

Genetische Ursachen der Farbenblindheit

Bernd Wissinger, Susanne Kohl

Molekulargenetisches Labor, Universitäts-Augenklinik Tübingen

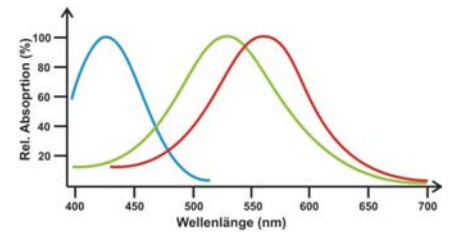
Das Erkennen und die Unterscheidung von Farben ist eine faszinierende Eigenschaft unseres visuellen Systems, die wir als eine Selbstverständlichkeit ansehen. Man wird sich dieser Sinnesleistung erst bewusst, wenn man sich mit Farbsehdefizienzen und deren Ursachen beschäftigt. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die verschiedenen Formen angeborener Farbenblindheit beim Menschen und stellt den aktuellen Wissensstand über die zugrunde liegenden, genetischen Ursachen dar.

► Während die Existenz von Farbsehdefizienzen von Alters her bekannt ist, war es der britische Chemiker und Naturforscher John Dalton, der den ersten wissenschaftlichen Bericht über angeborene Farbsehstörungen verfasste^[1]. Dalton beschrieb darin seine eigene „Anomalie“ beim Erkennen und Benennen von Farben: „That part of the image which others call red, appears to me little more than a shade or defect of light; after that, the orange, yellow and green seems one colour, which descends pretty uniformly from an intense to a rare yellow, making what I should call different shades of yellow“. Dalton nahm an, dass seine Augen mit einem blaugefärbten Medium gefüllt sei, welches rote und grüne Lichtstrahlen herausfilterte, da er diese Farben nicht eindeutig erkenne. Er gab sogar die Anweisung, man solle nach seinem Tod, seine Augen diesbezüglich untersuchen. Was auch getan wurde: Mit dem enttäuschenden Ergebnis, dass Daltons Augeninnere vollkommen klar war.

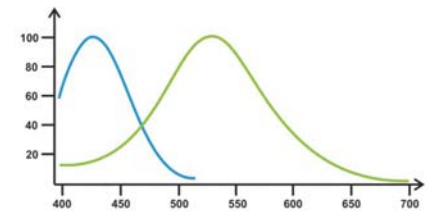
Neben seiner eigenen Farbanomalie und der seines gleichfalls betroffenen Bruders beschrieb Dalton auch, dass in einer von ihm unterrichteten Schulklasse bei zwei der 25 Schüler ebenfalls eine Farbsehstörung festzustellen war.

In der Tat, Farbsinnesstörungen sind überaus häufig und betreffen, da sie zumeist X-chromosomal vererbt werden, vornehmlich Männer. Allein ~8% der männlichen Bevölkerung in Europa sind von einer der häufigen, angeborenen Rot-/Grün-Farbfehl-

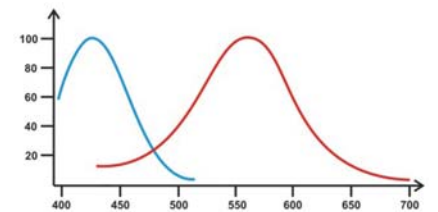
Normal



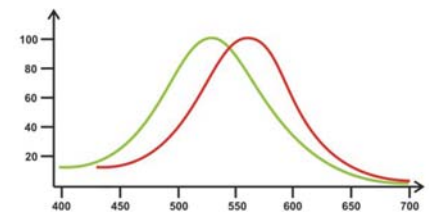
Protan



Deutan



Tritan



Achromat

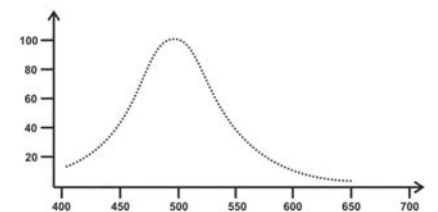


Abb. 1: Simulation des Farb- und Seheindrucks bei Menschen mit verschiedenen Farbsehstörungen und Darstellung der Absorptionskurven der involvierten Zapfenpigmente. Die gestrichelte Kurve bei der Achromatopsie stellt das Absorptionsspektrum des Stäbchenpigments dar.

sichtigkeit betroffen. Diese Häufigkeit schwankt zwischen verschiedenen Populationen und ist am geringsten bei amerikanischen Ureinwohnern (~2%) und unter der Bevölkerung der südpazifischen Inseln (~0,8%). Im Gegensatz dazu sind Blau-Gelb-Farbfehl-sichtigkeiten deutlich seltener, man schätzt deren Prävalenz auf ca. 1:13.000^[2].

