

Die hereditären Netzhautdystrophien

Ulrich Kellner

Augenklinik, Universitätsklinikum
Benjamin Franklin

Freie Universität Berlin

Zusammenfassung

Hereditäre Netzhautdystrophien sind eine sehr heterogene Gruppe von progressiv verlaufenden Erkrankungen, deren Ursache in den meisten Fällen in Mutationen von Genen liegt, deren Genprodukte in den Photorezeptoren und im retinalen Pigmentepithel exprimiert werden. Grundsätzlich lassen sich generalisierte Netzhautdystrophien mit peripherem (z.B. Retinitis pigmentosa) oder zentralem Beginn (z.B. Zapfen-Stäbchendystrophien) von regional begrenzten Makuladystrophien abgrenzen. Alle Formen können auch im Rahmen von Syndromen vorkommen, die daher ebenso wie symptomatisch ähnliche stationäre hereditäre Netzhautfunktionsstörungen in die Differenzialdiagnose einbezogen werden müssen. Derzeit wurden 137 Genorte mit Netzhautdystrophien assoziiert und davon 90 Gene geklont. Therapeutische Möglichkeiten sind heute noch sehr begrenzt.

Zukünftige Forschungsansätze sollten eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation für möglichst alle Patienten mit Netzhautdystrophien umfassen, die als Grundlage für die individuelle Beratung wie auch zukünftige Therapieentscheidungen erforderlich ist. Hierzu ist ein kooperatives interdisziplinäres Forschungsnetzwerk und eine Diskussion über die Kostenerstattung erforderlich. Die Aufklärung der Funktion und Interaktion der einzelnen Genprodukte in der Netzhaut ist für das Verständnis der Pathophysiologie und die Analyse möglicher Therapieoptionen erforderlich. Die hohe Variabilität in

der Krankheitsexpression legt die Frage nahe, welche externen und genetischen Faktoren die individuelle Krankheitsentwicklung beeinflussen und inwieweit diese Faktoren Möglichkeiten einer prophylaktischen oder therapeutischen Intervention bieten. Langfristiges Ziel ist die Therapie der Netzhautdystrophien und die Frage, inwieweit Gentechnik hier eingesetzt werden kann. Eine Verlangsamung der Progression oder Stabilisierung wäre für viele Patienten ein erheblicher Gewinn an Lebensqualität.

Schlüsselwörter

Netzhautdystrophien, Retinitis pigmentosa, Zapfen-Stäbchendystrophie, Makuladystrophie

Summary

Inherited retinal dystrophies are a heterogeneous group of disorders with a progressive course. They are frequently caused by mutations in genes that are expressed in retinal or pigment epithelial cells of the eye. Basically, generalized retinal dystrophies with peripheral onset (e.g. retinitis pigmentosa) can be distinguished from generalized retinal dystrophies with central onset (e.g. cone-rod dystrophies) and regional disorders of the macula. All three basic forms can occur in syndromes in association with other defects. Syndromes and stationary retinal dystrophies have to be included in the differential diagnosis. To date, 137 gene localizations associated with inherited retinal dystrophies have

been reported, of these 90 genes have been cloned. Therapeutical intervention is very limited for these disorders.

Future research should facilitate genotype-phenotype-correlations for all patients with retinal dystrophies. This could serve as a basis for individual counseling as well as for decisions in application of future treatment options. A multidisciplinary cooperative research network is mandatory for this task as well as the discussion on financing molecular genetic screening. Research on function and interaction of gene products is important for the understanding of retinal pathophysiology and the analysis of possible future treatment options. The high inter-individual variability of disease expression induces the question which external and genetic factors influence the course of a disease in an individual patient and whether these factors give the opportunity for prophylactic or therapeutic intervention. The long-term goal is treatment of retinal dystrophies and the question, whether gene technology can be used here. Prior to treatment a slow-down of the progression or stabilization would result in an important success for many patients.

