequenzier-Array, entwickelt.

Mutationen in einem einzigen Gen können auch zu klinisch unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Ein zugrunde liegender Mechanismus konnte beispielsweise für das ABCA4-Gen aufgeklärt werden. Mutationen im ABCA4-Gen, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Proteinfunktion führen, gehen eher mit dem klinischen Bild des M. Stargardt einher, während Mutationen, die zu einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins führen, eher mit einer Zapfen-Stäbchendystrophie assoziiert sind [26]. Aber auch hier sind Ausnahmen und fließende Übergänge möglich, sodass eine strenge Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp oft nicht erkennbar ist.

In vielen Fällen unverstanden sind die Faktoren, die zu einer reduzierten Penetranz von Mutationen führen. Beispielsweise ist für Mutationen im BEST1-Gen ein großes Spektrum an klinischen Manifestationen möglich, von völliger Symptombefreiheit bis hin zu schweren Formen in früher Jugend. Selbst innerhalb von Familien mit bekannter BEST1-Mutation ist eine hohe Variabilität bekannt [82]. Aus den genannten Gründen ist für den einzelnen Patienten daher eine zuverlässige Aussage über den Schweregrad oder den Verlauf anhand des Genotyps bei den meisten hereditären Netzhautdystrophien nicht möglich.

Schließlich findet sich gerade bei der Untersuchung autosomal rezessiver vererbter Netzhautdystrophien und entsprechend großer Gene, wie dem ABCA4-Gen, möglicherweise nur eine der beiden erwarteten pathogenen Mutationen. Somit lässt sich eine klinische Diagnose molekulargenetisch nicht eindeutig bestätigen. Ähnlich problematisch gestalten sich Sequenzveränderungen, deren pathogene Bedeutung unklar ist. Die Interpretation von molekulargenetischen Untersuchungsergebnissen sollte daher stets durch erfahrene Humangenetiker und unter Berücksichtigung der augenärztlichen Befunde erfolgen.

Relevanz der klinischen und molekulargenetischen Diagnostik für den Patienten

Da für die Netzhautdystrophien zurzeit noch sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten bestehen (► Tab. 3), sind die korrekte klinische und molekulargenetische Diagnose und die darauf beruhende adäquate Beratung für den Patienten und seine Familie von großer Bedeutung. Die Akzeptanz der Erkrankung und die Bereitschaft der Nutzung von Hilfsmitteln für eine Optimierung des Sehens für Ausbildung oder Beruf hängen vielfach von einer umfassenden Kenntnis der Erkrankungsursache

ab. Eine verzögerte Diagnosestellung kann für den Patienten neben der verzögerten Hilfe, die direkte Auswirkungen auf Ausbildung und Beruf haben kann, auch eine soziale Isolierung bedeuten, insbesondere wenn der Verdacht auf eine Simulation die familiäre Situation zusätzlich belastet. Das Einbeziehen der Netzhautdystrophien als mögliche Differenzialdiagnose bei der Abklärung von Sehstörungen unklarer Genese ist wesentliche Voraussetzung für die Früherkennung und damit die Verbesserung der Versorgung von Patienten.

Situation der augenärztlichen Diagnostik von Netzhautdystrophien

Die korrekte Diagnostik von Netzhautdystrophien ist schwierig und zeitaufwendig. Die detaillierte augenärztliche Diagnostik wird durch die derzeitige Vergütungssituation in Praxis und Klinik konterkariert und in keiner Weise kostendeckend abgebildet. Eine Reihe der zur Verfügung stehenden Verfahren ist derzeit im Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenkassen nicht enthalten. Vonseiten der Patienten und der Selbsthilfeorganisation Pro Retina Deutschland e.V. wird zurecht immer wieder moniert, dass eine klare Diagnose des Öfteren erst nach längerer Zeit und mehreren Irrwegen, teilweise erst Jahre nach der ersten augenärztlichen Untersuchung gestellt wird [83]. Darüber hinaus besteht ein hohes Interesse der Patienten an einer genauen, molekulargenetisch abgesicherten Diagnose, die möglichst eindeutige Aussagen für den Patienten, für seine Familie und hinsichtlich des Vererbungsrisikos erlaubt.

Hohe Forschungsanstrengungen haben zu einer wesentlich verbesserten Kenntnis der Ursachen der Netzhautdystrophien sowie zu einer Verbesserung der Diagnostik beigetragen, die Grundlagen zu therapeutischen Interventionen sind gelegt. Für die Verbesserung der Versorgung von Patienten und deren Teilhabe an den diagnostischen Möglichkeiten ist es einerseits erforderlich, die Kenntnis von hereditären Netzhautdystrophien zu verbreiten, damit der Zeitpunkt bis zur Erstdiagnose verkürzt wird. Darüber hinaus ist eine kostendeckende Finanzierung der hochspezifischen Diagnostik erforderlich, um die Versorgung von Patienten mit Netzhautdystrophien nachhaltig zu sichern. Dies ist auch für den gezielten Einsatz zukünftiger therapeutischer Maßnahmen von wesentlicher Bedeutung.

