

Ophthalmologie 2022 · 119:199–202
<https://doi.org/10.1007/s00347-021-01401-9>
 Eingegangen: 21. Dezember 2020
 Überarbeitet: 15. April 2021
 Angenommen: 16. April 2021
 Online publiziert: 9. Mai 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



N. Woltsche¹ · L. Posch-Pertl¹ · S. Kamper² · A. M. Haas³ · A. Wedrich¹

¹ Univ.-Augenklinik Graz, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Institut für Humangenetik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

³ Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie, Klinik Landstraße, Wiener Gesundheitsverbund, Wien, Österreich

„Die Familienanamnese bringt Licht ins Dunkel“

Falldarstellung

Im Februar 2018 wurde in der Netzhautsprechstunde der Univ.-Augenklinik Graz ein 38-jähriger Mann mit gleichbleibender Sehbeeinträchtigung seit dem Volksschulalter und Photophobie vorstellig. Bei augenärztlichen Untersuchungen 1999 und 2005 hatte er, wie auch sein Bruder, die Diagnose „Morbus Stargardt“ erhalten. Weder bei den Großeltern noch bei den Eltern oder weiteren Geschwistern bestanden okuläre Symptome oder Auffälligkeiten. Sein

Bruder und er waren kinderlos. Eine genetische Abklärung sei bis dato nicht erfolgt, wurde aber jetzt vom Patienten gewünscht. Die ophthalmologische Untersuchung ergab einen unauffälligen äußeren Augenstatus, und der Fernvisus betrug sine correctione rechts 0,6 und links 0,4. In der optischen Kohärenztomographie (OCT) zeigten sich beidseits eine Foveaatrophie, eine irreguläre Konfiguration der fovealen Kontur und am linken Auge zusätzlich eine intraretinale Zyste (**Abb. 1**). Die Goldmann-Gesichtsfelduntersuchung war beidseits

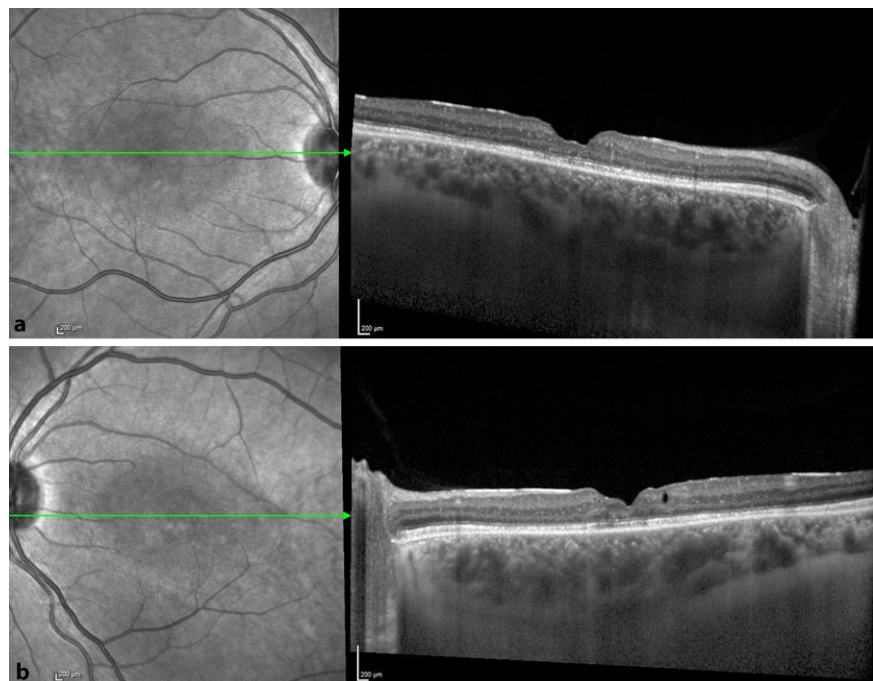


Abb. 1 **a** OCT des rechten Auges: Makula des 38-jährigen Patienten mit fovealer Atrophie und irregulärer Konfiguration der Foveakontur, **b** OCT des linken Auges: Makula des 38-jährigen Patienten – Desorganisation der fovealen Netzhautschichten und irreguläre Konfiguration der fovealen Kontur mit einer intraretinalen Zyste

