

3. Retinale Degeneration

Permanente Funktionseinschränkungen der Netzhaut lassen sich in erworbene Netzhautdegenerationen und in hereditäre Netzhautdystrophien unterscheiden. Im folgenden werden die Erkrankungen, die für diese Studie eine Bedeutung haben, kurz aufgeführt.

Lag bei den Patienten eine Visusminderung und ein reduziertes ERG ohne eindeutig klärbare Ursache vor, so wurden diese als Patienten mit einer Netzhautfunktionsstörung unklarer Ursache definiert.

3.1. Erworbene Netzhautdegenerationen

Erworbenen Netzhautdegenerationen werden nach Ursache bzw. Lokalisation der Entstehung unterschieden.

Makuladegenerationen sind Erkrankungen des Netzhautzentrums, die oft zu einer erheblichen und irreversiblen Störung der zentralen Sehschärfe führen.

Hierzu zählen die altersabhängige Makuladegeneration (AMD), die die häufigste Erblindungsursache im Sinne des Gesetzes jenseits des 65. Lebensjahres ist.

Auch die Retinopathia centralis serosa gehört zu den erworbenen

Makuladegenerationen. Ebenso können hohe Myopie, Erkrankungen des elastischen Bindegewebes, zystoides Makulaödem, sowie toxische, physikalische und traumatische Ursachen Gründe für eine erworbene Makula- bzw.

Netzhautdegeneration sein.

3.1.1. Melanom assoziierte Retinopathie (MAR)

Bei Patienten mit malignem Melanom der Haut wurde als Ursache für die aufgetretenen Visusverschlechterung und vorangehende Nachtblindheit eine Kreuzreaktion von Autoantikörpern gegen retinale Bipolarzellen beschrieben⁸. Im

ERG läßt sich ein *negatives ERG* nachweisen, ähnlich wie bei der kongenitalen stationären Nachtblindheit ⁶.

3.2. Hereditäre Netzhautdystrophien

Die Inzidenz der sowohl klinisch als auch genetisch heterogenen hereditären Netzhautdystrophien beträgt in Deutschland etwa 20/100.000 Einwohner.

Die hereditären Netzhautdystrophien lassen sich nur verschiedenartig klassifizieren.

An dieser Stelle sollen drei Hauptgruppen unterschieden werden, wobei bei der hier gewählten Einteilung die klinische Topographie und Symptomatik

Haupteinteilungskriterien sind. Es lassen sich generalisierte Netzhaut- und Aderhautdystrophien, regional begrenzte Netzhaut- und Aderhautdystrophien und mit Netzhautdystrophien assoziierte Syndrome differenzieren.

Im folgenden sind die einzelnen Krankheitsbilder unter ihren Obergruppen kurz ausgeführt.

3.2.1. Generalisierte Netzhaut- und Aderhautdystrophien

Es existieren generalisierte Netzhaut- und Aderhautdystrophien mit Beginn in der Peripherie oder zentral. Zu ersteren zählt die Retinitis pigmentosa mit ihren Sonderformen ³¹⁻³³, die die häufigste und bekannteste Form der Netzhautdystrophie ist.

Die x-chromosomale Chorioideremie ^{34, 35} kann durch das Fehlen der Knochenkörperchen und durch die Existenz fleckförmiger Atrophien der Choriokapillaris differentialdiagnostisch von der Retinitis pigmentosa klinisch abgegrenzt werden. Neben der Atrophia gyrata ³⁶, deren Diagnose durch den Nachweis einer Hyperornithinämie gestellt werden kann gibt es noch einige andere seltene generalisierte Netzhaut-Aderhautdystrophien mit Beginn in der Peripherie ^{35, 37, 38}.

Zu den generalisierten Netzhaut- und Aderhautdystrophien mit Beginn zentral zählen die Zapfendystrophien^{31, 37, 39} und die Zapfen-Stäbchendystrophien⁴⁰.

Im folgenden wird auf die wichtigsten generalisierten Netzhaut- und Aderhautdystrophien mit Beginn in der Peripherie und zentral näher eingegangen.

3.2.1.1. Retinitis pigmentosa (Stäbchen-Zapfen-Dystrophien)

Die Retinitis pigmentosa (RP) ist mit einer Prävalenz von 1 zu 5000 weltweit die häufigste hereditäre Netzhauterkrankung. In den USA sind 19% der Fälle autosomal dominant, 19% autosomal rezessiv und 8% x-chromosomal vererbt; 46% der Fälle sind Einzelfälle ohne Familienanamnese und 8% können nicht zugeordnet werden⁴¹. Diese Verhältnisse sind regional unterschiedlich.

Patienten mit RP klagen häufig über Nachtblindheit und Probleme bei der Hell- und Dunkeladaptation. Progrediente periphere Gesichtsfeldeinschränkungen sind ein weiteres klinisches Zeichen der RP.

