

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde

Augenheilkunde up2date

Herausgeber:

Eckart Bertelmann, Berlin
Gerd Geerling, Düsseldorf
Christian Jonescu-Cuypers, Berlin
Ulrich Kellner, Siegburg
Christian Meltendorf, Halle (Saale)
Torsten Schlote, Basel
Heimo Steffen, Würzburg



Rubrik: Netzhaut, Glaskörper, Augenhintergrund

Rubrikherausgeber: U. Kellner

Hereditäre Netzhautdystrophien

U. Kellner^{1,2}, A. B. Renner³, S. M. Herbst⁴, S. Kellner^{1,2}, S. Weinitz¹, B. H. F. Weber

¹ Zentrum seltene Netzhauterkrankungen, AugenZentrum Siegburg,
MVZ ADTC Siegburg GmbH, Siegburg

² RetinaScience, Bonn

³ Augenklinik, Universitätsklinikum Regensburg

⁴ Institut für Humangenetik, Universität Regensburg

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Hereditäre Netzhautdystrophien

U. Kellner^{1,2}, A. B. Renner³, S. M. Herbst⁴, S. Kellner^{1,2}, S. Weinitz¹, B. H. F. Weber⁴

¹ Zentrum seltene Netzhauterkrankungen, AugenZentrum Siegburg, MVZ ADTC Siegburg GmbH, Siegburg

² RetinaScience, Bonn

³ Augenklinik, Universitätsklinikum Regensburg

⁴ Institut für Humangenetik, Universität Regensburg

Der Begriff „hereditäre Netzhautdystrophien“ fasst eine genetisch und phänotypisch sehr heterogene Gruppe erblicher Netzhauterkrankungen zusammen, deren gemeinsames Charakteristikum eine fortschreitende Verschlechterung der Sehfunktionen ist. Klinisch werden etwa 100 zum Teil extrem seltene Krankheitsbilder unterschieden. Die hohe phänotypische Variabilität und die insbesondere in frühen Krankheitsstadien oft unspezifischen Netzhautveränderungen und subjektiven Symptome erschweren dem Augenarzt die Diagnosestellung. Umgekehrt ist

jedoch für den Patienten eine frühzeitige Diagnosestellung von immenser Bedeutung für die weitere Lebensplanung. Diese Fortbildung fokussiert daher vorwiegend auf eine praxisorientierte Strategie zur adäquaten Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien, jedoch nicht auf die detaillierte Differenzialdiagnose der Netzhautdystrophien. Für den Patienten ist die Einbeziehung hereditärer Netzhautdystrophien in die Differenzialdiagnose einer unklaren Sehstörung von großer Relevanz.

Einleitung

Pathophysiologie

Hereditäre Netzhautdystrophien sind in der Regel **monogenetisch** verursacht, d. h. durch eine genetische Veränderung (Mutation) in einem spezifischen Gen bedingt. Ursächlich liegen diesen Erkrankungen Hunderte bis Tausende von unterschiedlichen Mutationen in mindestens 175 bisher bekannten Genen zugrunde (RetNet: <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet>). Die Existenz zahlreicher weiterer ursächlicher Gene ist anzunehmen, mindestens 43 weitere chromosomale Genlokalisierungen sind bekannt. Die Genprodukte dieser krankheitsrelevanten Gene werden hauptsächlich in den Fotorezeptoren oder im retinalen Pigmentepithel (RPE) exprimiert und sind u. a. essenziell für

- die retinale Entwicklung und Reifung
- Zellstrukturen
- Signaltransduktion
- intra- und interzelluläre Transportaufgaben und Steuerungsprozesse

Prinzipien

Vererbungsgang

Die Vererbung der Netzhautdystrophien erfolgt vorwiegend autosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder X-chromosomal-rezessiv. Mitochondriale oder digenische Ursachen von Netzhautdystrophien sind bekannt, beschränken sich jedoch auf wenige Krankheitsbilder.

Abkürzungen

ADVIRC	autosomal-dominante Vitreoretinopathia
AVMD	adulte vitelliforme Makuladystrophie
CE	Kennzeichnung von bestimmten Industrieerzeugnissen nach EU-Recht
CGH	Array-comparative genomic Hybridization
CNV	choroidale Neovaskularisation
EOG	Elektrookulogramm
ERG	Ganzfeld-Elektroretinogramm
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAG	Fluoreszein-Angiografie
LCA	Leber'sche kongenitale Amaurose
mfERG	multifokales Elektroretinogramm
NHD	Netzhautdystrophie
NIA	Nah-Infrarotautofluoreszenz
OCT	optische Kohärenztomografie
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spectral Domain optische Kohärenztomografie
VEP	visuell evozierete Potenziale
xRS	X-chromosomale Retinoschisis
ZSD	Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Häufigkeit

Die Gesamthäufigkeit hereditärer Netzhautdystrophien wird auf etwa 1 : 3000 geschätzt, wobei in Deutschland gegenwärtig etwa 27 000 Betroffene leben (U. Kellner et al. 2009).

Einteilung

Bis heute existiert noch keine einheitliche Klassifikation hereditärer Netzhautdystrophien (Renner 2008). Die Namensgebung der einzelnen Krankheitsbilder ist daher uneinheitlich und erlaubt oft keine Rückschlüsse

auf die Art der Erkrankung. Darüber hinaus verändern neue Erkenntnisse zur Genetik der hereditären Netzhautdystrophien die bisherige klinische Definition der Krankheitsbilder.

Grundsätzlich lassen sich generalisierte, d. h. die gesamte Netzhaut betreffende, und regional lokalisierte Erkrankungen voneinander abgrenzen, die wiederum peripher oder zentral beginnen können. Zusätzlich sind Syndrome und weitgehend stationär verlaufende Erkrankungen zu differenzieren. Für praktische Zwecke hat sich die von Kellner und Renner vorgeschlagene Klassifikation bewährt (Tab. 1).

Tabelle 1

Klinisch-symptombezogene Klassifikation der hereditären Netzhauterkrankungen (mod. nach Renner 2008).

Gruppe	Charakterisierung	Krankheiten	Diagnostik
1 regional begrenzte Netzhautdystrophien	<ul style="list-style-type: none"> während des gesamten Krankheitsverlaufs vorwiegend auf eine bestimmte Region des Fundus beschränkt 		
1.1 Makuladystrophien	<ul style="list-style-type: none"> betreffen vorwiegend die Makula oder den hinteren Pol 	<ul style="list-style-type: none"> > 50 in der Literatur beschriebene Makuladystrophien: Morbus Stargardt, familiäre Drusen, adulte vitelliforme Makuladystrophie, Munderdystrophien u. a. Morbus Best X-chromosomale Retinoschisis 	<ul style="list-style-type: none"> früher Visusverlust, Zentral- oder Parazentralskotome, Farbsinnstörungen, Ganzfeld-ERG in der Regel normal reduzierter Hellanstieg im EOG B-Wellenreduktion im Ganzfeld-ERG
1.2 autosomal-dominante Vitreoretinchorioidopathie	<ul style="list-style-type: none"> einzigste peripher beschränkte Netzhautdystrophie 		<ul style="list-style-type: none"> Ganzfeld-ERG und EOG reduziert
2 generalisierte Netzhautdystrophien	<ul style="list-style-type: none"> betreffen im Krankheitsverlauf die gesamte Netzhaut beginnen entweder in der Makula oder in der peripheren Netzhaut 		<ul style="list-style-type: none"> Ganzfeld-ERG reduziert
2.1 generalisierte Netzhautdystrophien mit Beginn in der Makula		<ul style="list-style-type: none"> Zapfendystrophie Zapfen-Stäbchen-Dystrophie diffuse Choriokapillarisatrophie progressive bifokale chorioretinale Atrophie 	<ul style="list-style-type: none"> früher Visusverlust, Zentral- oder Parazentralskotome Farbsinnstörungen Blendungsempfindlichkeit, vorwiegende Zapfenfunktionsstörung im Ganzfeld-ERG teilweise krankheitsspezifische ERG-Veränderungen
2.2 generalisierte Netzhautdystrophien mit Beginn in der peripheren Netzhaut		<ul style="list-style-type: none"> Retinitis pigmentosa Choroideremie Atrophia gyrata Enhanced S-Cone-Syndrome vitreoretinale Dystrophien (Wagner-Syndrom) 	<ul style="list-style-type: none"> Nachtsehstörungen periphere Gesichtsfelddefekte vorwiegende Stäbchenfunktionsstörung im Ganzfeld-ERG teilweise krankheitsspezifische ERG-Veränderungen

Tabelle 1

Klinisch-symptombezogene Klassifikation der hereditären Netzhauterkrankungen (Fortsetzung).

Gruppe	Charakterisierung	Krankheiten	Diagnostik
3	stationäre Retinopathien	<ul style="list-style-type: none"> geringe oder keine Progredienz der Funktionsstörungen im Krankheitsverlauf 	
3.1	stationäre Zapfenfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> anomale Trichromasien (Deutanomalie, Protanomalie) Dichromasien (Deutanopie, Protanopie, Tritanopie) Oligocone-Trichromasie 	<ul style="list-style-type: none"> keine Sehstörungen außer angeborene Farbsinnstörung
		<ul style="list-style-type: none"> Stäbchen-Monochromasie Blauzapfen-Monochromasie kongenitale stationäre Zapfenfunktionsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> angeborene Visusminderung, fehlende Zapfenantworten im Ganzfeld-ERG
3.2	stationäre Stäbchenfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> kongenitale stationäre Nachtblindheit Fundus albipunctatus Morbus Oguchi 	<ul style="list-style-type: none"> angeborene Nachtblindheit Störungen der Zapfenfunktion sind möglich B-Wellenreduktion im Ganzfeld-ERG
4	hereditäre vaskuläre Retinopathien	<ul style="list-style-type: none"> hereditäre Fehlentwicklung retinaler Gefäße 	<ul style="list-style-type: none"> ausgeprägte vaskuläre Veränderungen mit u. a. Leckage, Blutung, Proliferationen, ggf. kongenitale beidseitige Netzhautablösung, Nystagmus, Leukokorie
		<ul style="list-style-type: none"> familiäre exsudative Vitreoretinopathie Incontinentia pigmentii 	<ul style="list-style-type: none"> meist kongenitale beidseitige Netzhautablösung, ggf. mentale Retardierung, Hörstörungen
		<ul style="list-style-type: none"> Norrie-Syndrom 	
5	Angioid Streaks	<ul style="list-style-type: none"> genetisch bedingte Strukturveränderung elastischer Fasern in der Bruch-Membran 	<ul style="list-style-type: none"> rezidivierende choroidale Neovaskularisationen
6	hereditäre Optikusneuropathien	Funktionsstörungen der retinalen Ganglienzellen	<ul style="list-style-type: none"> variable Ausprägung und Verlauf oft plötzlicher beidseitiger Visusverlust innerhalb weniger Wochen Die Abgrenzung zur sekundären Optikusatrophie bei Netzhautdystrophie erfolgt durch das Ganzfeld-ERG
		<ul style="list-style-type: none"> autosomal dominante Optikusatrophie Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) seltene Optikusatrophien: autosomal-rezessive und X-chromosomale Optikusatrophie hereditäre Optikusneuropathien bei Syndromen 	
7	syndromassoziierte Netzhautdystrophien	<ul style="list-style-type: none"> Eine Vielzahl von Syndromen ist mit dystrophischen Netzhautveränderungen unterschiedlicher Art assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatik variabel in der Regel Ganzfeld-ERG reduziert Refsum-Syndrom und Abetalipoproteinämie sind behandelbar
		u. a.:	
		<ul style="list-style-type: none"> Usher-Syndrom Refsum-Syndrom Abetalipoproteinämie Bardet-Biedl-Syndrom 	
8	Albinismus	<ul style="list-style-type: none"> hereditäre Störungen im Melaninstoffwechsel führen zur Fehlentwicklung der Fovea und der Sehnervenkreuzung 	<ul style="list-style-type: none"> reduzierter Visus Foveaaplasie blasser Fundus
		<ul style="list-style-type: none"> okulokutaner Albinismus okulärer Albinismus 	
9	hereditäre retinale Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> genetisch bedingte Tumorerkrankungen der Netzhaut 	<ul style="list-style-type: none"> Retinoblastom retinale Angiome beim Hippel-Lindau-Syndrom Astrozytome beim Bourneville-Pringle-Syndrom

Diagnostik

Aufgrund der klinischen und insbesondere der genetischen Heterogenität, der relativen Seltenheit der einzelnen Krankheitsbilder und des variablen Phänotyps ist die exakte Diagnosestellung bei hereditären Netzhautdystrophien schwierig. Dies führt oft zu einer Verzögerung der korrekten Diagnosestellung und somit auch der gezielten Beratung und Entscheidung über das weitere Vorgehen. Dies kann die soziale, berufliche und familiäre Situation des Betroffenen zusätzlich belasten.

