

State of the Art - Ärftliga näthinnesjukdomar

Innehåll

[Definitioner](#)
[Epidemiologi](#)
[Etiologi, patogenes och patofysiologi](#)
[Prevention \(primär och sekundär\)](#)
[Symtom och klinisk bild](#)
[Utredning och diagnostik](#)
[Behandling](#)
[Referenser](#)
[Dokumentinformation](#)

Dokumentdatum: 2006-01-30
Artikelnummer: 2001-123-44

Mer information finns i

[Kliniska riktlinjer](#)-Tapetoretinala degenerationer

Definitioner

Med ärftliga näthinnesjukdomar avses i detta sammanhang degenerativa sjukdomar som drabbar fotoreceptorerna och/eller retinas pigmentepitel, och som kan uppträda i många olika delar av retina. Även sjukdomar som är tydligast iakttagbara i chorioidean men som också drabbar fotoreceptorerna (t. ex. chorioideremi eller gyrat atrofi) brukar räknas hit. En del former av ärftlig makuladegeneration, som drabbar såväl unga som äldre personer i olika familjer tillhör också denna grupp av ögonsjukdomar. Molekylärbiologiska studier har visat att redan mycket små skillnader i var defekten sitter i ett givet protein kan avgöra om en degeneration skall uppträda huvudsakligen i makula eller huvudsakligen i övriga retina.



Epidemiologi

Ärftliga näthinnesjukdomar är en vanlig orsak till grav synskada hos patienter i arbetsför ålder, och prevalensen är cirka en på 3000 personer i befolkningen (Hu 1982, Bunker et al 1984, Gröndahl 1987, Haim et al 1992). I Sverige kan omkring 4000 personer var drabbade.



Etiologi, patogenes och patofysiologi

Kliniska och framförallt molekylärgenetiska studier har visat att ärftliga näthinnesjukdomar är en mycket heterogen grupp. Den omfattar flera hundratal olika ögonsjukdomar med skilda symptom, prognoser och ärftlighetstyper, trots ofta mycket snarlik ögonbottenbild i olika familjer (Berson 1993). Den genetiska defekten är exakt känd vid ett hundratal av dessa näthinnesjukdomar (d. v. s. den defekta genen är känd också på molekylärbiologisk nivå, vilket beskrivs mera i detalj nedan), och det pågår nu omfattande studier för att klarlägga hur de identifierade felen i olika proteiner kan leda till den degenerering som kännetecknar den kliniska bilden.



Prevention (primär och sekundär).

Sjukdomarna är ärftliga, och utöver klinisk genetisk rådgivning vid enstaka former av dessa sjukdomar, så finns det ej möjlighet till prevention.



Symtom och klinisk bild

Patienternas synhandikapp består oftast av tilltagande besvär med mörkerseende, bländning, ringskotom progredierande till synfältsinskränkningar samt, oftast på sikt, nedsättning av det centrala seendet. Vid vissa former av dessa näthinnesjukdomar kan nedsatt synskärpa vara ett tidigt symptom. Detta mönster av synpåverkan, där många delsynfunktioner försämras, innebär att den praktiska synfunktionen ofta är mer nedsatt än vad synskärpenivån ger anledning att förvänta. De patienter, som får en synförsämring redan i barndomen, lär sig att till en viss del kompensera sin synförlust med andra sinnen. Det krävs en noggrann kartläggning av synfunktionen, och att denna kartläggning upprepas, för att ge det bästa underlaget för rehabilitering, välja rätt synhjälpmedel samt klarlägga prognosen. Debutåldern kan variera från tidig barndom samt i enstaka fall i först i hög ålder och graden av progress såväl mellan olika sjukdomsgrupper som inom samma familj kan variera kraftigt. Synproblemen skiljer sig från dem som många andra synskadade drabbas av, och det krävs att man förstår dessa patienters speciella handikapp för att man skall kunna ge dem bästa synhjälpmedel, rehabilitering och annat stöd de kan behöva.

Det är viktigt att notera att denna patientgrupp ofta har välbevarad central synskärpa och att man därför inte förstår deras grava synhandikapp. Normal synskärpa i kombination med avsaknad av mörkerseende, bländningsbesvär samt några graders synrest centralt innebär att man kan sakna ledsyn i såväl kända som okända miljöer

Eftersom det finns så stor klinisk variationen av dessa sjukdomar, kan man indela dem i några större grupper:

A. Retinala degenerationer hos barn.

Hos barn med tidigt synhandikapp är det särskilt viktigt att särskilja olika former av ärftliga näthinne degenerationer, eftersom det då blir lättare att klargöra deras synhandikapp samt prognos. Exempel på sådana sjukdomar är tidig form av retinitis pigmentosa, (Lebers retinala degenerering), akromatopsi (avsaknad av färgseende och grav nedsättning av synfunktionen), nyktalopi (avsaknad av mörkerseende men med oftast god synfunktion vid normal belysning), kongenital retinoschis (med mycket varierande grad av synhandikapp) samt tappdegenerering (initialt lindrig påverkan av synfunktionen men ofta i tonåren progredierande synnedsättning med centrala skotom).

B. Retinala degenerationer hos ungdomar och äldre.

Hos de flesta patienter med ärftliga näthinnesjukdomar finns varierande grad av synhandikapp redan under barnåren men ofta är det först i tonåren som de får problem på sin synskada. Vid några ovanliga former av retinitis pigmentosa kan symtomen debutera först vid 40-50 års ålder.

C. Retinala degenerationer i kombination med annat handikapp.

Det finns en stor grupp av patienter, som är viktiga att komma ihåg, men som ibland kommer i skymundan. Hos dessa patienter är näthinnesjukdomen förknippad med annat handikapp. Några som bör nämnas är:

Spielmeyer- Vogt där barnets första symptom är snabbt progredierande synnedsättningen, flera år innan de neurologiska symtomen debuterar.

Ushers syndrom, som idag innefattar en stor grupp av olika sjukdomar med olika grad av hörselnedsättning samt retinitis pigmentosa. Det är viktigt att man tidigt förstår att när dessa små hörselskadade barn undersöks, kan det också finnas en progredierande synnedsättning av typ retinitis pigmentosa.

Mindre vanliga grupper inom detta område, men som ibland diagnosticeras bland svenska patienter är Laurence-Mood-Bardet-Biedl, Alströms syndrom, CDG syndromet samt cerebello-tapetoretinala degenerationer.

Dessa mindre vanliga sjukdomstillstånd kan man läsa mer om i Socialstyrelsens kunskapsdatabas om små och mindre kända handikappgrupper eller via databasen OMIM (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>)



Utredning och diagnostik

Mörkerseende

Det finns en rad olika apparater konstruerade för att undersöka mörkerseendet. Det kan vara av värde att undersöka mörkerseendet både centralt och perifert. Man får därigenom en klarare uppfattning om patientens verkliga problem med mörkerseendet.

Synfält

Goldmann-perimetri är fortfarande den mest användbara metoden för att undersöka dessa patienters synfält. Ofta används standardiserade objekt, V: 4e, II: 4e och I: 4e. Det börjar komma en del automatiska perimetrar med program lämpade för dessa patienter, men ännu används de inte i stor skala.