Obwohl diese Formen der Farbfehl-sichtigkeit durchaus Probleme im Alltag mit sich bringen – manche Berufe wie Lokführer, Elektriker, Pilot, oder Berufskraftfahrer können nicht oder nur eingeschränkt ausgeübt werden – sollte man jedoch nicht von einer Erkrankung sprechen, da die Sehschärfe nicht vermindert ist.

Anders ist dies bei der Blauzapfenmonochromasie und der Stäbchenmonochromasie, bei denen zum Verlust der Farbdiskriminierung eine stark verminderte Sehschärfe (10–20% der Normalsehschärfe) und hohe Blendempfindlichkeit hinzukommt. Beide Monochromasieformen sind jedoch sehr selten (geschätzte Prävalenz: 1:100.000 bzw. 1:30.000).

Grundlagen des Farbensehens beim Menschen

In der Netzhaut des Auges gibt es zwei Typen von Photorezeptoren: Stäbchen und Zapfen. Während uns die hochsensitiven Stäbchen das Sehen in der Nacht und bei Dämmerlicht ermöglichen, sind die Zapfen auf die Detektion von Lichtsignalen mit mittlerer und hoher Leuchtdichte (Tagessehen) spezialisiert. Beim Menschen sind die Zapfen in der *fovea centralis* der Netzhaut, der Stelle des schärfsten Sehens, konzentriert und besonders eng gepackt und liefern uns damit ein hohes räumliches Auflösungsvermögen. Daneben bilden die Zapfen auch die Grundlage für das Farbsehen. Entscheidend dafür ist die Differenzierung der Zapfen in drei Subtypen, die durch ihre Ausstattung mit Photopigmenten mit unterschiedlichen Absorptionsmaxima charakterisiert sind. Beim Menschen liegen die spektralen Absorptionsmaxima (λ_{\max}) der Zapfen-Photopigmente bei 430, 530 bzw. 560 nm Wellenlänge; die entsprechenden Photorezeptoren werden landläufig als Blau-, Grün- und Rotzapfen bezeichnet. Die Photopigmente selbst setzen sich aus einem Proteinanteil, dem Opsin, und dem Vitamin A-Derivat 11-cis-Retinal als Chromophor zusammen. Die Opsine der drei Zapfen-Subtypen unterscheiden sich in ihrer Aminosäuresequenz und sorgen im Zusammenspiel mit dem Chromophor für die spezifischen spektralen Eigenschaften der Pigmente. Die einander überlappenden, spektralen Absorptionskurven der drei Zapfenpigmente erlauben eine durchgehende Detektion des gesamten, für den Menschen sichtbaren Wellenlängenbereich von ca. 400 – 750 nm (Abb. 1).

Mathematisch kann jede Farbe durch eine spezifische Koordinate in einem dreidimensionalen Raum mit der Empfindlichkeit der drei Zapfentypen als Achsen beschrieben werden. Durch die additive Mischung der drei physiologischen „Grundfarben“ blauviolett, gelbgrün und rot können so alle für uns sichtbaren Farben dargestellt werden.

Das Farbsehen bei normalsichtigen Menschen wird aufgrund dieser biologisch-physiologischen Grundvoraussetzungen als trichromates Farbsehen bzw. Trichroma-

sie bezeichnet. Bei den häufigsten Formen von Farbfehlsichtigkeit, der Rot-/Grün-Blindheit, fehlen bisweilen jegliche Rot- bzw. Grünzapfen. Das Farbsehen ist in solchen Fällen auf zwei Dimensionen reduziert und man spricht dann von dichromatem Farbsehen bzw. Dichromasie. Bei der Blauzapfenmonochromasie sind lediglich die Blauzapfen erhalten und bei Patienten mit Stäbchenmonochromasie fehlt jegliche Zapfenfunktion, sodass bei Letzteren auch das Tagessehen allein mit den Stäbchenphotorezeptoren möglich ist. Aufgrund der Eindimensionalität der spektralen Empfindlichkeit ist bei den Monochromasien eine Farbdiskriminierung nicht möglich.