Situation der molekulargenetischen Diagnostik von Netzhautdystrophien

Die Humangenetik ist im Vergleich zu anderen klinisch-theoretischen Fächern ein eher junges Fachgebiet. Viele Ärzte sind über die Möglichkeiten und den Nutzen einer molekulargenetischen Diagnostik nicht oder nur unzureichend informiert. Die molekulargenetische Untersuchung ist in Deutschland eine kassenärztliche Leistung, die mit Überweisungsschein abgerechnet werden kann. Da sie eine Laborleistung ist, ist sie für den überweisenden Arzt nicht budgetrelevant.

Für die optimale Betreuung eines Patienten mit Verdacht auf eine genetisch bedingte Netzhautdystrophie besteht immer die Möglichkeit, an eine humangenetische Beratungsstelle zu überweisen. Von hier aus können alle notwendigen Schritte für die Untersuchung eingeleitet werden. Eine Liste der humangenetischen Beratungsstellen findet sich im Internet unter <http://www.hgqn.org/>.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Renner AB. Hereditäre Retinopathien. In: Kellner U, Wachtlin J (Hrsg). *Retina*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008: 297–345
- 2 Kellner U. Hereditäre Erkrankungen von Netzhaut und Aderhaut. In: Augustin AJ (Hrsg). *Augenheilkunde*. 2. ed. Berlin: Springer, 2001: 375–431
- 3 Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM et al. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 232–258
- 4 Ruther K, Leo-Kottler B. Diagnosis and management of hereditary optic atrophies and retinal degenerations. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: R143–159; quiz R160–141
- 5 Kellner U, Renner AB, Tillack H. Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien Teil 2: Differenzialdiagnose. *Ophthalmologe* 2004; 101: 397–412; quiz 413–394
- 6 Foerster MH, Kellner U, Wessing A. Cone dystrophy and supernormal dark-adapted b-waves in the electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 116–119
- 7 Kellner U, Foerster MH. Cone dystrophies with negative photopic electroretinogram. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 404–409
- 8 Kellner U, Zrenner E, Sadowski B et al. Enhanced S cone syndrome, long-term follow-up, electrophysiological and psychophysical findings. *Clin Vision Sci* 1993; 8: 425–434
- 9 Kellner U. Cone-rod dystrophy with serpentine-like retinal deposits. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1307–1313
- 10 Kellner U, Kraus H, Heimann H et al. Electrophysiological evaluation of visual loss in Muller cell sheen dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 650–654
- 11 Ruether K, Kellner U. Inner retinal function in hereditary retinal dystrophies. *Acta Anat (Basel)* 1998; 162: 169–177
- 12 Kellner U, Wissinger B, Kohl S et al. Molekulargenetische Ergebnisse bei Patienten mit kongenitalen Zapfenfunktionsstörungen. Mutationen in den Genen CNGA3, CNGB3 oder GNAT2. *Ophthalmologe* 2004; 101: 830–835
- 13 Renner AB, Fiebig BS, Weber BH et al. Phenotypic Variability and Long-term Follow-up of Patients With Known and Novel PRPH2/RDS Gene Mutations. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 518–530
- 14 Renner AB, Kellner U, Fiebig B et al. ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT. *Doc Ophthalmol* 2008; 116: 97–109
- 15 Kellner U, Kellner S, Weber BH et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. *Eye* 2008; Epub ahead of print
- 16 Kellner S, Kellner U, Weber BHF et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence in patients with ABCA4-associated retinal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 2009; Epub ahead of print
- 17 Felbor U, Schilling H, Weber BH. Adult vitelliform macular dystrophy is frequently associated with mutations in the peripherin/RDS gene. *Hum Mutat* 1997; 10: 301–309
- 18 Weber BH, Sander S, Kopp C et al. Analysis of 21 Stargardt's disease families confirms a major locus on chromosome 1p with evidence for non-allelic heterogeneity in a minority of cases. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 745–749
- 19 Weber BH, Vogt G, Pruett RC et al. Mutations in the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8: 352–356
- 20 Becker M, Rohrschneider K, Tilgen W et al. Familiäre juvenile Makuladystrophie mit kongenitaler Hypotrichosis capitis. *Ophthalmologe* 1998; 95: 233–240
- 21 Pauleikhoff D, Sauer CG, Muller CR et al. Clinical and genetic evidence for autosomal dominant North Carolina macular dystrophy in a German family. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 412–415
