13.4 Makuladystrophien

P. Charbel Issa, A. B. Renner

Frage 745

Mutationen in welchem Gen führen zum Morbus Stargardt?

Der autosomal-rezessiv vererbte Morbus Stargardt ist bedingt durch Mutationen im *ABCA4*-Gen.

Es gibt auch eine dominant vererbte phänotypisch ähnliche Erkrankungen bei Mutationen im RDS/Peripherin2-Gen oder ELOVL 4-Gen (Beispiel für genetische Heterogenität – also ein ähnliches klinisches Bild bei unterschiedlicher molekulargenetischer Ursache). Mutationen in ABCA4 können auch eine Zapfen-Stäbchen- (häufigste Ursache) oder selten eine Stäbchen-Zapfen-Dystrophie verursachen (Beispiel für phänotypische Heterogenität – also eine unterschiedliche klinische Manifestation bei Mutation im gleichen Gen).

Frage 746

Welcher Fundusbefund liegt nicht selten bei Erstvorstellung von Jugendlichen mit Verdacht auf Morbus Stargardt vor?

Der Fundus sieht anfangs oft noch normal aus, oder es fehlt nur der Fovealreflex, oder es sind nur zarte Unregelmäßigkeiten des retinalen Pigmentepithels in der Fovea festzustellen.

Diese Diskrepanz zwischen dem unauffälligen Fundus und den aber meistens schon ausgeprägten Sehbeschwerden wie Visusabfall (nicht selten auf beidseits 0,1 innerhalb von wenigen Monaten bei Jugendlichen), Leseschwierigkeiten, Farbsinnstörungen und Zentralskotom sollten an die Möglichkeit eines Morbus Stargardt denken lassen. Ein Fundus flavimaculatus kann anfangs fehlen, sich erst im Krankheitsverlauf ausbilden oder überhaupt nicht auftreten.

Frage 747

Welche weiteren diagnostischen Schritte leiten Sie bei Jugendlichen mit Verdacht auf Morbus Stargardt ein?

- **Farbsehtest,**
- **Perimetrie,**
- **Fundusautofluoreszenz (FAF),**
- **optische Kohärenztomografie (OCT),**
- **Elektrophysiologie,**
- **evtl. molekulargenetische Diagnostik.**

Das Farbensehen ist oft schon frühzeitig gestört. In der Perimetrie finden sich Zentralskotome. Im Gegensatz zu der anfangs oft unauffälligen Funduskopie finden sich in der FAF und im OCT auch schon frühzeitig pathologische Veränderungen. Die Elektrophysiologie ermöglicht die Einschätzung bezüglich eines Photorezeptorschadens. Die molekulargenetische Diagnostik umfasst die Suche nach Mutationen auf dem ABCA4-Gen.
Eine Fluoresceinangiografie ist nur noch bei Verdacht auf CNV indiziert.

Frage 748

Bei einer augenärztlichen Routineuntersuchung wird bei einer 48-jährigen Frau erstmalig ein Fundus flavimaculatus gesehen. Die Patientin hat keinerlei Sehbeschwerden. Wie ist Ihr weiteres Vorgehen?

Ein Fundus flavimaculatus kann über viele Jahre ohne subjektiv bemerkte Funktionsstörung vorliegen und ist nicht selten ein Zufallsbefund bei älteren Patienten. Der Patient sollte dennoch über die Möglichkeit der Entwicklung einer Makuladystrophie aufgeklärt werden. Es sollte eine genaue Befunddokumentation der aktuellen Situation erfolgen (Perimetrie, Fundusfoto, FAF, OCT), um Ausgangsbefunde zu erhalten, die zu einer späteren Verlaufsbeurteilung wichtig sind. Bei weiterhin bestehender Beschwerdefreiheit ist eine Kontrolle nach einem Jahr ausreichend, bei Beschwerden auch früher.

aus: Kampik u. a., Facharztprüfung Augenheilkunde (ISBN 9783131421326) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

Frage 749

Bei einem 56-jährigen Mann, der von seit einigen Jahren bestehenden Leseschwierigkeiten berichtet, werden parafoveal mehrere kleinere scharf begrenzte RPE-Defekte an beiden Augen gesehen. An welche Differenzialdiagnosen denken Sie?