Trichromates Farbsehen ist eine evolutionär relativ junge Erfindung bei Säugetieren. Neben dem Menschen haben lediglich Altweltaffen und einzelne südamerikanische Halbaffen drei statt der sonst bei Säugern üblichen zwei Zapfentypen. Grundlage dafür ist eine Duplikation des ancestralen Opsin-Gens für das mittel-/langwellige Photo-

pigment und die nachfolgende divergente Entwicklung der duplizierten Gene. Die rezenten Gene beim Menschen kodieren nun für die Opsine des Rotzapfen-Pigments (mit $\lambda_{\max} \approx 560\text{nm}$) und des Grünzapfen-Pigments (mit $\lambda_{\max} \approx 530\text{nm}$). Gleichwohl sind die Rot- und Grün-Opsingene in ihrer Sequenz noch sehr ähnlich. Ihre Nukleotidsequenz ist zu 98% identisch, einschließlich der nichtkodierenden Genabschnitte. Die Gene liegen direkt hintereinander in gleicher Orientierung auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Abb. 2a). Diese einfache Struktur – ein Rot-Opsin gefolgt von einem Grün-Opsin – ist jedoch nicht konstant. Sehr häufig liegen multiple Kopien des Grün-Opsingens vor. Nach unseren eigenen Untersuchungen schwankt die Zahl der Grün-Opsingene zwischen einer und sechs Kopien mit einem rechnerischen Mittelwert von 2,3 Kopien^[5]. Man spricht daher auch oft vom Rot-/Grün-Opsingencluster.

Woher kommt diese Variabilität in der Kopienzahl der Grün-Opsingene? Jeremy Nathans und seine Kollegen erklären dies an-

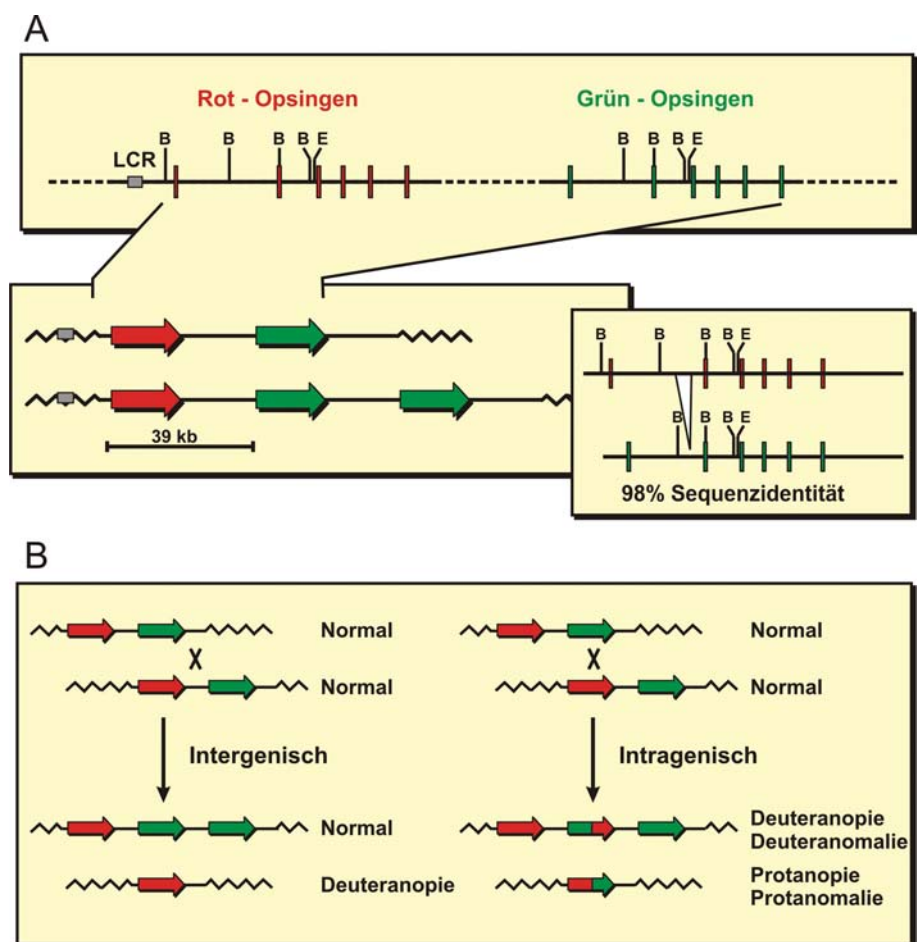


Abb. 2: Struktur des Rot-/Grün-Opsingenclusters auf dem menschlichen X-Chromosom und der Mechanismus der inäqualen, homologen Rekombination. (A) Die Rot- und Grün-Opsingene setzen sich aus jeweils 6 Exons (farbige Kästchen; B,E – Restriktionsstellen) zusammen; ihre Expression wird durch die locus control region (LCR) reguliert. Die Kopierzahl des Grün-Opsingens ist variabel. (B) Nach dem Modell der inäqualen, homologen Rekombination kommt es durch intergenische oder intragenische Rekombination zu Veränderungen in der Kopienzahl der Opsingene bzw. zur Bildung von Hybridgenen, die häufig Farbsinnstörungen verursachen.