- 22 Nasonkin I, Illing M, Koehler MR et al. Mapping of the rod photoreceptor ABC transporter (ABCR) to 1p21-p22.1 and identification of novel mutations in Stargardt's disease. *Hum Genet* 1998; 102: 21–26
- 23 Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 1997; 17: 164–170
- 24 Stohr H, Milenkowic V, Weber BH. VMD2 und seine Rolle bei Morbus Best und anderen Retinopathien. *Ophthalmologe* 2005; 102: 116–121
- 25 Renner AB, Tillack H, Kraus H et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. *Ophthalmology* 2005; 112: 586–592
- 26 Maugeri A, Flothmann K, Hemmrich N et al. The ABCA4 2588G>C Stargardt mutation: single origin and increasing frequency from South-West to North-East Europe. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 197–203
- 27 Kramer F, Mohr N, Kellner U et al. Ten novel mutations in VMD2 associated with Best macular dystrophy (BMD). *Hum Mutat* 2003; 22: 418
- 28 Keilhauer CN, Meigen T, Stohr H et al. Late-onset central areolar choroidal dystrophy caused by a heterozygous frame-shift mutation affecting codon 307 of the peripherin/RDS gene. *Ophthalmic Genet* 2006; 27: 139–144
- 29 Keilhauer CN, Meigen T, Weber BH. Clinical findings in a multigeneration family with autosomal dominant central areolar choroidal dystrophy associated with an Arg195Leu mutation in the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1020–1027
- 30 Wutz K, Sauer C, Zrenner E et al. Thirty distinct CACNA1F mutations in 33 families with incomplete type of XLCSNB and *Cacna1f* expression profiling in mouse retina. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 449–456
- 31 White K, Marquardt A, Weber BH. VMD2 mutations in vitelliform macular dystrophy (Best disease) and other maculopathies. *Hum Mutat* 2000; 15: 301–308
- 32 Marquardt A, Stohr H, Passmore LA et al. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1517–1525
- 33 Gehrig A, White K, Lorenz B et al. Assessment of RS1 in X-linked juvenile retinoschisis and sporadic senile retinoschisis. *Clin Genet* 1999; 55: 461–465
- 34 Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-Sylla E et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998; 19: 260–263
- 35 Passmore LA, Kaesmann-Kellner B, Weber BH. Novel and recurrent mutations in the tyrosinase gene and the P gene in the German albino population. *Hum Genet* 1999; 105: 200–210
- 36 Kellner U, Tillack H, Renner AB. Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien Teil 1: Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Patientenbetreuung. *Ophthalmologe* 2004; 101: 307–319; quiz 320
- 37 Kellner U, Brummer S, Foerster MH et al. X-linked congenital retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228: 432–437
- 38 Kato K, Miyake Y, Kachi S et al. Axial length and refractive error in X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 812–814
- 39 Kellner U, Ladewig M, Heinrich C. Hereditäre Netzhautdystrophien/Hereditäre retinale Dystrophien: CD-ROM. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000
- 40 Kellner U, Kellner S. Klinik und Diagnostik der Zapfendystrophien. *Ophthalmologe* 2009; 106: 99–108
- 41 Ebenezer ND, Michaelides M, Jenkins SA et al. Identification of novel RPGR ORF15 mutations in X-linked progressive cone-rod dystrophy (XLCORD) families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1891–1898
- 42 Birch DG, Anderson JL, Fish GE. Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 1999; 106: 258–268
- 43 Renner AB, Kellner U, Cropp E et al. Dysfunction of transmission in the inner retina: incidence and clinical causes of negative electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1467–1473
- 44 Audo I, Robson AG, Holder GE et al. The negative ERG: clinical phenotypes and disease mechanisms of inner retinal dysfunction. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 16–40
- 45 Wright AF, Reddick AC, Schwartz SB et al. Mutation analysis of NR2E3 and NRL genes in Enhanced S Cone Syndrome. *Hum Mutat* 2004; 24: 439
- 46 Wissinger B, Dangel S, Jagle H et al. Cone dystrophy with supernormal rod response is strictly associated with mutations in *KCNV2*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 751–757
- 47 Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH et al. Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 124–134
- 48 Kellner U, Sadowski B, Zrenner E et al. Selective cone dystrophy with protan genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2381–2387
- 49 Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K et al. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 267–275

