

Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Autor : Christian P Hamel

Inserm U. 583, Physiopathologie et thérapie des déficits sensoriels et moteurs, Institut des Neurosciences de Montpellier, BP 74103, 80 av. Augustin Fliche, 34091 Montpellier Cedex 05, France

Editor: Prof. José Alain Sahel
Kreationsdatum: Februar 2007
Übersetzung: April 2008

[Zusammenfassung](#)

[Krankheitsbezeichnung](#)

[Definition und Diagnostischen Kriterien](#)

[Epidemiologie](#)

[Klinischer Befund](#)

[Ätiologie nicht-syndromaler CRDs](#)

[Diagnostik](#)

[Differenzialdiagnostik nicht-syndromaler Formen der CRD zur Abgrenzung gegen andere](#)

[Pigmentretinopathien](#)

[Genetische Beratung](#)

[Vorgeburtliche Diagnostik](#)

[Management und Behandlung](#)

[Ungeklärte Fragen](#)

[Literatur](#)

Zusammenfassung

Die Zapfen-Stäbchen-Dystrophien (cone-rod dystrophies, CRDs) sind erbliche Netzhautdystrophien aus der großen Gruppe der Pigment-Retinopathien. Die Prävalenz der CRDs wird auf 1 :40.000 geschätzt. Sie sind charakterisiert durch Pigmentablagerungen in der Netzhaut, bevorzugt im Bereich der Makula. Im Gegensatz zu den typischen Formen von Retinopathia pigmentosa (RP) auch Stäbchen-Zapfen-Dystrophien (rod-cone dystrophies, RCDs) genannt, die Folge des primären Funktionsverlustes der Stäbchen sind (erst sekundär geht die Zapfenfunktion verloren), verläuft bei den CRDs der Funktionsverlust der Photorezeptoren umgekehrt: primär sind die Zapfen betroffen oder manchmal auch Zapfen und Stäbchen gemeinsam. Dies erklärt, warum die CRDs vorwiegend mit verminderter Sehschärfe, gestörtem Farbsehen, Lichtscheu und verminderter Lichtempfindlichkeit im zentralen Sehfeld beginnen. Erst später folgen zunehmende Einengung des peripheren Gesichtsfeldes und Nachtblindheit. Der klinische Verlauf einer RP ist also im allgemeinen schwerer und schneller als der Verlauf der Zapfen-Stäbchen-Dystrophien, und führt früher zu legaler Blindheit (Sehschärfe unter 20/200) und Behinderung. Im Endstadium besteht aber zwischen den RCDs und CRDs kein klinischer Unterschied mehr. Am häufigsten sind die CRDs nicht-syndromal, können aber auch ein Symptom bei verschiedenen Syndromen sein, z.B. beim Bardet-Biedl-Syndrom und der Spinocerebellären Ataxie Typ 7 (SCA7). Die nicht-syndromalen CRDs sind genetisch heterogen: Bisher wurden 10 Gene identifiziert und 3 weitere Loci kartiert. Die vier häufigsten ursächlichen CRD-Gene sind ABCA4 (Mutationen verursachen die Stargardt-Krankheit und sind Ursache von 30-60% der autosomal-rezessiven CRD), CRX- und GUCY2D (die bei vielen

Fällen mit autosomal-dominanter CRD beschrieben wurden) und RPGR (das die Ursache bei 2/3 der Patienten mit X-chromosomaler RP und bei einem nicht bekannten Prozentsatz von Patienten mit X-chromosomaler CRD ist). Wahrscheinlich führen schwerwiegende Mutationen auch in solchen Genen zu einer CRD, die in der Regel an einer RP oder Makuladystrophie beteiligt sind. Zur Diagnose einer CRD führen die klinische Vorgeschichte, die Untersuchung des Fundus und das Retinogramm. In einigen Genen ist eine molekulare Diagnostik möglich, immer soll eine genetische Beratung empfohlen werden. Es gibt noch keine Therapie, mit der der Krankheitsprozess unterbrochen oder der Visus wiederhergestellt werden kann. Die Prognose für den Visus ist schlecht. Die therapeutischen Maßnahmen zielen auf eine Verlangsamung des degenerativen Prozesses, auf eine Behandlung der Komplikationen und Unterstützung der Patienten bei der Bewältigung der sozialen und psychologischen Folgen ihrer Erblindung.

Krankheitsbezeichnung

Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (CRD)

Definition und Diagnostischen Kriterien

CRDs sind erbliche Netzhautdystrophien, die der Gruppe der Pigment-Retinopathien angehören.

Funktionelle Anzeichen und Symptome:

- Abnahme der Sehschärfe als frühestes Symptom
- Ebenfalls früh auftretende Lichtempfindlichkeit
- Häufig Dyschromatopsie
- Nachtblindheit als spät auftretende Symptomatik

Gesichtsfeld

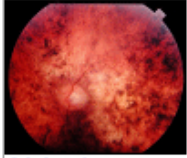
- Zunächst tritt ein zentraler Gesichtsfeldausfall ein, der flüssiges Lesen behindert
- Ungleichmäßige Einengung des peripheren Gesichtsfeldes
- Schwerwiegender Sehverlust erfolgt früher als bei Retinitis pigmentosa (RP)

Augenhintergrund


- Normal aussehende Makula oder feine Makulaläsionen und eine blassgelbe Papille können im Frühstadium die einzigen Zeichen sein
- Knochenkörperartige Pigmentablagerungen („Knochenkörperchen“), häufig im Bereich der Makula
- Verdünnung der retinalen Gefäße
- Wachsgelbe Papille
- Netzhautatrophie unterschiedlichen Grades

Elektroretinogramm (ERG)