hand des Modells der inäqualen, homologen Rekombination^[4]. Danach kommt es bei der Paarung homologer Chromosomen während der Meiose gelegentlich zur Zusammenlagerung des Rot-Opsingens auf dem einen Chromosom und dem Grün-Opsingen auf dem anderen Chromosom. Kommt es dabei zur Rekombination, z.B. im intergenen Sequenzabschnitt, so resultieren daraus rekombinante Chromosomen mit erhöhter bzw. verringerter Kopienzahl der Grün-Opsingene (Abb. 2b).

Eine weitere Besonderheit des Rot-/Grün-Opsingenclusters betrifft die Regulation der Expression dieser Gene, wodurch sichergestellt wird, dass jeder einzelne Zapfenphotorezeptor nur einen Typ von Photopigment exprimiert. Direkt stromauf vor dem Rot-Opsingen konnte eine so genannte *locus control region* (LCR) identifiziert werden, welche für die Expression von Rot- und Grün-Opsingen essentiell ist. Man nimmt an, dass eine proteinvermittelte, physikalische Interaktion zwischen LCR und Promotorelementen direkt vor den Opsingen für die Expression der Rot-/Grün-Opsingene und die Selektivität der Genaktivierung auf Einzelzellebene verantwortlich ist. Die Effizienz der Expression ist dabei distanzabhängig. So werden wahrscheinlich nur die ersten beiden Opsingen-Kopien innerhalb des Genclusters (klassischerweise das Rot-Opsingen und das erste Grün-Opsingen) exprimiert^[5].

Ursachen der Rot-/Grün-Farbenblindheit und der Tritanopie

Geht bei der oben beschriebenen inäqualen, homologen Rekombination das oder die Grün-Opsingene verloren, so verbleibt auf dem X-Chromosom lediglich ein einzelnes Rot-Opsingen (Abb. 2b). Bei Männern führt dies zum Verlust funktioneller Grünzapfen in der Retina und damit einhergehend zu eingeschränkter Farbdiskriminierung im mittleren Wellenlängenbereich (Abb. 1). Man spricht dann von Grünblindheit oder Deuteranopie. Im Gegensatz dazu findet man kaum Individuen mit einer Komplettdelation des Rot-Opsingens. Man beobachtet stattdessen Rot-/Grün-Hybridgene, die nach dem Nathans-Modell aus einer inäqualen, homologen Rekombination innerhalb der Gene (inragenisch) hervorgehen (Abb. 2b). Diese Hybridgene liefern funktionelle Photopigmente, deren spektralen Eigenschaften durch die Lage des Bruchpunktes bestimmt sind. Die Aminosäuresequenz von Rot- und Grün-Opsin unterscheidet sich an lediglich 15 Positionen; die dafür verantwortlichen Nukleotidsequenzabweichungen sind in den inneren Exons 2–5 der Gene lokalisiert. Dies bedeutet, dass die Aminosäure-

resequenz eines Hybridgens, welches sich aus Exon 1 des Rot-Opsingens und den Exons 2–6 des Grün-Opsingens zusammengesetzt, identisch ist mit der Sequenz des Grün-Opsins. Die Substitution des singulären Rot-Opsingens durch ein solches Hybridgen hat das Fehlen funktioneller Rotzapfen in der Netzhaut zur Folge. Die Betroffenen zeigen Schwächen bei der Farbdiskriminierung im langwelligen Spektralbereich (Abb. 1). Man bezeichnet diese Farbdefizienz als Rot-Blindheit oder Protanopie.

