Überblick über die kongenitale stationäre Nachtblindheit mit überwiegend normalem Fundus

Christina Zeitz, Christoph Friedburg, Markus N Preising, Birgit Lorenz

► To cite this version:

Christina Zeitz, Christoph Friedburg, Markus N Preising, Birgit Lorenz. Überblick über die kongenitale stationäre Nachtblindheit mit überwiegend normalem Fundus. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2018, 235 (03), pp.281-289. 10.1055/s-0043-123072 . hal-01787509

HAL Id: hal-01787509

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01787509>

Submitted on 23 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Überblick über die kongenitale stationäre Nachtblindheit mit überwiegend normalem Fundus

Overview of Congenital Stationary Night Blindness with Predominantly Normal Fundus Appearance

Christina Zeitz, Christoph Friedburg, Markus N. Preising, Birgit Lorenz

1. Klinische Beschreibung und Vererbungsmodi der kongenitalen stationären Nachtblindheit

Die kongenitale stationäre Nachtblindheit (Englisch: congenital stationary night blindness, CSNB) bezeichnet eine klinisch unterscheidbare Gruppe von nicht progressiven Netzhaut-Erkrankungen mit „angeborener“ Funktionsstörung. Patienten beschreiben, meist erst auf Nachfrage, Orientierungsschwierigkeiten während der Dämmerung oder in Situationen mit schwacher künstlicher Beleuchtung. Dies kann sich im alltäglichen Leben im Straßenverkehr oder an unbeleuchteten Plätzen bemerkbar machen, wenn Patienten z.B. zum Beispiel den Weg auf schlecht beleuchteten Wegen nicht mehr finden (Abb. 1) und Sterne nicht mehr erkennen.

Auch wenn der Name impliziert, dass alle Patienten nachtblind sind, ist das Ausmaß der Empfindlichkeitsstörung bei unterschiedlichen Untergruppen dieser Krankheit sehr verschieden. Manche Patienten beschreiben, sie könnten sich nicht so schnell an hellere Umgebung anpassen, andere, sie litten unter extremer Lichtempfindlichkeit.

Im Allgemeinen kann der Phänotyp relativ mild sein und wird dadurch in den ersten Lebensjahren oft nicht bemerkt. Womöglich liegen daher auch keine genauen Daten zur Häufigkeit dieser Erkrankung vor [1]. Trotzdem gibt es Berichte von Kindern, die schon früh in ihrer Entwicklung Angst vor dem Dunkeln haben [2]. Aber dieses Phänomen findet sich bei vielen Kleinkindern und so ist es schwierig, das Krankheitsbild der CSNB zu erkennen. Oft zeigt sich aber, dass sich betroffene Jugendliche anders verhalten als Gleichaltrige [3]. Ein betroffener Patient berichtete über Einschränkungen insbesondere bei sozialen Aktivitäten dieser Altersgruppe wie Orientierungsschwierigkeiten in schlecht beleuchteten Kinosälen, Fahrradfahren bei Dämmerung, nicht auffindbares Schlüsselloch bei schwacher Beleuchtung etc. und daher Isolierung von gleichaltrigen Jugendlichen [3].

Einen frühen Hinweis auf diese Netzhaut-Fehlfunktion liefern häufig andere okuläre Krankheitserscheinungen, die im Kindesalter mit der CSNB assoziiert auftreten können, wie geringe bis hochgradige Myopie, Strabismus (Schielen) und/oder die Verminderung der zentralen Sehschärfe [4,5], dann evtl. assoziiert mit Nystagmus. Im Gegensatz zu anderen Netzhauterkrankungen wie zum Beispiel den Stäbchen-Zapfendystrophien (Tabelle 1), bei denen der Augenhintergrund Pigmentunregelmäßigkeiten aufweist, sind bei CSNB-Patienten meist keine größeren Fundus-Auffälligkeiten erkennbar [6]. Eventuell auftretende Fundus-Anomalitäten, wie Hypoplasie der Makula und/oder tilted myopic discs mit temporaler chorioretinaler Atrophie können durch die mit der CSNB assoziierten Myopie auftreten [7]. Diejenigen Formen der CSNB, die starke Fundus-Auffälligkeiten aufweisen, wie es z.B. bei der Oguchi-Krankheit [8] und dem Fundus Albipunctatus der Fall ist [9], beide mit autosomal rezessiver Vererbung, werden in diesem Artikel nicht näher erläutert.