Die Möglichkeiten der Diagnostik von Netzhautdystrophien haben sich aufgrund der neuen Verfahren der retinalen Bildgebung (Autofluoreszenztechniken, optische Kohärenztomografie) und der jüngeren Entwicklungen in der molekulargenetischen Diagnostik erheblich erweitert. Dies hat insbesondere zu einer Verbesserung der Frühdiagnose und der Differenzialdiagnostik geführt. Darüber hinaus wird eine detaillierte nicht invasive Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufs ermöglicht.

Im Folgenden wird eine Strategie der zielführenden Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien mit den aktuellen evidenzbasierten technischen Möglichkeiten (Tab. 2 und Infobox „Hintergrund“) basierend auf eigenen Erfahrungen und anhand der aktuellen Literatur aufgezeigt.

Hintergrund

Evidenzkriterien

- **notwendig**
Eine Untersuchung wird als notwendig bezeichnet, wenn sie (bei älteren Verfahren) entweder in langjähriger Praxis als Teil der Diagnostik etabliert und allgemein eingesetzt wird oder (bei neueren Verfahren) einen nachweisbaren differenzialdiagnostischen oder therapielevanten Vorteil gegenüber anderen Verfahren bietet, der in mehreren Peer-reviewed publizierten Studien dokumentiert ist.
- **hilfreich**
Ein Verfahren wird als hilfreich bezeichnet, wenn es zusätzliche diagnostische Informationen ergibt, die aber derzeit keinen entscheidenden Einfluss auf die Diagnose oder die Therapie haben.
- **möglich**
Ein Verfahren wird als möglich bezeichnet, wenn es diagnostische Informationen ergibt, die mit anderen Verfahren genauso gut oder besser zu erhalten sind.

Verdacht auf eine Netzhautdystrophie

Der Verdacht auf eine Netzhautdystrophie ergibt sich aus

- der Anamnese,
- dem ophthalmoskopischen Befund sowie
- den Ergebnissen von Visusprüfung und Perimetrie.

Die Anfangssymptomatik ist nicht selten unspezifisch.

Für eine frühzeitige Diagnose der Betroffenen und Vermeidung eines diagnostischen Irrwegs ist es wesentlich, dass die hereditären Netzhautdystrophien in die Differenzialdiagnose der Visusminderungen und Gesichtsfeldausfälle unklarer Genese einbezogen werden.

Zielgerichtete Diagnostik

Netzhautdystrophie

Die Schwierigkeit der augenärztlichen Aufgabe besteht zunächst darin, die Patienten mit Netzhautdystrophien aus der großen Gruppe von Patienten mit unklaren Sehstörungen herauszufiltern.

Anamnese

Symptomatik

Die Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der Netzhautfunktionsstörung. Störungen der Zapfenfunktion und damit des hinteren Pols werden vom Patienten in der Regel früher im Krankheitsverlauf bemerkt als die mehr die Netzhautperipherie betreffenden Stäbchenfunktionsstörungen (s. Infobox „Überblick“).

Zu beachten ist, dass Farbsinnstörungen je nach beruflichen Anforderungen sowie Nachtsehstörungen in einer städtischen, beleuchteten Umgebung lange unbemerkt bleiben können. Wichtige Informationen erhält man auf die Frage, ob das Sehen im Dunkeln oder Hellen angenehmer ist. Hilfreich zur Einschätzung der Blendempfindlichkeit ist die gezielte Frage nach Maßnahmen, die spontan zum Schutz vor hellem Tageslicht getroffen werden (z. B. Sonnenbrille, Baseballmütze; immer oder nur manchmal).

Tabelle 2

Evidenzbasierte Bewertung der diagnostischen Methoden.

Methode	Indikation	Bewertung	Bemerkung
Anamnese	Symptomatik	notwendig	
Familienanamnese	Klärung des Erbgangs	notwendig	
Visus		notwendig	
Perimetrie, statisch Perimetrie, manuell	Verdachtsdiagnose gutachterliche Bewertung	notwendig	schwierig bei Kindern
Ophthalmoskopie	Indikationsstellung zur weiteren Diagnostik Differenzialdiagnose, wenn charakteristischer Befund vorliegt	notwendig	
Spaltlampe	Nachweis vorzeitiger Kataraktbildung	notwendig	
Farbsehen	sensitiv für Frühstadien von Zapfenfunktionsstörungen	hilfreich	
Ganzfeld-ERG	Nachweis/Ausschluss generalisierter Netzhautdystrophie Nachweis vorwiegender Zapfen-/Stäbchenfunktionsstörung Nachweis intraretinaler Transmissionsstörungen (negatives ERG) Nachweis seltener Sonderformen der NHD	notwendig (Ausnahme: V. a. Morbus Best)	
multifokales ERG (mfERG)	Nachweis makulärer Funktionsstörungen bei normalem Ganzfeld-ERG Verlaufskontrolle bei Spätstadien der RP	notwendig, wenn indiziert hilfreich	
Elektrookulogramm (EOG)	Nachweis von EOG-Veränderungen bei <i>BEST1</i> -Gen-assoziierten NHD (Morbus Best, ADVIRC, Bestrophinopathie)	notwendig, wenn indiziert	
Fundusautofluoreszenz (FAF)	Früherkennung von RPE-Veränderungen vor ophthalmoskopisch sichtbaren Alterationen Nachweis charakteristischer Veränderungen bei verschiedenen Formen von NHD (z. B. RP, LCA, xRS, AVMD u. a.)	notwendig	Neue Phänomene im Vergleich zur FAG und sensitiver für RPE-Veränderungen als die FAG
Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIA)	Früherkennung von RPE-Veränderungen vor ophthalmoskopisch sichtbaren Alterationen Nachweis charakteristischer Veränderungen bei RP	hilfreich	Zusätzliche Informationen, aber kein therapierelevanter diagnostischer Vorteil vor FAF
hochauflösende optische Kohärenztomografie (SD-OCT)	Nachweis von makulären Strukturdefekten (zystoides Makulaödem, Retinoschisis) Nachweis von Veränderungen der retinalen Schichten	notwendig bei V. a. makuläre Läsion	SD-OCT sensitiver als FAG
Fluoreszein-Angiografie (FAG)	Nachweis von begleitender CNV Nachweis von zystoidem Makulaödem	notwendig bei V. a. CNV möglich	SD-OCT sensitiver und nicht invasiv
Molekulargenetik	Sicherstellung der klinischen Diagnose prädiktive Diagnostik Anlageträgerschaft	notwendig abhängig von der jeweiligen Erkrankung	Voraussetzung für individuelle Therapieformen

Evidenzkriterien: s. Infobox „Hintergrund“. **Abkürzungen:** ADVIRC = autosomal-dominante Vitreoretinochoroidopathie, AVMD = adulte vitelliforme Makuladystrophie, CNV = choroidale Neovaskularisation, LCA = Leber'sche kongenitale Amaurose, NHD = Netzhautdystrophie, RP = Retinitis pigmentosa, xRS = X-chromosomale Retinoschisis, ZSD = Zapfen-Stäbchen-Dystrophie.

Überblick

Netzhautfunktionsstörungen

Kennzeichen der Störungen des hinteren Pols (Störungen der Zapfenfunktion)

- charakteristisch:
 - Visusminderung
 - Leseschwierigkeiten
 - Farbsinnstörungen
 - zentrale Skotome
 - Blendempfindlichkeit
- werden vom Patienten früher bemerkt

Kennzeichen der Störungen der Netzhautperipherie (Störungen der Stäbchenfunktion)

- charakteristisch:
 - mittelperiphere oder periphere Gesichtsfeldeinschränkungen
 - Nachtsehstörungen
- werden vom Patienten später bemerkt

Typisch ist ein eher langsames Bewusstwerden der Beschwerden. Gezielt sollte nach weiteren Symptomen und früheren Problemen gefragt werden, um Hinweise auf die Dauer der schon eventuell länger bestehenden Krankheitsentwicklung zu erhalten (z. B. Orientierungsschwierigkeiten bei Nachtwanderungen in der Schulzeit, häufigeres Stolpern und Stoßen, Probleme beim Ballspielen).

Bei Kenntnis der Dauer der Symptomatik kann die weitere Progression besser abgeschätzt und dem Patienten der in der Regel langsame Verlauf anschaulich dargelegt werden.

■ Familienanamnese

Von grundlegender Bedeutung ist zudem die Familienanamnese. Gezielte Fragen nach weiteren eventuell betroffenen Familienmitgliedern mit ähnlichen Problemen sind daher besonders wichtig. Eine Konsanguinität der Eltern kann auf das Vorliegen einer autosomal-rezessiven Erkrankung hinweisen.

Ergeben sich Hinweise auf weitere Betroffene in der Familie, sollte ein detaillierter Familienstammbaum zur Erfassung des Erbgangs erhoben werden.

■ Umfeld des Betroffenen

Für die Beratung ist es außerdem wichtig, Probleme in Ausbildung oder Beruf, die Verwendung eines Kraftfahrzeugs und situationsabhängige weitere Probleme gezielt zu erfragen.

Refraktion und Visusprüfung

Refraktionsfehler und höhere Astigmatismen sind bei hereditären Netzhautdystrophien häufiger. Manche Erkrankungen sind eher mit Myopie (z. B. kongenitale stationäre Nachtblindheit), andere eher mit Hyperopie (z. B. X-chromosomale Retinoschisis) assoziiert. Die Visusprüfung sollte bei einer gutachterlichen Beurteilung immer auch den Lesevisus umfassen, da dieser bei parazentralen Skotomen häufig deutlich niedriger ist als der Fernvisus.

Spaltlampe

Die Spaltlampenmikroskopie ist für die Erkennung von frühzeitiger Kataraktbildung wichtig (z. B. Retinitis pigmentosa, Atrophia gyrata). Korneale Veränderungen sind selten, können aber in einigen Fällen auf spezifische Formen der Netzhautdystrophien hinweisen (z. B. Bietti's kristalline Chorioretinopathie, Keratokonus mit Zapfendystrophie). Differenzialdiagnostische Hinweise auf sekundäre toxische (z. B. Chloroquin) oder entzündliche Krankheitsprozesse (z. B. Uveitis) sind ebenfalls wertvoll.

Ophthalmoskopie

Seitengleiche bilaterale Netzhautläsionen sollten immer an eine Netzhautdystrophie denken lassen.

Allerdings sind die ophthalmoskopischen Befunde in Erscheinungsbild und Ausprägung sehr variabel. Nur ein Teil der Erkrankungen zeigt charakteristische Befunde im Anfangsstadium (z. B. die vitelliforme Läsion bei Morbus Best oder die radiären weißen Punkte bei Fundus albipunctatus, Abb. 1). Darüber hinaus weisen die Läsionen von Retina, RPE und Aderhaut im Krankheitsverlauf oft eine ausgeprägte Wandlung auf, sodass klassische Lehrbuchbefunde nur in bestimmten Phasen einer Erkrankung vorliegen. Viele Makuladystrophien enden mit einer zentralen chorioatrophischen Läsion, die funduskopisch von einer geografischen Atrophie bei altersabhängiger Makuladegeneration nicht eindeutig abgegrenzt werden kann.

