



# Hereditäre Netzhautdystrophien: Diagnostik und Therapie

Ulrich Kellner

Die Gentherapie erweitert das Behandlungsspektrum hereditärer Netzhautdystrophien. Für die Patienten ist die Früherkennung und differenzierte Betreuung daher von wesentlicher Bedeutung.

## Einleitung

Hereditäre Netzhautdystrophien (HND) sind eine Gruppe von Erkrankungen, die zu einer fortschreitenden Verschlechterung des Sehens führen. Bei einer geschätzten Häufigkeit von ca. 1:3.000 leben in Deutschland ungefähr 30.000 Betroffene mit HND. Patienten und Selbsthilfevereinigungen wie die PRO RETINA Deutschland e.V. ([www.pro-retina.de](http://www.pro-retina.de)) beklagen, dass der Weg zu einer Diagnose schwierig und langwierig ist [1]. Für die betroffenen Patienten ist eine frühzeitige Diagnose von hoher Bedeutung, da die Visusminderung und Gesichtsfeldausfälle die Leistungsfähigkeit in Ausbildung und Beruf erheblich beeinträchtigen können. Die negativen sozialen Auswirkungen der HND lassen

sich oft durch frühzeitige rehabilitative Maßnahmen begrenzen. Mit der Zulassung der ersten Gentherapie für eine HND (Wirkstoff Voretigen Neparvovec für RPE65-Gen assoziierter HND) und weiteren medikamentösen und gentherapeutischen Verfahren in Studien ist die Früherkennung wesentlich, um den optimalen Therapiezeitraum möglichst früh im Krankheitsverlauf nicht zu verpassen.

Eine grobe, für den klinischen Alltag wegen der Symptomatik aber sinnvolle Differenzierung unterteilt die HND in generalisierte HND, welche die gesamte Netzhaut betreffen, und regional begrenzte HND [2]. Generalisierte HND können peripher beginnen und nach zentral (z. B. Retinitis pigmentosa, Choroideremie, Atrophia gyrata) oder von zentral

nach peripher (z. B. Zapfen-Stäbchendystrophie, Bietti's kristalline Aderhautdystrophie) fortschreiten. Regionale begrenzte HND sind meist auf die Makula beschränkt (Makuladystrophien). In einer weiteren Gruppe kann man die HND zusammenfassen, die sehr selten sind, beispielsweise Syndrome (z. B. Usher-, Bardet-Biedl-, Refsum-Syndrom), stationäre HND (z. B. Achromatopsie) und besondere Verlaufsformen, die nur in wenigen Familien beobachtet wurden. Die Häufigkeit der verschiedenen Gruppen ist in ►Abb. 1. dargestellt.

## Augenärztliche Diagnostik

Aus augenärztlicher Sicht ist die Diagnose von HND schwierig, weil es klinisch zahlreiche Krankheitsbilder gibt, die sich ohne umfassende Beschäftigung mit der Thematik nur schwer differenzieren lassen [3]. Darüber hinaus sind die Erstsymptome oft unspezifisch und werden, wie z. B. bei häufigem Anstoßen oder Stolpern, teilweise vom Patienten nicht als Krankheitszeichen wahrgenommen. Dies erschwert die Früherkennung durch den Augenarzt.

Daher ist ein strategisches Vorgehen bei der Diagnosestellung von HND zielführend (►Tabelle 1). Bei allen Patienten mit Visusminderung oder Gesichtsfeldausfällen