- Verzögerung der Gipfelzeiten (zwischen a- und b-Wellen-Amplituden) beim 30-Hz-Flimmer-ERG, zusammen mit verzögerten a- und b-Wellen-Gipfelzeiten bei Zapfenantwort auf Einzelblitze, als frühes Anzeichen bereits vor einer auftretenden Amplitudenreduktion.
- Dramatische Abnahme der a- und b-Wellen-Amplituden
- Überwiegend photopische Zapfenantworten gegenüber skotopischen Stäbchenantworten

Abbildungen
 <p>Abb. 1 Fundus eines 45-jährigen Patienten mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie durch kosegregierende „loss-of function“-Mutation (E1087X) im <i>ABCA4</i>-Gen, die zum Funktionsverlust führt. Beachten Sie die verschiedenartig geformten Pigmentablagerungen mit Netzhautatrophie des hinteren Pols, während die Retina in der Peripherie weniger Schäden aufweist (unterer Bildabschnitt)</p>

 <p>Abb. 2 Fundus eines 31-jährigen Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom. Die periphere Retina weist keine größeren Läsionen auf, aber die Makula erscheint atrophisch.</p>

 <p>Abb. 3 Fundus eines 34-jährigen Patienten mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophie bei Spinozerebellärer Ataxie Typ 7 (SCA7). Beachten Sie die atrophische Region der Makula und der mittleren Peripherie.</p>
--

Epidemiologie

Die Prävalenz von CRDs wird auf 1/40,000 geschätzt (damit sind CRDs zehnmal seltener als RP) [1].

Klinischer Befund

Nicht-syndromale Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Zapfen-Stäbchen-Dystrophien stellen sich zunächst als Erkrankung der Makula oder als diffuse Retinopathie mit vorwiegender Makulabeteiligung dar. Im Gegensatz zu den Symptomen der Stäbchen-Zapfen-Dystrophien (RCDs; klassische Retinitis pigmentosa), die sich hauptsächlich mit Stäbchen-Beteiligung, also mit Nachtblindheit und Verlust des peripheren Sehens

manifestieren, spiegelt sich die vorwiegende Beteiligung der Zapfen bei einer CRD durch die verminderte Sehschärfe und den Sensibilitätsverlust im zentralen Gesichtsfeld wider. Dieses entspricht der Erstbeschreibung des CRD-Krankheitsbildes, bei der ein Zapfen-Verlust der Stäbchen-Degeneration vorausgeht. In einigen Fällen mit diffuser Retinopathie sind jedoch Zapfen und Stäbchen gleichermaßen betroffen, so dass neben Nachtblindheit auch ein Verlust der Sehschärfe resultiert. Obwohl sie anderen Krankheitsformen ähneln, können diese Fälle ebenfalls den CRDs zugeordnet werden (s. Differentialdiagnostik). Im Allgemeinen verlaufen Zapfen-Stäbchen-Dystrophien schwerer als die RCDs, da die Patienten einen früheren Verlust der Selbständigkeit erleiden. Im Hinblick auf den Krankheitsverlauf der CRDs ist es sinnvoll zwei Stadien zu unterscheiden.

Das erste Stadium ist gekennzeichnet durch das Hauptsymptom der verminderten Sehschärfe, die gewöhnlich in der Schulzeit im ersten Lebensjahrzehnt bemerkt wird, und die sich durch eine Brille nicht wesentlich verbessern lässt. Bei den Patienten lässt sich häufig eine ausgeprägte Blickdeviation feststellen, durch die Seheindrücke auf benachbarte, weniger beschädigte Regionen der Fovea projiziert werden. Mit dem Nachlassen der Sehschärfe geht eine starke Lichtempfindlichkeit und eine mehr oder weniger ausgeprägte Dyschromatopsie einher. Patienten berichten hingegen selten von Nachtblindheit, sollte diese jedoch vorliegen, dann erscheint sie nie so ausgeprägt wie die abnehmende Sehschärfe. Vorgenommene Gesichtsfelduntersuchung belegen zentrale Sehausfälle unter Aussparung der Peripherie. Die räumliche Orientierung ist demzufolge nicht beeinträchtigt. Untersuchungen des Augenhintergrundes belegen Pigmentablagerungen und eine variabel ausgeprägte Netzhautatrophie in der Makularegion (s. Abb. 1). Die Netzhautgefäße erscheinen gewöhnlich normal oder nur moderat dünner. In frühen Stadien ist die Papille häufig blass, insbesondere auf der temporale Seite im Bereich des papillomakulären Bündels. In diesem Stadium ist es schwierig, eine CRD von einer Makuladystrophie wie M. Stargardt, einer Zapfendystrophie und anderen seltenen Makulaerkrankungen zu differenzieren. Zusätzliche Untersuchungen können dann helfen, die Diagnose zu bestätigen. Durch die Fluoreszenzangiographie und eine Fundusautofluoreszenz kann eine Beteiligung der Peripherie nachgewiesen werden. Diese ist im Vergleich zur Schädigung der Makula jedoch weniger ausgeprägt. Mithilfe des Elektroretinogramms (ERG) kann eine Verschiebung von Gipfelzeiten der Zapfenantworten nachgewiesen werden, später gefolgt von einer Abnahme der Zapfen- als auch Stäbchenantworten. Die Zapfenantworten sind hierbei weitaus stärker beeinträchtigt als die Stäbchenantworten.

Im zweiten Stadium wird die Nachtblindheit ausgeprägter, und der Verlust des peripheren Gesichtsfeldes schreitet voran. Daher haben Patienten größere Schwierigkeiten, sich selbständig zu orientieren. Weiterhin verringert sich die Sehschärfe bis zu dem Stadium, in dem das Lesen nicht mehr möglich ist. Häufig tritt Nystagmus (Augenzittern) auf. Ab diesem Stadium werden Patienten als gesetzlich blind eingestuft (in Deutschland bei einer Sehschärfe $\leq 2\%$), auch wenn große Teile des peripheren Gesichtsfeldes erhalten bleiben.

Syndromale Formen der Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Bei einigen Syndromen manifestiert sich die Netzhautdegeneration charakteristischerweise als CRD anstatt einer klassischen RP.