Für die Varianten der CSNB ohne Fundusauffälligkeiten kommen sowohl der autosomal dominante, der autosomal rezessive und der X-chromosomale Erbgang in Betracht (Tabelle 2). Klinisch erfolgt die Einteilung aber, wie oben erwähnt vor allem anhand des ERGs.

2. Unterteilung der CSNB

2.2 Schubert-Bornschein-Form der CSNB

Die Schubert-Bornschein-Form ist die häufigste Form der CSNB. Im ERG, das die Signale der Photorezeptoren, Bipolarzellen und weiterer postrezeptoraler Zellen der Netzhaut widerspiegelt, ist sie durch eine gegenüber der a-Welle niedrige b-Welle in der Mischantwort von Stäbchen und Zapfensystem (dunkeladaptiert DA 3 cd s m^{-2}) gekennzeichnet. Meist ist die b-Welle so niedrig, dass ihr Gipfel unter der isoelektrischen Linie liegt [10]. Dies wird als „negativ“ bezeichnet, auch wenn sich durch das Unterschreiten der Linie keine neue Qualität ergibt. Bezüglich der Stäbchenfunktion im ERG wird eine inkomplette icCSNB (Englisch: incomplete) und komplette cCSNB (Englisch: complete) unterschieden [11]. Während es sich bei der cCSNB um eine Fehlfunktion der ON-Signalübertragung handelt, sind bei der icCSNB sowohl der ON- als auch der OFF-Signalweg in der Netzhaut betroffen [11,12] (Tabelle 2).

2.2.1 cCSNB

Im dunkeladaptierten ERG ist bei Patienten mit einer cCSNB keine reine Stäbchenantwort ableitbar (Abb. 2A), während die Stäbchen-Zapfenantwort bei maximaler Blitzintensität (Abb. 2B) das typische elektronegative Schubert-Bornschein-ERG zeigt, d.h. eine normale a-Welle bei verminderter b-Welle [5,19]. Das helladaptierten ERG (Abb. 2C) beginnt mit einer normalen a-Welle, die dann aber einen verbreiterten Gipfel aufweist. Das 30 Hz Flimmer-ERG (LA 3.0 30 Hz) zeigt meist eine normale Amplitude, teilweise etwas verzögert, präsentiert aber eine ähnliche Veränderung des Gipfels wie das Einzelblitz-ERG. Diese Merkmale weisen auf einen Defekt der ON-Signalübertragung hin. Mit einem langen Lichtstimulus (Englisch Long-duration „flash“ über 200 ms statt der üblichen $\leq 4 \text{ ms}$) kann man ON- und

OFF-Komponenten noch stärker trennen: Das Potential auf die ansteigende Flanke ist elektronegativ, auf die abfallende Flanke aber normal [13,14].

Bei den Patienten besteht typischerweise eine Nachtblindheit, reduziertes Sehvermögen, starke Myopie und Nystagmus, evtl. auch ein Schielen [15]. Das Farbsehen und das Gesichtsfeld sind normalerweise nicht betroffen. Am Augenhintergrund fallen bei assoziierte Myopie eine Hypoplasie der Makula und verkippte Sehnerven mit temporaler chorioretinaler Atrophie auf [16] (Tabelle 2).