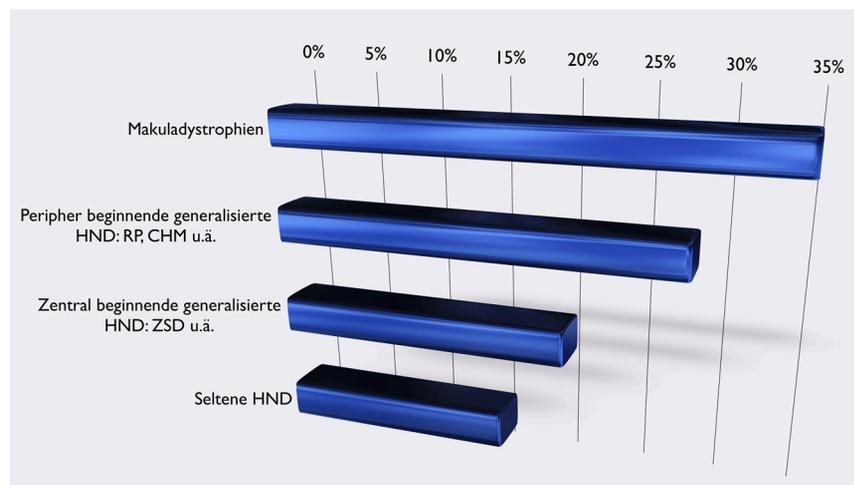


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Gruppen von Netzhautdystrophien bei einer Serie von 4200 Patienten (nach [3], 2018 aktualisiert)

1.	DRAN DENKEN: Differentialdiagnose HND bei Visusminderung oder Gesichtsfeldausfällen unklarer Genese berücksichtigen
2.	Nicht-invasive retinale Bildgebung: SD-OCT, Fundusautofluoreszenz, Nah-Infrarotautofluoreszenz, Spektrale Fotografie, ev. OCT-Angiografie
3.	Elektrophysiologie: Ganzfeld-ERG, multifokales ERG, ev. EOG
4.	Molekulargenetische Diagnostik
5.	Untersuchung in Zentren für seltene Netzhauterkrankungen

Tabelle 1: Schrittweises diagnostisches Vorgehen bei HND

Quelle: U. Kellner

unklarer Genese sollte differentialdiagnostisch an eine HND gedacht werden. Klassische Symptome wie Nachtblindheit oder Blendungsempfindlichkeit sind initial nicht selten wenig ausgeprägt, daher dem Patienten nicht bewusst und werden oft nur auf dezidiertes Nachfragen angegeben. Da die meisten HND autosomal rezessiv oder x-chromosomal vererbt werden, sind in der Familie meistens keine weiteren Betroffenen bekannt.

Bei der Ophthalmoskopie zeigen sich initial manchmal keine, und oft nur geringe unspezifische Veränderungen, selten sind Befunde bei der Erstuntersuchung lehrbuchhaft eindeutig wie beim M. Best. Das Risiko, nicht an eine HND zu denken, ist bei ophthalmoskopisch unspezifischen oder fehlenden Veränderungen hoch. Daher gilt, dass die Ophthalmoskopie zwar notwendig, aber weder ausreichend noch entscheidend für die Diagnose einer HND ist.

Weiterhin wird bei Patienten ab dem 30. Lebensjahr nur noch selten eine genetisch bedingte Erkrankung differentialdiagnostisch erwogen, HND können sich aber in allen Lebensaltern manifestieren [4]. Die älteste mir bekannte Patientin mit der Erst-

diagnose einer Netzhautdystrophie war 87 Jahre alt.

Die nicht-invasive retinale Bildgebung hat die Frühdiagnose von HND erheblich beschleunigt (►Abb. 2). Die Kombination von SD-OCT zur Untersuchung der Netzhautschichten sowie Fundusautofluoreszenz (FAF) und Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (NIA) zur Untersuchung des retinalen Pigmentepithels (RPE) ist geeignet, Frühveränderungen von HND bereits bei ophthalmoskopisch normalem Augenhintergrund zu entdecken [3]. Dabei ist die NIA am sensitivsten für Frühveränderungen [5, 6]. Die spektrale Fotografie mit verschiedenen Wellenlängen kann ebenfalls subtile Veränderungen der Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels besser sichtbar machen. Die OCT-Angiografie zeigt charakteristische Veränderungen bei einzelnen HND und wird in der Zukunft zusätzliche Informationen ergeben. Eine Fluorescein-Angiografie ist nur noch bei Verdacht auf eine komplizierende choroidale Neovaskularisation (CNV) indiziert, die insbesondere bei Makuladystrophien auftreten kann.