- **Morbus Stargardt,**
- **zentrale areoläre Aderhautdystrophie,**
- **Makuladystrophie anderer Genese,**
- **Zapfen-Stäbchen-Dystrophie,**
- **altersabhängige Makuladegeneration.**

Frage 750

Welche diagnostischen Schritte helfen Ihnen in der Findung der richtigen Diagnose?

Ganz wichtig sind Anamnese, Familienanamnese und Vorbefunde. Fundusautofluoreszenz und optische Kohärenztomografie können sehr hilfreiche, für die einzelnen Differenzialdiagnosen ggf. wegweisende Veränderungen aufzeigen. Das ERG hilft bei der Abgrenzung einer Makuladystrophie von einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie.

Frage 751

Wie wird der Morbus Best vererbt?

Meist autosomal-dominant

Deshalb macht es Sinn, bei der Verdachtsdiagnose eines Morbus Best weitere Familienangehörige zu untersuchen. Bei einem Elternteil finden sich – selbst bei fehlender Symptomatik – meist passende Fundusauffälligkeiten und ein erniedrigter Arden-Quotient im Elektrookulogramm (EOG). Seit einiger Zeit sind auch Patienten mit autosomal-rezessiv vererbtem Morbus Best (autosomal-rezessive Bestrophinopathie) beschrieben, welcher klinisch variabler imponiert als die klassische autosomal-dominant vererbte Form.)

Frage 752

Welche Befunde erwarten Sie bei der Verdachtsdiagnose eines klassischen Morbus Best?

- **Subretinale gelbliche Substanz im Bereich der Makula, ggf. mit Spiegelbildung,**
- **klinisches Bild des „scambled Egg“,**
- **Erhöhte Fundusautofluoreszenz des subretinalen Materials,**
- **später ggf. Atrophie des retinalen Pigmentepithels.**
- **Es können sich selten auch eine subretinale Neovaskularisation (ggf. mit subretinaler Blutung) und eine subretinale Fibrose entwickeln.**
- **Reduzierter Arden-Quotient im EOG.**

Die gelblichen subretinalen Ablagerungen treten gelegentlich auch multifokal auf. Auch wenn der EOG-Befund meist typisch ist (stark reduzierter bzw. fehlender Hellanstieg bei üblicherweise normalem Ganzfeld-ERG), ist selten ein normaler Arden-Quotient möglich. Die Diagnose kann dann trotzdem anhand der Familienuntersuchung und einer molekulargenetischen Diagnostik erfolgen.

Frage 753

Ein 8-jähriger Junge hat einen beidseitigen Visus von 0,3 und funduskopisch einen radspeichenartigen fovealen Reflex. Die Eltern haben keine Netzhauterkrankung. Was ist die wahrscheinlichste Diagnose?

X-chromosomale kongenitale Retinoschisis (RS).

Die X-chromosomale RS ist unter den erblichen Netzhautdystrophien eine relativ häufige Erkrankung und wird meist im 1. Lebensjahrzehnt auffällig. Neben der funktionell relevanten zentralen RS zeigt sich in ca. 50% der Fälle auch eine periphere RS (am häufigsten temporal unten). Selten kann es zu einer Glaskörperblutung oder einer Netzhautablösung kommen.

aus: Kampik u. a., Facharztprüfung Augenheilkunde (ISBN 9783131421326) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

Frage 754

Wie gehen Sie weiter vor?

Sicherung der Verdachtsdiagnose.

Zunächst ist eine genauere Familienanamnese sinnvoll. Da bei normalem Chromosomensatz das X-Chromosom von der Mutter stammen muss, können im mütterlichen Stammbaum ggf. noch weitere männliche Betroffene eruiert werden. In der OCT-Untersuchung zeigt sich die typische zentrale Retinoschisis, die jedoch v. a. bei älteren Betroffenen komplett fehlen kann – die zentrale Netzhaut ist dann atrophisch verdünnt. In der Ganzfeld-ERG-Untersuchung findet sich in der Mehrzahl der Fälle (aber nicht immer) ein negatives ERG (ausgeprägte Reduktion der B-Welle). Eine molekulargenetische Untersuchung kann die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen.

Frage 755

Was ist eine adulte vitelliforme Makuladystrophie (AVMD)?

Dies ist eine deskriptive Diagnose eines inhomogenen Krankheitsbildes.