Färgseende och Kontrastseende

Det finns många olika tester som är konstruerade för att kartlägga förmågan att särskilja olika färger. På ögonmottagningen används ofta någon bok med symboler (t ex Ischiharas test) eller färgseende med Farnsworth, vilket oftast är mer lämpligt då den centrala synskärpan ofta

är påverkad. Kontrastseendet kan mätas med t.ex. LH kontrast-test och undersöks oftast på syncentralen.

Elektrofysiologi

Elektroretinografi är ett sätt att mäta den retinala funktionsnedsättningen. Förutom fullfälts-ERG kan man även använda EOG som mäter pigmentepitelets funktion, samt multifokal-ERG som mäter eventuell funktionsnedsättning i makula. Nyligen har även multifokalt VEP introducerats, vilket mäter det kortikala svaret och är ett mått synbanornas funktion i olika delar av synfältet

Elektroretinografi kan utföras på en mängd olika sätt. Den internationella standardundersökning som publicerats (Marmor et al. 2004) kan med fördel kompletteras på olika vis (Skoog et al. 1990). I kliniska sammanhang används ofta det som kallas fullfälts-ERG samt Burian-Allen-elektroder (Andréasson et al. 1988). Det viktigaste är dock inte vilken teknik som används utan att ERG-undersökaren har stor klinisk erfarenhet av denna sjukdomsgrupp.

Moderna elektrofysiologiska undersökningsmetoder ger goda möjligheter till objektiv bedömning av patienter med ärftliga näthinnesjukdomar. Amplituderna är visserligen låga i ERG från dessa patienter, och ofta reducerade med mer än 90%, men med rätt teknik är de vanligen fullt mätbara. Fullfälts-ERG, multifokal-ERG samt EOG är olika kliniska metoder som tillsammans hjälper oss att förstå den retinala funktionsnedsättningen. Elektrofysiologin är viktig för uppföljningen och av speciellt värde när man som idag ibland påbörjat behandling (Berson et al. 1993).

För familjer med könsbunden retinitis pigmentosa kan fullfälts-ERG också hjälpa till att finna de kvinnliga bärarna, som normalt kan ha mycket måttliga ögonsymtom (Berson, Rosen och Simonoff 1980, Arden et al 1983, Fishman et al 1986, Andréasson 1997).

Hos patienter med retinitis pigmentosa-liknande ögonbottenfynd kan ERG i flertalet fall särskilja stationära former av retinala sjukdomar från progredierande (Berson, Gouras och Hoff 1969, Berson 1993).

För patienter med retinala degenerationer kan lämpliga undersökningar koncentrerat anges enligt följande (Gränse 2004):

Selektivt stavsvar undersöks med stimulering med blått eller svagt vitt ljus.

Selektivt tappsvar undersöks med 30 Hz flicker med vitljusstimulering samt med rödljusstimulering.

Totala näthinnefunktionen undersöks med vitljusstimulering vid mörkeradapterat öga.

Vid 30 Hz flickerstimulering kan överledningstiden vara av värde för att klarlägga om en patient har en stationär eller progredierande retinal sjukdom.

Med hjälp av datateknik samt bandpassfilter vid stimulering med 30 Hz flicker kan man mäta den retinala funktionen även om den är nedsatt med mer än 99%. Detta är av värde hos patienter med retinitis pigmentosa, där funktionen ofta är kraftigt nedsatt.

Med multifokalt ERG mäts näthinnefunktionen centralt motsvarande c: a 20-25 grader av synfältet

Vid multifokalt VEP kan det centrala synfältet uppmätas med med svarsamplituderna från syncortex.

Ögonbottenfotografering

Eftersom retinitis pigmentosa är flera hundra olika sjukdomar kan också ögonbottenbilden variera betydligt. Hos en del patienter finns endast små förändringar och ögonbotten kan te sig nästan normal. Hos andra patienter, särskilt hos barn som drabbas tidigt, finns ibland inga eller endast diskreta förändringar och ögonbotten kan på foto se normal eller nästan normal ut.

Vid mer klassisk form av retinitis pigmentosa syns tunna smala kärl, pigment av typ benkorpuskler, vaxgul papill samt pigmentomvandlingar och ödem i makula.

Eftersom ärftliga näthinnesjukdomar oftast progredierar mycket långsamt är det av värde för uppföljningen att ögonbottenarna fotograferas. Detta förenklar också jämförelser mellan olika familjemedlemmar. Under de senaste 10 åren har det ibland kommit rapporter om att ögonbottenfotografering skulle kunna vara skadligt för näthinnan vid dessa sjukdomar (Cideciyan et al. 2005). Idag finns det inga vetenskapliga belägg för att ögonbottenfotografering skulle vara skadligt för humana ögon vid dessa sjukdomar, utan att dessa undersökningar istället är av stort kliniskt värde för patienterna.

Genetik

Utredningen av ärftlighetsgången bör idag kompletteras med upprättande av släkträd för den aktuella familjen. Ett stort antal svenska familjer med ärftliga näthinnesjukdomar är idag kartlagda med släkträd ("pedigrees") och på så sätt väl kända beträffande ärftlighetsgång och prognos. Ett bra sätt att skapa utförliga släkträd samtidigt som man stödjer forskningen är att anmäla patienterna till det svenska RP-registret. Patienterna får genom detta register också snabb tillgång till de nyheter om olika behandlingar som dyker upp. Naturligtvis måste patienten ge sitt samtycke till att införas i RP-registret.

Det är av största vikt för familjerna att få ärftlighetsgången kartlagd och att få besked om vilka familjemedlemmar som kan utveckla sjukdomen eller kan vara bärare av sjukdomen.

Molekylärbiologi

Klassificeringen av retinala degenerativa sjukdomar går nu i riktning mot att gendefekten blir avgörande, för att man skall förstå vilken form av näthinnesjukdomen patienten har. I klinisk praxis kommer DNA-undersökningen alltmer att hjälpa oss upptäcka vilka som har sjukdomen i olika familjer. DNA-diagnostiken kommer dessutom att vara ett hjälpmedel att förstå om patienten har en lindrigare eller mer aggressiv form av sjukdomen.

Sedan början av 80-talet har det både internationellt och i Skandinavien bedrivits ingående kliniska och experimentella studier beträffande hereditära retinala degenerativa sjukdomar. Idag är ett hundratal gener identifierade, som kan orsaka ärftliga näthinnesjukdomar och var och en av dessa gener kan dessutom ha ett stort antal olika defekter varför vi idag känner till flera hundra olika former av retinala degenerationer. Idag har olika publikationer kunnat visa att i Skandinavien är åtminstone ett 25-tal gener identifierade i dessa patientgrupper och några hundra familjer är kartlagda.

De flesta mutationerna är punktmutationer, där en enda bas i genen är utbytt mot en annan, varvid i flertalet fall en enda aminosyra blir utbytt i motsvarande protein. Ibland bildas emellertid en stoppkod och därmed ett avkortat protein. Om större delen av en gen saknas, bildas nonsensprodukter, och vid vissa mutationer bildas inget protein alls.

1990 identifierades det första ämne (protein) som kunde orsaka sjukdomen retinitis pigmentosa. Mutationen upptäcktes av Dryja et al. (1990), baserat på lokalisationen av en adRP gen till den långa armen av kromosom 3 (McWilliam et al., 1989). I detta fall var basen cytosin utbytt mot adenin i rhodopsingenen vid kodställe nr 23, vilket ledde till att aminosyra nr 23 i proteinet, prolin blev utbytt mot histidin.