Mit der Kombination von SD-OCT, FAF und NIA lässt sich bei mehr als 90 % aller Betroffenen die Dia-

gnose einer HND stellen. Wesentlich für den Patienten ist, dass die hohe Wahrscheinlichkeit einer HND als Diagnose festgelegt wird, als Grundlage für eine zeitnahe Therapie (z. B. vergrößernde Sehhilfen zum Arbeitsplatzertalt; rehabilitative Maßnahmen). Eine detaillierte Differentialdiagnose z. B. einer Makuladystrophie oder einer Retinitis pigmentosa ist augenärztlich nur bei einem Teil der Patienten möglich.

Die nicht-invasive retinale Bildgebung ist am ehesten unauffällig bei Zapfendystrophien. Bei klinischem Verdacht auf eine HND und normalem Ergebnis der retinalen Bildgebung sind Ganzfeld- und multifokales ERG indiziert. Ist die retinale Bildgebung eindeutig für die Diagnosestellung, ist die zusätzliche Elektrophysiologie von begrenztem Wert. Dies kann sich in der Verlaufsbeobachtung bei der Etablierung neuer therapeutischer Verfahren ändern.

Insbesondere bei Kindern ist es wichtig, sich nicht auf die Augen zu beschränken, sondern weitere mögliche Krankheitszeichen zu erfragen, da der Augenarzt möglicherweise der erste ist, der ein komplexes Syndrom erkennt und damit eine Therapie ermöglicht [7]. Dabei können u. a. Hörstörungen

