



Blutprobe für die DNA-Extraktion und DNA Sequenzprofil.

Genetische Untersuchung

Klinisch-genetische Tests können die Diagnose bestätigen und ermöglichen eine familiäre Risikoabschätzung im Rahmen einer genetischen Beratung. Krankheitsverursachende Mutationen in *NDP* können in der Mehrheit der männlichen Fälle durch direkte Sequenzierung bestimmt werden. In den Fällen, in denen der klinische Verdacht auf Norrie nicht durch eine DNA Untersuchung bestätigt werden kann, sollten andere Gene, die mit ähnlichen Krankheiten assoziiert wurden, analysiert werden (*FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*).

Behandlung

Zum Zeitpunkt der ersten Diagnose hat sich die Netzhaut normalerweise bereits komplett und irreversibel abgelöst. Patienten, die ihr Sehvermögen jedoch noch nicht vollständig verloren haben, kann möglicherweise operativ oder mit Laserbehandlungen geholfen werden. Hörgeräte und Cochleaimplantate können zur Behandlung der fortschreitenden Schwerhörigkeit eingesetzt werden. Auffällige Verhaltensmuster und kognitive Schwierigkeiten können durch psychologische Beratung und medikamentöse Einstellung positiv beeinflusst werden. Männer mit Norrie benötigen ein unterschiedliches Mass an Fürsorge durch ihre Familie, Freunde oder Pflegepersonal, aber können ein erfülltes Leben führen. Weitere Informationen erhalten Sie bei der Norrie Disease Association (NDA) oder einem der auf der Rückseite dieser Broschüre aufgeführten Kontakte.



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL



HARVARD MEDICAL
SCHOOL

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL &
HARVARD MEDICAL SCHOOL

Katherine B. Sims, MD
Center for Human Genetic Research
Simches Research Building, 5-238
185 Cambridge St.
Boston, MA 02114, USA
Telefon: +1 (617) 726-5718
email: ksims@partners.org
Diagnostiklabor: www.dnlab.org



University of Zurich

UNIVERSITÄT ZÜRICH

Prof. Dr. Wolfgang Berger
Medizinische Molekulargenetik und Gendiagnostik
Schorenstrasse 16
8603 Schwerzenbach, Schweiz
Telefon: +41 (44) 655-7031
email: berger@medgen.uzh.ch
www.medmolgen.uzh.ch



BOSTON
EYE
GROUP



HARVARD MEDICAL
SCHOOL

BOSTON EYE GROUP
& HARVARD MEDICAL SCHOOL

Tatsuo Hirose, MD
1101 Beacon Street, 6W
Brookline, MA 02446, USA
Telefon: +1 (617) 566-0062
email: tatsuohirose@mac.com



Massachusetts
Eye and Ear
Infirmary

A Teaching Hospital of Harvard Medical School



MASSACHUSETTS EYE & EAR INFIRMARY

Chris Halpin, PhD
Department of Audiology
243 Charles St.
Boston, MA 02114, USA
Telefon: +1 (617) 573-3266
email: chris_halpin@meei.harvard.edu

NORRIE KRANKHEIT



"Eine seltene Form angeborener oder frühkindlicher Blindheit, die beide Augen betrifft und mit später einsetzender, fortschreitender Schwerhörigkeit einhergeht. Einige der normalerweise männlichen Patienten können darüberhinaus kognitive Schwierigkeiten oder ein auffälliges Verhalten haben."



NORRIE DISEASE ASSOCIATION
email: joinnda@norriedisease.org
www.norriedisease.org

X-CHROMOSOMAL REZESSIVE VERERBUNG

Das Norrie Syndrom ist eine familiäre Krankheit, die durch Mutationen im Norrie Disease Pseudoglioma (NDP) Gen verursacht wird. Sie wird X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft normalerweise nur Männer. Frauen, die eine mutierte Genkopie tragen, sind typischerweise gesund, haben aber ein statistisches Risiko von 50% ihren Kindern die Krankheit weiterzugeben (Abb. 1A). 50% der Söhne von Mutationsträgerinnen sind betroffen, und 50% der Töchter werden Mutationsträgerinnen wie ihre Mütter sein. Männliche Norriepatienten werden ausschliesslich gesunde Söhne haben, aber alle ihre Töchter werden Mutationsträgerinnen sein (Abb. 1B).

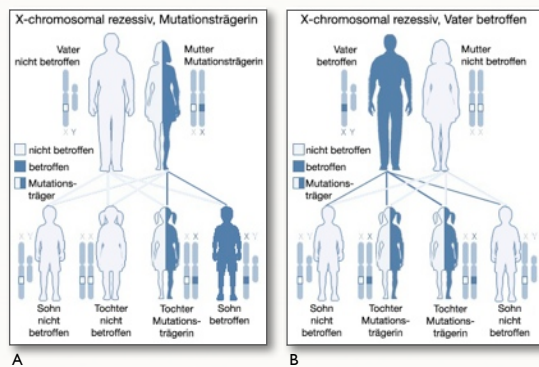


Abbildung 1: X-gekoppelter rezessiver Erbgang. (A) Mutter ist Mutationsträgerin. (B) Vater ist betroffen. Bilder verändert nach einer Vorlage der U.S. National Library of Medicine (<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>).