Idag känner vi till ett 70-tal olika mutationer på rodopsingenen, som kan orsaka retinitis pigmentosa. Under senaste 15 åren har det dessutom visat sig att ett 100-tal olika proteiner i ögats näthinna kan orsaka olika former av ärftliga näthinnesjukdomare. Nedan är en sammanställning av några av dessa gendefekter, vilket visar att retinala degenerationer är en stor grupp av sjukdomar med olika genes, ärftlighetsgång och funktionsstörning i ögats näthinna.

Den första mutationen som orsakar arRP identifierades av Rosenfeld et al. (1992). Man har även funnit mutationer på genen för periferin/RDS (Farrar et al., 1991; Kajiwara et al., 1991) vid såväl adRP som arRP. ROM-1 (rod outer segment membrane protein-1) har vid mutation visats leda till RP, i första hand en digenisk form vid samtidig mutation i periferin-RDS (Kajiwara et al., 1994). Maw et al. beskrev 1997, att mutationer på genen för cellulärt retinalbindande protein (CRALBP) kan ge arRP. Mutationer i denna gen har senare även beskrivits hos flera familjer i norra Sverige och har fått benämningen Bothnia dystrophy (Burstedt et al., 1999; Morimura et al., 1999).

Vad gäller X-bunden RP har man hittills funnit att flera (åtminstone sex) olika gener kan vara aktuella som bakomliggande orsak, men att den vanligaste orsaken är defekter i RPGR-genen (Retinitis pigmentosa GTPase regulator gene (Meindl et al., 1996; Roepman et al., 1996)). Det är ett GEF-protein (guanine-nucleotide exchange factor, även benämnt RCC1 [regulator of chromosoma condensation]), som interagerar med ett retina-specifikt GTPase: RAN.

Choroideremi orsakas av mutationer i genen för REP-1 (RAB escort protein 1) på X-kromosomen (Seabra et al., 1992; Seabra, 1995). REP-1 är den ena av två komponenter i enzymet geranylgeranyltransferas, som först via den andra komponenten kopplar en geranylgeranylgrupp till ett RAB-protein, men som sedan p g a det muterade REP-1 inte kan transportera RAB till Golgi-apparaten. Detta senare protein skulle i sin tur ha fungerat som transportör av Golgi-vesikler innehållande nysyntetiserade proteiner. Tydligt kan REP-2 ersätta REP-1 i alla andra celler än de i ögat primärt drabbade cellerna i pigmentepitelet och i de chorioidala kapillärerna.

Mutationer på genen för Myosin VIIA ger upphov till Ushers syndrom IB (Weil et al., 1995). Proteinet finns bl a i cilierna i hörselorganets hårceller och i den cilieliknande förbindelsen mellan fotoreceptorernas inner- och yttersegment. Defekten kan därför förklara såväl hörselnedsättning som RP. Flera av generna för Usher I, II och III har lokaliserats och hos t ex Usher typ I (IA-IG) finns sju olika proteiner som orsakar Usher syndrom (Keats 2004).

Ytterligare gener för ärftliga maculopathier identifieras kontinuerligt och i Skandinavien är det speciellt viktigt att genen för Best hereditära makuladystrofi (Älvdalen) nu är kartlagd. Bestrophin har sin funktion i pigmentepitelet, vilket kan förklara att denna grupp av patienter ofta har en patologisk kvot vid EOG-undersökning (Petrukhin et al., 1998).

Tidig form av retinitis pigmentosa (Lebers kongenitala amauros) orsakas av mutation i genen för ett retina-specifikt guanylatcyklas (Perrault et al., 1996). Följden blir en minskad produktion av cGMP, varvid fotoreceptorernas natriumkanaler hålls stängda i för stor utsträckning. Man har även visat, att mutationer i genen för RPE65, ett protein specifikt för

retinas pigmentepitel (RPE) som antas ingripa i RPE:s/fotoreceptorernas vitamin A-cykel, kan orsaka en arRP-liknande sjukdom inom gruppen "autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy" (arCSRD), dit även Lebers kongenitala amauros hör (Gu et al., 1997). Ytterligare tre proteiner har nyligen visats sig ha betydelse för utveckling av denna tidiga form av retinitis pigmentosa nämligen CRX (coding for a homeobox-type transcription factor), AIPL1 (coding for an aryl-hydrocarbon interacting protein) och RPGRIP (RPGR-interacting protein). Man tror att ca 30% av denna patientgrupp har defekt på någon av dessa fem proteiner (Lotery et al., 2000; Dharmaraj et al., 2000; Sohocki et al., 2000; Dryja et al 2001).

Genen för X-bunden retinoschis (XLRS) har lokaliserats till Xp 22.2. Ett protein benämnt XLRS1, som antas ha betydelse för intercellulära förbindelser, och vars gen befinner sig inom det aktuella området, har visat mutationer vid XLRS, vilket talar starkt för ett orsakssamband (Sauer et al., 1997, Eksandh et al., 2000).

Spielmeyer-Vogts sjukdom (Batten disease) orsakas av mutationer i CLN3-genen, som kodar för ett protein med okänd funktion (The International Batten Disease Consortium, 1995; Munroe et al., 1997). Proteinets kan möjligen ha anti-apoptotisk funktion, eftersom Bcl-2 är uppreglerat vid sjukdomen (Puranam et al., 1997).

Akromatopsi, vilket medför grav synskada, bländning och färgblindhet har också studerats av några forskargrupper. Några gener ansvariga för autosomal recessiv akromatopsi, vilket beror på defekter i proteiner ansvariga för cGMP-kanalen i tapparna (CNGA3 / CNGB3) har identifierats och idag menar man att den genetiska defekten kan klarläggas hos de flesta familjer med olika former av akromatopsi (Kohl et al., 1998, 2000, 2005).

Som synes kan en viss ärftlig sjukdom orsakas av mutationer i flera olika gener. Omvänt kan mutationer i en viss gen ge upphov till flera olika sjukdomar. Utöver vad som ovan nämnts, har detta förhållande påvisats också i svenska material. Även vid en specifik punktmutation, dvs vid en och samma genotyp, kan fenotypen ibland variera vid olika genotyper, t.o.m inom samma familj. Kartläggningen av genetiska defekter har hunnit en god bit på väg. Vi har emellertid långt kvar tills listan blir fullständig (Andreasson 2006).

Det förefaller troligt att patienter med olika genetiska fel har olika prognos och klinisk utveckling. För att kunna ge dem så god information som möjligt om prognos och eventuella framtida behandlingsmöjligheter är det därmed kliniskt viktigt att klassificera dem så väl som möjligt med avseende på vilken defekt de har (Berson 1993).

Sammanfattning av undersökningar

Målsättningen är att samtliga patienter skall få besked beträffande sin sjukdom speciellt med tanke på prognos och ärftlighetsgång. Eftersom den kliniska bilden kan variera kraftigt är det av stor vikt att klarlägga synskadan med tanke på synrehabiliterande åtgärder hos dessa ofta unga patienter.

De viktigaste undersökningsmetoder vi har för att klarlägga dessa patienter är förutom vanlig klinisk oftalmologisk undersökning med synfält även elektrofysiologi samt molekylärgenetisk utredning.