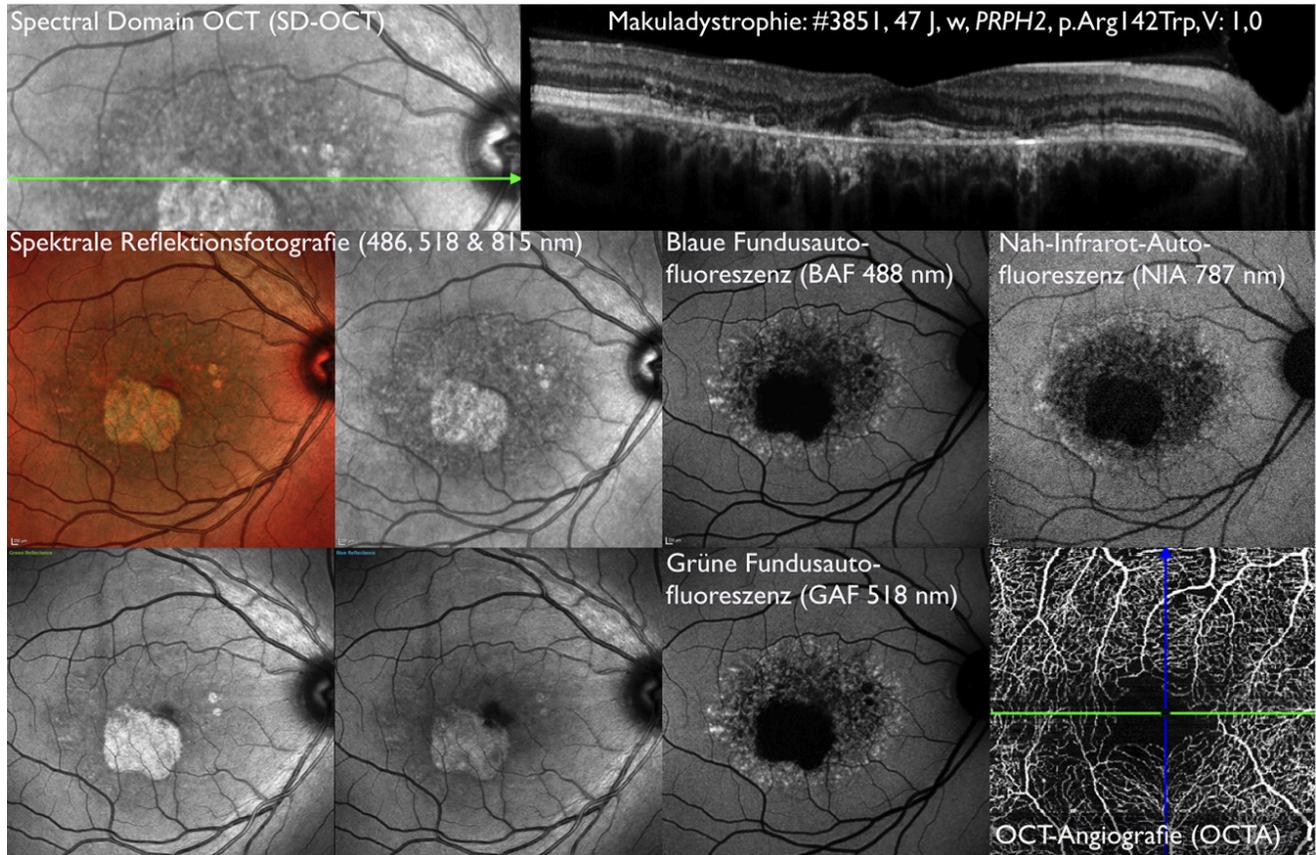


Abb. 2: Nicht-invasive retinale Bildgebung bei einer Patientin mit autosomal dominant vererbter Makuladystrophie mit PRPH2-Genmutation. Die verschiedenen Verfahren zeigen unterschiedliche Aspekte der Makuladystrophie in den retinalen Schichten, die größte Ausdehnung ist in der NIA zu erkennen

gen, Nierenfehlentwicklungen, kardiale oder neurologische Funktionsstörungen, Muskelerkrankungen, Skelettfehlbildungen oder Hautveränderungen auftreten. In allen Verdachtsfällen ist eine Abklärung durch die entsprechende Fachdisziplin indiziert.

### Molekulargenetische Diagnostik

Mutationen in mehr als 300 chromosomalen Genorten können eine HND verursachen, derzeit sind 269 Gene charakterisiert [8, 9]. Diese Gene kodieren unter anderem für retinale Strukturproteine, Ionenkanäle in der Zellwand, Transportproteine zwischen Photorezeptoren und RPE, die am Vitamin-A-Zyklus im RPE und der Transduktionskaskade

im Photorezeptor beteiligten Proteine. Trotz der zahlreichen unterschiedlichen von Mutationen betroffenen Proteine führen diese nur zu einer begrenzten Zahl klinischer Krankheitsbilder. So sind u. a. Retinitis pigmentosa (>90), Zapfendystrophien (>35), Bardet-Biedl-Syndrom (>20) und Usher-Syndrom (>15) jeweils mit mehreren Genen assoziiert. Weiterhin können Mutationen im gleichen Gen selbst innerhalb einer Familie zu einer unterschiedlichen Krankheitsausprägung führen, z. B. können eine Makuladystrophie, eine Zapfendystrophie und eine Retinitis pigmentosa mit Mutationen im RPGR-Gen assoziiert sein.

Daher ist eine molekulargenetische Diagnostik zur sicheren

Differentialdiagnose sinnvoll (►Abb. 3). Sowohl für die Beratung über das familiäre Risiko, partiell über die Prognose des individuellen Krankheitsverlaufs, als auch die Anwendung verfügbarer Therapien ist die genetische Ursache von Bedeutung.

Die Durchführung der molekulargenetischen Diagnostik ist abhängig von der klinischen Verdachtsdiagnose. Bei Diagnosen die nur mit einem oder wenigen Genen assoziiert sind (z. B. M. Best, Choroideremie, x-chromosomale Retinoschisis) erfolgt die spezifische Untersuchung des wahrscheinlich assoziierten Gens. Bei anderen Krankheitsbildern erfolgt heute meist ein Next-Generation Sequencing, um viele Gene gleichzeitig zu untersuchen



[10]. Bei gesetzlich Versicherten wird die Untersuchung einer bestimmten Anzahl von Genen übernommen, bei der Suche nach zusätzlichen seltenen Genen ist ein Kostenübernahmeantrag erforderlich, diese Aufgabe kann in der Regel vom Patienten an das genetische Institut übertragen werden. Bei diesem Vorgehen kann derzeit bei ca. 50 % der Patienten mit HND eine molekulargenetische Diagnose gestellt werden. Derzeit sind noch nicht alle Gene bekannt, die mit HND assoziiert sind. Daher verbleiben auch nach intensiver molekulargenetischer Diagnostik Patienten, bei denen die genetische Ursache ihrer HND ungeklärt bleibt. Die Mitteilung der Ergebnisse einer molekulargenetischen Diagnostik und die Bewertung der Ergebnisse sollte durch einen Humangenetiker erfolgen.