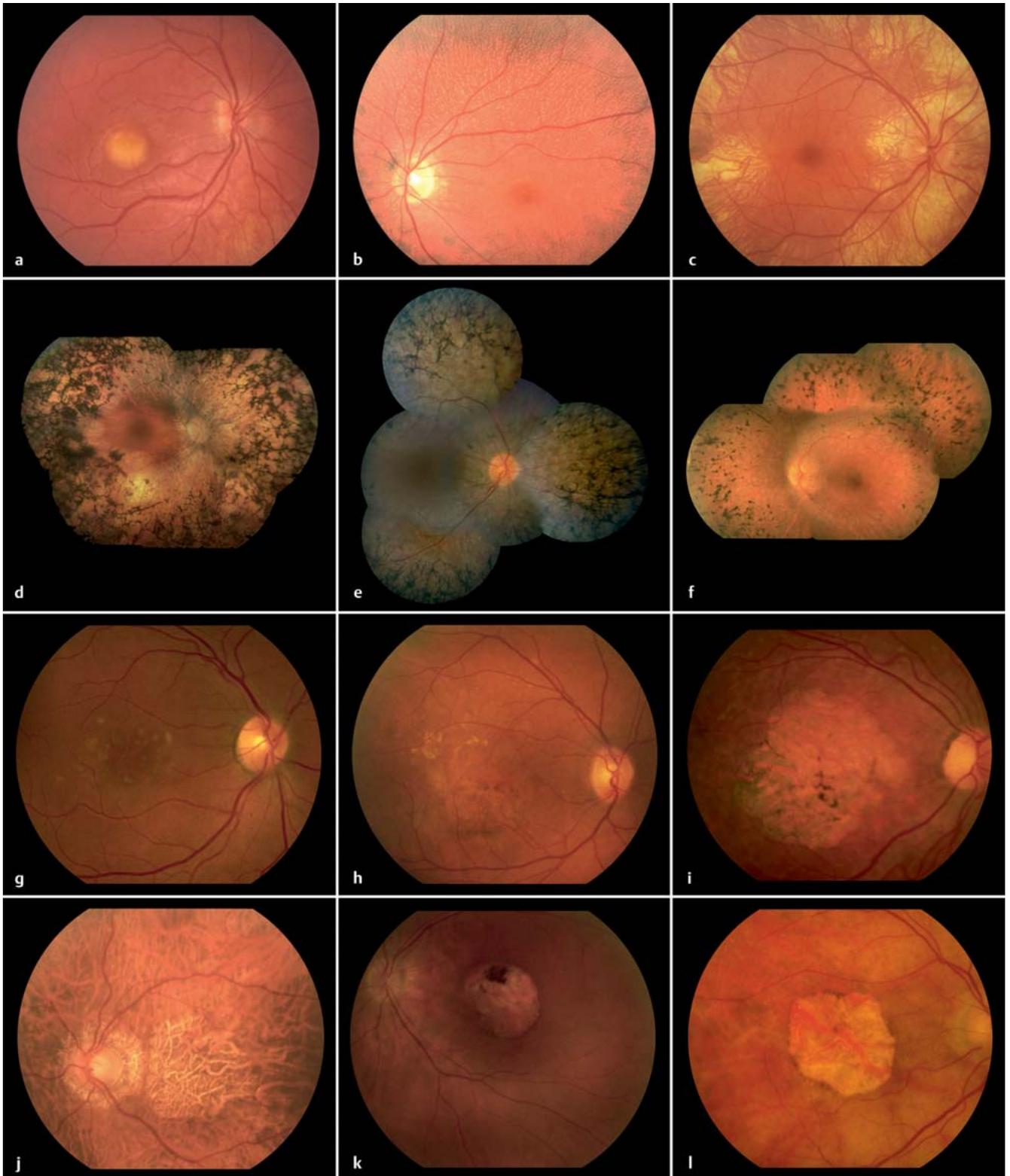


Abb. 1 a bis l **Ophthalmoskopische Diagnostik der Netzhautdystrophien.** Wenige Netzhautdystrophien erlauben in bestimmten Krankheitsstadien eine relativ sichere ophthalmoskopische Diagnosestellung: **a** Morbus Best mit zentraler gelblicher vitelliformer Läsion. **b** Fundus albipunctatus mit multiplen kleinen runden Punkten unter Aussparung der Fovea. **c** Choroideremie mit mittelperipherer, unscharf begrenzter Choriokapillar- und Aderhautatrophie. Bei vielen Netzhautdystrophien sind die ophthalmoskopischen Veränderungen bei unterschiedlichen Erkrankungen ähnlich und erlauben keine Differenzialdiagnose: **d–f** Multiple mittelperiphere Pigmentierungen bei X-chromosomaler Retinitis pigmentosa (**d**), Masernretinopathie (**e**) autosomal-rezessivem Usher-Syndrom mit Hörstörungen (**f**). **g** u. **h** Gelbliche Flecken und Pigmentepithelveränderungen am hinteren Pol bei autosomal-rezessivem Morbus Stargardt mit *ABCA4*-Mutation (**g**) und autosomal-dominanter Makuladystrophie mit *PRPH2*-Mutation (**h**). **i–l** Geografische Atrophien als Spätstadium bei autosomal-rezessivem Morbus Stargardt mit *ABCA4*-Mutation (**i**), autosomal-dominanter Makuladystrophie mit *PRPH2*-Mutation (**j**), autosomal-dominanter Zapfendystrophie mit *GUCY2D*-Mutation (**k**) und altersabhängiger Makuladegeneration (**l**).

Bei Zapfen- und Makuladystrophien erscheint der Augenhintergrund in den frühen Krankheitsstadien oft unauffällig. Möglicherweise liegt nur eine temporal abgeblasste Papille vor, die bei der Erstuntersuchung den Verdacht auf eine nicht retinal bedingte Optikusatrophie lenken kann. Daher ist in solchen Fällen unklarer Visusminderung immer ein Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) oder multifokales ERG indiziert.

Auch bei den peripher beginnenden Erkrankungen sind die Netzhautveränderungen variabel. Zwar kommen bei Retinitis pigmentosa oft multiple Pigmentablagerungen vor, doch fehlen diese bei vielen Patienten in den ersten Krankheitsjahren. Dann sind verengte Gefäße und feinfleckige, „unruhig“ erscheinende RPE-Veränderungen ohne eindeutige Pigmentverklumpung wegweisend. Sekundär finden sich nicht selten epiretinale Veränderungen mit Fältelung der inneren Grenzmembran sowie ein zystoides Makulaödem, welches bei massiver Ausprägung als Pseudomakulaforamen imponieren kann.

Die Ophthalmoskopie ist daher notwendig, aber weder ausreichend noch entscheidend für die Diagnose von Netzhautdystrophien.

Nach Sicherung der Diagnose einer Netzhautdystrophie ist die Re-Evaluation der ophthalmoskopischen Befunde in Zusammenschau mit allen anderen Befunden für die klinische Differenzialdiagnose wesentlich.

Eine fotografische Dokumentation ist für die Verlaufskontrolle unentbehrlich.

Perimetrie

Die Perimetrie kann den Verdacht auf eine Netzhautdystrophie wesentlich unterstützen und Hinweise auf die Differenzialdiagnose geben (U. Kellner 2009). Typisch sind periphere Gesichtsfeldeinengungen und/oder Ringskotome bei peripher beginnenden generalisierten Netzhautdystrophien und (para)zentralen Skotomen bei zentral beginnenden Netzhaut- und Makuladystrophien. In fortgeschrittenen Fällen generalisierter Netzhautdystrophien bestehen oft nur noch kleine Gesichtsfeldrestinseln. Die Ausprägung der Gesichtsfeldausfälle kann sehr variabel sein.

Die Perimetrie kann bei Kindern unter 10 Jahren kooperationsbedingt nur eingeschränkt durchführbar bzw. der Befund nur begrenzt verwertbar sein. Aber auch bei Erwachsenen ist das Ergebnis kooperationsabhängig, sodass z. B. bei unruhiger Fixation aufgrund eines

Zentralskotoms dessen Größe zwischen den einzelnen Verlaufskontrollen schwanken kann oder durch den Wechsel des Fixationsorts das Skotom verlagert wird.

Nach Sicherung der Diagnose einer Netzhautdystrophie ist die Perimetrie

- entscheidend für die Begutachtung,
- wichtig für die Beurteilung der Fahrtauglichkeit und
- hilfreich bei Verlaufskontrollen.

Nachweis einer Netzhautdystrophie

Abhängig vom klinischen Befund kann der Verdacht auf eine Netzhautdystrophie unterschiedlich stark sein. Auch wenn die bisherigen Untersuchungen schon eine relativ eindeutige Diagnose erlauben sollten, ist dennoch eine weitergehende Diagnostik zu empfehlen.

Die Bestätigung der Diagnose mit elektrophysiologischen Methoden und nicht invasiver retinaler Bildgebung bildet eine sicher belegbare und für den Patienten nachvollziehbarere Basis für die Beratung und die sich aus der Diagnose ergebenden, teilweise einschneidenden Konsequenzen.

Darüber hinaus besteht nicht selten eine Diskrepanz zwischen z. B. einer eher nur geringen morphologischen Veränderung bei ausgeprägten Sehstörungen oder umgekehrt. Außerdem ergeben sich durch die Befunde wichtige Hinweise zum Ausmaß der Funktionsstörung, zum möglichen weiteren Verlauf und zur Differenzialdiagnose. So kann z. B. das ERG bei gleichaltrigen Patienten mit Retinitis pigmentosa mit vergleichbarem ophthalmoskopischem Befund sehr unterschiedlich ausfallen, was wiederum Konsequenzen für die Beurteilung der Progression hat.

Ein Schema zur Diagnostik ist in Abb. 2 dargestellt.

Die mindestens einmalige Vorstellung eines Patienten mit Verdacht auf Netzhautdystrophie in einem Schwerpunktzentrum für Netzhautdystrophien ist empfehlenswert, um die spezialisierten Möglichkeiten der Diagnostik und der differenzialdiagnostischen Erkennung seltener Sonderformen oder Syndrome mit spezifischem Verlauf und Therapieerfordernissen zu nutzen. Auf dieser Basis lässt sich dann eine gezielte molekulargenetische Diagnostik und humangenetische Beratung einleiten.

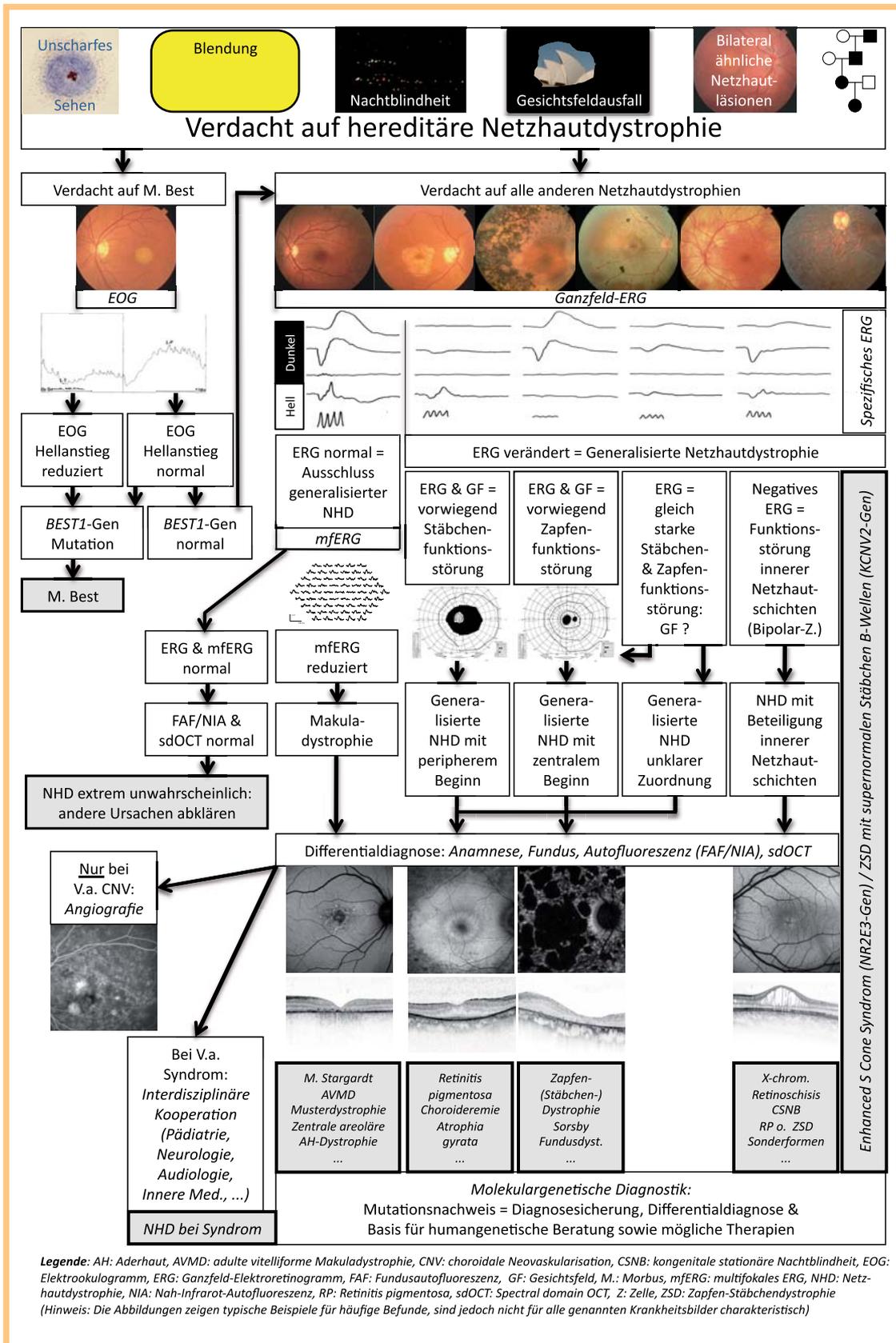


Abb. 2 Schema des diagnostischen Vorgehens bei hereditären Netzhautdystrophien. Die grau unterlegten Felder kennzeichnen die einzelnen differenzierten Diagnosegruppen.