2.2.2 icCSNB

Bei der icCSNB fehlt im dunkeladaptierten ERG (Abb. 2A) die Stäbchenantwort nicht vollständig. Bei starker Blitzintensität (Abb. 2B) misst man bei der icCSNB wie bei der cCSNB das typische elektronegative Schubert-Bornschein-ERG, d.h. eine normale a-Welle bei verminderter b-Welle [5,11]. Das helladaptierte Blitz-ERG (Abb. 2C; Details in Abb. 3) weicht noch stärker von einem normalen ERG ab, es fehlt insbesondere die spitze b-Welle. Das 30 Hz-Flimmer-ERG (Abb. 2D) ist stark reduziert und zeigt manchmal eine Doppelspitze. Diese Merkmale weisen auf einen Defekt sowohl der ON- als auch der OFF-Signalübertragung hin. Mit dem langen Lichtstimulus sind die Antworten bei der ansteigenden wie abfallenden Flanke vermindert [16,17]. Entscheidend ist die Abgrenzung von einer progressiven Zapfen-(Stäbchen-)Dystrophie (Tabelle 1). Bei letzterer wirkt sich die primäre Zapfenschädigung im ERG stärker aus als die sekundäre Stäbchenschädigung. Trotzdem ist diese Unterscheidung elektrophysiologisch und klinisch nicht immer klar und einige Artikel beschreiben einen eventuell fortschreitenden Verlauf der icCSNB [18-23].

Interessanter Weise sind Patienten mit icCSNB weniger oder gar nicht nachtblind [15,24], dagegen aber häufiger lichtempfindlichkeit (53%) als solche mit cCSNB (21%) [15] und haben eine schlechtere Sehschärfe und evtl. Farbsehstörungen. Die Refraktion bei icCSNB

kann sowohl myop wie hyperop sein, und Nystagmus und Strabismus wurden beschrieben [15]. Die Gesichtsfeldausengrenzen sind normalerweise nicht beeinträchtigt.

In der Summe ist das Tag-Sehen der Patienten mit icCSNB also meist stärker beeinträchtigt als bei Patienten mit cCSNB [16] und das Krankheitsbild vielseitiger. Der Augenhintergrund ist wie auch bei der cCSNB nur bei starker Myopie sekundär verändert [16] (Tabelle 2).

2.1 Riggs-Form der CSNB

Die Riggs-Form [25] der CSNB ist wesentlich seltener. Das Hauptmerkmal hier ist, dass schon der initiale Teil des dunkeladaptierten Stäbchen-ERGs reduziert ist und auch in der Mischantwort (3 cd s m^{-2}) die a-Welle kleiner ist. Dies entspricht einer Fehlfunktion der Stäbchen selbst. Das helladaptierte ERG ist meist unauffällig entsprechend einer normalen Zapfenfunktion, leichte Abweichungen wurden aber beschrieben [26,27]. Manche Patienten weisen nach dem dunkeladaptierten 3 cd s m^{-2} -Blitz (Mischantwort) zusätzlich eine reduziertes b/a-Verhältnis auf: Die b-Welle ist bei starken Blitz-Intensitäten aufgrund der progressiven Reduzierung der ON-Komponenten und der verzögerten OFF-Komponenten relativ zur a-Welle vermindert [16,28-30].

Klinisch ist diese Form der CSNB recht mild und durch Nachtblindheit charakterisiert, aber ohne Nystagmus und Strabismus [16]. Starke Myopie wurde hingegen nur ausnahmsweise mit ihr assoziiert [31] (Tabelle 2).