Behandling

Obehandlade ger retinala degenerationer alltid en successivt försämrad syn, men hastigheten i progressen skiftar mycket mellan olika undergrupper och mellan olika patienter. Bedömningen av prognosen måste därför alltid individualiseras.

Det är viktigt med kontinuerlig kontakt med ögonläkare för kartläggning av synfunktion, information om aktuell forskning, tillhandahålla utlåtande om synfunktion och ögonsjukdomen. Det kan också bli aktuellt med att ge genetisk rådgivning eller remittera till genetiker.

Någon effektiv behandling som botar patienten finns ännu inte för någon av de olika undergrupperna av retinitis pigmentosa. Man har försökt behandla gyrat atrofi med diet (låg andel protein och arginin i kosten och ökning av dess kreatinhalt) eller med vitamin B6 i stora doser (i syfte att stimulera det defekta enzymet), men effekten har varit varierande och inte särskilt stark (Potter och Berson 1993). Refsums sjukdom kan behandlas med fytansyrefri kost, men den blir rätt extrem eftersom fytansyra förekommer i de flesta vegetabilier (Berson 1994).

Syncentralen

Regionens syncentral bör kontaktas så att dessa patienter får bästa möjliga synrehabilitering, särskilt som deras synskada kan vara svår att förstå i skolan och på arbetet. Den centrala synskärpan kan vara normal men patienten kan likväl vara gravt handikappad av exempelvis synfältsdefekter och bländningsbesvär.

Det är en grannlaga och viktig uppgift att remittera patienten till syncentralen vid rätt tidpunkt. Eftersom sjukdomen progredierar mycket långsamt och inte ger sig tillkänna som en svart fläck i synfältet, utan snarare att synfältet bara försvinner, så kan det också vara svårt för en patient att uppleva vad som är orsaken till ett klumpigt beteende.

Det är av största vikt att sjukdomen diagnosticeras innan skolåren, så att dessa barn får maximal hjälp till utbildning. En annan viktig tidpunkt är körkortsåldern, där synskärpan ofta är 1,0, men det är först vid synfältsundersökning eller ERG, som man kan förstå hur omöjligt det är med körkort.

Med god rehabilitering och kontakt med syncentralen, kan de flesta av dessa patienter klara av sitt arbete, som heltid eller framför deltid, högt upp i åldrarna.

Sen remittering kan leda till att patienten inte får det stöd han/hon behöver.

Behandlingsförsök med Vitamin A-palmitat

Sommaren 1993 publicerade E. Berson i Boston en behandlingsstudie av 600 patienter med retinitis pigmentosa. Den visade att långtidsbehandling med vitamin A-palmitat (15 000 IE i tillskott per dag) i någon mån förmår hindra utvecklingen av sjukdomen, mätt som uppbromsning av reduktionen av b-vågen i ERG. Detta är första gången det framkommit vetenskapliga belägg för att någon behandling skulle vara av betydelse för denna patientgrupp (Berson et al. 1993). Arbetet är välgjort och noggrant kontrollerat, men liksom för alla andra kliniska studier går det att rikta invändningar mot det, och även om resultaten har god standard diskuteras det livligt i den vetenskapliga världen vilka kliniskt tillämpbara slutsatser man bör dra av dem. Främsta anledningen är rimligen att vare sig synskärpa eller synfält påverkades signifikant av behandlingen. Effekten av vitamin A är alltså så pass svag att den inte ses med andra metoder än ERG.

Det är ännu inte klarlagt hur A-vitaminpalmitat kan påverka näthinnans funktion hos patienter med retinala degenerationer, men det finns sedan lång tid intresse för studier av A-vitamin

och dess metaboliter i näthinnan (all-trans och 11-cis retinal acid). Detta intresse har nu ökat i förhoppning att studierna skall ge ledtrådar till förbättrade behandlingsmöjligheter.

Vitamin A är teratogent i doser ned till cirka 25 000 IE per dag, och bör därför inte ges till kvinnor som planerar en graviditet eller till redan gravida kvinnor. Om behandling med vitamin A-palmitat insätts är det viktigt att informera patienten om att man ej förväntar sig någon särskilt stor behandlingseffekt. Fortsatta studier pågår för att närmare klarlägga värdet av A-vitaminbehandling.

Vid de doser som är aktuella för behandling av tapetoretinala degenerationer är det mycket få patienter som får biverkningar av terapin, och dessa är beskedliga. Det man närmast kan förvänta sig utöver teratogeniciteten är huvudsakligen leverskador. Om behandling insätts bör först ett enkelt leverstatus tas (ALAT, ASAT, ALAP).

Behandlingen består av vitamin A-palmitat (15 000 IE) dagligen. Läkemedelsföretaget Swedish Orphan som tillhandahåller licenspreparatet av amerikanskt ursprung, "UniLife A", med 15 000 IE vitamin A palmitat per tablett.

Om barn och ungdomar skall behandlas bör lämpligen en barnläkare kontaktas först. Ofta insätter de en reducerad dos, t. ex. 7 500 IE dagligen. Eftersom denna dos ej finns i tablettform kan man istället använda Vitamin A palmitat (vattenlösning) 100 000 IE/ml 30 ml DS 2 droppar dagligen (gärna till maten). Apoteksbolaget tillverkar preparatet i Umeå.

Patienter med retinitis pigmentosa vilka är under A-vitaminbehandling bör lämpligen följas upp årligen med leverprover (ALAT, ASAT, ALP), ögonstatus, visus samt synfält. Man kan tänka sig att komplettera detta med fullfälts-ERG vart tredje till femte år för att få en mer exakt uppföljning av sjukdomsförloppet.

Nyare studier har också visat på att vissa patientgrupper under en period av behandlingstiden kan ha glädje av tillskott med omega 3 (Berson et al 2004a,b). För närvarande förekommer det dock fler studier inom detta område, och framtiden får visa vad som kommer att bli klinisk standard.

De patienter som önskar kan vara med i det svenska RP-registret, som för närvarande omfattar cirka 2600 svenska patienter. Detta kan ge genetisk information, och om det från forskningssynpunkt framkommer något som kan vara av betydelse för patienterna i detta register, så informerar RP-registret dem.

Det pågår omfattande forskning för att få fram lämplig terapiform vid dessa sjukdomar. Idag saknas adekvat terapi fränsett det som skrivits ovan om A vitaminbehandling.

Näthinnecellstransplantationer

I motsats till vad som ännu står i de flesta läroböcker går det bra att transplantera hjärnceller (Björklund 1993, Lindvall och Björklund 1992, Widner et al. 1993). Knepet är att man måste använda embryonala celler som fortfarande har kvar förmågan att dela sig och att differentieras. Näthinneceller är en sorts hjärnceller och är inget undantag, de går också bra att transplantera på samma villkor som andra hjärnceller (Coffey, Lund och Rawlins 1990, del Cerro 1990, Hammer och Yinon 1991, Gouras et al. 1990, Bok 1993a, Bok et al. 1993, Cannon-Spoor 1993). Det finns goda skäl att tro att det skall gå bra att transplantera också mänskliga näthinneceller (Ehinger et al. 1991 a och b, del Cerro et al. 1992, Epstein et al. 1992; Ghosh 2000).