Zielgerichtete Diagnostik

Nachweis einer Netzhautdystrophie

Grundsätzlich sollte bei Verdacht auf eine Netzhautdystrophie mindestens einmal ein

- ERG

abgeleitet werden. Nur in einem Ausnahmefall kann darauf verzichtet werden: Bei einem typischen Befund bei Morbus Best sollte stets ein Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet werden.

Bei der nicht invasiven retinalen Bildgebung decken folgende Verfahren zahlreiche Phänomene auf, die mit anderen Verfahren nicht erkennbar sind:

- die Fundusautofluoreszenz (FAF),
- die Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIA),
- die hochauflösende Spectral Domain optische Kohärenztomografie (SD-OCT).

Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG)

Das ERG ist der wesentlichste Funktionstest zur Diagnostik einer Netzhautdystrophie.

In einem ersten Schritt ermöglicht das ERG die Differenzierung zwischen einer Makuladystrophie und einer generalisierten Netzhautdystrophie. Da die Makula nur wenig zur Summenantwort des Ganzfeld-ERG beiträgt, ist das Ganzfeld-ERG bei Makuladystrophien normal und weist nur bei generalisierten Netzhautdystrophien eine Amplitudenreduktion und variabel auch Latenzverlängerungen auf.

Die Differenzierung zwischen den generalisierten Netzhautdystrophien erfolgt ebenfalls mit dem ERG: Betrifft die Amplitudenreduktion vorwiegend die stäbchenabhängigen Reizantworten, liegt eine generalisierte Netzhautdystrophie mit peripherem Beginn (= Stäbchen-Zapfen-Dystrophie) vor, umgekehrt bei vorwiegender Reduktion der zapfenabhängigen Reizantworten eine generalisierte Netzhautdystrophie mit zentralem Beginn (= Zapfen-Stäbchen-Dystrophie).

In Ergänzung ist eine B-Wellenreduktion (= negatives ERG) für eine intraretinale Transmissionsstörung spezifisch. Ein negatives ERG kommt bei einigen Netzhautdystrophien häufiger vor (z. B. kongenitale stationäre Nachtblindheit, X-chromosomale Retinoschisis), kann selten aber auch bei verschiedenen anderen generalisierten Netzhautdystrophien beobachtet werden. Einzelne spezifische ERG-Veränderungen wie bei der

Zapfendystrophie mit supernormalen Stäbchen-B-Wellen oder gleich hohe, verzögerte Amplituden beim Enhanced S Cone Syndrome weisen auf spezifische klinische Krankheitsbilder mit Mutationen in spezifischen assoziierten Genen hin.

Solange Amplituden im ERG nachweisbar sind, kann es im Rahmen der Verlaufskontrollen eingesetzt werden. Erweiterte ERG-Protokolle (z. B. Farbreize, On-/Off-Antwort) sind für die Differenzialdiagnose seltener Netzhautdystrophien hilfreich.

Multifokales Elektroretinogramm (mfERG)

Das mfERG ist insbesondere bei einem normalen ERG-Befund von Bedeutung, da regionale makuläre Funktionsstörungen sehr sensitiv nachgewiesen werden können.

Die Früherkennung von Makuladystrophien wird durch das mfERG deutlich verbessert, da sich ophthalmoskopisch sichtbare Läsionen oft erst nach Ausbildung der Funktionsstörungen entwickeln.

Ein mfERG sollte daher bei der Abklärung einer unklaren Visusminderung bei unauffälligem Fundus zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Funktionsstörung auf Fotorezeptorebene abgeleitet werden (Renner et al. 2005a; van Genderen et al. 2006). Mit dem mfERG erfolgt eine detaillierte lokale Darstellung der Netzhautfunktion des hinteren Pols, aber keine Differenzierung zwischen verschiedenen Makuladystrophien.

Bei normalem ERG und ausgeprägten Makulaläsionen oder bei deutlich reduziertem ERG ist ein mfERG nicht sinnvoll, da keine wesentlichen Zusatzinformationen zu erwarten sind. Sind dagegen im ERG keine Reizantworten mehr nachweisbar, kann das mfERG zur Detektierung einer möglichen residualen Makulafunktion noch eingesetzt werden (z. B. Retinitis pigmentosa).

Fundusautofluoreszenz (FAF)

Die Darstellung der Lipofuszinverteilung im retinalen Pigmentepithel (RPE) mit der FAF hat sich zur wichtigsten morphologischen Diagnosetechnik bei Netzhautdystrophien etabliert und insbesondere die Frühdiagnose und Differenzialdiagnose, aber auch die Verlaufsbeurteilung von Netzhautdystrophien verbessert (S. Kellner et al. 2009; Robson et al. 2008; Wabbers et al. 2006; Abb. 3). Bei mehr als 95% der von uns un-

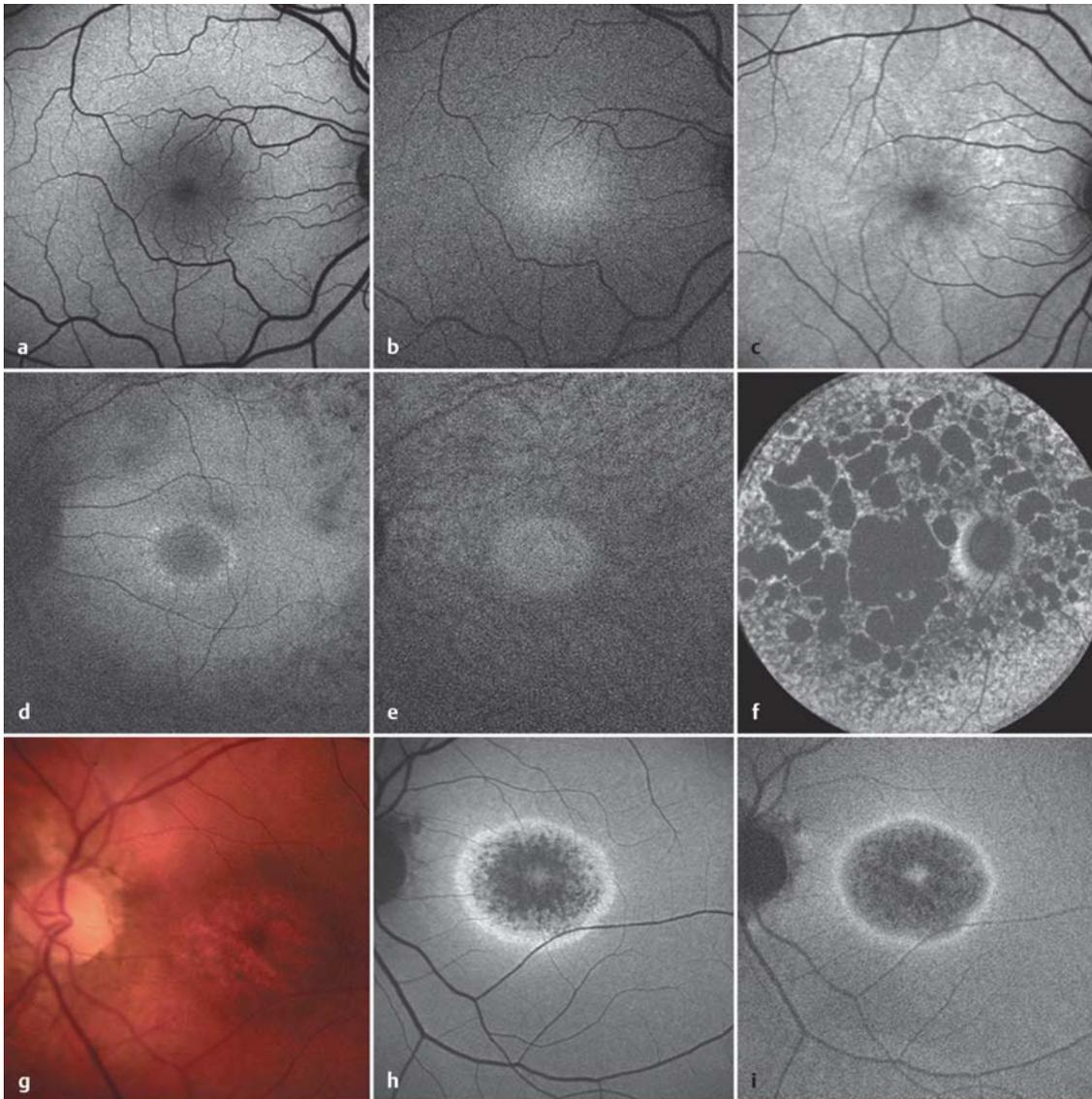


Abb. 3 a bis i Charakteristische Befunde der Fundusautofluoreszenz (FAF) und Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIA) bei Netzhautdystrophien: a u. b Normalbefund: FAF (a) und NIA (b). c Die FAF bei einer asymptomatischen Konduktorin einer X-chromosomalen Retinitis pigmentosa zeigt schlierenförmige Aufhellungen. d FAF mit perizentralem Ring erhöhter Intensität bei Retinitis pigmentosa. e NIA mit nach peripher scharf begrenzter, zentral erhöhter Intensität bei Retinitis pigmentosa (gleicher Patient wie d). f FAF-Weitwinkelaufnahme mit ausgeprägten Pigmentepitheldefekten bei Zapfen-Stäbchen-Dystrophie. g–i Kaum veränderte Fundusfotografie (g) und ausgeprägte Veränderungen der FAF (h) und NIA (i) bei Makuladystrophie.

tersuchten Patienten zeigen sich Veränderungen in der FAF. Wenn die FAF unauffällig ist, dann am ehesten bei Zapfendystrophien (8,5% der Zapfendystrophien).

Die FAF weist in vielen Fällen Veränderungen auf, die ophthalmoskopisch oder fluoreszenzangiografisch nicht darstellbar sind.

Dies liegt einerseits daran, dass Akkumulationen des Abbauprodukts Lipofuszin offenbar frühzeitig im Krankheitsprozess vor ophthalmoskopisch und angio-

grafisch erkennbaren Veränderungen auftreten und damit in der FAF darstellbar sind. Darüber hinaus gibt es einige krankheitstypische Alterationen der Lipofuszin-Verteilung im RPE (z. B. Retinitis pigmentosa, Morbus Stargardt), die auf den akuten dystrophischen Prozess hinweisen und mit anderen Verfahren nicht erkennbar sind. Insbesondere bei Kindern, bei denen die Kooperation bei Perimetrie und Elektrophysiologie oft limitiert ist, erlaubt die FAF nicht selten eine frühzeitige Sicherung der Verdachtsdiagnose.