Die Symptome beginnen zumeist um das 20. Lebensjahr, jedoch kann die Erkrankung abhängig vom genetischen Defekt bzw. der Vererbung auch viel früher oder später beginnen⁴¹.

Die meisten Patienten werden im mittleren Erwachsenenalter blind im Sinne des Gesetzes, jedoch verliert nur eine Minderheit der Patienten jegliche Lichtempfindung. In den frühen Stadien der RP haben die Patienten oft keine oder nur minimale ophthalmoskopisch sichtbaren Fundusveränderungen³³. Ein reduziertes ERG und periphere Gesichtsfeldverluste sind Zeichen der RP. Nach einiger Zeit verengen sich die retinalen Gefäße und Pigmentepitheldegenerationen (Knochenkörperchen) werden sichtbar. Diese haben der Erkrankung ihren Namen gegeben. Der Schweregrad des Verlaufs der RP nimmt generell in der Reihenfolge x-chromosomaler - autosomal rezessiver - autosomal dominanter Vererbung ab. Zusätzliche Befunde einer RP können das Auftreten von pigmentierten Zellen im Glaskörper, hintere Glaskörperanheftung, subkapsuläre Katarakt, hyaloide Veränderungen des Sehnervenkopfes und ein zystisches Makulaödem sein.

Außerdem sind Refraktionsfehler wie Astigmatismus und Myopie im Zusammenhang mit der RP beschrieben.

3.2.1.2. Zapfendystrophien

Das klinische Bild der Zapfendystrophien, deren Erstmanifestation in jedem Alter möglich ist, zeigt Blendempfindlichkeit, progrediente Visusminderung, Farbsinnstörungen und Zentralskotome. Ophthalmoskopisch sind von völlig unauffälligen Befunden über zentrale Pigmentepitheldefekte bis hin zu ganz ausgeprägten Befunden wie einer Schießscheibenmakulopathie viele Konstellationen möglich. Im ERG findet sich eine Reduzierung oder Auslöschung der Zapfenantwort bei erhaltener Stäbchenantwort. Das Muster-VEP kann aufgrund der zentralen Zapfendysfunktion pathologisch ausfallen und darf bei der Abklärung einer unklaren Visusminderung nicht als Schädigung der Sehbahn fehlgedeutet werden. Die Zapfendystrophien weisen einen autosomal rezessiven, einen autosomal dominanten oder einen x-chromosomalen Vererbungsgang auf^{31, 37, 39}. Als genetische Defekte wurden eine Deletion im Rot-Opisin-Gen und eine Peripherin-Mutation beschrieben^{42, 43}.

Die Unterscheidung einer Zapfendystrophie zu einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie ist durch den Erhalt der Stäbchenfunktion und deren Ableitbarkeit im ERG zu treffen. Kongenitale stationäre Zapfenfunktionstörungen zeigen einen vergleichbaren ERG-Befund, jedoch eine kongenitale nicht progrediente Visusminderung.

3.2.1.3. Zapfen-Stäbchen-Dystrophien

Auch die Zapfen-Stäbchen-Dystrophien können autosomal dominant, autosomal rezessiv und x-chromosomal vererbt werden. Die Erkrankung beginnt häufig in den ersten beiden Lebensdekaden. Ein späteres Auftreten der Erkrankung ist möglich, jedoch schwierig von einer altersbedingten Makuladegeneration zu unterscheiden, wenn die Patienten älter als 50 Jahre sind.

Blendungsempfindlichkeit, eine progrediente Visusminderung, Farbsinnstörungen und Zentralskotome sind klinische Zeichen einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie. Der ophthalmoskopische Befund kann sehr unterschiedlich ausfallen. So sind von völlig unauffälligen Befunden bis hin zu ausgeprägten Pigmentepithelverschiebungen mit peripheren Knochenkörperchen, Gefäßverengungen und Papillenabblassung möglich. In Spätstadien kann die Unterscheidung einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie zu einer Retinitis pigmentosa schwierig sein.

Im ERG finden sich bei den Zapfen-Stäbchen-Dystrophien zunächst eine Reduzierung der zapfenabhängigen Potentiale, später auch der stäbchenabhängigen Potentiale bis hin zum ausgelöschten ERG. Mit zunehmender Krankheitsdauer kann auch eine Reduktion im EOG festgestellt werden.

Die Differenzierung der Zapfen-Stäbchen-Dystrophien zu den Zapfendystrophien und Makuladystrophien erfolgt durch das ERG und den Verlauf.

3.2.2. Regional begrenzte Netzhaut- und Aderhautdystrophien

Bei den regional begrenzten Netzhaut- und Aderhautdystrophien sind Makuladystrophien und periphere Dystrophien zu trennen. Unter die Makuladystrophien^{31, 39, 44} fallen Krankheitsbilder wie der Morbus Stargardt, der Morbus Best⁴⁵ und Musterdystrophien des retinalen Pigmentepithels⁴⁶.