- Das **Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)** ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einer Prävalenz zwischen 1/13,500 und 1/60,000. Die assoziierten Symptome umfassen Netzhautdystrophie mit postaxialer Polydaktylie, Adipositas, Hypogenitalismus, geistige Retardierung oder leichte psychomotorischer Entwicklungsverzögerung, sowie Nierenanomalien, die zu Niereninsuffizienz führen können. Die Netzhautdystrophie wird

klassischerweise als RCD eingestuft, aber es wurden vielfach Varianten mit vorwiegender Makulabeteiligung beschrieben (Abb.2), die auf eine CRD hindeuten [2]. Tatsächlich liegt bei BBS-Patienten der diffuse CRD-Typ vor. Unserer Erfahrung nach kann bei einer Fluoreszenzangiographie immer eine Beteiligung der Makula mit verringerter Sehschärfe, Lichtempfindlichkeit und foveomakuläre Hyper-fluoreszenz nachgewiesen werden. Die Diagnose einer Netzhautdystrophie wird häufig im ersten Lebensjahrzehnt gestellt und die legale Blindheit wird vor dem 20. Lebensjahr erreicht, aber es werden auch mildere Krankheitsverläufe beschrieben. Die Diagnose kann bei einem unvollständigen klinischen Bild schwierig sein. In diesem Fall ist der Nachweis einer CRD ein wichtiger Hinweis. Es wurden bisher zwölf ursächliche BBS-Gene identifiziert, die am Aufbau ziliärer Strukturen beteiligt sind.

- Die **Spinozerebelläre Ataxie Typ 7** ist eine autosomal-dominante spinozerebelläre Degeneration, die aus der Verlängerung des Polyglutamin-Traktes im Ataxin-Protein resultiert. Die Netzhauterkrankung beginnt häufig mit einer körnigen Makula und breitet sich allmählich über die ganze Netzhaut aus, während die Makula atrophiert (Abb.3) [3]. Zu Beginn erscheint diese Krankheit häufig als isolierte Form der Netzhautdystrophie; die charakteristische Makulabeteiligung und der Nachweis von Seheinschränkungen eines zuvor normalsichtigen Patienten sollten dann zu weiterführenden neurologischen Untersuchungen führen.
- **Ektodermale Dysplasien:** Eine CRD kann bei nachfolgenden Krankheiten auftreten:
 - Amelogenesis imperfecta. Dieser Begriff umfasst genetisch bedingte Dysplasien, die durch Zahnschmelzentwicklungsstörung gekennzeichnet sind. Eine solche Form der *Amelogenesis imperfecta* mit autosomal-rezessivem Erbgang (OMIM # 217080) ist mit CRD und anomal geformten Zähnen assoziiert [4-6].
 - Hypotrichose (spärlicher Haarwuchs) mit juveniler Makuladystrophie [7]. Eine seltene Form von autosomal-rezessiver Alopezie mit assoziierter Makuladystrophie. Für gewöhnlich ist die Netzhautschädigung auf die Makula beschränkt, in einigen Fällen wurde jedoch eine CRD nachgewiesen.
 - Dismorphie-Syndrome. CRDs wurden in Verbindung mit spondylometaphysärer Dysplasie [9] und Lippenspalte [10] beschrieben.
 - Stoffwechselstörungen. Das Auftreten einer CRD wurde bei mehreren Stoffwechselkrankheiten beschrieben (Thiamin-responsive megaloblastäre Anämie) [11,12]; bei einem Fall wurde eine mitochondriale Mutation (T8993G) identifiziert [13]. Das infantile Refsum-Syndrom mit erhöhtem Phytansäurespiegel und Pigmentretinopathie ist ebenfalls mit einer charakteristischen Makulabeteiligung assoziiert. Auch der Augenhintergrund beim Alport Syndrom (Schwerhörigkeit, progressive Nephritis) weist mit seinen weißlichen Flecken, die sich wie Kristalle um die Makula lagern, auf eine nicht typische Pigmentretinopathie hin.

Ätiologie nicht-syndromaler CRDs

Nicht-syndromale CRDs sind, wie die klassische RP, genetisch heterogen. Drei Vererbungsformen konnten beschrieben werden. Bis heute wurden 13 Gene identifiziert (10 kloniert, 3 kartiert), die für nicht-syndromale Formen der CRD verantwortlich sind. Diese Gene können in mehrere Kategorien unterteilt werden.

Die 1. Kategorie umfasst solche Gene, die hauptverantwortlich für CRDs sind. Zu diesen gehört vor allem das Homeobox-Protein *CRX*, welches Zelldifferenzierung und -überleben der Zapfen und Stäbchen kontrolliert. Die meisten *CRX*-Mutationen verursachen eine autosomal-dominante CRD, mit einer geschätzten Häufigkeit von 5 % bis 10 % der dominant vererbten CRDs [14,15]. Der Schweregrad der Krankheit ist sehr variabel, die Bandbreite umfasst eher leichtere bis hin zu sehr schweren Fällen. Am Ende dieses Spektrums finden sich einige durch *CRX*-Genmutation bedingte Fälle dominanter Leber'scher kongenitaler Amaurose (LCA) [16,17], die normalerweise einem rezessivem Erbgang folgen, als auch einige Formen der RP. Zwei weitere Gene sind ausschließlich mit der Entstehung der CRD assoziiert: Hierzu zählt das *RIM1*-Gen, nachgewiesen in einer Familie mit autosomal-dominanter CRD [18] und das *HRG4*-Gen, das in einer Familie mit unklarem Erbgang als ursächliches Gen identifiziert werden konnte [19]. Interessanterweise sind beide Proteine an der Reizweiterleitung der Photorezeptorsynapsen beteiligt.