Keywords

Retinal dystrophies, retinitis pigmentosa, cone-rod dystrophies, macular dystrophies

Hereditäre Netzhautdystrophien sind eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Streng genommen umfasst dieser Begriff nur Erkrankungen, die die Netzhaut und Aderhaut betreffen und aufgrund eines genetischen Defekts zu einer fortschreitenden Funktionsstörung der Netzhaut führen. Aufgrund einer ähnlichen Symptomatik und der teilweise gleichen molekulargenetischen Ursachen müssen jedoch auch stationäre Netzhautfunktionsstörungen und Syndrome mit Netzhautbeteiligung in die differenzialdiagnostischen Erwägung einbezogen werden.

Die Netzhaut ist ein komplexes neuronales Netzwerk. Die Erkennung von Lichtsignalen erfolgt in den Photorezeptoren. Dabei sind die Stäbchen vorwiegend für das Sehen bei Dunkelheit und die Wahrnehmung von Bewegungen peripher verantwortlich. Funktionsstörungen von Stäbchen führen daher zu Nachtsehstörungen und peripheren Gesichtsfeldausfällen. Die drei Zapfentypen (rot-, grün- und blauempfindliche Zapfen) vermitteln die Sehschärfe, das Tagsehen und die Farbwahrnehmung. Störungen der Zapfen werden daher durch Visusminderung (häufig als Leseschwierigkeiten), zentralem Gesichtsfeldausfall, Blendempfindlichkeit und Farbsinnstörungen auffällig. Eine Sonderstellung nimmt hierbei die Makula (Stelle des schärfsten Sehens) ein. Da in der Makula vorwiegend Zapfen vorhanden sind, ist die Symptomatik einer auf die Makula beschränkten Erkrankung der einer generalisierten Zapfenerkrankung häufig ähnlich. Den Photorezeptoren nachgeschaltet sind die Bipolarzellen als zweites Neuron und die Ganglienzellen als drittes Neuron. Letztere bilden mit ihren Axonen den Sehnerv, der die aufgenommene und in der Netzhaut modifizierte Information zum Gehirn weiterleitet. Die Photorezeptoren werden ernährt durch die Pigmentepithelzellen, die die Grenze zur Aderhaut bilden. Im Photorezeptor-Pigmentepithelkomplex besteht eine intensive Interaktion, in diesem Bereich sind die meisten genetisch bedingten Funktionsstörungen der Netzhaut lokalisiert. Eine anschauliche und sehr detaillierte Darstellung der anatomischen und phy-

siologischen Grundlagen des Sehens findet sich bei Rodieck (1998).

Derzeit gibt es nur für einzelne sehr seltene Formen der Netzhautdystrophien mit zugrundeliegenden Stoffwechselstörungen eine gezielte diätetische Therapie (Refsum-Syndrom, Atrophia gyrate, Abetalipoproteinämie). Für alle anderen Netzhautdystrophien besteht die Behandlung in einer sorgfältigen augenärztlichen und humangenetischen Beratung, Bereitstellung optischer oder elektronischer Hilfsmittel und Therapie von Sekundärveränderungen wie Katarakt oder zystoide Makulaödem. Von hoher Bedeutung für den Patienten ist die Unterstützung der sozialen Integration durch entsprechende Arbeitsplatzgestaltung, Mobilitätstraining, finanzielle Unterstützung durch Schwerbehindertenbegutachtung oder Blindenpflegegeld und den Kontakt zu Selbsthilfegruppen wie die Pro Retina (www.pro-retina.de).