Als einziges Beispiel für eine periphere regional begrenzte Netzhautdystrophie kann die autosomal dominante Vitreoretinochorioidopathie⁴⁷ angeführt werden.

3.2.2.1. Makuladystrophien

Symptome der Makuladystrophien sind Visusminderung, Zentralskotom und Farbsinnstörungen. Generalisierte Zapfenfunktionstörungen bei Zapfendystrophien zeigen hingegen auch eine vermehrte Blendempfindlichkeit, obwohl auch diese bei Makuladystrophien beobachtet wurde. Die oft nur unspezifischen morphologischen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels bei einer Makuladystrophie lassen

sich in Spätstadien nicht selten schwierig von einer alterabhängigen Makuladegeneration unterscheiden. In den Spätstadien der Makuladystrophien können choroidale Neovaskularisationen bei den meisten Makuladystrophien auftreten.

3.2.2.1.1. Morbus Stargardt

Morbus Stargardt ⁴⁸ bezeichnet eine juvenile Makuladystrophie mit fleckförmigen Veränderungen am hinteren Pol (Fundus flavimaculatus). Verschiedene Mutationen in einem Stäbchen-spezifischen ATP-bindenden Transportergen sind als Ursache für die häufige autosomal rezessive Form beschrieben worden ⁴⁹.

Die Erkrankung, die sich zwischen dem 6. und 20. Lebensjahr manifestiert, beginnt häufig mit einem bilateralen Visusabfall auf 0,1. Ist der Visus soweit abgefallen ist der Verlauf nur noch wenig progredient. Zusätzlich zu dem Visusabfall besteht noch eine Rot-Grün-Farbsinnstörung und Zentralskotome, selten auch vermehrte Blendempfindlichkeit. Ophthalmoskopisch finden sich im Frühstadium nur Veränderungen der Fovealreflexe. Später im Verlauf entwickeln sich zentrale Pigmentepitheldestruktionen bis hin zur Schießscheibenmakulopathie, während sich am hinteren Pol gelbliche, unscharf begrenzte Flecken unterschiedlicher Ausprägung entwickeln. Durch das in der Regel normale oder nur gering veränderte ausfallende ERG kann der M. Stargardt gut von einer Zapfendystrophie abgegrenzt werden.

3.2.2.1.2. Morbus Best

Der Morbus Best oder auch die vitelliforme Makuladystrophie ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die in den ersten beiden Lebensdekaden beginnt und in unterschiedlichen Schweregraden verläuft. Trotz der typischen „Eidotter“-artigen subretinalen Läsion im Bereich der Makula ist der Visus erstaunlich gut. Die später beginnende progrediente Visusminderung kann sehr variabel verlaufen. Beweisend für den M. Best ist der fehlende oder stark reduzierte Hellanstieg im EOG bei normalem ERG. Dieser Sachverhalt ist auch für die genetische Beratung von großer

Bedeutung, da alle Genträger und nicht zuletzt die klinisch unbetroffenen diese elektrophysiologischen Merkmale aufweisen.

3.2.2.2. X-chromosomale Retinoschisis

Die x-chromosomale Retinoschisis zeigt in 50% der Fälle periphere Netzhautveränderung auf. Auf diese Erkrankung soll an dieser Stelle eingegangen werden, da die funktionellen Beschwerden denen der Makuladystrophien gleichen. Außerdem ist die x-chromosomale Retinoschisis die häufigste Ursache für eine beidseitige Visusminderung bei Jungen. Der Visus beträgt in der Regel 0,2 und verschlechtert sich im Kindesalter nur selten. Nach dem 30. Lebensjahr sind zentrale Pigmentepitheldefekte zu erkennen und der Visus verschlechtert sich langsam. Als Ursache der x-chromosomalen Retinoschisis wurde eine Mutation im XLRS1-Gen beschrieben⁵⁰. Auf diese Weise wird das XLRS1-Adhäsionsprotein, welches für den Zellzusammenhalt in der retinalen Entwicklung wichtig ist, nicht bzw. nur fehlerhaft exprimiert.

Im ERG ist die Reduktion der B-Welle (negatives ERG) charakteristisch und stimmt mit den morphologisch nachgewiesenen Defekten der Müller-Zellen überein. Zu der kongenitalen stationären Nachtblindheit läßt sich die x-chromosomale Retinoschisis durch die fehlende Nachtblindheit und die normale Dunkeladaptation abgrenzen.

3.3. Stationäre Netzhautfunktionsstörungen

Zu den stationären Netzhautfunktionsstörungen zählt die kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB).

Die CSNB besteht von Geburt an und zeigt keine Progression. Die ophthalmologischen Befunde reichen von Normalbefunden bis hin zu abnormalen Befunden wie beim M. Oguchi und beim Fundus albipunctatus. Im ERG lassen sich typische Befunde wie ein negatives ERG nachweisen, so daß die Bipolarzellen als Ort der Schädigung postuliert wurden^{51, 52}.