Die 2. Kategorie schließt solche Gene ein, die vorwiegend an der Entstehung einer Makuladystrophie beteiligt sind. Zu dieser Gruppe gehört vor allem das *ABCA4*-Gen, das für ein retinales Transmembranprotein kodiert. Störungen dieses am Netzhautstoffwechsel beteiligten Proteins führen zum M. Stargardt. Mutationen im *ABCA4*-Gen sind für 30% bis 60 % der Fälle von autosomal-rezessiven CRDs verantwortlich [20-25]. In einigen Fällen beginnt die Krankheit als Stargardt Makuladystrophie, die sich dann schnell auf die Peripherie ausweitet. In andere Fällen manifestiert sich die Krankheit als eine diffuse Retinopathie mit überwiegender Beteiligung der Makula. Es zeigt sich, dass *ABCA4*-Genveränderungen, die zu einer CRD führen, trunkierende Mutationen sind, die oftmals beide Allele betreffen, während einfache Aminosäuresubstitutionen häufiger bei dem M. Stargardt identifiziert werden. Diese Beobachtung legt nahe, dass die schwerwiegenden Deletionen mit ernsteren Phänotypen, also z.B. einer CRD einhergehen [26].

Ebenfalls zur zweiten Kategorie zählt das *GUCA1A*-Gen. Hier konnte eine ursächliche Mutation in einer Familie mit autosomal-dominanter CRD nachgewiesen werden. Weitere *GUCA1A*-Mutationen sind bisher nur bei der Zapfen-Dystrophie beschrieben worden. Das *GUCA1A*-Gen kodiert für einen Aktivator der Guanylatcyclase (GC) [27]. Auch die GC selbst ist zuweilen an der Entstehung einer CRD beteiligt (siehe unten).

Die 3. Kategorie beinhaltet zwei Gene, die hauptsächlich zur Entstehung einer RP führen. Das *PRPH2*-Gen kodiert für Peripherin, ein Membranprotein der Photorezeptoraußensegmente und steht für gewöhnlich mit autosomal-dominanter RP in Zusammenhang. Es ist bekannt, dass *PRPH2*-Genmutationen häufig mit einer inter- aber auch intrafamiliären Variabilität des Phänotypes einhergehen, die Fälle von dominanter Makuladystrophie bis hin zur dominanten CRD umfassen [28]. Die CRDs mit ursächlichen Mutationen im *PRPH2*-Gen weisen einen vergleichsweise milderen Verlauf gegenüber autosomal-rezessiven Formen der CRD auf, da die Selbständigkeit der Patienten im frühen Erwachsenenalter erhalten bleibt.

Das *RPGR*-Gen ist eines der hauptursächlichen Gene der X-chromosomalen RP, daneben konnten aber auch Mutationen im *RPGR*-Gen beschrieben werden, die zu einer X-chromosomalen Form der CRD (*COD1* bzw. *CORDX1*) führen [29] oder Zapfen-Dystrophien verursachen. Ähnlich wie bei der RP sind auch die durch *RPGR*-Genmutationen verursachten CRDs eher den schweren, bereits frühzeitig diagnostizierbaren Verlaufsformen zuzurechnen.

Neben den Genen *PRPH2* und *RPGR* wird auch *CACNA1F*-Gen, die verantwortlich sind für die X-chromosomale kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB), mit der Entstehung einer CRD in den Zusammenhang gebracht werden. So wurde vor kurzem eine ursächliche *CACNA1F*-

Mutation in einer finnischen CRD-Familie identifiziert. Diese Form der X-chromosomalen CRD wurde als CORDX3 (bzw. COD4) klassifiziert [30].

Die 4. Kategorie umfasst die bei Leber'scher kongenitaler Amaurose (LCA) identifizierten Gene. Es wurden bis heute drei CRD-Familien beschrieben, die Mutationen im *RPGRIP1*-Gen [31] (autosomal-rezessiver Erbgang) und im *AIP1*-Gen [32] (autosomal-dominanter Erbgang) tragen. Diese Gene sind für gewöhnlich an der Pathogenese einer LCA beteiligt. Daneben sind bereits mehrere CRD-Familien mit Mutationen im *GUCY2D*-Gen beschrieben worden [33,34], das hauptsächliche Gen der LCA. Im Gegensatz zu LCA-Patienten weisen CRD-Patienten mit einer *GUCY2D*-Mutation eine dominante Vererbungsform auf. Die bisher identifizierten Mutationen sind auf Exon 13 beschränkt, das für die Dimerisierungsdomäne der Guanylatcyclase codiert.

Es gibt einige Genloci, für die das Gen noch nicht bekannt ist. Bei den autosomal-dominanten Formen der CRD ist das *CORD1*-Gen (unklare Lokalisation) in einer dänischen Familie mit CRD und geistiger Retardierung gefunden worden [35]. Der Genlocus von CORD4 wurde in einer kanadischen Familie mit CRD und assoziierter Neurofibromatose gemappt [36]. Unter den autosomal-rezessive Formen der CRD wurde CORD8 in einer Pakistanischen Familie [37] und CORD9 in einer brasilianischen Familie [38] näher eingegrenzt. Eine X-chromosomale Form der CRD (CORDX) wurde auf Chromosom Xq27 lokalisiert [39].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die meisten der für CRD verantwortlichen Gene auch an der Entstehung anderer Formen von Netzhautdystrophien beteiligt sind, einschließlich RPs, Makuladystrophien und Zapfendystrophien. Die CRDs nehmen im Spektrum der Netzhautdystrophien die zentrale Position ein. Man könnte hieraus ableiten, dass möglicherweise jedes Gen, welches eine Netzhautdystrophie verursacht, auch an der Pathogenese der CRDs beteiligt ist. Die Herausforderung besteht also vor allem darin, die zugrunde liegenden Pathomechanismen zu verstehen. Offensichtlich können schwerwiegende Mutationen in Genen, die mit einer Netzhautdystrophie assoziiert sind, sehr ernste Schädigungen hervorrufen, demzufolge auch eine CRD. Ungeklärt ist jedoch, warum in manchen Familien einige Mitglieder eine Makuladystrophie oder RP entwickeln, wohingegen bei anderen Mitgliedern (mit derselben Mutation) eine CRD vorliegt. Desgleichen stellt sich für mehr als ein Gen die Frage, warum einige Mutationen zur CRD führen, andere Mutationen im gleichen Gen hingegen eine RP verursachen.