Eine Netzhautdystrophie kann bereits bei Geburt manifest sein oder sich erst im höheren Lebensalter bemerkbar machen, wobei die meisten Patienten in den ersten drei Lebensdekaden symptomatisch werden. Erste Symptome der hereditären Netzhautdystrophien können unspezifisch sein und werden unter Umständen von den Patienten lange nicht wahrgenommen, da sie schleichend progredient sind. Ein Verdacht auf eine hereditäre Netzhautdystrophie besteht bei beidseitiger, langsam progredienter Visusminderung oder ebensolchen Gesichtsfeldausfällen, bei Nachtsehstörungen, Blendempfindlichkeit und bei Vorhandensein von betroffenen Familienangehörigen oder Konsanguinität der Eltern. Die augenärztliche Diagnostik umfasst Visus und Gesichtsfeldprüfung, die erste Hinweise auf die Art der Erkrankung geben und wesentliche Parameter für die augenärztliche Begutachtung sind. Die Prüfung des Farbsehens ist insbesondere zur Früherkennung von Makulafunktionsstörungen hilfreich. Die wesentliche Differenzialdiagnose erfolgt in der Kombination der ophthalmoskopischen Untersuchung des Augenhintergrundes und der Ableitung eines Elektroretinogramms (ERG).

Beim ERG werden infolge einer Reizung der Netzhaut mit Licht Summenantworten der neuronalen Zellen der Netzhaut abgeleitet. Durch Variation der Reizbedingungen (z.B. die Helligkeit des Reizes und die Dunkel- oder Helladaptation der Netzhaut) ist es möglich, separate Informationen über die verschiedenen Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) und die mittlere Netzhautschichten (Bipolarzellen) zu erhalten. Mit dem multifokalen ERG ist durch eine besondere Reizung der Makula eine detaillierte Untersuchung der Zapfen in der zentralen Netzhaut möglich. Die Messung der Autofluoreszenz des retinalen Pigmentepithels und die Angiografie der Netzhaut ergänzen die morphologischen Untersuchungsmethoden.

Zur groben Übersicht kann man verschiedene Erkrankungsgruppen definieren:

- Generalisierte Netzhautdystrophien mit peripherem Beginn,
- generalisierte Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn,
- regional begrenzte Erkrankungen (im wesentlichen Makuladystrophien),
- Syndrome mit Netzhautdystrophien und
- stationäre Netzhautfunktionsstörungen.

Nicht eingegangen wird an dieser Stelle auf hereditäre vaskuläre Netzhauterkrankungen (z.B. exsudative Vitreoretinopathie) und Tumoren (z.B. Retinoblastom, Hippel-Lindau). Bei allen Erkrankungen gibt es individuell und auch intrafamiliär eine deutliche Variabilität der Ausprägung der einzelnen Symptome und des zeitlichen Verlaufs. Diese folgende Zusammenfassung kann daher nur einen strukturierenden, vereinfachenden Überblick geben, detaillierte Zusammenfassungen finden sich an anderer Stelle (Traboulsi 1998, Weleber & Gregory-Evans 2001, Kellner 2003).

Die typische Symptomatik der generalisierten Netzhautdystrophien mit peripherem Beginn (u.a. Retinitis pigmentosa, Choroideremie, Atrophia gyrate) ist in der Regel durch einen anfängliche Nachtblindheit gezeich-

net. Hinzu treten langsam mittelperipher oder peripher beginnende Gesichtsfeldausfälle, die wegen des langsamen Fortschreitens nicht selten länger unbemerkt bleiben. In den späteren Stadien kommt es dann zur Entstehung eines Tunnelblicks und zu Sehverschlechterung und Farbsinnstörung. Das ERG zeigt fehlende oder stark reduzierte Potenziale des Stäbchensystems und weniger ausgeprägte Veränderungen im Zapfensystem. Das multifokale ERG zeigt nur zentral erhaltene Potenziale.

Genau entgegengesetzt ist die Symptomatik bei generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn (u.a. Zapfen-, Zapfen-Stäbchendystrophien, Sorsby Netzhautdystrophie). Durch die frühe Visusminderung und den Verlust der Lesefähigkeit werden sie relativ zum Krankheitsverlauf eher symptomatisch. Farbsinnstörungen, Blendungsempfindlichkeit und zentrale Gesichtsfeldausfälle sind ebenfalls früh vorhanden, während das Nachtsehen erst später gestört ist. Das ERG zeigt fehlende oder stark reduzierte Potenziale des Zapfensystems und weniger ausgeprägte Veränderungen im Stäbchensystem. Das multifokale ERG zeigt ausgeprägt reduzierte Potenziale.