Embryonala näthinneceller överlever en transplantation mycket väl och differentieras till de celltyper man normalt ser i näthinnan. De bildar också till synes normala kontakter med

varandra (Ehinger et al. 1991 a och b, Zucker et al. 1995,), och elektrofysiologiska studier har visat att transplantaten förmår uppfatta ljus (Adolph et al. 1995). Ännu har dock ingen lyckats med att övertygande visa att transplanterade näthinneceller förmår skicka in signal till värddjurets hjärna, även om två amerikanska forskargrupper anser sig ha indikationer på att så skulle kunna vara fallet (Silverman et al. 1994, del Cerro, Ison, Bowen et al. 1991). Näthinnecellstransplantationer är alltså för närvarande en rent experimentell verksamhet.

Näthinnan är beroende av olika trofiska faktorer för att överleva (vanligen olika s.k. tillväxtfaktorer/cytokiner), och tillförsel av sådana kan bromsa näthinne degeneration på vissa försöksdjur (Faktorovich et al. 1990). Omkring ett tjugotal faktorer som kan påverka retina är kända (LaVail et al. 1992), och det finns troligen flera. Det pågår idag flera studier speciellt på knockout möss, där man på olika sätt försöker tillföra dessa ämnen och då speciellt CNTF till den sjuka näthinnan (Bush 2005)

Genterapi

En annan tänkbar framtida behandlingsmetod är genterapi och sedan 90-talet har flertal forskningsgrupper gjort olika framsteg inom detta område.

De först mest intressanta studierna gjordes i början av 90-talet. I försök på möss kunde man initialt korriger genetiska fel av samma typ som förekommer vid human retinitis pigmentosa, nämligen såväl rds/periferin-defekter som beta-fosfodiesterasdefekter (Travis et al., 1992; Lem et al., 1992), men ytterligare forskning inom området var nödvändig.

Forskning beträffande en mera attraktiv princip för genterapi, nämligen direkt på somatiska celler (fotoreceptorer och pigmentepitel), är också igång på djurförsöksnivå. Man har visat, att genetiskt material kan introduceras i dessa celler antingen via virus (t.ex adenovirus eller herpesvirus) som injiceras i ögats subretinala rum (Li et al., 1994) eller via liposomer som tillförts mediet för odlade pigmentepitelceller (Tanabe et al., 1994). Det virus som för framtiden synes bäst för introduktion av genetiskt material är adeno-associerat virus, som i princip fungerar bra på postmitotiska celler. Problem med virusintroduktion av gener har varit dels toxicitet, dels att immunreaktioner utvecklas.

En ännu bättre expression i fotoreceptorerna har man fått med följande kombination för subretinal introduktion: liposomer innehållande genmaterialet associerat med ett kromosomprotein (HMG1) har slutligen inneslutits i skalet till ett virus (Sendai-virus) (Hangai et al., 1996). Virusskalet och liposomen ger dels bra fusion med cellens plasmamembran, dels skydd mot lysosomal degradering. HMG1-proteinet ger bra upptag i kärnan och visst skydd mot nedbrytning av DNA. Man fick mycket bra expression i fotoreceptorerna men tyvärr endast ca 30 dagars duration.

En tredje väg är att ta ut fibroblaster från patienten och till dessa introducera genmaterial med hjälp av virus. Fibroblasterna kan lättare än fotoreceptorerna fås att producera det eftertraktade proteinet och utsöndra detta. Efter introduktion av dessa celler i ögat, skulle fotoreceptorerna kunna ta upp det färdiga proteinet.

Sammanfattningsvis har dessa forskare alltså, såvitt vi fått veta, lyckats genomföra framgångsrik genterapi på djur med en mänsklig typ av RP genom subretinal injektion och utan att behöva gå den betydligt mera riskabla vägen med injektion i befruktade äggceller. Detta är ett genombrott, som kanske skulle kunna leda till behandlingsmöjligheter även för människor. Det skall dock framhållas, att genterapi vid tapetoretinala degenerationer ännu befinner sig på det djurexperimentella stadiet.

Under 2000-talet har ytterligare framsteg gjorts inom genterapin vid sjukdomen retinitis pigmentosa. Med hjälp av adenoassocierat virus lyckades man behandla näthinna hos en hundmodell med ett "naturligt" genfel i RPE65-genen (Acland et al., 2001). Denna rp-form finns såväl hos dessa hundar som hos människan och resulterar i blindhet och en gradvis degenerering av näthinnsans fotoreceptorceller (Wrigstad 1994). Resultaten är lovande och studierna fortsätter för att om möjligt använda metoden också för human terapi.



Referenser

Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, Pearce-Kelling SE, Anand V, Zeng Y, Maguire AM, Jacobson SG, Hauswirth WW, Bennett. (2001) Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *J. Nat Genet.* May;28(1):92-5.

Adolph AR, Zucker CL, Ehinger B, Bergström A. (1995): Function and structure in retinal transplants. *J. Neural Transpl. Plastic.*

Ali R. R., Sarra G. M., Stephens C., Alwis M., Bainbridge J. W. B., Munro P. M., Fauser S., Reichel M. B., Kinnon C., Hunt D. M., Bhattacharya S. S., Thrasher A. J., (2000): Restoration of photoreceptor ultrastructure and function in retinal degeneration slow mice by gene therapy *Nat Genet.* Jul;25(3):306-10.

Allikmets R., Singh N., Sun H., Shroyer N.F., Hatchinson A., Chidambaram A., Gerrard B., Baird L., Stauffer D., Peiffer A., Rattner A., Smallwood P., Li Y., Anderson K.L., Lewis R.A., Nathans J., Leppert M., Dean M. and Lupski J.R., (1997a): A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 15: 236-246.

Allikmets R., Shroyer N.F., Singh N., Seddon J.M., Lewis R.A., Bernstein P.S., Peiffer A., Zabriskie N.A., Li Y., Hutchinson A., Dean M., Lupski J.R. and Leppert M. (1997b): Mutations of the Stargardt disease gene (ANCR) in age-related macular degeneration. *Science* 277: 1805-1807.

Amberson D.A., Baehr W., Subbaraya I., Berson E.L. and Dryja T.P. (1995): Screen for mutations in the gene encoding guanylate cyclase activating protein in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 (4, Suppl): S826.

Andréasson S, Sandberg M, E Berson (1988): Narrow-Band Filtering for Monitoring Low-Amplitude Cone Electroretinograms in Retinitis Pigmentosa., *Am. J. Ophthalmol.* 105:500-503.

Andréasson S., Ponjavic V., Abrahamson M., Ehinger B., Wu W., Fujita R., Buraczynska M. and Swaroop A. (1997): Phenotypes in three Swedish families with X-linked retinitis pigmentosa caused by different mutations in the RPGR gene. *Am J Ophthalmol* 124: 95-102.

Andréasson S (2006). Development in molecular genetics and electrophysiology in inherited retinal disorders. Review *In print Acta Ophthalmol Scand.*

Arden G B, Carter R M, Hogg C R, Powell D J, Ernst W J K, Clover G M, Lyness A L, Quinlan M P (1983): A modified ERG technique and the results obtained in X-linked retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol.* 67: 419-430.

Bennet J., Tanabe T., Sun D., Zeng Y., Gouras P. and Maguire A.M. (1996): Photoreceptor cell rescue in retinal degeneration (*rd*) mice by in vivo gene therapy. *Nature Med* 2: 649-654.