2.2.3 Nicht klassifizierbarer CSNB Phänotyp

Diese erst seit kurzem beschriebene Form der CSNB ohne Fundus-Auffälligkeiten [32] lässt sich weder der Riggs- noch einer der beiden Schubert-Bornschein-Formen der CSNB zuordnen. Der Phänotyp ist im Allgemeinen sehr variabel [32,33]. Im dunkeladaptierten Blitz-ERG (DA 0.01 cd s m^{-2}) ist die reine Stäbchenantwort stark oder partiell reduziert. Die

Stäbchen- Zapfenantwort bei hoher Blitzintensität (DA 3 und 10 cd s m⁻²) zeigt ein elektronegatives ERG, mit normaler a- aber verminderter b-Welle. Das helladaptierte Blitz-ERG (LA 3.0 cd s m⁻²) variiert bei diesen Patienten stark: die a-Welle ist normal groß, kann aber verzögert sein; die b-Welle kann reduziert und verzögert sein. Auch das 30 Hz Flimmer-ERG (LA 3.0 30 Hz) kann reduziert und verzögert sein, aber nicht so extrem, wie bei Patienten mit der icCSNB. Dies spricht für einen Defekt der ON-Signalübertragung bei relativ gut erhaltener OFF-Signalübertragung [32,33] und bestätigt sich bei ERGs mit langen Lichtstimuli [32].

Zusammenfassend ergeben die Messungen bei den Patienten mit diesem nicht-klassifizierten Phänotyp eine partielle Dysfunktion der ON-Bipolar-Zellfunktion und eine variabel reduzierte Sensitivität der Zapfen. Zum Phänotyp beschreibt eine Studie Nachtblindheit seit Kindheit, Lichtempfindlichkeit im Jugendalter bei normalem Tagessehen und ohne Nystagmus oder Kurzsichtigkeit [32], eine anderen Studie aber einen hyperopen Patient ohne Nachtblindheit [33]. Aufgrund der großen phänotypischen Variabilität trotz genetisch eindeutiger Definition sprechen wir im Weiteren von der *GNB3*-assoziierten CSNB (Tabelle 1).

3. Molekulare Ursachen der unterschiedlichen Formen der CSNB

Die CSNB ohne starke Fundus-Auffälligkeiten repräsentiert nicht nur eine klinisch, sondern auch genetisch heterogene Netzhautfehlfunktion. Bis heute wurden mittels klassischer Kopplungsanalyse, Kandidatengenanalyse und seit Neuerem Hochdurchsatzsequenzierung Mutationen in 13 verschiedenen Genen gefunden (Tabelle 3). Bei genauer klinischer und elektrophysiologischer Diagnose entsprechend den obengenannten Kriterien, können Patienten relativ zielgerichtet molekulargenetisch untersucht werden. Z.B. sollten entsprechend einer publizierten Meta-Analyse Patienten mit einer Schubert-Bornschein-Form der CSNB auf Mutationen in *NYX* (cCSNB) und *CACNA1F* (icCSNB) untersucht werden

[16]. Inzwischen wurde aber auch gezeigt, dass einige weibliche Trägerinnen von *CACNA1F*-Mutationen einen Phänotyp aufweisen können [34]. Die molekulargenetische Untersuchung ist somit nach der genauen augenärztlichen Untersuchung und Ableitung eines aussagekräftigen ERGs ein wichtiger weiterer Diagnoseschritt (vor allem bei der icCSNB) und Voraussetzung für die genetische Beratung der Patienten und ihrer Familien. Aufgrund der Häufigkeit der Mutationen in *CACNA1F* und *NYX* sollten diese Gene als erste untersucht werden, insbesondere bei männlichen Patienten, da sich beide Gene auf dem X-Chromosom befinden. Für die autosomal rezessiv vererbte Form der CSNB zeigte sich, dass Mutationen in *TRPM1*>*GRM6*>*GPR179*>*LRIT3* am häufigsten zu dem cCSNB-Phänotyp führen [16]. Nur wenige Mutationen in *CABP4* und *CACNA2D4* wurden bislang beschrieben [16]. Bei Patienten mit autosomal dominantem Erbgang und typischer Riggs-Form der CSNB kommen hingegen die Gene *RHO*, *GNAT1*, *PDE6B* und *SLC24A1* in Frage [16].