Von dieser Gruppe im Beginn nicht selten schwierig abzugrenzen sind die regional begrenzten Makuladystrophien (u.a. Morbus Stargardt, Morbus Best, areoläre Aderhautdystrophie, Musterdystrophien, insgesamt ca. 50 verschiedene Formen in der Literatur). Auch bei ihnen ist die Sehschärfe herabgesetzt, Lesefähigkeit, Farbsinnstörung und Zentralskotom vorhanden. Die Blendungsempfindlichkeit ist weniger stark ausgeprägt und im Gegensatz zu den generalisierten Netzhautdystrophien mit zentralem Beginn bleibt das periphere Gesichtsfeld erhalten. Im Gegensatz zu den generalisierten Dystrophien ist das ERG in der Regel normal und nur das multifokale ERG zeigt eine zentrale Amplitudenreduktion.

Insbesondere bei Kindern ist es wichtig, dass alle drei Grundformen der zuvor genannten Netzhautdystrophien

auch im Rahmen von Syndromen auf-treten können. Hier sind weitere Abklärung durch Pädiater und ggf. andere Fachkollegen erforderlich.

Bei den stationären Erkrankungen kann es entweder zu Störung des Stäbchensystems (z.B. bei der kongenitalen stationären Nachtblindheit) oder des Zapfensystems (Stäbchen- oder Blauzapfenmonochromasie) kommen, so dass unter Umständen nur Verlaufskontrollen eine Abgrenzung zwischen diesen stationären und in der Symptomatik ähnlichen generalisierten Netzhautdystrophien erlauben.

Derzeit wurden 137 Genorte mit Netzhautdystrophien assoziiert und davon 90 Gene geklont. Die genetischen Ursachen der Netzhautdystrophien können eine Reihe von Strukturen in der Netzhaut oder im retinalen Pigmentepithel betreffen. Dazu gehören Mutationen in Genen für Strukturproteine, die entweder in der Zelle für die Zellstruktur verantwortlich sind (z. B. Peripherin, Usher-Gene) oder für die Zell-Zell-Stabilität notwendig ist (z. B. Retinoschisin). Andere Mutationen betreffen Proteine der intrazellulären Signalketten, die für die Informationsübertragung des aufgenommenen Lichts von den lichtempfindlichen Opsinen zur Membran der Photorezeptoraußensegmente erforderlich sind (z. B. Transducin, Arrestin) oder Proteine, die in den Photorezeptoren die Membrankanäle für den Ionenaustausch mit dem Extrazellulärraum bilden (z. B. CNGA3, CNGB3). Wieder andere Proteine sind für Transport von Substraten zwischen Netzhaut und Pigmentepithel notwendig (z. B. ABCA4-Gen) und noch andere für die Umwandlung von Substraten im Pigmentepithel, die dann wieder in die Photorezeptoren zurücktransportiert werden (z. B. RPE65). Für eine Reihe von Genen ist die Funktion der Genprodukte innerhalb der Netzhaut bisher nicht bekannt. Eine Übersicht über alle bekannten mit Netzhautdystrophien assoziierten Genorte und Gene finden sich im RetNet (2003).

Bei einer Reihe von Erkrankungen gibt es eine sehr eindeutige Beziehung zwischen dem klinischen Bild und Mutationen in einem bestimmten

Gen. Dies gilt z.B. für den Morbus Best oder die X-chromosomale Retinoschisis, bei denen sich in fast allen klinischen Verdachtsfällen auch eine Mutation im entsprechenden Gen nachweisen lässt. Andere Erkrankungen zeigen bei ähnlichem klinischen Bild eine starke Heterogenität. So sind bisher für die Retinitis pigmentosa mindestens 32 Genorte bekannt. Aber selbst für ein seltenes Krankheitsbild wie das Bardet-Biedl-Syndrom kennt man inzwischen 7 Genorte. Umgekehrt gibt es Gene, deren Mutationen eine Reihe verschiedener klinischer Bilder verursachen können. Mutationen im Peripherin-Gen können sowohl eine Retinitis pigmentosa als auch eine Zapfendystrophie oder eine Makuladystrophie auslösen. Diese unterschiedliche Ausprägung ist nicht allein abhängig von der jeweiligen Mutationen, sondern kann auch innerhalb einer Familie vorkommen. Ein anderes Beispiel für Variabilität ist das Usher-Syndrom, eine Kombination von Hör- und Sehstörung. Zahlreiche assoziierte Gene sind bekannt, für mehrere von ihnen ist beschrieben, dass deren Mutationen einerseits Ursache für eine monosymptomatisches Vorkommen von Taubheit oder Netzhautdystrophie sein können, andererseits aber auch innerhalb der gleichen Familie die Kombination beider Störungen hervorrufen können.