- Björklund A. (1993): Intracerebral transplantation: prospects for neuronal replacement in neurodegenerative diseases. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 71: 361-374.
- Berson EL. The Friedenwald Lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1993; 34: 1656-1676.
- Berson EL. (1994): Retinitis pigmentosa and allied diseases. I: Albert DM, Jakobiec FA (eds). *Principles and practice of ophthalmology: clinical practice.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.
- Berson E L, Gouras P and Hoff M (1969): Temporal aspects of the electroretinogram. *Arch. Ophthalmol.* 81:207-217.
- Berson E L, Rosen J B and Simonoff E A (1980): Electroretinographic testing as an aid in detection of carriers of Xchromosomelinked retinitis pigmentosa. *Am. J. Ophthalmol.* 87:460-468.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Wiegel-DiFranco C et al: A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.* 11:761-772, 1993.
- Berson EL, Sandberg MA, Rosner B, Birch DG and Hanson AH: Natural course of retinitis pigmentosa over a threeyear interval. *Am. J. Ophthalmol.* 87:460-468, 1985.
- Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP and Roderick TH: Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am. J. Ophthalmol.* 97:357-365, 1984.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol.* 2004 Sep;122(9):1306-14.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol.* 2004 Sep;122(9):1297-305.
- Bok, D., Hageman, G.S., and Steinberg, R.H. (1993): Repair and replacement to restore sight. Report from the Panel on Photoreceptor/Retinal Pigment Epithelium. *Arch. Ophthalmol.* 111:463-471.
- Bok D. (1993a): Retinal transplantation and gene therapy. Present realities and future possibilities. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34: 473-476.
- Burstedt M, Sandgren O, Holmgren G, Forsman-Semb K. (1999): Bothnia dystrophy caused by mutations in the cellular retinaldehyde-binding protein gene (RLBP1) on chromosome 15q26. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40: 995-1000.
- Bush RA, Lei B, Tao W, Raz D, Chan CC, Cox TA, Santos-Muffley M, Sieving PA. (2004): Encapsulated cell-based intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor in normal rabbit: dose-dependent effects on ERG and retinal histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Jul;45(7):2420-30.
- Cannon-Spoor HE. (1993): The visual system (report on session 25.0). Washington, D.C., July 15, 1992. *J. Neural Transplant. Plast.* 4:101-104.

Cideciyan AV, Jacobson SG, Aleman TS, Gu D, Pearce-Kelling SE, Sumaroka A, Acland GM, Aguirre GD. (2005). In vivo dynamics of retinal injury and repair in the rhodopsin mutant dog model of human retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 5; 102(14): 5233-8.

Coffey PJ, Lund RD, Rawlins JN. (1990): Detecting the world through a retinal implant. *Prog. Brain Res.* 82: 269-275.

del Cerro M. (1990): Retinal transplants. *Progr. Retinal Res.* 9: 229-272.

del Cerro M, Ison JR, Bowen GP, Lazar E, del Cerro C. (1991): Intraretinal grafting restores visual function in light-blinded rats. *Neuro Report* 2: 529-532.

del Cerro M, Kordower JH, Lazar E, Grover DA, del Cerro C. (1992): Photoreceptor differentiation in retinal xenografts of fetal monkey retina. *Brain Res.* 574: 1-8.

Dharmaraj, S., Silva, E., Pina, A.L., Li, Y.Y., Yang, J-M., Carter C.R., Loyer M.K., El.Hilali H.K., Traboulsi E.K., Sundin O.K., Zhu D.K., Koenekoop R.K. Maumenee I.H. (2000). Mutational analysis and clinical correlation in Leber congenital amaurosis. *Ophthalmol. Genet.* 21, 135-150.

Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E., Hahn L.B., Cowley G.S., Yandell D.W., Sandberg M.A. and Berson E.L. (1990): A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 343: 364-366.

Dryja T.,P., Adams S. M. Grimsby J., L., McGee T. L., Hong D-H., Li T., Andrasson¹ S., and Berson E. L. (2001): Null RPGRIP alleles in patients with Leber congenital amaurosis in print .

Ehinger B, Zucker CL, Bergström A, Seiler M, Aramant RB, Gustavii B, Adolph A. (1991): Ultrastructure of long term retinal cell transplants to rat retina. In: Anderson RR, Hollyfield JG, LaVail MM (eds). *Retinal Degenerations*. CRC Press, Inc., Boca Raton.

Ehinger B, Bergström A, Seiler M, Aramant RB, Zucker CL, Gustavii B, Adolph AR. (1991): Ultrastructure of human retinal cell transplants with long survival times in rats. *Exp. Eye Res.* 53: 447-460.

Eksandh LC, Ponjavic V, Ayyagari R, Bingham EL, Hiriyantha KT, Andreasson S, Ehinger B, Sieving PA. (2000): Phenotypic expression of juvenile X-linked retinoschisis in Swedish families with different mutations in the XLR1 gene. *Arch Ophthalmol.* 2000 Aug; 118(8): 1098-104

Epstein LG, Cvetkovich TA, Lazar E, Dehlinger K, Dzenko K, del Cerro C, del Cerro M. (1992): Successful xenografts of second trimester human fetal brain and retinal tissue in the anterior chamber of the eye of adult immunosuppressed rats. *J. Neural Transplant. Plast.* 3: 151-158.

Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasamura D, Matthes MT, LaVail MM. (1990): Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature* 347: 83-86.

Fishman G A, Weinberg A B, McMahon T T (1986): Xlinked Recessive Retinitis Pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.* 104:13291335.

Farrar G.J., Kenna P., Jordan S.A., Kumar-Singh R., Humphries M.M., Sharp E.M., Sheils D.M. and Humphries P. (1991): A three-base-pair deletion in the peripherin-RDS gene in one form of retinitis pig-mentosa. *Nature* 354: 478-480.