Da eine aussagekräftige klinische Diagnose Voraussetzung für die molekulargenetische Diagnostik ist, können die Kosten der molekulargenetischen Diagnostik oft niedrig gehalten werden. Die Panel-Diagnostik unter Benutzung der Hochdurchsatzsequenzierung wird zunehmend eine ökonomische Alternative zur direkten Sanger-Sequenzierung der Kandidaten-Gene, da sie zu mindestens in manchen Laboren im Kostenrahmen der Sanger-Sequenzierung für das *CACNA1F*-Gen alle bekannten Gene erfasst. In der Praxis hat sich allerdings gezeigt, dass GC-reiche Gene wie *NYX* und *GRM6* mit dieser Methode schlecht abgedeckt sind [16]. Außerdem, zeigen wie oben erwähnt, die meisten Patienten Mutationen in *NYX* und *CACNA1F*. Daher ist die direkte Sanger-Sequenzierung für die CSNB-Diagnostik meist kostengünstiger, insbesondere wenn es sich um männliche Patienten handelt.

4. Expression und Immunolokalisierung der Moleküle, die an den unterschiedlichen Formen der CSNB beteiligt sind.

Interessanterweise konnte durch Studien in Zelllinien oder Tiermodellen gezeigt werden, dass der Phänotyp der Patienten auch mit der Expression, Proteinlokalisierung und Funktion korreliert: Gene, die bei Patienten mit der Riggs-Form der CSNB mutiert sind, haben eine bedeutende Rolle in der Phototransduktionskaskade der Stäbchen (*RHO*, *GNAT1*, *PDE6B* und *SLC24A1*); Gene, die bei Patienten mit icCSNB mutiert sind, kodieren für Proteine, die für die Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat am synaptischen Spalt der Photorezeptoren verantwortlich sind (*CACNA1F*, *CABP4* und *CACNA2D4*); Gene, die bei Patienten mit cCSNB mutiert sind, kodieren für Proteine, die für die Aufnahme des Glutamats und Weiterleitung des Signals an die ON-Bipolarzellen verantwortlich sind (*GRM6*, *GPR179*, *LRIT3*, *NYX* und *TRPM1*) [16]. *GNB3* ist in Zapfen-Photorezeptoren und ON-Bipolarzellen lokalisiert, was mit dem Phänotyp übereinstimmt, auch wenn dieser eine große Variabilität aufweist [35-38].

Auch bei guter klinischer Charakterisierung konnten nicht für alle Patienten Mutationen in den bislang bekannten Genen gefunden werden. Neue Gendefekte können heute durch Hochdurchsatzsequenzierung z.B. Sequenzierung des gesamten Exoms oder Genoms identifiziert werden. Dabei besteht die Schwierigkeit, „die“ krankheitsassoziierte Variante von vielen tausend Varianten zu bestimmen. Hier hilft es, wenn die DNA von mehreren Familienmitgliedern sequenziert wird und die Varianten mittels Vorhersageprogrammen bzgl. der Pathogenität getestet werden. Ein großer Vorteil bei der Suche nach einem neuen „CSNB-Gen“ ist die eben genannte gute Korrelation des Krankheitsbildes mit der Lokalisation des exprimierten Proteins in Photorezeptoren, den Synapsen der Photorezeptoren oder den ON-Bipolar-Zellen: Entsprechend stellt das zugehörige Gen dann einen guten Kandidaten für die Riggs-Form, icCSNB oder cCSNB dar [16].

5. Therapie Ansätze

Eine genaue klinische Charakterisierung mit Genotypisierung der CSNB-Patienten ist wichtig für die genetische Beratung, aber auch Voraussetzung für zukünftige therapeutische Ansätze. Studien in natürlichen oder künstlich erzeugten Mausmodellen der CSNB bestätigen, dass es sich bei der cCSNB um einen funktionellen Defekt ohne größere strukturelle Veränderungen handelt [39-44]. Dies macht die cCSNB zum attraktiven Kandidaten für die Entwicklung therapeutischer Ansätze.