- 50 Renner AB, Kellner U, Tillack H et al. Recording of both VEP and multifocal ERG for evaluation of unexplained visual loss electrophysiology in unexplained visual loss. *Doc Ophthalmol* 2005; 111: 149–157
- 51 van Genderen M, Riemsdijk F, Jorritsma F et al. The key role of electrophysiology in the diagnosis of visually impaired children. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 799–806
- 52 Kellner U, Jandek C, Kraus H et al. Hereditäre Makuladystrophien. *Ophthalmologie* 1998; 95: 597–601
- 53 Robson AG, Michaelides M, Saihan Z et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol* 2008; 116: 79–89
- 54 Theelen T, Boon CJ, Klevering BJ et al. Fundusautofluoreszenz bei erblichen Netzhauterkrankungen: Fluoreszenzmuster in zwei verschiedenen Wellenlängenbereichen. *Ophthalmologie* 2008; 105: 1013–1022
- 55 Preising MN, Paunescu K, Friedburg C et al. Genetic and clinical heterogeneity in LCA patients. The end of uniformity. *Ophthalmologie* 2007; 104: 490–498
- 56 Wabbels B, Demmler A, Paunescu K et al. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 36–45
- 57 Lorenz B, Wabbels B, Wegscheider E et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 2004; 111: 1585–1594
- 58 Renner AB, Kellner U, Cropp E et al. Choroideremia: variability of clinical and electrophysiological characteristics and first report of a negative electroretinogram. *Ophthalmology* 2006; 113: 2066 e2061–e2010
- 59 Wegscheider E, Preising MN, Lorenz B. Fundus autofluorescence in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa associated with mutations in RPGR, and correlation with electrophysiological and psychophysical data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 501–511
- 60 Poloschek CM, Kloekener-Gruissem B, Hansen LL et al. Syndromic choroideremia: sublocalization of phenotypes associated with Martin-Probst deafness mental retardation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4096–4104
- 61 Robson AG, Saihan Z, Jenkins SA et al. Functional characterisation and serial imaging of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 472–479
- 62 Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1065–1068
- 63 Iannaccone A, Fung KH, Eyestone ME et al. Treatment of Adult-Onset Acute Macular Retinoschisis in Enhanced S-cone Syndrome With Oral Acetazolamide. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 307–312
- 64 Barthelmes D, Sutter FK, Kurz-Levin MM et al. Quantitative analysis of OCT characteristics in patients with achromatopsia and blue-cone monochromatism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1161–1166
- 65 Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS et al. Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1073–1078
- 66 Chong GT, Farsiu S, Freedman SF et al. Abnormal foveal morphology in ocular albinism imaged with spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 37–44
- 67 Gerth C, Zawadzki RJ, Werner JS et al. Detailed analysis of retinal function and morphology in a patient with autosomal recessive bestrophinopathy (ARB). *Doc Ophthalmol* 2009; 118: 239–246
- 68 Fischer MD, Fleischhauer JC, Gillies MC et al. A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3617–3621
- 69 Lim JI, Tan O, Fawzi AA et al. A pilot study of Fourier-domain optical coherence tomography of retinal dystrophy patients. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 417–426
- 70 Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS et al. RDH12 and RPE65, visual cycle genes causing leber congenital amaurosis, differ in disease expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 332–338
- 71 Wabbels B, Preising MN, Kretschmann U et al. Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1453–1466
- 72 Weber BHF, Stöhr H, Walker D. A case of nonpenetrance in Best's disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 398–399
- 73 Weber BH, Walker D, Muller B. Molecular evidence for non-penetrance in Best's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 388–392
- 74 Renner AB, Tillack H, Kraus H et al. Aduquate klinische Diagnostik der adulten vitelliformen Makuladystrophie. *Ophthalmologie* 2004; 101: 895–900
- 75 Ladewig M, Kraus H, Foerster MH et al. Cone dysfunction in patients with late-onset cone dystrophy and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1557–1561
- 76 Valverde D, Riveiro-Alvarez R, Aguirre-Lamban J et al. Spectrum of the ABCA4 gene mutations implicated in severe retinopathies in Spanish patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 985–990
- 77 Scholl HP, Chong NH, Robson AG et al. Fundus autofluorescence in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2747–2752
- 78 Kellner U, Wissinger B, Tippmann S et al. Blue cone monochromatism: clinical findings in patients with mutations in the red/green opsin gene cluster. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 729–735
- 79 Ruther K, Janssen BP, Kellner U et al. Klinische und molekulargenetische Befunde bei einer Patientin mit Fundus albipunctatus. *Ophthalmologie* 2004; 101: 177–185
- 80 Wycisk KA, Zeit C, Feil S et al. Mutation in the auxiliary calcium-channel subunit CACNA2D4 causes autosomal recessive cone dystrophy. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 973–977
- 81 Kellner U, Helbig H, Foerster MH. Phanokopien hereditärer Netzhautdegenerationen. *Ophthalmologie* 1996; 93: 680–687
- 82 Seddon JM, Sharma S, Chong S et al. Phenotype and genotype correlations in two best families. *Ophthalmology* 2003; 110: 1724–1731
- 83 Brunsmann F, von Gizycki R, Rybalko A et al. Patientenselbsthilfe und seltene Erkrankungen: Mitgestaltung der Versorgungsrealität am Beispiel seltener Netzhautdegenerationen. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 1494–1501