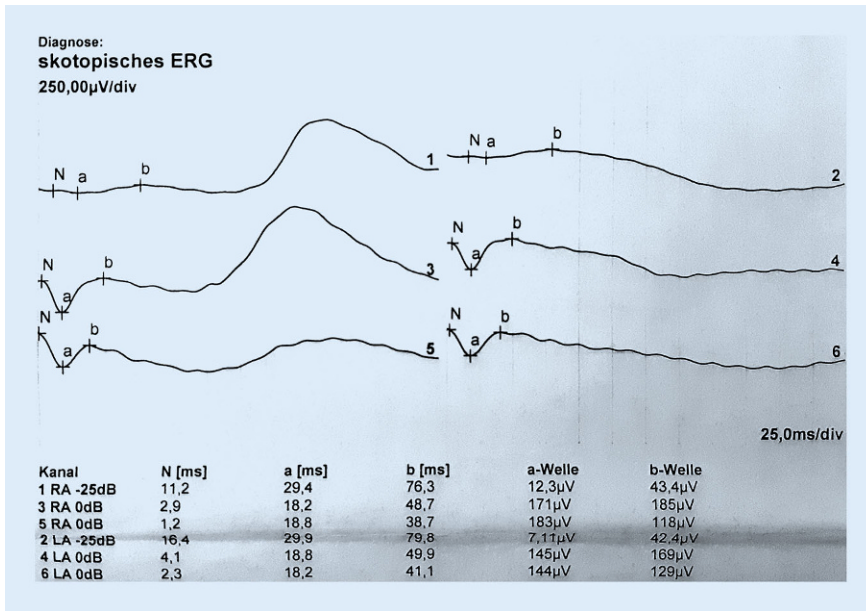


Abb. 2 ▲ Ganzfeld-ERG des 38-jährigen Patienten – in der kombinierten Zapfen-/Stäbchen-Antwort (5 & 6) zeigt sich ein elektronegatives ERG ($b:a < 1,0$); Stimuli: skotopisches ERG (1 & 2 – 0,5 Hz), maximale Stäbchen-Antwort (3 & 4 – 0,2 Hz) oszillatorische Potenziale (5 & 6 – 0,1 Hz)



Abb. 3 ▲ Fundusfoto des linken Auges des 8-jährigen Jungen: foveale Radspeichen- bzw. Sternfigur

unauffällig, im multifokalen ERG (Elektroretinographie) zeigte sich jedoch beidseits eine Herabsetzung der Reizantworten, und auch im Ganzfeld-ERG war eine ausgeprägte skotopische Reduktion der b-Welle bei normaler a-Welle („elektronegatives ERG“, **Abb. 2**) auszumachen. Eine genetische Abklärung hinsichtlich „Zapfen-Stäbchen-Dystrophie“ blieb ergebnislos. Das OCT seines Bruders wies ähnliche Veränderungen mit einer Foveatrophie und vereinzelt intraretinalen Zysten auf. Erst als der 8 Jahre alte Neffe der beiden Brüder (der Sohn ihrer Schwester) zufällig an unserer Klinik vorstellig wurde, öffneten sich unsere Augen für die richtige Diagnose. Der Junge war seit seinem dritten Lebensjahr auffällig lichtempfindlich und hatte Sehprobleme in der Schule. Er präsentierte sich mit einem Fernvisus von 0,6 mit +2,0 dpt an beiden Augen und in der Fundoskopie zeigte sich eine Radspeichen- bzw. Sternfigur im zentralen Makulabereich (**Abb. 3**). Sein älterer Bruder zeigte keine okulären Auffälligkeiten. Zusammen mit der Familienanamnese und den OCT-Bildern brachte uns dieser Befund nun mit einem Schlag zur richtigen Diagnose der in dieser Familie vorliegenden Netzhautdystrophie (**Abb. 4**).