### Spezialisierte Diagnostik

Aus verschiedenen Gründen ist es empfehlenswert, interessierten Patienten die Möglichkeit einer Beratung in einem auf HND spezialisierten Zentrum für seltene Netzhauterkrankungen anzubieten. Die mindestens einmalige Untersuchung der Patienten in spezialisierten augenärztlichen Zentren bietet die Möglichkeit einer genaueren Differentialdiagnose und der wegen der größeren Erfahrung leichteren Erkennung der seltenen behandelbaren Sonderformen, die kompetente Kommunikation mit Humangenetikern und Einleitung einer molekulargenetischen Diagnostik sowie der Beratung über mögliche Therapien. In Abstimmung mit anderen Fachdisziplinen bei der Betreuung von Syndromen und nicht-ärztlichem Fachpersonal ist eine gründliche Beratung und soziale Betreuung

möglich. Dabei ist wichtig, dem Patienten Hilfsmöglichkeiten anzubieten, auch wenn keine kausale Therapie zum gegebenen Zeitpunkt verfügbar sein sollte.

Wesentlich für den Patienten ist die Verlaufskontrolle. Sie verbessert die Diagnosesicherheit, erlaubt durch Beurteilung der Progression Hinweise auf den individuellen Verlauf und ist ggf. erforderlich zur Therapiekontrolle und Beratung über neue Therapien. Ein wesentlicher Aspekt der Verlaufskontrolle ist die Begleitung des Patienten und seiner Familie bei der Krankheitsverarbeitung und den anstehenden Entscheidungen über Ausbildung und Beruf. Kontrollen alle ein bis zwei Jahre sind daher empfehlenswert, dabei hängt der Umfang der Untersuchungen vom jeweiligen Befund ab, oft reicht die retinale Bildgebung.

Besondere Rücksicht ist auf beschwerdefreie, bisher undiagnostizierte Verwandte und insbesondere Minderjährige zu nehmen. Die Entdeckung von klinischen Krankheitsfrühstadien, deren weitere Entwicklung nicht vorhergesagt werden kann und die keine therapeutischen Konsequenzen haben, kann einen erheblichen Einfluss auf die persönliche Entwicklung und das familiäre und soziale Umfeld nehmen. Daher ist eine solche Untersuchung auch von augenärztlicher Seite nur mit dem Einverständnis des Betroffenen in Kenntnis der möglichen Konsequenzen sinnvoll, dies sollte stets dokumentiert werden.

### Therapie

Die verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten sind derzeit noch begrenzt, aber eine Vielzahl von

Therapien wird zur Zeit in Studien untersucht. Die Kombination einer effizienten diagnostischen Strategie mit einer frühzeitig einsetzenden Rehabilitation kann die sozialen Auswirkungen der HND für die Patienten reduzieren.

Ein großer Fortschritt für alle Patienten mit Netzhauterkrankungen ist die Entwicklung von Smartphones und Tablet-Computern, die grundsätzlich durch Vergrößerung, Kontrastvariation und Umstellung der Schriftfarbe das Lesen und die Kommunikationsfähigkeit der Patienten verbessern. Weiterhin existieren zahlreiche Apps speziell für Patienten mit Sehbehinderungen, bis hin zu der Möglichkeit für einen Blinden die Funktionen eines Hauses oder die Wanderung in einem Wald komplett via Sprachein- und -ausgabe zu steuern. Zur Verbesserung der Orientierung und der Lesefähigkeit kann auch eine an die Brille ansetzbare Kamera verbunden mit künstlicher Intelligenz beitragen.