Diagnostik

Die klinische Diagnostik basiert auf dem frühen Sehschärfeverlust mit Lichtempfindlichkeit, Schädigungen des Augenhintergrundes, abgeschwächten ERG-Antworten mit vornehmlicher Zapfen-Beteiligung und einer fortschreitenden Verschlechterung dieser Anzeichen. Das Ganzfeld-ERG ist die Untersuchung der Wahl, vor allem bei asymptomatischen Patienten, die im Frühstadium einen normalen Augenhintergrund aufweisen. Es ist wichtig, die Erstdiagnose durch Nachfolgeuntersuchungen zu sichern, daher sollte die Untersuchung ein oder zwei Jahre später wiederholt werden. Das multifokale ERG kann dabei hilfreich sein, die Funktionalität der zentralen Netzhaut präzise zu dokumentieren.

Aufgrund der enormen Heterogenität dieser Krankheit wird die systematische molekulargenetische Untersuchung noch nicht routinemäßig durchgeführt. Es werden jedoch immer mehr schnelle und großangelegte Screening-Methoden entwickelt und einige Labors bieten schon heute Tests für die am häufigsten beteiligten Gene (*ABCA4*, *CRX* und *GUC1A*) an;

Auch Untersuchungsstrategien, die darauf abzielen in kurzer Zeit mehrere Dutzende Gene aus einer einzigen Patienten-DNA zu testen, sind in der Entwicklung [23,40].

In manchen Fällen wird die Diagnostik eines Gens von dem Labor durchgeführt, welches das entsprechende Gen identifizieren konnte.

Differenzialdiagnostik nicht-syndromaler Formen der CRD zur Abgrenzung gegen andere Pigmentretinopathien

CRDs können für gewöhnlich von primär peripheren Retinopathien und Makuladystrophien klar unterschieden werden. Einige Merkmale der CRD können sich zuweilen jedoch mit anderen klinischen Entitäten überlagern.

Retinitis pigmentosa

- *Klassische RP* (Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, rod-cone dystrophy, RCD). Bei der klassischen Form der RCD ist die Diagnose einfach zu stellen, da als erstes Symptom die Nachtblindheit auftritt. Sie tritt ohne eine Beeinträchtigung der Sehschärfe für mehrere Jahre als isoliertes Symptom auf, bevor der Sehschärfeverlust bei Tageslicht deutlich wird. Bei einer Untersuchung des Augenhintergrundes sind Pigmentablagerungen in der Peripherie lokalisiert.
- *RP mit früher Makulabeteiligung*. In einigen Fällen ist die RCD durch einen langsamen Verlauf charakterisiert, wobei es sehr früh zu einer Makulabeteiligung und somit zu einem gewissen Sehschärfeverlust kommt. Ein Krankheitsverlauf mit hauptsächlich auftretender Nachtblindheit und vorherrschender Stäbchen-Beteiligung im ERG stützt die Diagnose einer RCD.
- *Früh beginnende RP oder RP im Spätstadium*. Bei einer früh einsetzenden und schweren RCD kann die Abnahme der Sehschärfe mit Beteiligung der Makula ebenfalls sehr früh erfolgen. Es ist wiederum wichtig abzuklären, ob die Nachtblindheit oder der Verlust von zentraler Sehschärfe zeitlich eher erfolgte, ausserdem sollte ein ERG durchgeführt werden. Die Diagnose kann sich besonders schwierig gestalten, wenn Patienten erst im Spätstadium untersucht werden. Typische ERG-Veränderungen sind dann nicht mehr festzustellen.

Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA)

Diese Krankheitsform geht mit einer schwergradigen Sehbehinderung einher, die bereits bei der Geburt besteht. Sie erscheint als Krankheit vorwiegend der Stäbchen oder Zapfen, bzw. beider Photorezeptorentypen. Die Kardinalsymptome sind Nystagmus, schlechte Fixation und schwache Reaktion auf Lichtpunkte, Sehschärfe unter 5% und ein flaches ERG. Die Differenzialdiagnose kann im Hinblick auf eine früh beginnende CRD schwierig sein, da bei diesen Krankheitsformen dieselben klinischen Anzeichen aufweisen. Das Vorliegen einer chronischen Phase vor der rapiden Verschlechterung der Sehfähigkeit kann einen Hinweis auf das Vorliegen einer CRD sein.

Makulopathien

Stark ausgeprägte Makulopathien können schwer von CRDs oder RPs im Endstadium unterschieden werden. In allen Fällen ist das Ganzfeld-ERG die Untersuchung der Wahl.

- *M. Stargardt* ist eine Makulopathie, bei der die periphere Netzhaut für gewöhnlich frei von Läsionen bleibt. Die Krankheit ist aufgrund charakteristischer Flecken, die über den gesamten Augenhintergrund verteilt sein können (fundus flavimaculatus), hyperfluoreszente Makula-läsionen (bull's eye) und eine dunkle Aderhaut in der

Fluoreszenzangiographie leicht zu diagnostizieren. Jedoch können in manchen Spätstadien bei M. Stargardt auch ausgedehnte Läsionen auftreten, außerdem werden einige Formen der CRD vom sogenannten „Stargardt-Gen“, *ABCA4* verursacht. In diesen Fällen kann das frühe Stadium der CRD dem M. Stargardt ähneln, innerhalb eines Jahrzehnts treten dann jedoch auch Anzeichen einer peripheren Beteiligung auf.