Die AVMD kann unterschiedliche genetische Ursachen haben und beschreibt letztendlich lediglich eine gelbliche, oft zentral pigmentierte, leicht prominente foveale Läsion. Ähnliche Bilder können z. B. beobachtet werden

- *bei Morbus Best (dann reduzierter Arden-Quotient im EOG zu erwarten),*
- *bei Musterdystrophien (z. B. bei Mutationen im RDS/Peripherin2-Gen), oder*
- *bei basal laminären Drusen.*

Eine Untersuchung von Familienmitgliedern sollte besprochen werden.

Frage 756

Welche Sehbeschwerden können von Patienten mit einer adulten vitelliformen Makuladystrophie (AVMD) berichtet werden?

- **Metamorphopsien (ein häufiges Erstsymptom bei AVMD),**
- **Visusminderung,**
- **Leseschwierigkeiten,**
- **Farbsinnstörungen,**
- **Zentralskotom.**

Frage 757

Welcher Fundusbefund liegt häufig im Spätstadium einer Makuladystrophie vor?

Sehr häufig findet sich im Spätstadium einer Makuladystrophie ein zentraler Defekt von RPE und Choriokapillaris, d. h. ein Areal chorioretinaler Atrophie.

Da der o. g. Fundusbefund bei vielen verschiedenen Makuladystrophien zu finden ist (wie z. B. Morbus Stargardt, Morbus Best, adulte vitelliforme Makuladystrophie, zentrale areoläre Aderhautdystrophie), ist in einem Spätstadium eine Diagnosestellung allein anhand des Fundusbefundes oft nicht mehr möglich. Hier ist man auf Anamnese, Vorbefunde, Fundusautoflureszenz und OCT angewiesen. In seltenen Fällen kann sich eine choroidale Neovaskularisation (CNV) entwickeln.

Frage 758

Sie finden bei einer Routineuntersuchung makuläre Drusen bei einem asymptomatischen 45-jährigen Patienten. Was sind Ihre Differenzialdiagnosen?

- **Erbliche Netzhauterkrankung oder**
- **sekundär bei z. B. Nierenerkrankung.**

Es kann sich um eine monogen erbliche Form von Drusen handeln, wie sie beispielsweise bei der autosomal-dominant vererbten North-Carolina-Makuladystrophie (variable Expressivität) oder autosomal-dominanten Drusen (= Malattia leventinese, Doyne-Honeycomb-Drusen) vorkommen. Auch eine membranoproliferative Glomerulonephritis Typ 2 (MPGN2) kann ursächlich sein. Oft bleibt die Ursache bei Simplexfällen (also einzigen Betroffenen innerhalb einer Familie) allerdings unklar. Ein Nierenfunktionstest und die Untersuchung von Familienmitgliedern können sinnvoll sein.

aus: Kampik u. a., Facharztprüfung Augenheilkunde (ISBN 9783131421326) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

13.5 Syndromassoziierte Netzhautdystrophien

P. Charbel Issa

Frage 759

Bei einem Patienten zeigt sich der Fundusbefund in ▸ Abb. 13.1. Was ist Ihre Verdachtsdiagnose und wie sichern Sie diese?

Angioide Streifen.

Diese Fundusveränderung wird regelhaft bei Patienten mit Pseudoxanthoma elasticum (PXE) vorgefunden. Seit einiger Zeit sind aber auch PXE-ähnliche Syndrome beschrieben, die im klinischen Bild kaum zu unterscheiden sind und wahrscheinlich durch eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke entstehen. Hierzu zählt auch das altersabhängig zunehmende PXE-ähnliche Syndrom bei β-Thalassämie, die in südlichen Ländern relativ häufig ist. Betroffene zeigen typische Hautveränderungen mit Kalzifizierung elastischer Bindegewebsfasern, deren histologischer Nachweis zur Diagnose beiträgt.

Frage 760

Nennen Sie einige Syndrome, welche mit einer Netzhautdystrophie einhergehen.

- **Usher-Syndrom (häufigste syndromale RP-Form),**
- **Bardet-Biedl-Syndrom,**
- **Kearns-Sayre-Syndrom,**
- **Refsum-Syndrom u.v.m.**

Wichtig ist v. a. zu erkennen, ob ein syndromaler Zusammenhang der Netzhautdystrophie bestehen könnte. Hierfür sind die Anamnese und der klinische Blick die wesentlichen Voraussetzungen. So liegen beim Usher- und Refsum-Syndrom u. a. Hörstörungen vor, beim Bardet-Biedl-Syndrom sehr häufig eine Polydaktylie und andere Auffälligkeiten, die schon im Rahmen der Anamnese schnell erfasst werden können.
In manchen Fällen ist die Erkennung eines Syndroms wichtig hinsichtlich des Erhalts der Lebensqualität und/oder des Überlebens.