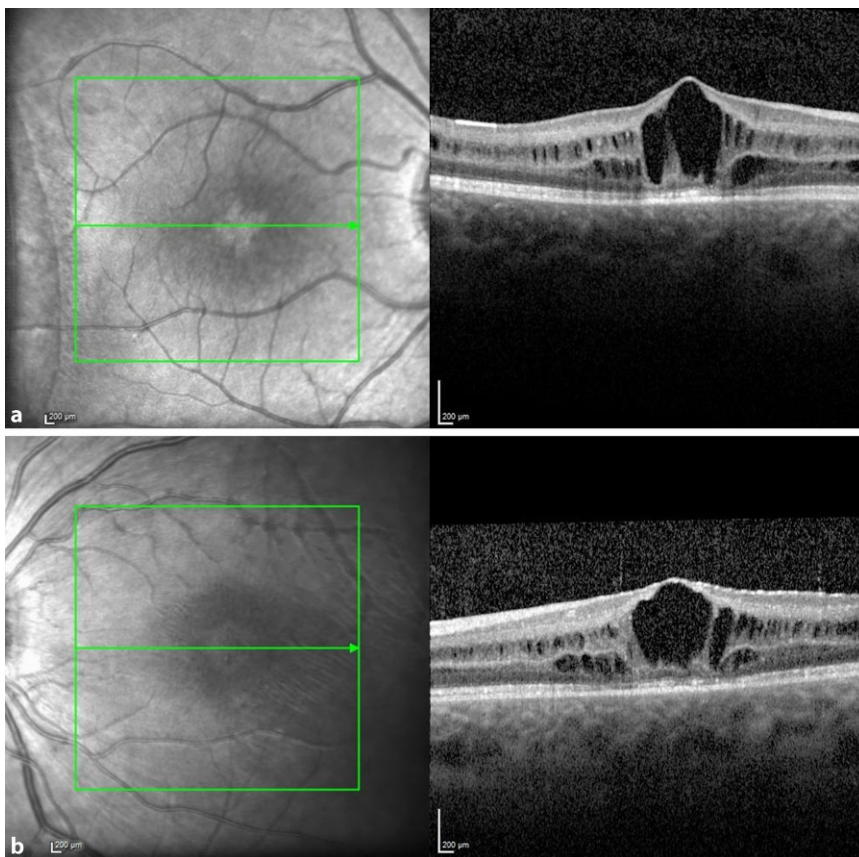


Abb. 4 ▲ a OCT des rechten Auges: Makula des 8-jährigen Jungen – ausgeprägte Spaltung der inneren und äußeren Körnerschicht, b OCT des linken Auges: Makula des 8-jährigen Jungen – ausgeprägte foveale Schisis-artige Alterationen

Diagnose, Therapie, Verlauf

» Diagnose: X-linked juvenile Retinoschisis (XLRs)