- *Zapfen-Dystrophie*. Bei dieser Erkrankung sind die Stäbchen nicht betroffen. Klinische Hauptanzeichen sind: Verlust der Sehschärfe, Lichtempfindlichkeit, Dyschromatopsie und ausschließliche Zapfen-Veränderungen im ERG. Bei einigen Zapfen-Dystrophien jedoch können vor allem im Spätstadium die Stäbchen bis zu einem geringen Grad ebenfalls betroffen sein. Im Gegensatz zu CRDs bleiben die Stäbchen im späten Stadium der Zapfendystrophie zumindest teilweise verschont, während ihre elektrische Antwort im späten Stadium der CRD im ERG nicht mehr messbar ist. Ein weiteres Anzeichen ist über viele Jahre hinweg die Abwesenheit von Läsionen in der Makula bei verminderter Sehschärfe.

Stationäre Netzhauterkrankungen

Hierzu gehört im Wesentlichen die Achromatopsie (Farbenblindheit). Diese wird durch die vorwiegende Zapfen-Beteiligung (Stäbchen sind nicht vollständig der Norm entsprechend), dem fehlenden Fortschreiten des Krankheitsverlaufes und dem Vorliegen eines normalen Augenhintergrundes diagnostiziert.

Genetische Beratung

Wenn die Diagnose einer CRD erst einmal gestellt ist, sollten die Patienten aufgeklärt werden, und eine Untersuchung der ganzen Familie ist zu empfehlen. Eine genetische Beratung ist immer ratsam, da man bei der CRD auf alle Vererbungsformen trifft. Eine genaue Diagnose des Phänotypes ist unbedingt erforderlich und besonders bei fehlender Familienanamnese oder sporadischen Fällen sehr hilfreich.

Vorgeburtliche Diagnostik

Eine Pränataldiagnostik kann in Familien durchgeführt werden, bei denen das verantwortliche Gen bereits identifiziert worden ist. Eine Pränataldiagnostik (Fruchtwasseruntersuchung oder Chorionzottenbiopsie) wirft jedoch ethische Fragen auf: Inwieweit Untersuchungsrisiken, die mit einem invasiven pränatalen Verfahren einhergehen, bei einer nicht lebensbedrohlichen Erkrankung gerechtfertigt sind, ist zu diskutieren.

Management und Behandlung

Derzeit gibt es keine Therapie, die das Fortschreiten von Pigmentretinopathien stoppen oder das Sehen wieder herstellen könnte. Es gibt jedoch einige therapeutische Ansätze, die darauf abzielen, den Degenerationsprozeß zu verlangsamen (Lichtschutz, Vitamin-Therapie), die auftretenden Komplikationen wie grauer Star, Makulaödem, Entzündung zu behandeln und eine Hilfestellung zur Bewältigung der durch die Blindheit hervorgerufenen sozialen und psychischen Probleme anzubieten. Der Umgang mit einer CRD gestaltet sich eigentlich nicht anders als das Zurechtkommen mit einer klassischen RP. Ein besonderer Schwerpunkt sollte auf (Kanten-)Filtergläser gelegt werden, um Lichtempfindlichkeit zu verringern und die Nutzung vergrößernder Sehhilfen. Bis zum zweiten Lebensjahrzehnt sind die Patienten meist stark

sehbehindert oder gesetzlich blind. Daher ist es wichtig, dass ihre Ausbildungsrichtung an ihre Möglichkeiten angepasst wird (Unterrichten, Computertätigkeiten, Physiotherapie).

Ungeklärte Fragen

Die bisher durch Klonierung gefundenen Gene sind nur für einen kleinen Teil der autosomal-dominanten CRD-Fälle verantwortlich und vermutlich für nur die Hälfte der autosomal-rezessiven Fälle. Die Entdeckung weiterer Gene steht also noch an. Es vergehen häufig viele Jahre, um die Funktionen der entsprechenden Proteine aufzuklären. Für manche Proteine sind heute bereits wesentliche Informationen hinsichtlich ihrer Funktion verfügbar, während andere Proteine nur sehr unzureichend erforscht sind.

Eine Herausforderung besteht in der Aufklärung der einzelnen Schritte; von der Genmutation bis hin zur Photorezeptor-Degeneration. Bisherige Daten aus Tiermodellen und klinischen Studien legen nahe, dass Photorezeptoren durch Apoptose (programmierten Zelltod) im Laufe des Lebens in einer linearen Rate absterben („one-hit“-Hypothese), das heißt, die gegebene Wahrscheinlichkeit für den apoptotischen Prozess einer Zelle bleibt vom frühen bis zum späten Krankheitsstadium unverändert [41]. Für bestimmte Gene oder sehr schwere Mutationen kann diese Wahrscheinlichkeit hoch sein, während sie für andere niedriger liegt. Die gewonnenen Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Studien belegen sehr klar, dass verschiedene Mechanismen an der Photorezeptor-Degeneration beteiligt sind. Für die bisher untersuchten genetischen Formen der CRD sind die Daten jedoch noch unvollständig. Vermutlich sind unterschiedliche, zum Teil auch konkurrierende, Apoptose-Mechanismen an der Photorezeptor-Degeneration beteiligt, Untersuchungen hierzu stehen noch aus. Die hierbei gewonnenen Kenntnisse sind ausschlaggebend für die Entwicklung einer Therapie. Die Wirksamkeit verschiedener potenzieller Behandlungsformen muss in Tiermodellen und im Menschen nachgewiesen werden. So führt z.B. eine Gentherapie bei der RDS-Maus zur Verbesserung der Photorezeptorultrastruktur, zeigt jedoch keine signifikante Wirkung hinsichtlich der Photorezeptordegeneration [42].

