

Medizin

Dieter Schmidt

**Die hereditäre
Leber'sche-Optikusneuropathie
(LHON)**

Beispiel für eine bahnbrechende,
systematische Krankheitsbeschreibung

**SHAKER
VERLAG**

Dieter Schmidt

Die hereditäre Leber'sche-Optikusneuropathie (LHON)

Beispiel für eine bahnbrechende,
systematische Krankheitsbeschreibung

Shaker Verlag
Düren 2020

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Copyright Shaker Verlag 2020

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-7377-5

ISSN 0945-0890

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren

Telefon: 02421 / 99 0 11 - 0 • Telefax: 02421 / 99 0 11 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Die hereditäre Leber'sche-Optikusneuropathie (LHON), Beispiel für eine bahnbrechende, systematische Krankheitsbeschreibung^{1 2}

Inhaltsübersicht

Vorwort	VII
Einleitung	IX
A. Berichte über charakteristische Augensymptome bei familiären LHON-Erkrankungen im Verlauf von 130 Jahren (1858 bis 1988)	1
I. Die Krankheitsentdeckung	1
I.1 Erste Mitteilungen durch A. v.Graefe (1858, 1865) und durch Sedgwick (1862)	1
I.2 Definition des Krankheitsbildes durch Theodor Lebers bahnbrechende Veröffentlichung zur Nosologie der hereditären Optikusatrophie	3
I.3 Chronologisch angeführte Berichte über die Leber'sche Optikusatrophie Mitteilungen zur Frage der Vererbung (Zeitraum vor der Entdeckung der mitochondrialen DNA-Mutationen)	9
1.3.1 Berichte über, charakteristische Augensymptome bei familiären LHON-Erkrankungen im Verlauf von 130 Jahren (1858 bis 1988)	9
1.3.2 Das damals viel diskutierte Problem: Der Vererbungsmodus	9
1.3.3 Zeitraum nach Lebers Publikationen: Wichtige Erkenntnisse und Befunde	10
B. Mitochondriale Krankheiten	39
I. Das mitochondriale Genom	39
II. Pathophysiologie der LHON-Erkrankung.	42
III. Erster Bericht über Punktmutationen zur Auslösung der LHON-Erkrankung	

- 1 Nach einem Vortrag: Schmidt D. Fünf Krankheitsbeschreibungen durch Theodor Leber. Tagung der Berlin-Brandenburgischen Gesellschaft (3./4.12.10). Klin Monatsbl Augenheilkd 2010; 227. Suppl. 3, S4.
- 2 Alle in dieser Arbeit angeführten Veröffentlichungen der jeweiligen Literaturmitteilungen wurden durchgehend chronologisch nach dem Publikationsjahr angeführt.

(durch Wallace & Mitarbeiter)	43
IV. Der Vererbungsmodus	44
V. Das Zeitalter nach der Entdeckung einer Punktmutation	44
VI. Erste Entdeckungen von weiteren primären Mutationen.	46
VII. Neu entdeckte Punktmutationen	54
VIII. Mögliche ethnische Einflüsse	58
IX. Pathogene mitochondriale DNA-Mutationen in der allgemeinen Bevölkerung.	67
X. Biogenese	67
XI. Epigenetische Faktoren	68
XI.1 Einfluss von Nikotin & Alkohol	68
XI.2 Toxische Substanzen	71
XI.3 Vitaminmangel bei LHON-Patienten.	75
XI.4 Triggerfunktionen zur Auslösung einer LHON-Erkrankung	76
XI.5 Unterschiedlicher Krankheitsverlauf bei zwei eineiigen Zwillingenbrüdern, erklärt durch verschiedene Umweltfaktoreinflüsse	77
C. Epidemiologie.	78
D. Hormonelle Einflüsse.	81
E. Klinik der LHON-Erkrankungen	83
I. Subjektive Erscheinungen	83
II. Allgemeinsymptome bei LHON.	84
III. Der stadienabhängige LHON-Krankheitsverlauf	86
IV. Zusammenfassende Übersichten zur Klinik der LHON-Erkrankungen.	86
V. Berichte über den natürlichen Krankheitsverlauf. Auffällige Symptome im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen	88
VI. Rezidivierende Sehverschlechterungen von LHON-Patienten.	91
VII. Langes Intervall bis zur Erkrankung der Partneraugen	92
VIII. Spontane Visusbesserungen.	93
IX. Visuserholungen bei LHON-Erkrankungen im Kindesalter.	95
X. Günstige Mutationsform bei Erwachsenen.	98
XI. Günstiger Visusverlauf bei unterschiedlichen Mutationen	101
XII. Erkrankungsverhältnis Männer zu Frauen	102
XIII. LHON-Erkrankungen bei Frauen.	104