Zwischen diesen Extremen der Rot-/Grünblindheit gibt es Übergangsformen, die anomalen Trichrasien. Personen mit einer anomalen Trichromasie exprimieren zwar zwei Typen von Rot-/Grünzapfenpigmenten, aber die Differenz der spektralen Absorptionsmaxima dieser Pigmente ($\Delta\lambda_{\max}$) ist geringer als die üblichen 30 nm. Je geringer $\Delta\lambda_{\max}$, desto ausgeprägter die Farbschdefizienz. In den meisten Fällen ist entweder das Rot- oder das Grünpigment normaltypisch, aber mit einem Pigment mit abweichender spektraler Empfindlichkeit kombiniert. Liegen in der Netzhaut beispielsweise Zapfen mit einem normaltypischen Grünpigment mit $\lambda_{\max} = 530$ nm und Zapfen mit einem abnormen Pigment mit $\lambda_{\max} = 537$ nm vor, so ergibt sich ein $\Delta\lambda_{\max}$ von lediglich 7 nm für diese beiden Zapfentypen. Bei solchen Personen ist die Farbdiskriminierung im langwelligen Bereich eingeschränkt und man spricht von einer Protanomalie. Der Gegenfall eines normaltypischen Rotpigments in Assoziation mit einem Pigment mit intermediärem Absorptionsmaximum resultiert in einer Deuteranomalie. Aus dem was wir über die Bildung von Hybrid-Opsingenen gehört haben, sind die genetischen Ursachen für die anomalen Trichromasie zu erahnen. Man findet bei solchen Personen zusätzliche Rot-/Grün- bzw. Grün-/Rot-Hybridgene, die sich aus spektralrelevanten Anteilen beider Opsine zusammensetzen.

Bislang haben wir bei der Betrachtung der Zapfen-Opsine das kurzwellige Zapfenpigment vernachlässigt. Das Gen für dieses Blauzapfen-Opsin liegt beim Menschen auf Chromosom 7. Bei einigen wenigen exemplarischen Untersuchungen von Familien mit autosomal dominant ererbter Blau-/Gelb-Defizienz (Tritanopie, Abb. 1) konnten bei den Betroffenen Punktmutationen in diesem Gen identifiziert werden^[6].

Wenn Rot- und Grünzapfen fehlen: Die Blauzapfenmonochromasie

Die Blauzapfenmonochromasie (BCM) ist eine sehr seltene und schwerwiegende Farbsinnstörung. Bei den Betroffenen fehlen so-

wohl die Rot- als auch Grünzapfen. Da die Zahl der Blauzapfen in der humanen Netzhaut *per se* gering ist (ca. 1/20 aller Zapfen sind Blauzapfen) und sie zudem im Zentrum der Retina ausspart sind, leiden die Betroffenen unter einer stark verringerten Sehschärfe. Mit nur einem Typ von Farbrezeptor ist eine Farbdiskriminierung nicht möglich. Blauzapfenmonochromaten können jedoch unter Dämmerlichtbedingungen einen Farbeindruck entwickeln, in dem die Stäbchen (mit dem Rhodopsin als Photopigment mit $\lambda_{\max} \approx 500$ nm) für einen rezeptoralen Abgleich genutzt werden. Die BCM wird X-chromosomal rezessiv vererbt – sie betrifft daher primär Männer – und wird durch Mutationen im Rot-/Grün-Opsingencluster verursacht. Diese Mutationen lassen sich in zwei Gruppen einteilen: i) Deletionen variabler Größe, die die *locus control region* und/oder Teile der Rot-/Grün-Opsingene selbst umfassen und ii) die Präsenz eines einzigen Opsingens (ähnlich wie oben für die Deuteranopie beschrieben), welches zusätzlich aber noch eine Punktmutation aufweist^[7]. Am weitaus häufigsten findet man bei mitteleuropäischen BCM-Patienten eine Mutation, die zur Substitution der Aminosäure Cystein durch Arginin an der Position 203 der Polypeptidkette führt (Cys203Arg). Interessant ist dabei die Tatsache, dass diese Mutation bei ~1% aller Männer in der Bevölkerung nachzuweisen ist. Die Normalsichtigkeit bei diesen Genträgern erklärt sich dadurch, dass bei ihnen die Cys203Arg-Mutation lediglich eine von mehreren Opsingenkopien betrifft. Und zwar die letzte Genkopie am Ende des Genclusters, die aufgrund der geringen Expression an dieser Position für die Merkmalsausprägung bedeutungslos ist.

Wenn auch bei Tag alle Katzen grau sind – die Stäbchenmonochromasie

Die Stäbchenmonochromasie, häufig auch als Achromatopsie oder komplette Farbenblindheit bezeichnet, stellt das *ultima finis* des Farbsehens da. Achromaten haben bei voller Ausprägung keinerlei Zapfenfunktion und somit auch keinerlei Farbsehen. Sie leiden an einer stark reduzierten Sehschärfe und sind extrem blendempfindlich. Die Patienten zeigen auch einen so genannten Nystagmus, eine stete Pendelbewegung des Augapfels, was auf das Fehlen eines funktionellen Netzhautzentrums zurückgeführt wird.