Wichtig für den Patienten ist, dass die Anpassung vergrößernder Sehhilfen frühzeitig und oft vor endgültiger Diagnosestellung erfolgt, um die Verzögerung einer Ausbildung bzw. den Verlust des Arbeitsplatzes soweit wie möglich zu vermeiden. Tragbare mobile Kameras kombiniert mit einem Bildschirm erlauben es, sowohl in der Ferne zu sehen, ein Buch zu lesen, als auch das eigene Gesicht zu schminken. Mobile elektronische Lupen erleichtern das einkaufen. Auf Messen wie der SightCity ([www.sightcity.net](http://www.sightcity.net)) können sich Sehbehinderte über die sich ständig weiter entwickelnden Angebote informieren.

Kantenfilterbrillen können das Kontrastsehen verbessern, wer-

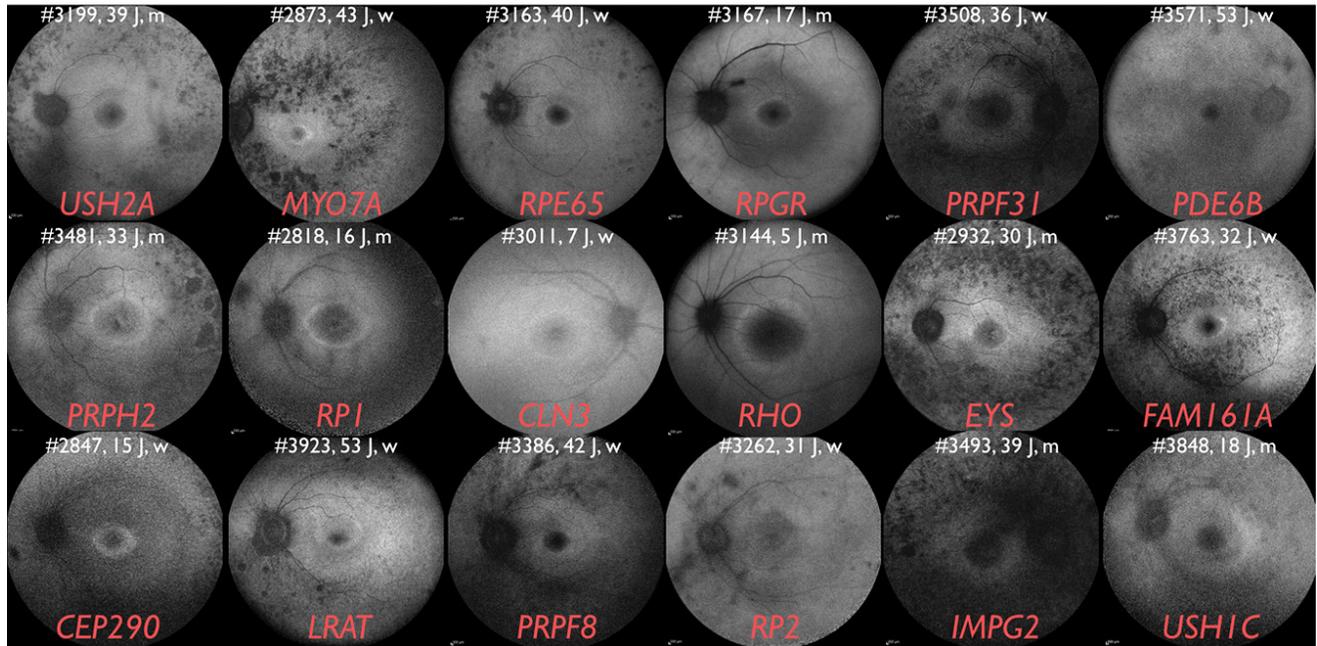


Abb. 3: Weitwinkel-Fundusautofluoreszenz bei 18 Patienten mit Retinitis pigmentosa: Es zeigt sich auf allen Bildern ein charakteristischer Ring erhöhter Autofluoreszenz, dieser begrenzt die Region, innerhalb derer noch Netzhautfunktion vorhanden ist, und entspricht der Grenze des Gesichtsfelds. Trotz einer gewissen Variation der FAF-Befunde ist auch mit der retinalen Bildgebung keine Assoziation mit einem bestimmten Gen möglich, da alle 18 Patienten Mutation in unterschiedlichen Genen tragen (Gensymbole in rot, die molekulargenetische Diagnostik wurde bei den Patienten in Abb. 2 und 3 durchgeführt durch H. Stöhr & B.H.F. Weber, Institut für Humangenetik, Universität Regensburg)