In seltenen Fällen können Mutationsträgerinnen milde klinische Symptome aufweisen, möglicherweise weil sie genetische Mosaik sind. In Frauen wird ein X-Chromosom in jeder Zelle zufällig inaktiviert (sie haben zwei X Chromosomen, während Männer ein X und ein Y Chromosom besitzen). Wenn die Inaktivierung jedoch bevorzugt die gesunde Genkopie betrifft, kann sich die Krankheit auch bei Frauen manifestieren.

NORRIE KRANKHEIT

KLINISCHE SYMPTOME

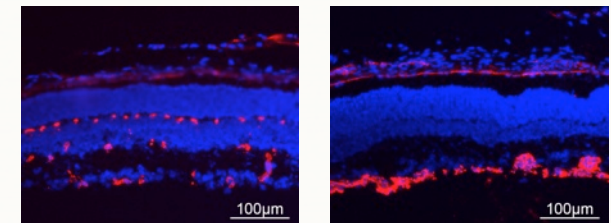
Das erste sichtbare Symptom ist normalerweise ein weisslicher Pupillenreflex (*Leukokorie; Pseudogliom*). Die Krankheit ist hochvariabel (selbst innerhalb einer Familie), und zusätzliche okuläre Symptome können eine *avaskuläre retinale Peripherie*, *vitreo-retinale Hämorrhagien*, *retinale Falten*, *exsudative und/oder traktionale Netzhautablösung* und *persistierende fötale Gefässe* sein. Später können ein Schrumpfen des Augapfels (*Phthisis bulbi*) sowie eine Trübung der Linse (*Katarakt; Grauer Star*) beobachtet werden. Auch die *Cornea*, die *Iris*, der *Ziliarkörper* und/oder das *retinale Pigmentepithel* können von der Krankheit betroffen sein. Ausser den okulären Symptomen stellt sich bei den meisten Norriemännern im Alter zwischen 10 und 20 Jahren zudem ein progressiver Hörverlust ein, der zuerst die hohen Frequenzen betrifft. Desweiteren zeigen etwa die Hälfte der Patienten kognitive Einschränkungen oder Verhaltensauffälligkeiten, die Autismus-artig sein können. Auch sind epileptische Anfälle beschrieben worden. Darüberhinaus ist bei einigen Patienten von peripheren Gefässanomalien (*venöse Insuffizienz*), vor allem in den Beinen, berichtet worden.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Einige andere Krankheiten zeigen grosse Ähnlichkeit zur Norrie Krankheit und können leicht verwechselt werden, so z.B. *Retinoblastom*, *primäre retinale Dysplasie*, *persistierender hyperplastischer primärer Vitreus*, *Frühgeborenenretinopathie*, *Reese retinale Dysplasie*, *Morbus Coats*, *X-Chromosomale juvenile Retinoschisis*, *Osteoporose Pseudogliom Syndrom*, und vor allem *familiäre exsudative Vitreoretinopathie (FEVR)*. Die zuletzt genannte Krankheit wurde bisher mit Mutationen in vier verschiedenen Genen (*NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12*) in Verbindung gebracht. Daher ist eine genetische Untersuchung die Voraussetzung für eine klare Diagnose.

FORSCHUNG

Die Forschung befasst sich mit der Beantwortung der Frage, wie diese Mutationen die Krankheitssymptome verursachen und wodurch es zur Erblindung, Schwerhörigkeit und den Wahrnehmungs- und Verhaltensauffälligkeiten bei einigen Patienten kommt. Mit zunehmendem Wissen über diese Prozesse können möglicherweise Behandlungsverfahren entwickelt werden, die zu einer Milderung der Symptome beitragen. Die grosse Ähnlichkeit zwischen Norrie und FEVR hat zu der Entdeckung geführt, dass die Genprodukte der assoziierten Gene (*NDP, FZD4, LRP5, TSPAN12*) im sogenannten *kanonischen Wnt-Signalweg* miteinander interagieren. Mutationen in diesen Genen führen zu Blutgefässdefekten, die der zugrundeliegende Mechanismus der verschiedenen klinischen Symptome zu sein scheinen.



Schnitte durch die Netzhaut einer gesunden (links) und einer Norrie-Maus (rechts) zeigen die Unterschiede im Gefässsystem (rot gefärbt).

NORRIE DISEASE ASSOCIATION

Die Norrie Disease Association (NDA) ist eine gemeinnützige Organisation, die sowohl Norrie Patienten, als auch deren Familien, das private Umfeld, Lehrer, Arbeitgeber, Pfleger und Ärzte unterstützen soll. Wir möchten unser kollektives Wissen über die Norrie Krankheit erweitern, indem wir die Zusammenarbeit zwischen diesen Gruppen fördern. Unsere Vision ist es, die erste Anlaufstelle und Ratgeber für die internationale Norrie-Gemeinde zu sein. Die Arbeit der NDA ist ausschliesslich freiwillig und wird durch Spenden ermöglicht, und unsere Angebotsvielfalt wird mit der Organisation wachsen. Mehr Informationen auf: www.norriedisease.org