Die Achromatopsie wird autosomal rezessiv vererbt. Wie man heute weiß, handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung, d.h. Mutationen in verschiedenen Genen können dieses Krankheitsbild verursachen. Bisher sind drei Gene (alle in Tü-

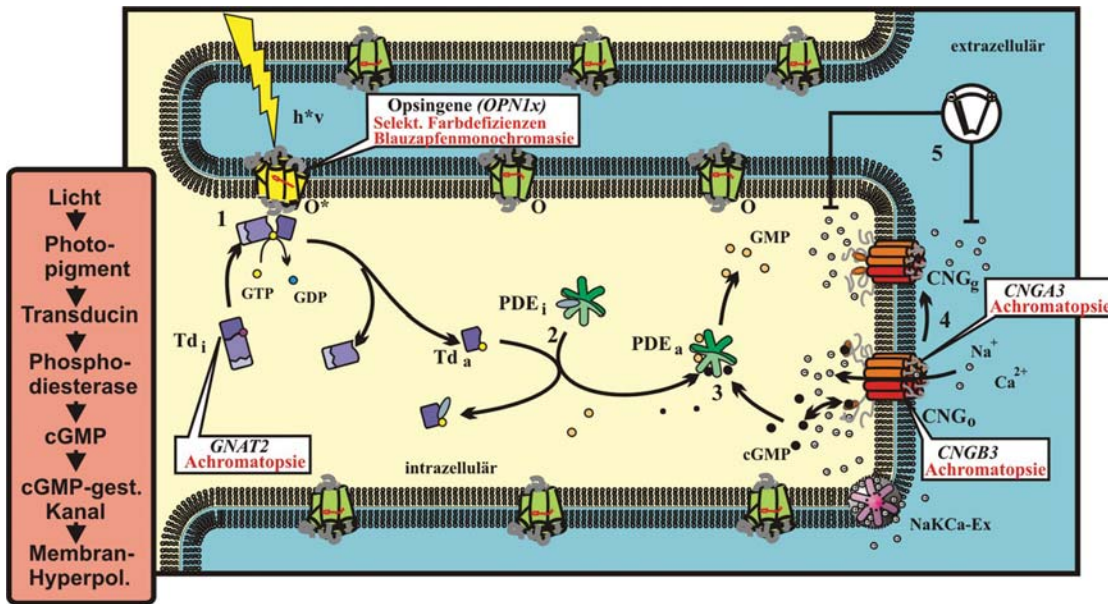


Abb. 3: Schematische Darstellung der Phototransduktion in Zapfenphotorezeptoren. Gezeigt ist eine einzelne Membraneinfaltung im Außensegment eines Zapfens. Erläuterungen im Text.

bingen identifiziert) in ursächlichem Zusammenhang mit der Achromatopsie beschrieben. Zwei dieser Gene, *CNGA3* auf Chromosom 2 und *CNGB3* auf Chromosom 8, kodieren für Membranproteine, die als α - und β -Untereinheit zusammen den cGMP-gesteuerten Kationenkanal der Zapfenphotorezeptoren bilden. Mutationen in *CNGA3* oder *CNGB3* können unabhängig voneinander eine Achromatopsie verursachen^[8, 9, 10]. *CNGA3*-Mutationen bedingen meist Aminosäuresubstitutionen und sind für 25% aller Fälle von Achromatopsie in Europa verantwortlich. *CNGB3*-Mutationen findet man etwa doppelt so häufig; sie führen in der überwiegende Mehrzahl zu einem vorzeitigen Translationsstopp und damit zu einer verkürzten Polypeptidkette. Die häufigste *CNGB3*-Mutation, eine 1bp-Deletion (1148delC), ist allein für 40% aller Fälle von Achromatopsie in Europa verantwortlich. Die weite Verbreitung dieser Mutation ist das Resultat eines *founder*-Effekts, wobei das ursprüngliche Mutationsereignis schätzungsweise mehrere hundert Generationen zurückliegt. Ein anderer besonderer Aspekt des *CNGB3*-Gens steht im Zusammenhang mit der „Insel der Farbenblinden“. Unter diesem Titel hat der Neurologe Oliver Sacks ein populärwissenschaftliches Buch veröffentlicht, in dem er die extreme Häufigkeit der Achromatopsie auf der Insel Pingelap im Südwestpazifik beschreibt^[11]. Mehr als 5% aller Einwohner dieser Insel sind von der Krankheit betroffen; eine über 1.000-fach erhöhte Häufigkeit im Vergleich zu Europa. Erklärt wird dies durch die fast vollständige Ausrottung der Bevölkerung von Pingelap durch einen verheerenden Taifun im Jahre 1775 und die Verbreitung der Genmutation beim nachfolgenden Bevölkerungswachstum durch einen Genträger unter den we-

nigen Überlebenden. Die in der frühen Fachliteratur als „Pingelap-Blindheit“ bezeichnete Achromatopsie ist ein klassisches Lehrbuchbeispiel für die überproportionale Anreicherung einer Genvariante durch Gendrift. Durch eine genetische Analyse bei betroffenen Pingelap-Insulanern konnte man feststellen, dass bei allen die gleiche Punktmutation, Ser435Phe, im *CNGB3*-Gen vorliegt^[9, 10].