Literatur

- 1) Hamel CP, Griffoin JM, Bazalgette C, Lasquelléc L, Duval PA, Bareil C, Beaufrière L, Bonnet S, Eliaou C, Marlhens F, Schmitt-Bernard CF, Tuffery S, Claustres M, Arnaud B: [Molecular genetics of pigmentary retinopathies: identification of mutations in CHM, RDS, RHO, RPE65, USH2A and XLR51 genes]. *J Fr Ophtalmol* 2000, 23(10):985-995.
- 2) Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA: New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999, 36(6):437-446.
- 3) Aleman TS, Cideciyan AV, Volpe NJ, Stevanin G, Brice A, Jacobson SG: Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) shows a cone-rod dystrophy phenotype. *Exp Eye Res* 2002, 74(6):737-745.
- 4) Downey LM, Keen TJ, Jalili IK, McHale J, Aldred MJ, Robertson SP, Mighell A, Fayle S, Wissinger B, Inglehearn CF: Identification of a locus on chromosome 2q11 at which recessive amelogenesis imperfecta and cone-rod dystrophy cosegregate. *Eur J Hum Genet* 2002, 10(12):865-869.
- 5) Jalili IK, Smith NJ: A progressive cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta: a new syndrome. *J Med Genet* 1988, 25(11):738-740.

- 6) Michaelides M, Bloch-Zupan A, Holder GE, Hunt DM, Moore AT: An autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with amelogenesis imperfecta. *J Med Genet* 2004, 41(6):468-473.
- 7) Sprecher E, Bergman R, Richard G, Lurie R, Shalev S, Petronius D, Shalata A, Anbinder Y, Leibu R, Perlman I, Cohen N, Szargel R: Hypotrichosis with juvenile macular dystrophy is caused by a mutation in CDH3, encoding P-cadherin. *Nat Genet* 2001, 29(2):134-136.
- 8) Samra D, Abraham FA, Treister G: Inherited progressive cone-rod dystrophy and alopecia. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1988, 11(1-2):83-85.
- 9) Walters BA, Raff ML, Hoeve JV, Tesser R, Langer LO, France TD, Glass IA, Pauli RM: Spondylometaphyseal dysplasia with conerod dystrophy. *Am J Med Genet A* 2004, 129(3):265-276.
- 10) Ausems MG, Wittebol-Post D, Hennekam RC: Cleft lip and conerod dystrophy in a consanguineous sibship. *Clin Dysmorphol* 1996, 5(4):307-311.
- 11) Kipioti A, George ND, Hoffbrand AV, Sheridan E: Cone-rod dystrophy in thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003, 40(2):105-107.
- 12) Meire FM, Van Genderen MM, Lemmens K, Ens-Dokkum MH: Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2000, 21(4):243-250.
- 13) Porto FB, Mack G, Sterboul MJ, Lewin P, Flament J, Sahel J, Dollfus H: Isolated late-onset cone-rod dystrophy revealing a familial neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa syndrome with the T8993G mitochondrial mutation. *Am J Ophthalmol* 2001, 132(6):935-937.
- 14) Freund CL, Gregory-Evans CY, Furukawa T, Papaioannou M, Looser J, Ploder L, Bellingham J, Ng D, Herbrick JA, Duncan A, Scherer SW, Tsui LC, Loutradis-Anagnostou A, Jacobson SG, Cepko CL, Bhattacharya SS, McInnes RR: Cone-rod dystrophy due to mutations in a novel photoreceptor-specific homeobox gene (CRX) essential for maintenance of the photoreceptor. *Cell* 1997, 91(4):543-553.
- 15) Swain PK, Chen S, Wang QL, Affatigato LM, Coats CL, Brady KD, Fishman GA, Jacobson SG, Swaroop A, Stone E, Sieving PA, Zack DJ: Mutations in the cone-rod homeobox gene are associated with the cone-rod dystrophy photoreceptor degeneration. *Neuron* 1997, 19(6):1329-1336.
- 16) Perrault I, Hanein S, Gerber S, Barbet F, Dufier JL, Munnich A, Rozet JM, Kaplan J: Evidence of autosomal dominant Leber congenital amaurosis (LCA) underlain by a CRX heterozygous null allele. *J Med Genet* 2003, 40(7):e90.
- 17) Swaroop A, Wang QL, Wu W, Cook J, Coats C, Xu S, Chen S, Zack DJ, Sieving PA: Leber congenital amaurosis caused by a homozygous mutation (R90W) in the homeodomain of the retinal transcription factor CRX: direct evidence for the involvement of CRX in the development of photoreceptor function. *Hum Mol Genet* 1999, 8(2):299-305.
- 18) Johnson S, Halford S, Morris AG, Patel RJ, Wilkie SE, Hardcastle AJ, Moore AT, Zhang K, Hunt DM: Genomic organisation and alternative splicing of human RIM1, a gene implicated in autosomal dominant cone-rod dystrophy (CORD7). *Genomics* 2003, 81(3):304-314.
- 19) Kobayashi A, Higashide T, Hamasaki D, Kubota S, Sakuma H, An W, Fujimaki T, McLaren MJ, Weleber RG, Inana G: HRG4 (UNC119) mutation found in cone-rod dystrophy causes retinal degeneration in a transgenic model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41(11):3268-3277.