Wie der Name schon sagt, handelt es sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Da Frauen über ein zweites, gesundes X-Chromosom verfügen, erkranken sie meist nicht und sind Konduktorinnen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Söhne von Konduktorinnen erkranken, beträgt 50%. Die XLRs ist die häufigste Ursache einer makulären Dystrophie bei jungen Männern und weist eine Prävalenz von 1:5000 bis 1:20.000 auf. Bisher sind 191 verschiedene Mutationen im *RS1*-Gen bekannt, welche mit XLRs assoziiert sind. Die ursächliche *RS1*-Mutation konnte sowohl beim 38-jährigen Onkel als auch beim 8-jährigen Neffen nachgewiesen werden. Das *RS1*-Gen kodiert für das Protein Retinoschisin, das von Fotorezeptoren und Bipolarzellen in den Interzellularräumen sezerniert wird und für die interzelluläre Interaktion und Adhäsion der neurosensorischen Retina verantwortlich ist [1]. Die für die XLRs typischen Befunde in der ophthalmologischen Untersuchung sind eine Radspeichen- bzw. Sternfigur in der Fundoskopie, Schisisveränderungen in der inneren und zentral auch in der äußeren Körnerschicht im OCT sowie in vielen Fällen ein „elektronegatives ERG“ ($b:a < 1,0$). Häufig liegt auch eine Hypermetropie vor. Allerdings sind Abweichungen dieser typischen Charakteristika in der Literatur beschrieben. So zeigen bis zu 50% der XLRs-PatientInnen kein elektronegatives ERG. Auch findet sich anstelle der typischen Aufspaltung der Netzhaut mit Radspeichenstruktur bei Patienten über 30 Jahre oft eine Atrophie der zentralen Netzhaut. Die Netzhautveränderungen sind höchstwahrscheinlich schon zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden, jedoch werden die Kinder meist erst im Schulalter symptomatisch, typischerweise mit Leseschwierigkeiten und Photophobie. Zu den Komplikationen der XLRs zäh-

len rhegmatogene Netzhautablösungen sowie Glaskörperblutungen aufgrund der potenziellen Traktionen und Schisisveränderungen auch in der Peripherie, welche wegen der Fragilität der Retina sehr schwer chirurgisch zu versorgen sind [2]. Es gibt jedoch bisher keine Anhaltspunkte, dass die foveale Netzhautdicke und Ausdehnung der zentralen zystischen Veränderungen mit dem Visus korrelieren [3].

In einzelnen Fallstudien konnte durch topische Gabe von Carboanhydrase-Inhibitoren eine Reduktion der intraretinalen Zysten gezeigt werden, weshalb wir beim 8-jährigen Neffen eine Lokaltherapie mit 2-mal täglich Dorzolamid 2% Augentropfen einleiteten [4]. Eine signifikante Verminderung der intraretinalen Zysten wurde jedoch damit nicht erzielt. Eine neue therapeutische Option wird derzeit in einer monozentrischen Phase-I/IIa-Studie mit einem intravitreal verabreichten *RS1*-Adeno-assoziierten Virusvektor (AAV8-*RS1*) untersucht. Die gute Verträglichkeit und Sicherheit der Vektorverabreichung erlaubt eine Fortsetzung der Studie (NCT02317887). Interessanterweise könnte gerade bei der XLRs die intravitreale Applikation des Vektors gut funktionieren, da diese Netzhautdystrophie auch eine Alteration der internen Grenzmembran (ILM) aufweist. Dadurch wird eine Aufnahme des AAV-Vektors in die Netzhaut über die ILM ermöglicht, wie dies an *RS1*-Maus-Modellen gezeigt werden konnte [5].

Fazit für die Praxis

Bei all den apparativen Möglichkeiten, über die wir heute verfügen, dürfen wir die Wichtigkeit einer exakten Anamnese – gerade wie in diesem Fallbeispiel, im Hinblick auf Vererbungsmuster bei hereditären Erkrankungen – nicht außer Acht lassen. Man sollte eine komplette Familienanamnese erheben und explizit nach Augenerkrankungen der (Ur-)Großeltern (mütterlicher- und väterlicherseits), Eltern, Onkel/Tanten, Geschwister, Cousins/Cousins, Kinder, Nichten/Neffen und Enkelkinder fragen.

Die therapeutischen Optionen bei XLRs sind mit lokalen Carboanhydrase-Inhibitoren derzeit noch sehr beschränkt, jedoch laufen derzeit Studien zur Erforschung der Wirksamkeit von intravitrealer Gentherapie.