Das dritte Gen in dem Mutationen bei Achromatopsiepatienten gefunden wurden ist das *GNAT2*-Gen. Das *GNAT2*-Gen kodiert die katalytische Untereinheit des G-Proteins Transducin der Zapfenphotorezeptoren und war daher ein nahe liegender Kandidat für die genetische Analyse von Achromatopsiepatienten. Bislang sind *GNAT2*-Mutationen aber lediglich in sechs Familien gefunden worden; *GNAT2*-Mutationen sind also vergleichsweise selten^[12].

Pathophysiologie der Achromatopsie

Im Gegensatz zu Mutationen in einzelnen Opsinogenen, die zum selektiven Verlust eines Zapfentyps führt, ziehen Mutationen im *CNGA3*-, *CNGB3*- oder *GNAT2*-Gen den Kompletterverlust bzw. Funktionsverlust aller Zapfen nach sich. Die Genprodukte dieser letztgenannten Gene müssen daher eine generelle und vitale Funktion in allen Zapfentypen haben. Um diese Funktion einordnen zu können, müssen wir den Mechanismus der Phototransduktion bei Wirbeltieren betrachten. Die Phototransduktion beschreibt die Signalkette in den Außengliedern der Photorezeptoren, die den physikalischen Lichtreiz in ein elektrisches Membranpotenzial und damit letztlich in einen Nervenimpuls umwandelt (Abb. 3)^[13]. Die einfallende Lichtenergie wird zunächst

vom Chromophor (11-*cis*-Retinal) des betreffenden Photopigments absorbiert und verursacht neben dessen Isomerisierung zum *all-trans*-Retinal eine molekulare Strukturveränderung des Opsinmoleküls, welches eine Aktivierung des retinalen G-Proteins Transducin bewirkt (① in Abb. 3). Das aktivierte Transducin verdrängt eine inhibitorische Untereinheit vom Restkomplex der retinalen Phosphodiesterase, die dadurch ihrerseits katalytisch aktiv wird und den vorhandenen Spiegel an zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) durch hydrolytische Spaltung zu GMP absenkt (②). Dieses lokale Absinken des intrazellulären cGMP-Spiegels in den Außensegmenten der Photorezeptoren führt zu einem Verschließen des cGMP-regulierten Kationenkanals in der Membran und dadurch zu einer lokalen Hyperpolarisation der Zellmembran (③ und ④). Dieses Hyperpolarisationssignal pflanzt sich bis zur Synapse fort und führt dort durch die Absenkung der Glutamatfreisetzung zur Auslösung eines Aktionspotenzials in den nachgeschalteten Neuronen (⑤). Aus dieser Betrachtung der Phototransduktionskaskade wird die zentrale Bedeutung der Gene klar, die wir im Zusammenhang mit der Achromatopsie beschrieben haben und der Funktionsverlust der Zapfen bei einer Mutation dieser Gene verständlich.

Schlussbemerkung

Die Untersuchung der Augen von John Dalton unmittelbar nach seinem Tode hatte ergeben, dass seine These über die Anfärbung seiner Augeninnenflüssigkeit falsch war. 1994 im Jahr seines 150. Todestages konnte eine Arbeitsgruppe um John Mollon und David Hunt das Mysterium von Daltons Farbenblindheit aufklären. Aus einem noch er-

haltenen, konservierten Auge Daltons gelang es ihnen DNA zu extrahieren und die Opsingene mittels molekulargenetischer Methoden zu analysieren. Sie stellten dabei fest, dass lediglich ein singuläres Rot-Op-singen vorhanden war, aber kein Grün-Op-singen^[14]. John Dalton war grünblind.