F. Klinische Diagnostik	107
I. Farbsinnstörungen	107
II. Pupillenreaktionen	109
III. Fundusbefunde	114
IV. Funktionelle Veränderungen bei LHON-Patienten	127
V. Elektrophysiologische Befunde	127
G. Krankheitsbeginn im Kindesalter	132
I. Verlaufsformen einer LHON im Kindesalter	132
II. Fundusveränderungen bei LHON-Erkrankungen im Kindesalter	133
III. Im Kindesalter aufgetretene, schwere neurologische Erkrankungen mit mitochondrialen DNA-Mutationen	134
IV. Leigh- bzw. Dravet-Syndrom bei Kindern mit mitochondrialen DNA-Mutationen	135
H. Differenzialdiagnose	137
I. Differenzialdiagnose einer LHON-Erkrankung im Kindesalter	137
II. LHON-Erkrankungen bei primär unklarem Befund mit Verdacht auf eine LHON-Erkrankung: Vordringlichkeit einer molekulargenetischen Untersuchung mit einer später erfolgenden IMR-Untersuchung	139
III. Drei Optikuserkrankungsformen mit irreversiblen Sehverlust	142
IV. Neurologische Systemerkrankungen mit einer beidseitigen Optikusatrophie	142
V. Eine wichtige Differenzialdiagnose zur LHON-Erkrankung: Die dominant erbliche infantile Optikusatrophie.	147
VI. Unterschiedlicher Gesichtsfeldausfall bei einer LHON-Erkrankung und einer dominanten infantilen Optikusatrophie	151
VII. Differenzialdiagnose: Glaukom.	154
VIII. Differenzialdiagnose: Optikusatrophie bei primären retinalen Degenerationen	157
IX. Differenzialdiagnose: Mikrozystisches Makulaödem	158
X. Differenzialdiagnose: Anteriore bzw. posteriore ischämische Optikusneuro- pathie (AION, PION)	159
XI. Differenzialdiagnose: Neuritis nervi optici	162
XII. Differenzialdiagnose: Neuromyelitis optica.	163
XIII. Differenzialdiagnose: Pseudotumor cerebri	164
XIV. Differenzialdiagnose: Tabak-Alkohol-Amblyopie als Triggerfaktor	165
XV. Differenzialdiagnose: Wernicke-Enzephalopathie	168

XVI. Die „Cubanische epidemische Optikusneuropathie (CEON)“ von 1992-1993, eine erworbene mitochondriale Schädigung	169
i. LHON-Krankheiten in höherem Lebensalter	172
J. LHON “plus“- Syndrome	175
I. LHON-Erkrankung plus neurologische Krankheiten	175
II. Berichte über Patienten mit einer G14459A-Mutation bei einer Dystonie Dystonie mit neuen mtDNA-Mutationen	177 179
III. LHON und multiple Sklerose Das Harding-Syndrom	179
IV. Zahlreiche Beobachtungen über MS-ähnliche Symptome bei LHON-Patienten Studien über MS-Patienten und LHON-auslösende Mutationen MRI-Befunde bei LHON-Patienten mit MS-ähnlichen Veränderungen	183 186 188
V. Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) und LHON	190
Antikörper zur Differenzierung einer Neuromyelitis optica (NMO) von einer MS	193
VI. Overlap-Syndrome	196
VII. “Magnetic Resonance Imaging“- (MRI) Befunde	198
VIII. Myoklonien bei LHON-Patienten	214
K. LHON-Erkrankung und Allgemeinerkrankheiten	216
I. Arteriopathie bei LHON-Erkrankungen	217
II. Kardiale Erkrankungen bei LHON	218
III. LHON bei seltenen Allgemeinerkrankheiten	221
IV. Periphere Neuropathie	223
L. Obduktionsbefunde	225
M. Histologische Untersuchungen von Augenmuskeln, Retina und Sehnerven	228
N. Therapie der LHON-Erkrankung	230
O. Lebensqualität der LHON-Patienten	241
Literatur: Optikusneuropathie	242
Sachregister	274