Die Kooperation zwischen Augenärzten und Genetikern hat in den letzten 15 Jahren zu einem dramatischen Wissenszuwachs über hereditäre Netzhautdystrophien geführt. Die genetischen Ursachen vieler Netzhautdystrophien wurden entschlüsselt, und die Kenntnis über die durch bestimmte Gendefekte ausgelöste Funktionsstörungen hat unser Wissen über die normale als auch pathologische Funktion der Netzhaut erheblich erweitert. Sie hat leider auch die Erkenntnis gebracht, dass das System Netzhaut wesentlich komplexer ist als ursprünglich erwartet. Die molekulargenetischen Kenntnisse haben teilweise die klinische Terminologie ins Wanken gebracht. So wird die häufigste Makuladystrophie, der Morbus Stargardt, durch Mutationen im ABCA4-Gen induziert. Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass Mutationen in diesem

Gen offenbar auch häufige Ursache für Zapfen-Stäbchendystrophien sind. Dies bedeutet, dass eine klare Abgrenzung von Makuladystrophie und Zapfen-Stäbchendystrophien aufgrund eines fließenden Übergangs weder klinisch noch molekulargenetisch möglich ist. Dies ist weniger von terminologischer Bedeutung, vielmehr besteht für den Patienten ein deutlicher Unterschied in der Prognose des möglichen Endzustandes, der bei einer Zapfen-Stäbchendystrophie deutlich schlechter ist als bei einer Makuladystrophie.

Welche Fragen ergeben sich nun aus augenärztlicher Sicht an die Kooperation mit der Molekulargenetik? Grundsätzlich wäre es wünschenswert, für alle Patienten mit hereditären Netzhautdystrophien eine detaillierte augenärztliche Diagnostik mit einem eindeutigen molekulargenetischen Befund zu kombinieren. Diese Genotyp-Phänotyp-Korrelation würde das grundsätzliche Wissen über die einzelnen Erkrankungen erweitern und die Beratungssituation verbessern. Diese Kenntnis in Kombination mit einer klinischen Langzeitbeobachtung der Patienten wäre aber auch eine wesentliche Grundlage für die Auswahl von Patienten mit einem hohen Risiko zur Funktionsverschlechterung für künftige Therapieversuche. Jede neue Therapieoption wird mit spezifischen Risiken behaftet sein und erfordert für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Analyse auf einer möglichst sicheren Grundlage. Die Entwicklung von diagnostischen Disk-Arrays bietet eine Möglichkeit der Kostenreduktion, allerdings muss insgesamt die Finanzierung dieser Diagnostik innerhalb unseres Sozialsystems diskutiert werden. Die Seltenheit einzelner Netzhautdystrophien setzt außerdem voraus, dass sich Forschungsnetzwerke bilden, in denen Daten vieler Einzelpatienten zusammengetragen werden, da selbst augenärztliche Schwerpunktkliniken von seltenen Krankheitsbildern nur Einzelfälle sehen und umgekehrt genetische Forscher Zugang zu allen möglicherweise relevanten Blutproben haben sollten.