Der „Proof-of-Principle“ für einen gentherapeutischen Ansatz der ON-Bipolarzell-Dysfunktion wurde erfolgreich an transgenen *nob*-Mäusen etabliert: sie exprimierten ein EYFP-NYX-Fusionsprotein (EYFP: gelb fluoreszierendes Markerprotein), wodurch das ERG wieder hergestellt werden konnte [39]. Des Weiteren konnte im gleichen Modell (*nob*) durch intravitreale Injektion eines Adeno-assoziierten Virus das NYX-Protein teilweise wieder exprimiert werden, was zur partiellen Wiederherstellung des ERGs führte [45]. Diese Studien zeigen aber auch, dass es anspruchsvoll ist, Bipolarzellen effizient zu transfizieren und so eine komplette Wiederherstellung des Nachtsehens zu erhalten.

Fazit:

Die kongenitale stationäre Nachtblindheit (Englisch: congenital stationary night blindness, CSNB) bezeichnet eine klinisch differenzierbare Gruppe von nicht progressiven Störungen der Stäbchen- (und Zapfen-) Funktion der Netzhaut. Eine effektive klinische Diagnostik inklusive ERG ist wichtig, um sie von progressiven Störungen zu unterscheiden und Voraussetzung, um sie zielgerichtet molekulargenetisch typisieren zu können. Selbst dann noch werden bei 10 bis 20% der Patienten keine Mutationen in den bislang bekannten Genen gefunden werden. Um die in diesen Fällen ursächlichen Veränderungen in neuen Kandidatengenen zu entdecken, nutzt die Forschung die Korrelation des Phänotyps mit der Expression, Proteinlokalisierung und Funktion. Aufgrund des nichtprogressiven

Krankheitsverlaufs und vorhandener Tiermodellen, stellt die CSNB ein interessantes Krankheitsbild für die Entwicklung einer Therapie dar.

Abb. 1: Sehaspekt bei CSNB:

Links normaler Aspekt einer dunklen Parkszene, rechts simulierte Sicht eines Patienten mit CSNB: Wegen der erniedrigten Empfindlichkeit verschwinden dunkle Bereiche bzw. werden nicht mehr aufgelöst. Helle Bereiche wirken demgegenüber fast überstrahlt mit der Möglichkeit des Gefühls von Blendung.

Abb. 2: Vergleich der ERGs von Normalpersonen und 2 Patienten mit Schubert-Bornschein-Typ.

(A) Dunkeladaptierte Stäbchenantwort nach $0,01 \text{ cd s m}^{-2}$ Einzelblitz und (B) Mischantwort nach 3 cd s m^{-2} Einzelblitz. (C) helladaptiert Antwort of Einzelblitz 3 cd s m^{-2} und (D) 30 Hz-Flicker. Bei allen Mutationen ist die starke Minderung und Verzögerung der b-Welle (erster Gipfel der Ableitung) bei normal erhaltenem Start der a-Welle (erstes Tal der Ableitung) typisch (B). Bei cCSNB (NYX) ist die fehlende Stäbchenantwort (A), aber im Hellen recht gut erhaltene Höhe der b-Welle (C) bzw. des 30 Hz-Flickers (D) bei etwas verlangsamer abfallender Flanke auffällig. Im Gegensatz dazu steht bei der icCSNB (CACNA1F) die stark reduzierte und verlangsamte b-Welle. In Grau ist jeweils ein weiterer Patient mit entsprechender genetischer Ursache dargestellt.

Abb. 3: helladaptiertes ERG nach 3 cd s m^{-2} -Blitz, Detail.

Bei Normalpersonen steigt das ERG nach 15 ms abrupt an, nicht aber bei der CSNB. Die Formen der cCSNB (NYX) zeigen einen Anstieg erst nach ca. 25 ms, bei icCSNB (CACNA1F) fehlt er im Wesentlichen. In Grau ist jeweils ein weiterer Patient mit entsprechender genetischer Ursache dargestellt.