Frage 761

Was wissen Sie über das Usher-Syndrom?

Es gibt 3 meist klinisch zu unterscheidende Typen (Typ 1 – 3).

Typ 1:
- *von Geburt an taub,*
- *früh beginnende RP,*
- *häufiger auch Störung des Gleichgewichtssinnes.*

Typ 2:
- *nicht progrediente, aber hochgradige Schwerhörigkeit,*
- *RP meist in der Pubertät symptomatisch,*
- *häufigste Form in Deutschland.*

Typ 3:
- *späteres Einsetzen von progredienter Schwerhörigkeit und RP.*

Alle 3 Typen werden autosomal-rezessiv vererbt und sind genetisch heterogen, können also durch Mutationen verschiedener Gene verursacht werden.

Frage 762

Welche 3 seltenen autosomal-rezessiv vererbten Syndrome sind wichtig zu erkennen? Wieso?

- **Refsum-Syndrom,**
- **Atrophia gyrata,**
- **Abetalipoproteinämie.**

Durch Einhaltung spezieller Diäten können diese autosomal-rezessiv vererbten Syndrome therapeutisch beeinflusst werden.

*Bei dem genetisch heterogenen **Refsum-Syndrom** kommt es zu einer Akkumulation von Phytansäure. Neben einem RP-Krankheitsbild beinhaltet der Symptomkomplex: Polyneuropathie, Schwerhörigkeit, Anosmie, zerebelläre Ataxie, geistige Retardierung, Ichthyose, Kardiomyopathie, erhöhte Liquoreiweißspiegel u. a. Die Diagnose wird durch eine Konzentrationsbestimmung der Phytansäure in Plasma und Urin gestellt.*

aus: Kampik u. a., Facharztprüfung Augenheilkunde (ISBN 9783131421326) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

*Die **Atrophia gyrata** zeigt charakteristische Fundusveränderungen mit rundlichen chorioretinalen Atrophiearealen der mittleren Peripherie. Die Patienten haben erhöhte Ornithin-Spiegel in Blut und Urin.*
*Die **Abetalipoproteinämie** manifestiert sich in der frühen Kindheit und ist gekennzeichnet durch niedrige Spiegel von Apolipoprotein B und LDL-Cholesterin, durch verzögertes Wachstum, Malabsorption, Hepatomegalie und neurologische und neuromuskuläre Störungen. Der Fundusbefund entspricht einer generalisierten Netzhautdegeneration.*
Diese 3 Erkrankungen können durch Einhaltung spezieller Diäten therapeutisch beeinflusst werden.

Frage 763

Sie sehen einen 8-jährigen Jungen mit Stäbchen-Zapfen-Dystrophie und Lernschwierigkeiten. Kurz nach der Geburt wurde ihm jeweils ein 6. Zeh an beiden Füßen entfernt. An welche Diagnose denken Sie?

Bardet-Biedl Syndrom (BBS).

Das BBS gehört (wie das Usher-Syndrom) zu den Ziliopathien und wird autosomal-rezessiv vererbt. Derzeit sind 12 ursächliche Gendefekte bekannt (genetische Heterogenität). Zu den Hauptsymptomen gehören:
- *Retinitis-pigmentosa-ähnliche Netzhautdystrophie,*
- *Adipositas,*
- *Polydaktylie,*
- *mentale Retardation,*
- *Hypogenitalismus und Nierenerkrankungen (z. B. Zystennieren).*

Des Weiteren können auch ein Diabetes mellitus, Herzfehler, Leberfibrose u.v.a. vorliegen. Eine korrekte Diagnose ist daher für die Betroffenen überlebenswichtig und macht eine lebenslange internistische Betreuung (z. B. Nephrologie, Kardiologie, Endokrinologie) erforderlich.

13.6 Albinismus

A. B. Renner

Frage 764

Welche Einteilung des Albinismus kennen Sie und wie erfolgt jeweils die Vererbung?