Weiterhin ist eine wichtige Aufgabe die Aufklärung der Expression und Funktion der verschiedenen Genprodukte innerhalb der Netzhaut. Aus der detaillierten Kenntnis der pathophysiologischen Prozesse können sich neue Möglichkeiten zur therapeutischen Intervention ergeben. Umgekehrt könnten toxische Wirkungen bestimmter Medikamente in der Netzhaut verstanden und möglicherweise gezielt vermieden werden. So wäre die Frage, ob die makulatoxische Wirkung bestimmter Medikamente möglicherweise mit der Expression unterschiedlicher Gene in zentralen und peripheren Zapfen zusammenhängt.

Die hohe interindividuelle Variabilität der verschiedenen Netzhautdystrophien legt die Frage nahe, wie diese Expression einer Erkrankung bei dem einzelnen Patienten beeinflusst wird. Die Aufgabe der Augenärzte wird darin bestehen, mögliche Umweltfaktoren zu erfassen und in ihrer Bedeutung zu evaluieren. An die Genetiker stellt sich die Frage, welche genetischen Faktoren die Ausprägung eines spezifischen Krankheitsbildes bei einem bestimmten Patienten beeinflussen. Neben Faktoren, die die Ausprägung verstärken, sind auch andere „schützende“ Faktoren zu erwarten und es sei erlaubt zu spekulieren, dass die Förderung dieser schützenden Faktoren in der Zukunft eine therapeutische Option bietet.

Aus Sicht der Patienten und der Augenärzte ist natürlich die Entwicklung einer Therapie von entscheidender Bedeutung. Der lange Weg, der von dem Nachweis einer Genmutation bis hin zu möglichen gentherapeutischen Einsätzen am Menschen führt, ist dem Patienten nicht selten schwierig darzustellen. Für einen weit verbreiteten Einsatz wäre es sicher vorteilhaft, anstatt einer aufwändigen, gen- oder sogar mutationsabhängigen Therapie für den Einzelfall Möglichkeiten zu finden, in Grundprozesse der dystrophischen Abläufe einzugreifen, die vielen Erkrankungen gemeinsam sind, z.B. durch Beeinflussung der Apoptose. Die natürliche Ausstattung der Netzhaut mit neuronalen Zellen für unsere Kommunikation mit der Umwelt ist sehr großartig. Auch wenn es wün-

schenswert wäre, jegliche retinale Dystrophie zu vermeiden, wäre es bereits eine große Hilfe für viele Patienten, wenn es gelänge, die Funktion der Zapfen im Bereich der Makula auf einem reduzierten Niveau zu erhalten. Damit wäre eine Erblindung verhindert und eine wesentliche Voraussetzung für die visuelle Kommunikation im Alltag gegeben. Ebenso nützlich könnte es sein, die Progression einer Erkrankung zu verlangsamen und damit den Zeitpunkt einer schweren Sehbehinderung soweit als möglich hinauszuschieben.

Die Kooperation zwischen Augenärzten und Genetikern hat eine lange Tradition, wesentliche genetische Prinzipien sind anhand von Augenerkrankungen entdeckt worden. Bei der Diagnostik, der Beratung und der Entwicklung zukünftiger Therapieverfahren ist auch in Zukunft eine intensive Zusammenarbeit Voraussetzung. Die bereits existierenden, in diesem Heft dokumentierten Kooperationen sind die Grundlage für zukünftige Entwicklungen.

Anmerkung

Die im Anschluss angegebene Literatur beschränkt sich bewusst auf einige grundlegende Übersichten. Detaillierte Angaben zur molekulargenetischen Literatur finden sich unter anderem im RetNet (RetNet 2003).

Literatur

Kellner U (2003): Hereditäre Netzhautdystrophien: <http://retinadiagnostic.de>

RetNet (2003) <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/>

Rodieck RW (1998) The first steps in seeing. Sinauer, Sunderland

Traboulsi EI (1998) Genetic diseases of the eye. Oxford University Press, Oxford.

Weleber RG, Gregory-Evans K (2001) Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan SJ: Retina, 3rd ed., Mosby, St Louis, 362-460.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Kellner
Augenklinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
T 030 8445 2342
F 030 8445 4450
kellneru@zedat.fu-berlin.de
retinadiagnostic.de