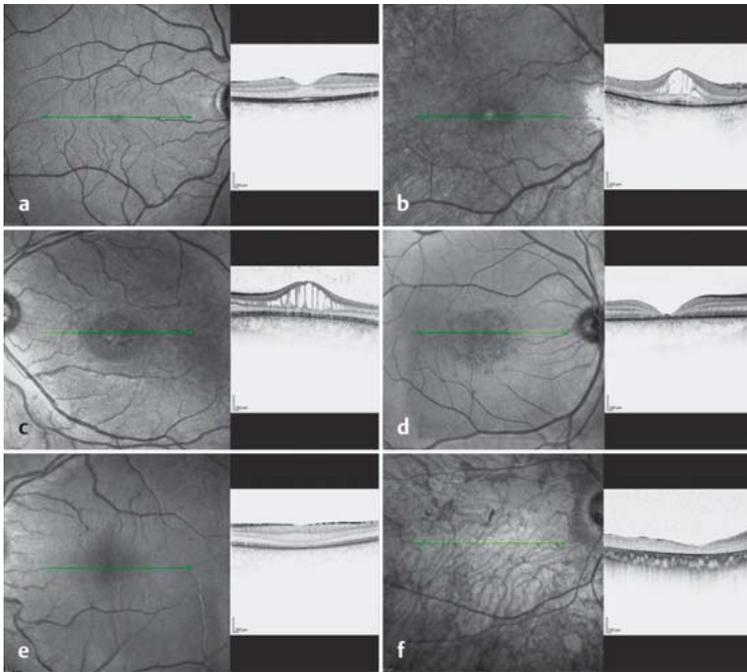


Abb. 4 a bis f Charakteristische Befunde der hochauflösenden optischen Kohärenztomografie (SD-OCT) bei Netzhautdystrophien. a Normales SD-OCT. b Verlust der Fotorezeptorschichten nach peripher sowie zystoides Makulaödem bei Retinitis pigmentosa. c Zystoide Veränderungen im gesamten Scan bei erhaltenen Fotorezeptorschichten bei X-chromosomaler Retinoschisis. d Zentrale begrenzte Netzhautdestruktion bei Makuladystrophie. e Fehlende Ausbildung der Fovea bei Verdacht auf Albinismus. f Komplette Destruktion der retinalen Topografie bei fortgeschrittener Zapfen-Stäbchen-Dystrophie.

Klinisch eher unauffällige Konduktorinnen X-chromosomaler Netzhautdystrophien (z. B. Retinitis pigmentosa, Choroideremie) sind mit der FAF aufgrund charakteristischer Veränderungen erkennbar. Die FAF eignet sich besonders zur nicht invasiven Verlaufskontrolle und hat die Fluoreszein-Angiografie aus der Diagnostik der Netzhautdystrophien fast vollständig verdrängt.

Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIA)

Die Darstellung der Melaninverteilung im retinalen Pigmentepithel (RPE) mit der NIA ergibt zusätzliche Informationen über das RPE. Veränderungen in der NIA sind genauso häufig wie Veränderungen in der FAF (Abb. 3). In einigen Fällen (z. B. Morbus Stargardt) gehen Veränderungen der NIA den Veränderungen in der FAF voraus (S. Kellner et al. 2009). Darüber hinaus gibt es auch in der NIA einige krankheitsspezifische Läsionsmuster (z. B. Retinitis pigmentosa).

Die NIA unterstützt gemeinsam mit der FAF die Frühdiagnose und Differenzialdiagnose und erlaubt eben-

falls eine nicht invasive Verlaufskontrolle. Inwieweit bei bestimmten Erkrankungen mit der NIA eine frühere Diagnose als mit der FAF möglich ist, muss weiter untersucht werden.

Spectral Domain optische Kohärenztomografie (SD-OCT)

Die SD-OCT hat erheblich zur Verbesserung der Diagnostik von Makulaveränderungen bei Netzhautdystrophien beigetragen (Chong et al. 2009; Fischer et al. 2008; Abb. 4). So lassen sich sehr dezente, in der Fluoreszein-Angiografie unauffällige Makulaödeme nachweisen, eine Differenzierung bei einem ausgeprägten zystoiden Makulaödem mit dem ophthalmoskopischen Erscheinungsbild eines Makulaforamen treffen sowie die Therapie erfolgreich kontrollieren.

Zystoide Makulaödeme sind grundsätzlich bei Retinitis pigmentosa häufig (bis zu 50% der Betroffenen auf mindestens einem Auge), bei X-chromosomal vererbter Retinitis pigmentosa aber sehr selten. Bei der X-chromosomalen Retinoschisis kann die foveale Schisis bei nur geringer Ausprägung oder bei limitierter Mitarbeit bei noch jungen Patienten ophthalmoskopisch sehr schwierig zu erkennen sein. Mit der SD-OCT kann die Retinoschisis am hinteren Pol in variabler Ausdehnung eindeutig dargestellt werden.

Bei Zapfendystrophien finden sich spezifische foveale Veränderungen. Fehlentwicklungen der Netzhaut können zu einer Verdickung der zentralen Netzhaut führen (z. B. *CRB1*-Genmutationen) oder zu einer anomalen Schichtenbildung der Fovea (z. B. Albinismus).

Die SD-OCT erlaubt durch die Darstellung von Veränderungen innerhalb der verschiedenen retinalen Zellschichten deren individuelle Beurteilung, was differenzialdiagnostisch, prognostisch und für die Verlaufs- und Therapiekontrolle wesentlich ist. Im Hinblick auf zukünftige Therapiechancen (z. B. welche retinalen Strukturen existieren noch?) ist das SD-OCT außerdem von hohem wissenschaftlichem Interesse.

Fluoreszein-Angiografie (FAG)

Die FAG ist von begrenzter Bedeutung bei der Diagnostik von Netzhautdystrophien. Atrophische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels lassen sich besser und nicht invasiv mit der FAF und NIA darstellen. Zusätzlich zeigt sich bei der FAF und NIA eine Reihe von

Veränderungen, die angiografisch nicht erkennbar sind (z. B. der helle perizentrale Ring in der FAF bei Retinitis pigmentosa). Die dunkle Aderhaut (dark Choroid) in der FAG durch eine vermehrte Lipofuszin-Akkumulation bei *ABCA4*-assoziierten Erkrankungen (Morbus Stargardt, Zapfendystrophien) ist daher heute ohne Bedeutung. Ein zystoides Makulaödem (z. B. Retinitis pigmentosa, einige seltene Netzhautdystrophien) lässt sich mit dem SD-OCT besser darstellen und im Verlauf detaillierter kontrollieren.

Wichtig ist die FAG bei der Differenzialdiagnose sekundärer choroidaler Neovaskularisationen (bei verschiedenen Makuladystrophien) sowie bei der Darstellung Coats-ähnlicher Gefäßanomalien (Retinitis pigmentosa).

Elektrookulogramm (EOG)

Die Durchführung eines EOG ist bei Netzhautdystrophien zu empfehlen, die mit Mutationen im *BEST1*-Gen assoziiert sind (Morbus Best, autosomal-dominante Vitreoretinchoroidopathie [ADVIRC], autosomal-rezessive Bestrophinopathie). Sowohl die Betroffenen als auch klinisch gesunde Träger einer *BEST1*-Mutation zeigen meistens einen reduzierten Hellanstieg im EOG. Somit ist das EOG gut zur Erkennung möglicher Betroffener bei Verdacht auf Mutationen im *BEST1*-Gen einsetzbar. Wichtig ist, dass in seltenen Fällen das EOG trotz *BEST1*-Genmutationen normal sein kann, sodass eine sichere Klärung der molekulargenetischen Diagnostik vorbehalten bleibt.

Farbensehen

Die Farbsinndiagnostik ist von geringer Relevanz für die Diagnose einer Netzhautdystrophie. Sie ist zwar sensitiv für die Früherkennung von Zapfenfunktionsstörungen bei Makula- und Zapfendystrophien, aber nicht spezifisch. Umgekehrt hatten z. B. 50% unserer Patienten mit adulter vitelliformer Makuladystrophie ein normales Farbsehen.

Dunkeladaptation

Die Dunkeladaptation ist ebenfalls von geringer Relevanz für die Diagnose einer Netzhautdystrophie. Sie ist zwar sensitiv für den Nachweis von Stäbchenfunktionsstörungen, jedoch lassen sich mit dem ERG detail-

liertere Informationen über die retinale Funktion in kürzerer Zeit erhalten.

Verlaufskontrolle

Eine Verlaufskontrolle nach Erstdiagnose einer Netzhautdystrophie ist unter Diagnose- und Beratungsaspekten von Bedeutung. Eine erste Verlaufskontrolle, welche wir in der Regel 1 Jahr nach Diagnosestellung durchführen, erlaubt die Bestätigung der Befunde und erhöht die Diagnosesicherheit. Das Ergebnis zeigte in den meisten Fällen, dass der Krankheitsprozess nicht so schnell verläuft wie vom Patienten erwartet oder empfunden. Die Verlaufskontrolle ist auch ein geeigneter Zeitpunkt, über die Erkrankung, ihre Bedeutung und mögliche Konsequenzen mit dem Patienten erneut zu reden, nachdem er sich längere Zeit mit der Erkrankung auseinandersetzen konnte (Renner et al. 2008).

Weitere Verlaufskontrollen können in größeren zeitlichen Abständen (ca. 2 Jahre) erfolgen. Bei Kindern ist eine erneute Untersuchung vor der Phase der weiteren Ausbildungs- und Berufsplanung sinnvoll, darüber hinaus muss auf Refraktionsänderungen geachtet werden. Die Patienten sollten auf die Notwendigkeit kurzfristiger Untersuchungen bei deutlicher Verschlechterung hingewiesen werden, da diese aufgrund von Makulaödem, choroidaler Neovaskularisation oder progredienter Katarakt bedingt dann unterschiedliche therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen können (Tab. 3).

Die Entwicklung neuer Therapieverfahren (z. B. Gentherapie) wird die Kontrollschemata verändern.

Familienuntersuchung

Die Familienuntersuchung ist für die Beurteilung des Vererbungsmodus von Bedeutung und, wenn weitere Angehörige erkrankt sind, für die Einschätzung des möglichen Krankheitsverlaufs eventuell wertvoll. X-chromosomal-rezessiv vererbte Netzhautdystrophien können häufig mit der FAF, seltener ophthalmoskopisch oder mit dem ERG, durch Untersuchung der Mutter oder weiblichen Geschwister erkannt werden (Choroideremie, Retinitis pigmentosa), die als Konduktorinnen (Anlageträgerinnen) Symptome oder einzelne retinale Veränderungen aufweisen können (z. B. sektorale RP).

Tabelle 3**Therapeutische Möglichkeiten bei Netzhautdystrophien.**

Therapieverfahren	Kommentar
Evaluierte Therapieverfahren	
optische und elektronische Hilfsmittel	bedarfsabhängig verordnen
Kantenfilter	lichtschutzabhängig von der individuellen Akzeptanz
Keine Nahrungsergänzungsmittel	Nutzen nicht erwiesen, insbesondere Vitamin A ist bei <i>ABCA4</i> -Gen-assoziierten Netzhautdystrophien schädlich (z. B. Morbus Stargardt, Zapfen-Stäbchen-Dystrophien)
Vitamin A	eventuell Verlaufsverzögerung bei eindeutiger Retinitis pigmentosa: keine allgemein akzeptierte Empfehlung mehr, da negative Wirkung nicht auszuschließen
spezielle Diät	Atrophia gyrate, Refsum-Syndrom, Abetalipoproteinämie: Diät wegen der jeweils komplexen Vorgaben nur in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Ernährungsberater
Acetazolamid	Reduktion des Makulaödems bei Retinitis pigmentosa
Dorzolamid	Alternative zu Acetazolamid bei Makulaödem, wirksam (in vielen Fällen) auch bei X-chromosomaler Retinoschisis, Enhanced S Cone Syndrome, autosomal-dominanter Vitreochorioidopathie
Anti-VEGF intravitreal	bei angiografisch nachgewiesener CNV
Kataraktoperation	frühzeitig, da besondere Störung durch Kontrastminderung und hinteren Polstar
Vitrektomie	bei Makulaforamen: nur wenn im SD-OCT eindeutig abgegrenzt vom zystoiden Makulaödem
Therapieverfahren in Evaluation	
Elektrostimulation	In einer kleinen Studie bei Patienten mit Retinitis pigmentosa über 6 Wochen Befundverbesserung. Mehrere Geräte sind zur klinischen Anwendung CE-gekennzeichnet, Daten zur Sicherheit und Wirkung bei längerfristiger Anwendung liegen nicht vor. Empfehlung: Anwendung nur in wissenschaftlichen Studien.
retinale Implantate	Für epiretinale und subretinale Elektrodenimplantate wurde gezeigt, dass sie blinden Patienten nach einem speziellen Training eine begrenzte Erkennung von Seheindrücken ermöglichen. Erste Implantate sind zur klinischen Anwendung CE-gekennzeichnet, die Relevanz dieser Implantate für die tägliche Praxis des individuellen Patienten bedarf noch weiterer wissenschaftlicher Untersuchung. Empfehlung: Anwendung nur in wissenschaftlichen Studien.
medikamentöse Therapie	Im Tierversuch erfolgreich, aber beim Menschen in der Wirkung noch nicht in Studien belegt: Fenretinide bei <i>ABCA4</i> -Mutationen, PTC124 bei Nonsense-Mutationen bei Usher-Syndrom 1C
Gentherapie	In Studien erfolgreich bei RPE65 über 3 Jahre. Derzeit nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien sinnvoll. Die Weiterentwicklung der Gentherapie ist zu erwarten.