- **Okulärer Albinismus: X-chromosomale Vererbung.**
- **Okulokutaner Albinismus: autosomal-rezessive Vererbung.**

*Beim **okulären Albinismus** betrifft die Hypopigmentierung nur die Augen. Beim wesentlich häufigeren **okulokutanen Albinismus** betrifft die Hypopigmentierung sowohl die Augen als auch die Haut. Der okulokutane Albinismus kann noch in weitere Untergruppen eingeteilt werden, je nach zugrundeliegender Mutation mit Auswirkung auf den Ausprägungsgrad der Hypopigmentierung. Im Fall einer kompletten Funktionsstörung der Tyrosinase (keine Umsetzung von Tyrosin zu Melanin) liegt eine fehlende Pigmentierung von Haut, Haaren, Iris und Fundus vor. Im Fall einer vorhandenen, aber reduzierten Tyrosinasefunktion kann die Pigmentierung von Haut und Augen variabel gestaltet sein.*

Frage 765

Welche beiden ophthalmologischen Auffälligkeiten kommen bei allen Albinismusformen vor?

- **Foveahypoplasie,**
- **Misrouting.**

Bei der Foveahypoplasie handelt es sich um ein Fehlen oder eine verminderte Ausprägung der fovealen Einsenkung. Beim Misrouting handelt es sich um eine vermehrte Kreuzung der temporalen Nervenfasern im Chiasma. Die Ursache dieser charakteristischen anatomischen Besonderheiten ist noch nicht endgültig geklärt.

aus: Kampik u. a., Facharztprüfung Augenheilkunde (ISBN 9783131421326) © 2014 Georg Thieme Verlag KG

Frage 766

Wie kann man Foveahypoplasie und Misrouting erkennen und nachweisen?

Erste Hinweise auf eine Foveahypoplasie, neben der dadurch bedingt oft reduzierten Sehschärfe, bekommt man mittels Funduskopie. Die foveale Mulde fehlt, daher auch der Fovealreflex und Wallreflex. Mittels optischer Kohärenztomografie kann das Fehlen der fovealen Mulde dargestellt und dokumentiert werden. In der Fundusautofluoreszenz ist der zentrale Bereich aufgrund fehlenden oder stark reduzierten Makulapigments nicht wie üblich wesentlich dunkler.
Das Misrouting kann durch eine spezielle Ableitung der visuell evozierten Potenziale (VEP), nämlich eine getrennte VEP-Ableitung über beide Hemisphären bei Stimulation nur eines Auges, nachgewiesen werden.

Frage 767

Welche typischen Sehbeschwerden liegen bei einem Albinismus vor und welche klinischen Zeichen können vorliegen?

- **Reduzierter Visus,**
- **Nystagmus,**
- **Blendungsempfindlichkeit,**
- **Refraktionsfehler,**
- **erhöhte Durchleuchtbarkeit der Iris,**
- **heller, hypopigmentierter Fundus,**
- **Sichtbarkeit der Aderhautgefäße,**
- **Foveahypoplasie mit fehlenden zentralen Reflexen,**
- **ggf. Hypopigmentierung von Haut und Haaren.**

Frage 768

Welche diagnostischen Schritte sollten bei Verdacht auf Albinismus unternommen werden?

- **Anamnese: gezielt fragen nach Blendungsempfindlichkeit, Nystagmus, Familienanamnese.**
- **Visus und Refraktion bestimmen.**
- **Vorderer Augenabschnitt: Durchleuchtbarkeit der Iris testen.**
- **Funduskopie: Zentrale Reflexe überprüfen, Fovea, Helligkeit des Fundus und Sichtbarkeit der Aderhautgefäße beurteilen.**
- **Optische Kohärenztomografie: Beurteilung der Foveaarchitektur.**
- **Fundusautofluoreszenz: Beurteilung der Fovea.**
- **Ganzfeld-ERG: Normal (wichtig zur Abgrenzung einer Stäbchenmonochromasie).**
- **Spezielles VEP (sog. Albino-VEP).**
- **Molekulargenetische Diagnostik.**

Wenn o. g. diagnostische Schritte nicht selber durchgeführt werden können oder Unsicherheit besteht, dann sollte der Patient an einen Spezialisten überwiesen werden.

aus: Kampik u. a., Facharztprüfung Augenheilkunde (ISBN 9783131421326) © 2014 Georg Thieme Verlag KG