- 20) Briggs CE, Rucinski D, Rosenfeld PJ, Hirose T, Berson EL, Dryja TP: Mutations in ABCR (*ABCA4*) in patients with Stargardt macular degeneration or cone-rod degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, 42(10):2229-2236.
- 21) Ducroq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Barbet D, Hanein S, Hakiki S, Dufier JL, Munnich A, Hamel C, Kaplan J: The *ABCA4* gene in autosomal recessive cone-rod dystrophies. *Am J Hum Genet* 2002, 71(6):1480-1482.
- 22) Fishman GA, Stone EM, Eliason DA, Taylor CM, Lindeman M, Derlacki DJ: *ABCA4* gene sequence variations in patients with autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2003, 121(6):851-855.
- 23) Klevering BJ, Yzer S, Rohrschneider K, Zonneveld M, Allikmets R, van den Born LI, Maugeri A, Hoyng CB, Cremers FP: Microarray-based mutation analysis of the *ABCA4* (ABCR) gene in autosomal recessive cone-rod dystrophy and retinitis pigmentosa. *Eur J Hum Genet* 2004, 12(12):1024-1032.
- 24) Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, Blankenagel A, Brunner HG, Deutman AF, Hoyng CB, Cremers FP: Mutations in the *ABCA4* (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000, 67(4):960-966.
- 25) Papaioannou M, Ocaña L, Bessant D, Lois N, Bird A, Payne A, Bhattacharya S: An analysis of ABCR mutations in British patients with recessive retinal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41(1):16-19.
- 26) Rozet JM, Gerber S, Souied E, Ducroq D, Perrault I, Ghazi I, Soubrane G, Coscas G, Dufier JL, Munnich A, Kaplan J: The ABCR gene: a major disease gene in macular and peripheral retinal degenerations with onset from early childhood to the elderly. *Mol Genet Metab* 1999, 68(2):310-315.
- 27) Downes SM, Holder GE, Fitzke FW, Payne AM, Warren MJ, Bhattacharya SS, Bird AC: Autosomal dominant cone and cone-rod dystrophy with mutations in the guanylate cyclase activator 1A gene-encoding guanylate cyclase activating protein-1. *Arch Ophthalmol* 2001, 119(1):96-105.
- 28) Nakazawa M, Kikawa E, Chida Y, Wada Y, Shiono T, Tamai M: Autosomal dominant cone-rod dystrophy associated with mutations in codon 244 (Asn244His) and codon 184 (Tyr184Ser) of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1996, 114(1):72-78.
- 29) Demirci FY, Rigatti BW, Wen G, Radak AL, Mah TS, Baic CL, Traboulsi EI, Alitalo T, Ramser J, Gorin MB: X-linked cone-rod dystrophy (locus COD1): identification of mutations in RPGR exon ORF15. *Am J Hum Genet* 2002, 70(4):1049-1053.
- 30) Hameed A, Abid A, Aziz A, Ismail M, Mehdi SQ, Khaliq S: Evidence of RPGRIP1 gene mutations associated with recessive conerod dystrophy. *J Med Genet* 2003, 40(8):616-619.
- 31) Sohocki MM, Perrault I, Leroy BP, Payne AM, Dharmaraj S, Bhattacharya SS, Kaplan J, Maumenee IH, Koenekoop R, Meire FM, Birch DG, Heckenlively JR, Daiger SP: Prevalence of AIPL1 mutations in inherited retinal degenerative disease. *Mol Genet Metab* 2000, 70(2):142-150.
- 32) Kelsell RE, Gregory-Evans K, Payne AM, Perrault I, Kaplan J, Yang RB, Garbers DL, Bird AC, Moore AT, Hunt DM: Mutations in the retinal guanylate cyclase (RETGC-1) gene in dominant conerod dystrophy. *Hum Mol Genet* 1998, 7(7):1179-1184.
- 33) Perrault I, Rozet JM, Gerber S, Kelsell RE, Souied E, Cabot A, Hunt DM, Munnich A, Kaplan J: A retGC-1 mutation in autosomal dominant cone-rod dystrophy. *Am J Hum Genet* 1998, 63(2):651-654.
- 34) Warburg M, Sjo O, Tranebjaerg L, Fledelius HC: Deletion mapping of a retinal cone-rod dystrophy: assignment to 18q211. *Am J Med Genet* 1991, 39(3):288-293.

- JA, Aylsworth AS: Cone-rod retinal dystrophy in a patient with neurofibromatosis type 1. Can J Ophthalmol 1993, 28(2):79-80.
- 35) Kylstra JA, Aylsworth AS: Cone-rod retinal dystrophy in a patient with neurofibromatosis type 1. Can J Ophthalmol 1993, 28(2):79-80.
- 36) Khaliq S, Hameed A, Ismail M, Anwar K, Leroy BP, Mehdi SQ, Payne AM, Bhattacharya SS: Novel locus for autosomal recessive conerod dystrophy CORD8 mapping to chromosome 1q12-Q24. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000, 41(12):3709-3712.
- 37) Danciger M, Hendrickson J, Lyon J, Toomes C, McHale JC, Fishman GA, Inglehearn CF, Jacobson SG, Farber DB: CORD9 a new locus for arCRD: mapping to 8p11, estimation of frequency, evaluation of a candidate gene. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, 42(11):2458-2465.
- 38) Zernant J, Kulm M, Dharmaraj S, den Hollander AI, Perrault I, Preising MN, Lorenz B, Kaplan J, Cremers FP, Maumenee I, Koenekoop RK, Allikmets R: Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46(9):3052-3059.
- 39) Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, Andrews DF, Hayden MR, Lumsden CJ, McInnes RR: A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. Nature 2000, 406(6792):195-199.
- 40) Sarra GM, Stephens C, de Alwis M, Bainbridge JW, Smith AJ, Thrasher AJ, Ali RR: Gene replacement therapy in the retinal degeneration slow (rds) mouse: the effect on retinal degeneration following partial transduction of the retina. Hum Mol Genet 2001, 10(21):2353-2361.
- 41) Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, Andrews DF, Hayden MR, Lumsden CJ, McInnes RR: A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. Nature 2000, 406:195-199.
- 42) Sarra GM, Stephens C, de Alwis M, Bainbridge JW, Smith AJ, Thrasher AJ, Ali RR: Gene replacement therapy in the retinal degeneration slow (rds) mouse: the effect on retinal degeneration following partial transduction of the retina. Hum Mol Genet 2001, 10:2353-2361.

Danksagung

Die nachfolgende Übersetzung wurde ermöglicht durch die ZSD-Patientengruppe in der **Pro Retina Deutschland e.V.**, Selbsthilfevereinigung für Menschen mit Netzhautdegenerationen (www.pro-retina.de/zsd) in Zusammenarbeit mit Frau Dorothee Feuerstein. Vielen Dank !