- Gal A., Orth U., Baehr W., Schwinger E. and Rosenberg T. (1994): Heterozygous missense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene in autosomal dominant stationary night blindness. *Nat Genet* 7: 64-68.
- Ghosh F, Ehinger B. (2000): Full-thickness retinal transplants: a review. *Ophthalmologica*. Jan-Feb;214(1):54-69. Review
- Gu S., Thompson D.A., Sricumari C.R.S., Lorenz B., Finckh U., Nicoletti A., Murthy K.R., Rathmann M., Kumaramanickavel G., Denton M.J. and Gal A. (1997): Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 17: 194-197.
- Gouras P, Lopez R, Du J, Gelanze M, Kwun R, Brittis M, Kjeldbye H. (1990): Transplantation of retinal cells. *Neuro-ophthalmology*. 10:165-176.
- Gränse L, Andréasson S, Ponjavic V. (2004): Electrophysiological study (ERG, MERG, MVEP) and long term follow-up of patients with retinitis pigmentosa and remaining central visual fields. *Acta Ophthalmol Scand*. Dec;82(6):701-6
- Gröndahl J (1987): Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Ushers syndrome in Norway. *Clinical Genetics* 31:255-264.
- Haim M (1992): Prevalence of retinitis pigmentosa and allied disorders in Denmark. Hereditary pattern. *Acta Ophthalmol*. (Copenhagen) 70:615-624.
- Hammer RM, Yinon U. (1991): Intraocular retinal transplantation: a review. *J. Neural Transplant. Plast*. 2: 81-89.
- Hangai M., Kaneda Y., Tanihara H. and Honda Y. (1996): In vivo gene transfer into the retina mediated by a novel liposome system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 2678-2685.
- Huang S.H., Huang X., Pittler S.J., Oliveira L., Berson E.L. and Dryja T.P. (1995): A mutation in the gene encoding the α -subunit of rod cGMP-phosphodiesterase (PDEA) in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis sci* 36 (4, Suppl): S825.
- Hu DN (1982); Genetic aspect of retinitis pigmentosa in China. *Am. J. Med. Genet*. 12:51.
- International Batten Disease Consortium, The (1995): Isolation of a novel gene underlying Batten disease (CLN3). *Cell* 82: 949-957.
- Kajiwara K., Berson E.L. and Dryja T.P. (1994): Digenic retinitis pigmentosa due to mutations in the unlinked peripherin-RDS and ROM1 loci. *Science* 246: 1604-1608.
- Kajiwara K., Sandberg M.A., Berson E.L. and Dryja T.P. (1993): A null mutation in the human peripherin/RDS gene in a family with autosomal dominant retinitis punctata albescens. *Nat Genet* 3: 208-212.
- Kajiwara K., Hahn L.B., Mukai S., Travis G., Berson E.L. and Dryja T.P. (1991): Mutations in the human retinal degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nature* 354: 480-483.
- Keats BJ, Savas S. Genetic heterogeneity in Usher syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 130: 13-16. Review

Kohl, S., Marx, T., Giddings, I., Jagle, H.; Jacobson, S. G., Apfelstedt-Sylla, E., Zrenner, E., Sharpe, L. T.; Wissinger, B. (1998) Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nature Genet.* 19: 257-259.

Kohl S., Baumann M., Jagle H., Sieving P., Kellner U., Spegal R., Anastasi M., Zrenner E., Sharpe L.T., Wissinger B. (2000) Mutations in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet.* Sep 1;9(14):2107-16

Kohl S, Varsanyi B, Antunes GA, Baumann B, Hoyng CB, Jagle H, Rosenberg T, Kellner U, Lorenz B, Salati R, Jurklics B, Farkas A, Andreasson S, Weleber RG, Jacobson SG, Rudolph G, Castellan C, Dollfus H, Legius E, Anastasi M, Bitoun P, Lev D, Sieving PA, Munier FL, Zrenner E, Sharpe LT, Cremers FP, Wissinger B. (2005) CNGB3 mutations account for 50% of all cases with autosomal recessive achromatopsia. *Eur J Hum Genet.* Mar;13(3):302-8

LaVail MM, Unoki K, Yasumura D, Matthes MT, Yancopoulos GD, Steinberg RH. (1992): Multiple growth factors, cytokines, and neurotrophins rescue photoreceptors from the damaging effects of constant light. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89: 11249-11253.

Lem J, Flannery JG, Li T, Applebury ML, Farber DB, Simon MI. (1992): Retinal degeneration is rescued in transgenic rd mice by expression of the cGMP phosphodiesterase beta subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S A.* 89: 4422-4426.

Li T, Adamian M, Roof DJ, Berson EL, Dryja TP, Roessler BJ, Davidson BL. (1994): In vivo transfer of a reporter gene to the retina mediated by an adenoviral vector. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:2543-2549.

Lem J., Flannery J.G., Li T., Applebury M.L., Farber D.B., Simon M.I. (1992): Retinal degeneration is rescued in transgenic rd mice by expression of the cGMP phosphodiesterase beta subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4422-4426.

Lindvall O, Björklund A. (1992): Intracerebral grafting of inhibitory neurons. A new strategy for seizure suppression in the central nervous system. *Adv. Neurol.* 57: 561-569.

Lotery, A.J., Namperumalsamy, P., Jacobson, S.G., Weleber, R.G., Fishman, G.A., Musarella M.A., Hoyt C.S., Heon E., Levin A., Jan J., Lam., Carr R. E., Franklin A., Radha S., Andorf J.L. Sheffield V.C., Stone E.M. (2000): Mutation analysis of 3 genes in patients with Leber congenital amaurosis. *Arch. Ophthalmol.* 118(4): 538-543 .

Marmor, M.F., Arden, G.B., Nilsson, S.E.G., and Zrenner, E. (1990): Standard for clinical electroretinography. *Doc. Ophthalmol.* 73:303-311

Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S. Standard for clinical electroretinography (2004 update) *Doc Ophthalmol* 2004;108:107–114

Maw M.A., Kennedy B., Knight A., Bridges R., Roth K.E., Mani E.J., Mukkadan J.K., Nancarrow D., Crabb J.W. and Denton M.J. (1997): Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 17: 198-200.

McGee T.L., Berson E.L. and Dryja T.P. (1992): Search for point mutations in the interstitial retinoid-binding protein gene in patients with hereditary retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 (4, Suppl): 1396.

McWilliam P., Farrar G.J., Kenna P., Bradley D.G., Humphries M.M., Sharp E.M., McConnell D.J., Lawler M., Sheils D., Ryan C., Stevens K., Daiger S.P. and Humphries P. (1989): Autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP): Localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3. *Genomics* 5: 619-622.

Meindl A., Dry K., Herrman K., Manson F., Ciccodicola A., Edgar A., Carvalho M.R.S., Achatz H., Hellebrand H., Lennon A., Migliaccio C., Porter K., Zrenner E., Bird A., Jay M., Lorenz B., Wittwer B., Durso M., Meitinger T. and Wright A. (1996): A gene (RPGR) with homology to the RCC1 guanine nucleotide exchange factor is mutated in X-linked retinitis pigmentosa (RP3). *Nat Genet* 13: 35-42.

Morimura H., Berson E.L., Dryja T. (1999) Recessive mutations in the RLBP1 gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in a form of retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40:1000-1004

Munroe P.B., Mitchison H.M., O'Rawe A.M., Anderson J.W. Boustany R.-M., Lerner T.J., Taschner P.E.M., de Vos N., Breuning M.H., Gardiner R.M. and Mole S.E. (1997): Spectrum of mutations in the Batten disease gene, CLN3. *Am J Hum Genet* 61: 310-316.

Nakazawa M., Kikawra E., Chida Y., Shiono T. and Tamai M. (1994): Genotype-phenotype correlation in autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP) with different amino acid changes of the peripherin/RDS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 (4, Suppl): 1479.

Nichols B.E., Sheffield V.C., Vandeburgh K., Drack A.V., Kimura A.E. and Stone E.M. (1993): Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea caused by a point mutation in codon-167 of the RDS gene. *Nat Genet* 3: 202-207.

Parminder A.H., Murakami A., Inana G., Berson E.L. and Dryja T.P. (1997): Evaluation of the human gene encoding recoverin in patients with retinitis pigmentosa or an allied disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 704-709.

Perrault I., Rozet J.M., Calvas P., Gerber S., Camuzat A., Dollfus H., Chatelin S., Souied E., Ghazi I., Leowski C., Bonnemaïson M., Lepaslier D., Frezal J., Dufier J.L., Pittler S., Munnich A. and Kaplan J. (1996): Retina-specific guanylate cyclase gene mutations in Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 14: 461-464.