Korrespondenzadresse

Dr. N. Woltsche

Univ.-Augenklinik Graz, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 4, 8036 Graz, Österreich
n.woltsche@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Woltsche, L. Posch-Pertl, S. Kamper, A.M. Haas und A. Wedrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

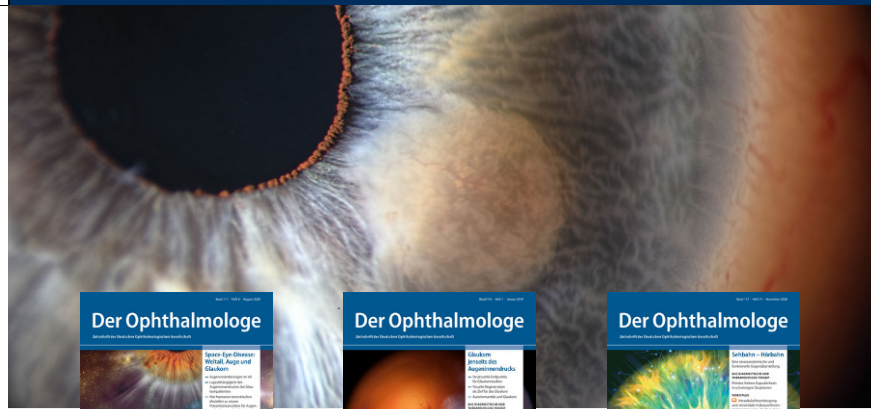
Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Molday LL, Hicks D, Sauer CG, Weber BH, Molday RS (2001) Expression of X-linked retinoschisis protein

In eigener Sache

- RS1 in photoreceptor and bipolar cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 42:816–825
- Molday RS, Kellner U, Weber BH (2012) X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. Prog Retin Eye Res 31:195–212
 - Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ (2005) Correlation of optical coherence tomography findings with visual acuity and macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. Ophthalmology 112:495–501
 - Apushkin MA, Fishman GA (2006) Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. Retina 26:741–745
 - Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG, Sen HN, Turriff A, Zeng Y, Vijayasarathy C, Marangoni D, Ziccardi L, Kjellstrom S, Park TK, Hiriyanna S, Wright JF, Colosi P, Wu Z, Bush RA, Wei LL, Sieving PA (2018) Retinal AAV8-RS1 Gene Therapy for X-Linked Retinoschisis: Initial Findings from a Phase I/IIa Trial by Intravitreal Delivery. Mol Ther 26:2282–2294



Leitthemenübersicht von *Der Ophthalmologie*

***Der Ophthalmologie* bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Augenheilkunde.**

Rückblick – 2020

- 01/20** Originalien
- 02/20** Periokuläres Basalzellkarzinom
- 03/20** Maximalinvasive Vorderabschnittschirurgie im Kindesalter
- 04/20** Qualitätssicherung bei der IVOM
- 05/20** Der Femtosekundenlaser in der Kataraktchirurgie
- 06/20** Personalisierte Medizin in der Behandlung von Augentumoren
- 07/20** SARS-CoV-2-Infektion und Auge
- 08/20** Space-Eye-Disease: Weltall, Auge und Glaukom
- 09/20** Retinologische Notfälle
- 10/20** Künstliche Intelligenz
- 11/20** Sehbahn - Hörbahn. Eine neuroanatomische und funktionelle Gegenüberstellung
- 12/20** Mikrochirurgische Operationstechniken aus ophthalmopathologischer Sicht

Rückblick – 2021

- 01/21** Die Proliferative Vitreo-retinopathie
- 02/21** Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen
- 03/21** Die postoperative Endophthalmitis
- 04/21** OCT-Biomarker bei traktiven Makulopathien
- 05/21** Neue Glaukommedikamente
- 06/21** Hochrisikokeratoplastik
- 07/21** Originalien
- 08/21** Pseudotumor orbitae
- 09/21** Neue digitale Möglichkeiten für die Augenheilkunde
- 10/21** Orbitale Tumoren
- 11/21** Der akute retinale Zentralarterienverschluss
- 12/21** Schlüsselstudien zum Glaukom der letzten 10 Jahre

(Änderungen vorbehalten)

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig davon, seit wann Sie die Zeitschrift abonniert haben.

Alle Inhalte der Zeitschrift finden Sie unter www.springermedizin.de/der-ophthalmologie