Referenzen:

1. Dryja TP, Berson EL, Rao VR et al. Heterozygous missense mutation in the rhodopsin gene as a cause of congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1993; 4: 280-283
2. Traboulsi E, Leroy B, Zeitz C. Congenital stationary night blindness. *Genetic Diseases of the Eye, Oxford Monographs on Medical Genetics* 2012: 476-483
3. Cammack J, Whight J, Cross V et al. Psychophysical measures of visual function and everyday perceptual experience in a case of congenital stationary night blindness. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1593-1606
4. Dry KL, Van Dorp DB, Aldred MA et al. Linkage analysis in a family with complete type congenital stationary night blindness with and without myopia. *Clin Genet* 1993; 43: 250-254
5. Heon E, Musarella MA. Congenital stationary night blindness: a critical review for molecular approaches. *Molecular Genetics of Inherited Eye disorders* (eds Wright, AF Jay, B) (Harwood Academic, Chur, Switzerland) 1994: 277-301
6. Morton AS. Two cases of hereditary congenital night-blindness without visible fundus change. *Trans Ophthal Soc UK* 1893; 13: 147-150
7. Leroy BP, Budde BS, Wittmer M et al. A common NYX mutation in Flemish patients with X linked CSNB. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 692-696
8. Oguchi C. Über die eigenartige Hemeralopie mit diffuser weissgraulicher Verfärbung des Augenhintergrundes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1912; 81: 109-111
9. Lauber H. Die sogenannte retinitis punctata albescens. *Klin Monbl Augenheilkd* 1910; 48: 133-148
10. Schubert G, Bornschein H. Analysis of the human electroretinogram. *Ophthalmologica* 1952; 123: 396-413
11. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M et al. Congenital stationary night blindness with negative electroretinogram. A new classification. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1013-1020
12. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M et al. On- and off-responses in photopic electroretinogram in complete and incomplete types of congenital stationary night blindness. *Jpn J Ophthalmol* 1987; 31: 81-87
13. Kamiyama M, Yamamoto S, Nitta K et al. Undetectable S cone electroretinogram b-wave in complete congenital stationary night blindness. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 637-639
14. Sergouniotis PI, Robson AG, Li Z et al. A phenotypic study of congenital stationary night blindness (CSNB) associated with mutations in the GRM6 gene. *Acta Ophthalmol* 2011; 90: e192-197
15. Bijveld MM, Florijn RJ, Bergen AA et al. Genotype and phenotype of 101 dutch patients with congenital stationary night blindness. *Ophthalmology* 2013; 120: 2072-2081
16. Zeitz C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2015; 45C: 58-110
17. Audo I, Robson AG, Holder GE et al. The negative ERG: clinical phenotypes and disease mechanisms of inner retinal dysfunction. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 16-40
18. Aldahmesh MA, Al-Owain M, Alqahtani F et al. A null mutation in CABP4 causes Leber's congenital amaurosis-like phenotype. *Mol Vis* 2010; 16: 207-212
19. Hauke J, Schild A, Neugebauer A et al. A Novel Large In-Frame Deletion within the CACNA1F Gene Associates with a Cone-Rod Dystrophy 3-Like Phenotype. *PLoS ONE* 2013; 8: e76414