den aber nicht von allen Patienten als hilfreich empfunden, so dass ein individuelles Austesten erforderlich ist. Bei Blendungsempfindlichkeit sind Hutkrempe oder Baseball-Caps effektiver als Sonnenbrillen, wenn sie die Augen komplett in den Schatten legen.

Die medikamentöse Therapie beschränkt sich auf die Behandlung von zystoiden Läsionen (zystoides Makulaödem, x-chromosomale Retinoschisis) bei HND durch die Gabe von Carboanhydrasehemmer systemisch (Acetazolamid) oder lokal (Dorzolamid/Brinzolamid). Die Wirksamkeit dieser Off-Label-Therapie wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Studien nachgewiesen und sollte über einige Monate bei entsprechenden Läsionen eingesetzt werden. Bei Wirksamkeit beim individuellen Patienten kann die Therapie langfristig durchgeführt werden. Für die Anwendung von Nahrungs-

ergänzungsmitteln oder Lutein-Präparaten gibt es keinen Beleg der Wirksamkeit.

Eine spezielle diätetische Lebensführung ist bei Abetalipoproteinämie, Refsum-Syndrom und Atrophia gyrate indiziert, wobei diese Diäten sehr einschränkend sind und für die Umsetzung eine damit erfahrene Diätberatung voraussetzen.

Bei vielen HND wird das eingeschränkte Sehvermögen durch eine frühzeitige Katarakt-Entwicklung zusätzlich beeinträchtigt (z. B. Retinitis pigmentosa, Atrophia gyrate). Oft findet sich eine hintere Schalentrübung genau vor dem Zentrum des verbliebenen Gesichtsfeldes. In diesen Fällen ist für die Patienten eine frühzeitige Katarakt-Operation zum Erhalt des Kontrastsehens im zentralen Gesichtsfeld sehr hilfreich.

Makuladystrophien und selten andere HND können mit der Entwicklung einer sekundären CNV einhergehen. Die Wirksamkeit von Anti-VEGF-IVOM wurde nachgewiesen. Die Häufigkeit der Applikation entspricht eher dem Vorgehen bei myoper CNV mit einer initialen IVOM und der weiteren Behandlung nach Bedarf.

Die transkorneale Elektrostimulation (TES) bei Retinitis pigmentosa wurde in mehreren Studien untersucht, bei denen sich die Verbesserung einzelner unterschiedlicher Gesichtsfeld- und elektrophysiologischer Parameter gezeigt hat. Studien haben keinen negativen Effekt der TES darstellen können. Allerdings sind die Therapieeffekte begrenzt und die Wirksamkeit ist individuell nicht vorhersagbar.

Retinale Implantate werden auf oder unter die Netzhaut gesetzt

um von einer Kamera generierte Bilder auf die inneren Netzhautschichten zu übertragen. Sie erfordern eine aufwändige Operation und insbesondere die Bereitschaft des Patienten, mit den möglichen Funktionen der artifiziellen Informationen das Sehen neu zu lernen, wofür ein intensives Training erforderlich ist. Retinale Implantate sind in ihrer Auflösung begrenzt und derzeit nur bei einem sehr geringem Sehrest indiziert, damit keine Konkurrenz zwischen den noch vorhandenen und neuen Informationen das Sehgefühl beeinträchtigt. Es wird intensiv an der Weiterentwicklung retinaler Implantate gearbeitet.