Cave. Bei der Planung einer Familienuntersuchung ist zu berücksichtigen, dass betroffene Angehörige, die eventuell bis zu diesem Zeitpunkt von ihrer Erkrankung noch nichts wissen, mit persönlichen und sozialen Folgen (z. B. für die Familienplanung) einer molekulargenetischen Diagnose konfrontiert werden.

Die Untersuchung beschwerdefreier Angehöriger eines NHD-Patienten sollte nur dann erfolgen, wenn die Konsequenzen aus dieser Untersuchung auch akzeptiert werden können.

Dringend zu beachten ist, dass nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz im Falle einer prädiktiven genetischen Untersuchung (d. h. also zur Abklärung einer genetischen Erkrankung ohne akute klinische Auffälligkeiten) sowie bei Anlageträgerschaft eine genetische Untersuchung nur durch besonders qualifizierte Fachärzte veranlasst werden darf (s. u. Infobox „Hintergrund“).

Molekulargenetische Diagnostik

Netzhauterkrankungen können als Folge von Mutationen in den Erbanlagen entstehen und werden dann an nachfolgende Generationen weitergegeben. Mit der zunehmenden Identifizierung von krankheitsassoziierten Genen spielt die molekulargenetische Untersuchung bei der Diagnostik der hereditären Netzhautdystrophien eine wichtige Rolle. Sie dient dem

Indikationen

Anwendungsbereiche molekulargenetischer Diagnostik bei hereditären Netzhautdystrophien

- Überprüfung einer klinischen Verdachtsdiagnose
- Untersuchung gesunder Familienangehöriger auf Anlageträgerschaft bei autosomal-rezessiven oder X-gebundenen Erkrankungen zur Abklärung des Wiederholungsrisikos für die Nachkommen (sog. Heterozygotentest)
- molekulargenetische Pränataldiagnostik in einer Risikoschwangerschaft
- prädiktive/präsymptomatische Testung gesunder Familienangehöriger

Nachweis des zugrunde liegenden Gendefekts und damit auch einer eindeutigen molekulargenetischen Klassifizierung der Erkrankung.

Zudem können in einigen Fällen anhand des betroffenen Gens auch Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Erbgang gezogen werden. Dies ist besonders für Einzelfälle von Bedeutung, bei denen (bisher) keine weiteren Familienangehörigen klinisch betroffen sind (z. B. bei autosomal-rezessiven Erbgängen oder Neumutationen).

Hintergrund

Juristische Situation hinsichtlich genetischer Untersuchungen in Deutschland

- Es gelten die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes in Verbindung mit der aktuellen Richtlinie der Gendiagnostikkommission am Robert Koch-Institut.
- Im Fall einer prädiktiven Untersuchung, d. h. einer genetischen Untersuchung klinisch gesunder Familienangehöriger (dies schließt auch klinisch gesunde Anlageträger ein), ist eine humangenetische Beratung vor und nach der molekulargenetischen Untersuchung entsprechend dem Gendiagnostikgesetz zwingend vorgeschrieben.
- Zusätzlich ist gerade im Falle der hereditären Netzhautdystrophien zu beachten, dass genetische Tests vor dem 18. Lebensjahr auf rein differenzialdiagnostische Zwecke beschränkt sind.
- Entsprechend dem Gendiagnostikgesetz besteht in Deutschland das Recht auf genetische Selbstbestimmung. Daher dürfen genetische Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden, nicht im Kindesalter getestet werden, auch wenn die Eltern dies wünschen. Analog dazu dürfen vorgeburtliche molekulargenetische Untersuchungen nur dann nach ausführlicher humangenetischer Beratung vorgenommen werden, wenn es sich um eine schwerwiegende und im Kindesalter manifeste Erkrankung handelt (z. B. Bardet-Biedl-Syndrom).
- Prädiktive genetische Untersuchungen (d. h. also zur Abklärung einer genetischen Erkrankung ohne akute klinische Auffälligkeiten) sowie genetische Untersuchungen bei V. a. Anlageträgerschaft dürfen nur durch Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte, die sich für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets besonders qualifiziert haben, veranlasst werden.

Für den Erfolg einer molekulargenetischen Untersuchung ist die Fragestellung bzw. eine im Vorfeld gestellte klinische Diagnose von entscheidender Bedeutung, da Mutationen in ein und demselben Gen zu verschiedenen klinischen Krankheitsbildern (Phänotypen) führen können.

Zu den Anwendungsbereichen der molekulargenetischen Diagnostik gehören die in der Infobox genannten Indikationen.

Prinzipiell gilt, dass die Ergebnisse einer molekulargenetischen Diagnostik weitreichende Konsequenzen für den Betroffenen, aber auch für dessen Verwandte und Nachkommen haben können. Daher sollte bei differenzialdiagnostischen molekulargenetischen Untersuchungen vor der Blutprobenentnahme eine humangenetische Beratung angeboten werden, bei der der Patient über die Art der Untersuchung, deren Aussagekraft und mögliche Konsequenzen ausführlich informiert wird (s. Infobox „Hintergrund“).

Differenzialdiagnostische Besonderheiten

Das juvenile Missverständnis

Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Diagnostik von Netzhautdystrophien ist die weit verbreitete Ansicht, dass sich hereditäre Erkrankungen nur in den ersten beiden Lebensdekaden manifestieren und später nicht mehr auftreten und daher als Differenzialdiagnose nicht mehr herangezogen werden. Wegen der oft langsamen Progression kann eine hereditäre Netzhautdystrophie jedoch viele Jahre bestehen, bevor z. B. Gesichtsfeldausfälle für einen Betroffenen störend bemerkbar werden.

Für alle Netzhautdystrophien gilt, dass eine Manifestation in allen Lebensaltern möglich ist.

Späte Manifestationen jenseits des 50. Lebensjahrs sind u. a. bei Morbus Stargardt, Morbus Best, Retinitis pigmentosa und Zapfendystrophien beschrieben (Renner et al. 2005b).

Makuladystrophie vs. generalisierte Netzhautdystrophie mit zentralem Beginn

Beide Formen beginnen mit einer gleichartigen Symptomatik. Die generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn betreffen im Verlauf jedoch die gesamte Netzhaut. Da der Morbus Stargardt und ein Teil der autosomal-rezessiv vererbten Zapfen-Stäbchen-Dystrophien auf Mutationen im *ABCA4*-Gen zurückzuführen sind, ist der Übergang zwischen Makuladystrophien und generalisierten Zapfen-Stäbchen-Dystrophien fließend. In vielen Fällen ist nur durch Verlaufskontrollen mit ERG oder retinaler Weitwinkelaufnahme erkennbar, ob die Dystrophie auf die Makula begrenzt bleibt oder weiter fortschreitet. Molekulargenetische Ergebnisse können, basierend auf der Art und Konsequenz der Mutationen, Hinweise auf den möglichen Verlauf geben.

Differenzialdiagnose generalisierter Netzhautdystrophien

In einigen Fällen lässt sich weder mit dem ERG noch anhand der klinischen Befunde eindeutig entscheiden, ob vorwiegend eine Stäbchenfunktionsstörung bei peripher beginnender Netzhautdystrophie oder eine Zapfenfunktionsstörung bei zentral beginnender Netzhautdystrophie vorliegt. Für den Patienten ist dies mangels therapeutischer Konsequenzen eher von begrenzter Relevanz, da für ihn vorwiegend das Ausmaß der Visusminderung und der Gesichtsfeldeinschränkung von Bedeutung ist.

In fortgeschrittenen Stadien generalisierter Netzhautdystrophien können, wie z. B. bei Zapfen-Stäbchen-Dystrophie und Retinitis pigmentosa, die klinischen Befunde oft sehr ähnlich sein: Ophthalmoskopisch zeigen sich Pigmentepithelveränderungen mit multiplen Pigmentierungen, enge Gefäße und blasse Papillen. Der Visus ist sehr stark herabgesetzt, im Gesichtsfeld sind nur noch Restinseln nachweisbar, und das ERG und mfERG zeigen keine nachweisbaren Reizantworten mehr.

Beim Endzustand einer generalisierten Netzhautdystrophie ist nur durch Anamnese, Verlauf, wenn möglich der Untersuchung weniger betroffener Familienangehöriger sowie gestützt auf molekulargenetische Befunde eine Differenzialdiagnose möglich.

Optikusatrophy vs. zentral beginnende Netzhautdystrophien

Bei Patienten mit Makuladystrophien und zentral beginnenden generalisierten Netzhautdystrophien besteht häufig eine temporale Abblassung der Papille. Diese lässt den Verdacht auf eine Optikusatrophy aufkommen. Bei Ableitung eines VEP zeigt sich oft ein pathologischer Befund aufgrund der reduzierten Mustererkennung durch die retinale Funktionsstörung.

Nur durch ein ERG oder mfERG ist eine Funktionsstörung der Fotorezeptoren als Ursache einer Optikusatrophy nachweisbar oder auszuschließen.

Stationäre vs. progrediente Netzhautdystrophien

Kongenitale Nachtblindheit und Zapfenfunktionsstörungen wie Stäbchen- und Blauzapfenmonochromasie sind bei Erwachsenen anamnestisch durch die seit der Kindheit bestehenden und stabilen Einschränkungen in den meisten Fällen leicht abzugrenzen. In der Kindheit ist die Abgrenzung von früh beginnenden Netzhautdystrophien (z. B. Leber'sche kongenitale Amaurose) schwierig, hier kann insbesondere die FAF hilfreich sein (Wabbers et al. 2006). Darüber hinaus zeigen auch die stationären Erkrankungen zum Teil im Verlauf eine Progression (z. B. Makulopathie bei Monochromasien, Zapfendystrophie bei Fundus albipunctatus, bestimmte Formen der kongenitalen stationären Nachtblindheit).

Wichtig ist die detaillierte Anamnese, z. B. kann ein in der Kindheit vorhandener Nystagmus später wieder verschwinden. Bei unklarer Anamnese kann die Differenzialdiagnose nur im Verlauf oder durch molekulargenetische Analyse erreicht werden.

Netzhautdystrophie vs. Syndrom

Zahlreiche Syndrome sind mit Netzhautdystrophien assoziiert. Daher sollte in der Anamnese immer nach anderen bekannten Krankheiten gefragt werden.

Die Früherkennung von anderen Organerkrankungen erlaubt eine adäquate Therapie (z. B. Hörstörungen, Nierenfunktionsstörungen) oder eine angepasste Betreuung und Beratung.

Bei Vorliegen zusätzlicher klinischer Auffälligkeiten (insbesondere auch mentale Retardierung, Fehlbildun-

Zielgerichtete Diagnostik

Netzhautdystrophie im Kindesalter

Insbesondere bei Kindern muss aufgrund der möglichen Assoziation mit anderen Syndromen bei Diagnose einer Netzhautdystrophie eine pädiatrische, je nach Anamnese auch eine neurologische und audiologische Untersuchung erfolgen.

gen in anderen Organen, Kleinwuchs) sollte daher differenzialdiagnostisch das Vorliegen einer syndromalen Grunderkrankung erwogen und ergänzend eine Vorstellung in der humangenetischen Beratung erfolgen. Dort kann ggf. weitere Diagnostik (z. B. Chromosomenanalyse, Array CGH, molekulargenetische Untersuchung) eingeleitet werden.