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt allen heutigen und früheren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die an den Untersuchungen zur Genetik des Farbensehens mitgewirkt haben, den zahlreichen klinischen Kollegen für die Zusammenarbeit bei der Aufklärung der Ursachen der Achromatopsie, den vielen Probanden und Patienten für Ihre Bereitschaft an den Studien mitzuwirken, und vor allem unserem geschätzten Kollegen Ted Sharpe. Ein herzliches Dankeschön gilt auch dem Interdisziplinären Klinischen Forschungszentrum an der Medizinischen Fakultät Tübingen und der Deutschen Forschungsge-



Bernd Wissinger

Studium der Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. **1988–1991** Doktorarbeit am Institut für Genbiologische Forschung mbH, Berlin, über das mitochondriale Genom

in Pflanzen (unter Anleitung von Prof. Axel Brennicke). **Seit 1991** wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Pathophysiologie des Sehens und Neuroophthalmologie der Universitäts-Augenklinik Tübingen (Ärztl. Direktor: Prof. Eberhart Zrenner). **Seit 1993** Leiter des Molekulargenetischen Labors an der Universitäts-Augenklinik Tübingen.



Susanne Kohl

Studium der Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. **1996–2000** Doktorarbeit im Molekulargenetischen Labor der Universitäts-Augenklinik Tübingen über die ge-

netischen Ursachen der Stäbchenmonochromasie. **Seit 2002** wissenschaftliche Mitarbeiterin und Beauftragte für die Genetische Diagnostik im Molekulargenetischen Labor der Universitäts-Augenklinik Tübingen. Ihre Arbeit über die Identifizierung des CNGA3-Gens als Ursache der Stäbchenmonochromasie wurde im Jahr 1999 mit dem Attempo-Preis für neurobiologische Forschung ausgezeichnet.

meinschaft für die großzügige und kontinuierliche Förderung unserer Forschungsarbeiten.

Literatur

- [1] **Dalton, J.** (1798): *Mem Lit Philos Soc Lond* 5: 28–45.
- [2] **Sharpe, L.T., Stockman, A., Jägle, H., and Nathans, J.** (1999): Opsin genes, cone pigments, color vision and color blindness. In: Gegenfurtner, K.G. and Sharpe, L.T. (Hrsg.) *Color Vision – From genes to perception*. Cambridge University Press, Cambridge, 3–51.
- [3] **Wolf, S., Sharpe, L.T., Schmidt, H.J., Knau, H., Weitz, S., Kioschis, P., Poustka, A., Zrenner, E., Lichter, P., and Wissinger, B.** (1999): *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 1585–1589.
- [4] **Nathans, J., Piantanida, T.P., Eddy, R.L., Shows, T.B., and Hogness, D.S.** (1986): *Science* 232: 203–210.
- [5] **Winderickx, J., Battisti, L., Motulsky, A.G., and Deeb, S.S.** (1992): *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 9710–9714.
- [6] **Weitz, C.J., Miyake, Y., Shinzato, K., Montag, E., Zrenner, E., Went, L.N., and Nathans, J.** (1992): *Am J Hum Genet* 50: 498–507.
- [7] **Nathans, J., Maumenee, I.H., Zrenner, E., Sadowski, B., Sharpe, L.T., Lewis, R.A., Hansen, E. et al.** (1993): *Am J Hum Genet* 53: 987–1000.
- [8] **Kohl, S., Marx, T., Giddings, I., Jägle, H., Jacobson, S.G., Apfelstedt-Sylla, E., Zrenner, E., Sharpe, L.T., and Wissinger, B.** (1998): *Nat Genet* 19: 257–259.
- [9] **Kohl, S., Baumann, B., Broghammer, M., Jägle, H., Sieving, P., Kellner, U., Spegal, R., Anastasi, M., Zrenner, E., Sharpe, L.T., and Wissinger, B.** (2000): *Hum Mol Genet* 9: 2107–2116.
- [10] **Sundin, O.H., Yang, J.M., Li, Y., Zhu, D., Hurd, J.N., Mitchell, T.N., Silva, E.D., and Maumenee, I.H.** (2000): *Nat Genet* 25: 289–293.
- [11] **Sacks, O.** (1996): *Die Insel der Farbenblinden*. Rowohlt Verlag, Reinbeck
- [12] **Kohl, S., Baumann, B., Rosenberg, T., Kellner, U., Lorenz, B., Vadala, M., Jacobson, S.G., and Wissinger, B.** (2002): *Am J Hum Genet* 71: 422–425.
- [13] **Müller, F., and Kaupp, U.B.** (1998): *Naturwissenschaften* 85: 49–61.
- [14] **Hunt, D.M., Dulai, K.S., Bowmaker, J.K., and Mollon, J.D.** (1995): *Science* 267: 984–988.

Korrespondenzadresse:

Bernd Wissinger
Universitäts-Augenklinik
Molekulargenetisches Labor
Röntgenweg 11
D-72076 Tübingen
Tel.: 07071-29 85032
Fax: 07071-295725
wissinger@uni-tuebingen.de