Die erste Gentherapie mit dem Wirkstoff Voretigen Neparvovec ist mit Erscheinen dieses Artikels voraussichtlich auch in Europa zugelassen. Sie kann eingesetzt werden bei Patienten mit einer autosomal rezessiv vererbten HND aufgrund einer biallelischen Mutation im RPE65-Gen. Für die Umsetzung der Therapie wird gerade eine wissenschaftliche Stellungnahme der Fachgesellschaften DOG, RG und BVA vorbereitet. Grundsätzlich gilt für diese wie auch weitere zukünftige Gentherapien, dass die Therapie nur die retinalen Zellen behandeln kann, die noch vorhanden sind. Daher sind die Früherkennung und molekulargenetische Diagnostik für die betroffenen Patienten von hoher Bedeutung.

Zahlreiche weitere Gentherapien und auch medikamentöse Therapien werden derzeit in Phase-I bis III-Studien untersucht, interessierte Patienten können auf diese Studien verwiesen werden. Ebenfalls untersucht wird die Möglichkeit einer Stammzelltherapie, die auch die bereits degenerierten Fotorezeptoren wieder ersetzen könn-

te, eine Anwendung am Menschen steht hier aber noch in der Ferne. Wesentlich sind Stammzellen bereits heute, da es mit ihnen möglich ist, für Gentherapien modifizierte Gene an menschlichen Zellkulturen auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

## Fazit

Die Behandlung von HND hat mit der Zulassung der ersten Gentherapie einen wichtigen Schritt vollzogen. Die Früherkennung von HND hat sowohl zur Entscheidung über eine frühzeitige Therapie als auch für den bestmöglichen Erhalt der sozialen Kompetenz der Betroffenen eine wesentliche Bedeutung.

Die Früherkennung wurde maßgeblich durch die Weiterentwicklung der nicht-invasiven retinalen Bildgebung mit SD-OCT, FAF und NIA erleichtert. Das wichtigste für den Patienten bleibt aber der Augenarzt, der im klinischen Alltag auch bei unspezifischer Beschwerdesymptomatik an die mögliche Differentialdiagnose HND denkt.

## Literatur:

1. Brunsmann F, von Gizycki R, Rybalko A et al. Patientenselbsthilfe und seltene Erkrankungen: Mitgestaltung der Versorgungsrealität am Beispiel seltener Netzhautdegenerationen. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2007;50:1494-1501
2. Kellner U: Hereditäre Erkrankungen von Netzhaut und Aderhaut, in Augustin AJ: Augenheilkunde, 4. Auflage, Springer 2018
3. Kellner U, Kellner S, Weinitz S, et al: Erbliche Netzhaut- und Sehbahnerkrankungen – 5 Schritte zur Diagnose. Klin Monatsbl Augenheilkd 2015;232:250-258
4. Renner AB, Tillack H, Kraus H et al. Late onset is common in Best dys-

trophy associated with VMD2 gene mutations. Ophthalmology 2005; 112: 586-592

5. Kellner U, Kellner S, Weber BHF et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. Eye 2009; 23: 1349-1359
6. Duncker T, Marsiglia M, Lee W et al. Correlations amongst near-infrared and short-wavelength autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in recessive Stargardt disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:8134-8143
7. Sadagopan KA: Practical approach to syndromic pediatric retinal dystrophies. Curr Opin Ophthalmol 2017;28:416-429
8. Daiger SP, RetNet 1996-2018: <https://sph.uth.edu/retnet/home.htm>
9. Broadgate S, Yu J, Downes SM, Halford S: Unravelling the genetics of inherited retinal dystrophies: Past, present and future. Prog Retin Eye Res 2017;59:53-96
10. Bolz HJ: Herausforderungen und Fallstricken zum Trotz: Wie die Ophthalmologie von Next-Generation Sequencing profitiert. Klin Monatsbl Augenheilkd 2018; 235:258-263

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ulrich Kellner  
Zentrum für seltene Netzhauterkrankungen  
Augenzentrum Siegburg  
MVZ ADTC Siegburg GmbH  
Europaplatz 3  
53721 Siegburg  
kellner@augenzentrum-siegburg.de

Prof. Dr. med.  
Ulrich Kellner