20. Huang L, Zhang Q, Li S et al. Exome sequencing of 47 chinese families with cone-rod dystrophy: mutations in 25 known causative genes. *PLoS ONE* 2013; 8: e55546
21. Jalkanen R, Mantyjarvi M, Tobias R et al. X linked cone-rod dystrophy, CORDX3, is caused by a mutation in the CACNA1F gene. *J Med Genet* 2006; 43: 699-704
22. Nakamura M, Ito S, Terasaki H et al. Incomplete congenital stationary night blindness associated with symmetrical retinal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 463-465
23. Nakamura M, Ito S, Piao CH et al. Retinal and optic disc atrophy associated with a CACNA1F mutation in a Japanese family. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1028-1033
24. Miyake Y. [Establishment of the concept of new clinical entities--complete and incomplete form of congenital stationary night blindness]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2002; 106: 737-755; discussion 756
25. Riggs LA. Electroretinography in cases of night blindness. *Am J Ophthalmol* 1954; 38: 70-78
26. Riazuddin SA, Shahzadi A, Zeitz C et al. A mutation in SLC24A1 implicated in autosomal-recessive congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 523-531
27. Neuille M, Malaichamy S, Vadala M et al. Next-generation sequencing confirms the implication of SLC24A1 in autosomal-recessive congenital stationary night blindness (CSNB). *Clin Genet* 2016
28. Rufiange M, Dassa J, Dembinska O et al. The photopic ERG luminance-response function (photopic hill): method of analysis and clinical application. *Vision Res* 2003; 43: 1405-1412
29. Wali N, Leguire LE. The photopic hill: a new phenomenon of the light adapted electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1992; 80: 335-345
30. Ueno S, Kondo M, Niwa Y et al. Luminance dependence of neural components that underlies the primate photopic electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1033-1040
31. Szabo V, Kreienkamp HJ, Rosenberg T et al. p.Gln200Glu, a putative constitutively active mutant of rod alpha-transducin (GNAT1) in autosomal dominant congenital stationary night blindness. *Hum Mutat* 2007; 28: 741-742
32. Vincent A, Audo I, Tavares E et al. Biallelic Mutations in GNB3 Cause a Unique Form of Autosomal-Recessive Congenital Stationary Night Blindness. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 1011-1019
33. Arno G, Holder GE, Chakarova C et al. Recessive Retinopathy Consequent on Mutant G-Protein beta Subunit 3 (GNB3). *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 924-927
34. Michalakakis S, Shaltiel L, Sothilingam V et al. Mosaic synaptopathy and functional defects in Cav1.4 heterozygous mice and human carriers of CSNB2. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 1538-1550
35. Dhingra A, Ramakrishnan H, Neinstein A et al. Gbeta3 is required for normal light ON responses and synaptic maintenance. *J Neurosci* 2012; 32: 11343-11355
36. Ritchey ER, Bongini RE, Code KA et al. The pattern of expression of guanine nucleotide-binding protein beta3 in the retina is conserved across vertebrate species. *Neuroscience* 2010; 169: 1376-1391
37. Peng YW, Robishaw JD, Levine MA et al. Retinal rods and cones have distinct G protein beta and gamma subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10882-10886
38. Lee RH, Lieberman BS, Yamane HK et al. A third form of the G protein beta subunit. 1. Immunochemical identification and localization to cone photoreceptors. *J Biol Chem* 1992; 267: 24776-24781

39. Gregg RG, Kamermans M, Klooster J et al. Nyctalopin expression in retinal bipolar cells restores visual function in a mouse model of complete X-linked congenital stationary night blindness. *J Neurophysiol* 2007; 98: 3023-3033
40. Gregg RG, Mukhopadhyay S, Candille SI et al. Identification of the gene and the mutation responsible for the mouse nob phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 378-384
41. Koike C, Obara T, Uriu Y et al. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 332-337
42. Masu M, Iwakabe H, Tagawa Y et al. Specific deficit of the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR6 gene. *Cell* 1995; 80: 757-765
43. Peachey NS, Ray TA, Florijn R et al. GPR179 is required for depolarizing bipolar cell function and is mutated in autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 331-339
44. Neuille M, El Shamieh S, Orhan E et al. Lrit3 Deficient Mouse (nob6): A Novel Model of Complete Congenital Stationary Night Blindness (cCSNB). *PLoS ONE* 2014; 9: e90342
45. Scalabrino ML, Boye SL, Fransen KM et al. Intravitreal delivery of a novel AAV vector targets ON bipolar cells and restores visual function in a mouse model of complete congenital stationary night blindness. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 6229-6239