Netzhautdystrophien vs. erworbene Netzhautdegenerationen

Netzhautdystrophien werden häufig autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt, sodass bei kleinen Familien nicht selten nur eine Person betroffen ist und formalgenetisch der hereditäre Charakter der Erkrankung nicht zu erkennen ist. Phänokopien mit dem klinischen Bild einer Netzhautdystrophie sind wesentlich seltener als diese selbst (Kellner et al. 1996). Sie können bei Autoimmunerkrankungen (Differenzialdiagnose: posteriore Uveitis), intrauterinen Infektionen (z. B. Röteln) oder Medikamentennebenwirkungen (z. B. Chloroquin) auftreten.

Da teilweise aber eine Therapiemöglichkeit besteht (z. B. Lues), sollte die Möglichkeit von Phänokopien immer in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Spezielle Probleme in der Diagnostik generalisierter Netzhautdystrophien

Nomenklatur

Die Nomenklatur hereditärer Netzhautdystrophien ist leider uneinheitlich, unterliegt aufgrund neuerer molekulargenetischer Erkenntnisse einem steten Wandel und wird nicht einheitlich verwendet (U. Kellner et al. 2009; Renner 2008). So kann ein Patient bei Untersuchungen durch 3 mit Netzhautdystrophien erfahrene

Augenärzte z. B. die Diagnosen Makuladystrophie, Morbus Stargardt und Zapfendystrophie erhalten. Während nur geringe Unterschiede der Befunde zu dieser unterschiedlichen Einschätzung führen können, sind der Patient und sein betreuender Augenarzt mit 3 verschiedenen Begriffen konfrontiert.

Nur die detaillierte molekulargenetische Diagnostik und ein darauf basierendes Nomenklatursystem wird zukünftig eine exaktere Beschreibung der Netzhautdystrophien erlauben.

Differenzialdiagnostische Probleme der Molekulargenetik

Einige klar definierte Netzhautdystrophien, wie beispielsweise der Morbus Best (Gen: *BEST1*) oder die X-chromosomale Retinoschisis (Gen: *RST*), werden durch Mutationen in einem einzigen Gen bedingt. Bei klinisch sicherer Diagnose kann daher in annähernd 100% eine zugrunde liegende Mutation in dem jeweils betroffenen Gen nachgewiesen werden und eine klinische Verdachtsdiagnose in der Regel ohne größere Probleme molekulargenetisch bestätigt oder aber zurückgewiesen werden.

Demgegenüber zeigen neue molekulargenetische Erkenntnisse, dass einige klinische Diagnosen – wie z. B. Retinitis pigmentosa und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie – eher einen Überbegriff für mehrere genetisch eindeutig differenzierbare Erkrankungen darstellen. Die zugrunde liegenden molekularen Ursachen können hierbei in zahlreichen verschiedenen Genen liegen (sogenannte Lokusheterogenität).

Bei diesen Krankheitsbildern ist eine molekulargenetische Untersuchung aufgrund der Lokusheterogenität eher aufwendig. Mit herkömmlichen Methoden wie z. B. der Sequenzierung einzelner Gene wäre eine solche Diagnostik in der Regel mit einem unverhältnismäßig hohen Kosten- und Zeitaufwand verbunden.

Für solche Fälle werden derzeit neue Hochdurchsatz-basierte Untersuchungstechniken entwickelt (z. B. DNA-Sequenzierungs-Arrays, Next Generation Sequencing), mit denen mehrere krankheitsrelevante Gene simultan und vergleichsweise kostengünstig untersucht werden können. Für einige dieser Erkrankungen (z. B. Morbus Stargardt, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, Retinitis pigmentosa) besteht schon heute die Möglichkeit von Array-basierten Sequenzuntersuchungen.

Diese innovativen Untersuchungsmethoden stellen Humangenetiker derzeit vor neue Herausforderungen. So werden bei den Hochdurchsatz-Untersuchungen häufig unbekannte Sequenzveränderungen nachgewiesen, deren Interpretation sich zuweilen als schwierig gestaltet. Bei diesen sogenannten unklassifizierten Varianten kann es sich um seltene, aber harmlose Polymorphismen handeln, die für den Patienten keinerlei krankheitsrelevante Bedeutung besitzen, oder aber um neue, seltene pathogene Mutationen. Eine eindeutige Differenzierung wäre in den meisten Fällen nur durch äußerst aufwendige funktionelle Experimente möglich, die in der Routinediagnostik nicht durchführbar sind.

Alternativ wird daher bei der Beurteilung von Sequenzvarianten häufig auf bioinformatische Modelle und Familienuntersuchungen zurückgegriffen.

Die Interpretation von molekulargenetischen Untersuchungsergebnissen sollte daher stets durch erfahrene Humangenetiker und unter Berücksichtigung der augenärztlichen Befunde erfolgen.

Mutationen in einem einzigen Gen können auch zu klinisch unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Ein zugrunde liegender Mechanismus konnte beispielsweise für das *ABCA4*-Gen gezeigt werden. Mutationen im *ABCA4*-Gen, die nur zu einer geringen Beeinträchtigung der Proteinfunktion führen, gehen eher mit dem klinischen Bild eines Morbus Stargardt einher, während Mutationen, die zu einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins führen, eher mit einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie oder einer atypischen Retinitis pigmentosa assoziiert sind (Maugeri et al. 2002). Aber auch hier sind Ausnahmen und fließende Übergänge möglich, sodass eine strenge Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp oft nicht erkennbar ist.

Daher kann ein molekulargenetischer Untersuchungsbefund immer nur gemeinsam mit den klinischen Daten interpretiert werden.

Prinzipien

Verlauf, Prognose

Aus den genannten Gründen ist für den einzelnen Patienten daher eine zuverlässige Aussage über den Schweregrad oder den Verlauf anhand der genetischen Veränderung bei den meisten hereditären Netzhautdystrophien nicht möglich.

In vielen Fällen sind die Faktoren unverstanden, die zu einer reduzierten Ausprägung (Penetranz) von Mutationen führen. Beispielsweise ist für Mutationen im *BEST1*-Gen ein großes Spektrum an klinischen Manifestationen möglich, von völliger Symptomfreiheit bis hin zu schweren Formen in früher Jugend. Selbst innerhalb von Familien mit bekannter *BEST1*-Mutation ist eine hohe Variabilität bekannt (Renner et al. 2005b; Seddon et al. 2003).

Relevanz der klinischen und molekulargenetischen Diagnostik für den Patienten

Da für die Netzhautdystrophien zurzeit noch sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten bestehen (Tab. 3), sind die korrekte klinische und molekulargenetische Diagnose und die darauf beruhende adäquate Beratung für den Patienten und seine Familie von großer Bedeutung. Die Akzeptanz der Erkrankung und die Bereitschaft der Nutzung von Hilfsmitteln für eine Optimierung des Sehens für Ausbildung oder Beruf hängen vielfach von einer umfassenden Kenntnis der Erkrankungsursache ab.

Eine verzögerte Diagnosestellung kann für den Patienten neben der verzögerten Hilfe, die direkte Auswirkungen auf Ausbildung und Beruf haben kann, auch eine soziale Isolierung bedeuten, insbesondere, wenn der Verdacht auf eine Simulation die familiäre Situation zusätzlich belastet.

Das Einbeziehen der hereditären Netzhautdystrophien als mögliche Differenzialdiagnose bei der Abklärung von Sehstörungen unklarer Genese ist wesentliche Voraussetzung für die Früherkennung und damit die Verbesserung der Versorgung von Patienten.

Die Beratung der Patienten sollte die folgenden Inhalte umfassen:

- Diagnose mit Angabe der Diagnosesicherheit bzw. von Differenzialdiagnosen
- die Auswirkungen auf die tägliche Lebens-, Ausbildungs- und Arbeitssituation, Fahrtauglichkeit
- die mögliche Bedeutung für die Familie
- Therapiemöglichkeiten

Der Patient wünscht in der Regel eine möglichst eindeutige Aussage zur weiteren Entwicklung des Sehvermögens.

Eine sichere Vorhersage der Visuentwicklung ist jedoch wegen der hohen Variabilität des Verlaufs selbst innerhalb einer Familie und mit bekannter Genmutation niemals mit einer für den Patienten brauchbaren Sicherheit möglich.

Prognosen, die sich im Verlauf als falsch herausstellen, belasten die weitere Arzt-Patienten-Kommunikation. Da sich die Patienten heute umfangreich im Internet informieren können, sollte stets das Risiko einer möglichen Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung angesprochen werden.

Gleichzeitig kann man aber darauf hinweisen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten an ihrer Netzhautdystrophie komplett erblindet, die meisten Patienten behalten ihr ganzes Leben eine nutzbare Sehfunktion.

Für die optimale Beratung über mögliche Sehhilfen für den Heim- und Arbeitsbereich ist eine Kooperation mit Low-Vision-Spezialisten empfehlenswert. Neue Entwicklungen im Bereich der vergrößernden Sehhilfen sowie der Tablet-Computer mit hochwertiger Zoom-Funktion (iPad) verbessern die Möglichkeiten der Rehabilitation. Nicht selten sind nach dem Beratungsgespräch wichtige Konsequenzen für die weitere Lebensplanung oder die aktuelle Arbeitssituation zu treffen; es ist empfehlenswert, dass dies der Patient erst nach gründlichem Nachdenken und einem gewissen Abstand tut.

Die Kooperation mit Berufsberatern und Selbsthilfegruppen (Pro Retina Deutschland e.V., www.pro-retina.de) ist für die optimale Versorgung von Patienten mit Netzhautdystrophien wesentlich.

Perspektivisch kann man die Patienten darauf hinweisen, dass sowohl medikamentöse Therapien, die Gentherapie als auch die Anwendung retinaler Implantate in zahlreichen Studien untersucht wurden und werden und der Zeitpunkt der klinischen Anwendung einer Reihe von Therapieverfahren näher rückt. Abzulehnen sind dagegen alle teils sehr teuren Therapieansätze, die sich einer evidenzbasierten Bewertung entziehen. Der Arbeitskreis Klinische Fragen des Wissenschaftlich-Medizinischen Beirats der Pro Retina veröffentlicht regelmäßig Stellungnahmen zur Bewertung und Risikobeurteilung solcher Therapieansätze (www.pro-retina.de).

Situation der augenärztlichen Diagnostik von Netzhautdystrophien

Die korrekte Diagnostik von Netzhautdystrophien ist schwierig und zeitaufwendig. Die detaillierte augenärztliche Diagnostik wird durch die derzeitige Vergütungssituation in Praxis und Klinik konterkariert und in keiner Weise kostendeckend abgebildet. Eine Reihe der zur Verfügung stehenden Diagnoseverfahren sind derzeit im Leistungsumfang der Gesetzlichen Krankenkassen nicht enthalten. Von Seiten der Patienten und der Selbsthilfeorganisation Pro Retina Deutschland e. V. wird zu Recht immer wieder moniert, dass eine klare Diagnose des Öfteren erst nach längerer Zeit und mehreren Irrwegen, teilweise erst Jahre nach der ersten augenärztlichen Untersuchung, gestellt wird (Brunsmann et al. 2007). Demgegenüber besteht ein hohes Interesse der Patienten an einer genauen, molekulargenetisch abgesicherten Diagnose, die möglichst eindeutige Aussagen für den Patienten, für seine Familie und hinsichtlich des Vererbungsrisikos erlaubt.

Große Forschungsanstrengungen der letzten Jahre haben zu einer wesentlich verbesserten Kenntnis der Ursachen der Netzhautdystrophien sowie zu einer Verbesserung der Diagnostik beigetragen. Die Grundlagen zu therapeutischen Interventionen sind gelegt. Für die Verbesserung der Versorgung von Patienten und deren Teilhabe an den diagnostischen Möglichkeiten ist es einerseits erforderlich, die Kenntnis von hereditären Netzhautdystrophien zu verbreiten, damit der Zeitpunkt bis zur Erstdiagnose verkürzt wird. Darüber hinaus ist eine kostendeckende Finanzierung der hochspezifischen Diagnostik erforderlich, um die Versorgung von Patienten mit Netzhautdystrophien nachhaltig zu sichern. Dies ist auch für den gezielten Einsatz zukünftiger therapeutischer Maßnahmen von wesentlicher Bedeutung.