Petrukhin K., Koisti M. J., Bakall B., Li W., Xie G., Marknell T., Sandgren O., Forsman K., Holmgren G., Andréasson S., Vujic M., Metzker M., Caskey C. T., Wadelius C. (1998): Identification of the gene responsible for Best's macular dystrophy. *Nat Genet* Jul;19(3):241-7.

Puranam K., Qian W.H., Nikbakht K., Venable M., Obeid L., Hannun Y. and Boustany R.M. (1997): Upregulation of Bcl-2 and elevation of ceramide in Batten disease. *Neuropediatrics* 28: 37-41.

Rao V.R., Cohen G.B. and Oprian D.D. (1994): Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness. *Nature* 367: 639-642.

Roepman R., van Duijnhoven G., Rosenberg T., Pinckers A.J., Bleeker-Wagemakers L.M., Bergen A.A., Post J., Beck A., Reinhardt R., Ropers H.H., Cremers F.P. and Berger W. (1996): Positional cloning of the gene for X-linked retinitis pigmentosa 3: homology with the guanine-nucleotide-exchange factor RCC1. *Human Molecular Genetics* 5: 1035-1041.

Rosenfeld P.J., Cowley G.S., McGee T.L., Sandberg M.A., Berson E.L. and Dryja T.P. (1992): A null mutation in the rhodopsin gene causing rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1: 209-213.

Sauer C.G., Gehrig A., Warneke-Wittstock R., Marquardt A., Ewing C.C., Gibson A., Lorenz B., Jurklics B. and Weber B.H.F. (1997): Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. *Nat Genet* 17: 164-170.

Seabra M.C. (1995): The pathogenesis of choroideremia: identification of a Rep-1 specific Rab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 (4, Suppl): S893.

Seabra M.C., Brown M.D., Slaughter C.A., Südhof T.C. and Goldstein J.L. (1992): Purification of component A of Rab geranylgeranyl transferase: possible identity with the choroideremia gene product. *Cell* 70: 1049-1057.

Silverman, M.S., Ogilvie, J.M., Lett, J., Fang, H.J., Wu, M., Wang, X., and Landgraf, M. (1994): Photoreceptor transplantation: potential for recovery of visual function. In: *Rétine, vieillissement et transplantation*, edited by Christen, Y., Doly, M., and Droy-Lefaix, M.T. Paris: Elsevier, p. 43-59.

Skoog, K.-O., Textorius, O., and Nilsson, S.E. (1990): Evaluation of patients with obvious or suspected degenerative and dystrophic disorders of the retina, pigment epithelium and choroid. Experience from a Swedish referral center. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 68: 131-138, 1990.

Sohocki, M.M., Bowne, S.J., Sullivan, L.S., Blackshaw, S., Cepko, C.L., Payne A.M., Bhattacharya S.S., Khaliq S., Mwhdu S.Q. Birch D.G., Harrison W.R., Elder F.F., Heckenlively J.R., Daiger S.P. (2000): Mutations in a new photoreceptor-pineal gene on 17p cause Leber congenital amaurosis. *Nature Genet.* 24, 79-83.

Souied E., Soubrane G., Benlian P., Coscas G., Gerber S., Munnich A. and Kaplan J. (1996): Retinitis punctata albescens associated with the Arg135Trp mutation in the rhodopsin gene. *Am J Ophthalmol* 121: 19-25.

Tanabe T., Gouras P., Kjeldbye H. (1994): Polycationic liposome-mediated gene transfer to cultured human RPE cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 (4, Suppl): 1705.

Travis G.H., Groshan K.R., Lloyd M., Bok D. (1992): Complete rescue of photoreceptor dysplasia and degeneration in transgenic retinal degeneration slow (rds) mice. *Neuron* 9: 113-119.

Weil D., Blanchard S., Kaplan J., Guilford P., Gibson F., Walsh J., Mburu P., Varela A., Levilliers J., Weston M.D., Kelley P.M., Kimberling W.J., Wagenaar M., Levi-Acobas F., Larget-Piet D., Munnich A., Steel K.P., Brown S.D.M. and Petit C. (1995): Defective Myosin VIII A gene responsible for Usher syndrome 1 B. *Nature* 374: 60-61.

Weleber R.G., Carr R.E., Murphey W.H., Sheffield V.C. and Stone E.M. (1993): Phenotypic variation including retinitis pigmentosa, pattern dystrophy, and fundus flavimaculatus in a single family with a deletion of codon 153 or 154 of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 111: 1531-1542.

Wells J., Wroblewski J., Keen J., Inglehearn C., Jubb C., Eckstein A., Jay M., Arden G., Bhattacharya, S., Fitzke F. and Bird A. (1993): Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 3: 213-218.

Wells, J., Wroblewski, J., Keen, J., Inglehearn, C., Jubb, C., Eckstein, A., Jay, M., Arden, G., Bhattacharya, S., and Fitzke, F. (1993): Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 3:213-218.

Widner H, Tetrud J, Rehncrona S, Snow BJ, Brundin P, Björklund A, Lindvall O, Langston JW. (1993): Fifteen months' follow-up on bilateral embryonic mesencephalic grafts in two cases of severe MPTP-induced parkinsonism. *Adv. Neurol.* 60: 729-733.

Wrigstad, A. Hereditary dystrophy of the retina and the retinal pigment epithelium in a strain of Briard dogs: a clinical, morphological and electrophysiological study(1994). Linköping University Medical Dissertations.

Yajima T, Murakami A, Jacobson S, Gass JDM, Flynn J, Inana G. (1993): Cloning, characterization, and screening of ROM-1 as a candidate gene for retinal diseases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (ARVO suppl.) 34:1461.

Zucker CL, Ehinger B, Seiler M, Aramant R & Adolph AR. (1994): Ultrastructural circuitry in retinal cell transplants to rat retina. *J. Neural Transpl. Plastic.* 5: 17-29.



Dokumentinformation:

| | |
|-------------------------|--|
| Institution: | Sveriges ögonläkarförening |
| Titel: | Ärftliga Näthinnesjukdomar |
| Dokumentdatum: | 2006-01-30 |
| Version: | 3.0 |
| Publiceringshistorik: | Version 1.0 publ. 961118 Version 2.0 publ 980202 Version 3.0 publ 060130 |
| Bibliografisk referens: | MARS CD-ROM Ögonsjukvård. 1997. (Socialstyrelsen, ISBN 91-7201-169-6) |

Personlig huvudman /
Huvudexpert:

Andréasson, Sten
Professor
Ögonkliniken
Lunds Universitetssjukhus
221 85 LUND

Ponjavic, Vesna
Docent
Ögonkliniken
Lunds Universitetssjukhus
221 85 LUND

Louise Eksandh
Med. dr
Ögonkliniken
Lunds Universitetssjukhus
221 85 LUND

Dokumenttyp:

State of the Art

Diagnoskod enl Klassifikation
av sjukdomar 1997:

H35, Sjukliga förändringar i
näthinnan, andra; H35

Åtgärdskod enl Klassifikation
av kirurgiska åtgärder 1997:

ATC-kod:

Add Detta är en omarbetning av
tidigare versioner där Professor
Berndt Ehinger och Professor Sven
ErikNilsson varit ansvariga
författare