Situation der molekulargenetischen Diagnostik von Netzhautdystrophien

Die Humangenetik ist im Vergleich zu anderen klinisch-theoretischen Fächern ein junges Fachgebiet, das sich zudem ständig weiterentwickelt. Viele Ärzte sind daher über die heutigen Möglichkeiten und den Nutzen einer molekulargenetischen Diagnostik nicht oder nur unzureichend informiert. Die molekulargenetische Untersuchung ist in Deutschland eine kassenärztliche Leistung, die mit einem Überweisungsschein als Laboratoriumsauftragsleistung abgerechnet werden kann. Da sie eine Laborleistung mit Ausnahmekennziffer (32010) ist, belastet sie nicht das Budget des überweisenden Arztes.

Für die optimale Betreuung einer Familie mit Verdacht auf eine genetisch bedingte Netzhautdystrophie besteht immer die Möglichkeit, an eine humangenetische Beratungsstelle zu überweisen. Von hier aus können alle notwendigen Schritte für die molekulargenetische Untersuchung eingeleitet werden. Eine Liste der humangenetischen Beratungsstellen findet sich im Internet (www.hgqn.org). Es sollte auch beachtet werden, dass nach den Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes (§ 7 Abs. 3) in Verbindung mit der aktuellen Richtlinie der Gendiagnostikkommission am Robert Koch-Institut (www.rki.de/DE/Content/Institut/Kommissionen/GendiagnostikKommission/GEKO_inhalt.html) Augenärzte im Rahmen ihrer jeweiligen Fachbereichsgrenzen nach Erlangung der entsprechenden Qualifikation selbst eine genetische Beratung durchführen können.

Literatur

- Brunsmann F, von Gizycki R, Rybalko A, Hildebrandt AG, Rütther K. Patientenselbsthilfe und seltene Erkrankungen: Mitgestaltung der Versorgungsrealität am Beispiel seltener Netzhautdegenerationen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2007; 50: 1494–1501
- Chong GT, Farsiu S, Freedman SF et al. Abnormal foveal morphology in ocular albinism imaged with spectral-domain optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2009; 127: 37–44
- Fischer MD, Fleischhauer JC, Gillies MC et al. A new method to monitor visual field defects caused by photoreceptor degeneration by quantitative optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 3617–3621
- Kellner S, Kellner U, Weber BHF et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence in patients with ABCA4-associated retinal dystrophies. Am J Ophthalmol 2009; 47 (5): 895–902
- Kellner U, Helbig H, Foerster MH. Phänekopien hereditärer Netzhautdegenerationen. Ophthalmologie 1996; 93: 680–687
- Kellner U, Kellner S, Renner AB et al. Evidenzbasierte Diagnostik hereditärer Netzhautdystrophien 2009. Klin Monatsbl Augenheilkd 2009; 226: 999–1011
- Maugeri A, Flothmann K, Hemmrich N et al. The ABCA4 2588 G > C Stargardt mutation: single origin and increasing frequency from South-West to North-East Europe. Eur J Hum Genet 2002; 10: 197–203
- Renner AB. Hereditäre Retinopathien. In: Kellner U, Wachtlin J eds, Retina. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008: 297–345
- Renner AB, Fiebig BS, Weber BH et al. Phenotypic Variability and Long-term Follow-up of Patients With Known and Novel PRPH2/RDS Gene Mutations. Am J Ophthalmol 2008; 147 (3): 518–530
- Renner AB, Kellner U, Tillack H, Kraus H, Foerster MH. Recording of both VEP and multifocal ERG for evaluation of unexplained visual loss electrophysiology in unexplained visual loss. Doc Ophthalmol 2005a; 111: 149–157
- Renner AB, Tillack H, Kraus H et al. Late onset is common in best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. Ophthalmology 2005b; 112: 586–592
- Robson AG, Michaelides M, Saihan Z et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. Doc Ophthalmol 2008; 116: 79–89
- Seddon JM, Sharma S, Chong S et al. Phenotype and genotype correlations in two best families. Ophthalmology 2003; 110: 1724–1731
- van Genderen M, Riemsdag F, Jorritsma F et al. The key role of electrophysiology in the diagnosis of visually impaired children. Acta Ophthalmol Scand 2006; 84: 799–806
- Wabbels B, Demmler A, Paunescu K et al. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 36–45

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Kellner
Zentrum seltene Netzhauterkrankungen
AugenZentrum Siegburg
MVZ ADTC Siegburg GmbH
Europaplatz 3
53721 Siegburg
Telefon: 02241/844050
Fax: 02241/844055
E-Mail: kellneru@retinascience.de

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar. Bitte informieren Sie sich über die genaue Gültigkeit unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Eine Aussage zu hereditären Netzhautdystrophien ist falsch. Welche?

- A Sie sind eine seltene Ursache für die Erblindung Erwachsener.
- B In Deutschland leben ca. 27 000 Betroffene.
- C Es sind mehr als 170 Gene bekannt, bei denen eine Mutation zu einer Netzhautdystrophie führen kann.
- D Die Diagnostik ist komplex, weil immer Mutationen in mehreren Genen vorliegen.
- E Netzhautdystrophien können in allen Lebensaltern symptomatisch werden.

2

Welche Aussage zur Erstdiagnose einer hereditären Netzhautdystrophie ist korrekt?

- A Die Erstdiagnose der hereditären Netzhautdystrophie ist einfach, weil die Erkrankung in der Regel in der Familie bekannt ist und die Patienten oft einen ausführlichen Stammbaum mitbringen.
- B Sie ist schwierig, da ophthalmoskopisch nur bei wenigen Netzhautdystrophien spezifische Veränderungen in Frühstadien erkennbar sind.
- C Sie ist einfach, da die Kombination von Nachtblindheit und zentralen Gesichtsfeldausfällen charakteristisch und leicht zu diagnostizieren ist.
- D In der Erstdiagnose der hereditären Netzhautdystrophie spielt die Spaltlampenmikroskopie nur eine untergeordnete Rolle.
- E Die Erstdiagnose ist einfach, weil bei Patienten, die älter als 18 Jahre sind, keine Netzhautdystrophien mehr neu auftreten.

3

Welche diagnostischen Verfahren sollten mindestens zur Diagnostik verfügbar sein, um den Verdacht auf eine spezifische hereditäre Netzhautdystrophie ausschließen oder bestätigen zu können?

- A Perimetrie, ERG, Farbsinndiagnostik
- B SD-OCT, EOG, Nah-Infrarotautofluoreszenz
- C Perimetrie, Fundusautofluoreszenz, Nah-Infrarotautofluoreszenz, Fluoreszein- und Indocyanin-grün-Angiografie, EOG
- D Perimetrie, SD-OCT, Fundusautofluoreszenz, ERG, mfERG, EOG
- E Perimetrie, Farbsehen, Dunkeladaptation, mfERG

4

Eine der folgenden Aussagen zur Verlaufskontrolle der hereditären Netzhautdystrophie ist falsch. Welche?

- A Verlaufskontrollen sollten in 3-monatlichen Abständen erfolgen, um den richtigen Zeitpunkt für ein Fahrverbot nicht zu verpassen.
- B Da die Netzhautdystrophien meist langsam fortschreiten, ist nach Erstdiagnose eine Kontrolle nach einem Jahr in der Regel sinnvoll.
- C Bei Jugendlichen ist eine Kontrolle in der Phase der Entscheidung über die weitere Berufsplanung sinnvoll.
- D Bei kleinen Kindern sind wegen der häufigen Refraktionsfehler kurzfristige Kontrollen zur Vermeidung einer Amblyopie indiziert.
- E Kurzfristige Untersuchungen außerhalb des Kontrollintervalls sind bei deutlicher Verschlechterung angezeigt.

CME-Fragen

Hereditäre Netzhautdystrophien

5

Welche Aussage zur Familienuntersuchung ist falsch?

- A** Bei hereditären Netzhautdystrophien sollte stets ein Stammbaum der Familie erhoben und nach weiteren Betroffenen gefragt werden.
- B** Die Untersuchung gesunder Mütter von erkrankten Söhnen kann Hinweise auf eine X-chromosomale Vererbung ergeben.
- C** Eine ausführliche Familienuntersuchung ist immer durchzuführen, damit auch bei beschwerdefreien Angehörigen die Diagnose einer Netzhautdystrophie möglichst frühzeitig gestellt werden kann.
- D** Die nicht invasive retinale Bildgebung (SD-OCT, Fundus- und Nah-Infrarotautofluoreszenz) ist geeignet, morphologische Netzhautveränderungen darzustellen, bevor sie ophthalmoskopisch erkennbar werden.
- E** Eine Untersuchung beschwerdefreier Angehöriger sollte nur erfolgen, wenn diese die möglichen Konsequenzen des Untersuchungsergebnisses akzeptieren können.

6

Eine der folgenden Aussagen zur molekulargenetischen Diagnostik ist nicht korrekt. Welche?

- A** Eine gezielte und kostensparende molekulargenetische Diagnostik ist heute ohne genaue klinische Diagnosestellung möglich.
- B** Das Ergebnis der molekulargenetischen Diagnostik kann Hinweise auf die mögliche Art der Vererbung geben.
- C** Der Verlauf einer hereditären Netzhautdystrophie kann auch innerhalb einer Familie sehr variabel sein, der Verlauf wird daher neben der nachgewiesenen Genmutation von weiteren, noch nicht ausreichend bekannten Faktoren bestimmt.
- D** Das Ergebnis einer molekulargenetischen Untersuchung sollte, wenn möglich, im Rahmen einer humangenetischen Beratung mitgeteilt werden.
- E** Die Regeln für die Indikationsstellung einer molekulargenetischen Diagnostik sind in Deutschland im Gendiagnostikgesetz festgelegt.

7

Welche Aussage zur Differenzialdiagnose von Netzhautdystrophien ist falsch?

- A** Spätstadien von Netzhautdystrophien erlauben meist keine eindeutige Differenzialdiagnose, weil oft unspezifische atrophische Netzhautveränderungen vorliegen.
- B** Netzhaut- und Makuladystrophien zeigen nicht selten eine Abblassung der Papille, die eine Abgrenzung zur hereditären Optikusatrophien erfordert.
- C** Insbesondere bei Kindern muss bei der Diagnose einer Netzhautdystrophie an ein Syndrom mit Beteiligung anderer Organe gedacht werden.
- D** Erworbene Netzhauterkrankungen können im Befund einer Netzhautdystrophie ähneln.
- E** Die Differenzialdiagnose der generalisierten Netzhautdystrophie erfolgt heute am einfachsten und kosteneffektivsten mit der molekulargenetischen Diagnostik.

CME-Fragen

Hereditäre Netzhautdystrophien

8

Eine der folgenden Aussagen zur Therapie von Netzhautdystrophien ist nicht korrekt. Welche?

- A** Zystoide Makulaveränderungen bei verschiedenen Netzhautdystrophien sind mit Acetazolamid oder Dorzolamid behandelbar.
- B** Die CE-Kennzeichnung für ein Therapieverfahren (z. B. retinale Implantate, Elektrostimulation) bedeutet, dass dessen Wirkung bei Patienten in Studien umfassend getestet wurde.
- C** Ein Makulaforamen kann durch ein ausgeprägtes zystoides Makulaödem vorgetäuscht werden; vor Vitrektomie ist eine Abklärung mit SD-OCT erforderlich.
- D** Eine besondere Ernährung ist nur bei 3 extrem seltenen Formen von Netzhautdystrophien sinnvoll.
- E** Optische und elektronische Hilfsmittel sollten bedarfsabhängig frühzeitig angepasst werden, um die Arbeits- und Kommunikationsfähigkeit zu erhalten.

9

Schwerpunktzentren für hereditäre Netzhautdystrophien ...

- A** ... sind überflüssig, da Seltenes nun mal selten ist.
- B** ... sind nur zur Etablierung neuer Therapien sinnvoll.
- C** ... schränken durch die Mitarbeit an Leitlinien die Handlungsfreiheit des einzelnen Augenarztes ein.
- D** ... ermöglichen dem Patienten eine spezialisierte Diagnostik und Beratung sowie die Teilnahme an Studien.
- E** ... sind besonders für die Beratung der wirklich Blinden hilfreich.

10

Ein 22-jähriger Patient berichtet über zunehmende Probleme beim Autofahren, insbesondere im Dunkeln. Bei der Ophthalmoskopie sehen Sie mittelperiphere unscharf begrenzte Choriokapillaris- und Aderhautatrophien. Welchen Verdacht haben Sie?

- A** altersabhängige Makuladegeneration mit frühem Beginn
- B** Choroideremie
- C** Morbus Stargardt
- D** Retinitis pigmentosa
- E** Masernretinopathie