

# Mausmodelle für erbliche Netzhautdegenerationen

Mathias W. Seeliger

AG Retinale Funktionsdiagnostik,  
Universitäts-Augenklinik Tübingen,  
Abt. für Pathophysiologie des  
Sehens und Neuro-Ophthalmologie

## Zusammenfassung

Erbliche Netzhauterkrankungen sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe meist monogener Erkrankungen. Sie sind bislang unheilbar und gehören zu den häufigsten Erblindungsursachen im Erwachsenenalter. Zu der Gruppe zählen stationäre und progressive Erkrankungen, andererseits diffuse und lokalisierte Störungen, und primäre Netzhautdystrophien oder sekundäre Photorezeptorerkrankungen infolge Pigmentepithel, Aderhaut- oder systemisch-metabolischer Defekte. Durch die z.T. langsamen Verläufe über Jahrzehnte und den fehlenden Einblick in Ultrastruktur und Biochemie ist die Beforschung eines Tiermodells daher eine Grundvoraussetzung für die effektive Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen. In der folgenden Arbeit werden diejenigen natürlichen oder neu generierten Mausmodelle kurz vorgestellt, zu denen es ein direkt korrespondierendes Krankheitsbild beim Menschen gibt. Dabei werden wesentliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede sowohl im histologischen Bereich als auch funktionell angesprochen und diskutiert.

## Schlüsselwörter

Mausmodell, erbliche Netzhauterkrankung, Elektroretinographie

## Mouse models for hereditary retinal degenerations

### Summary

Hereditary retinal degenerations are a clinically and genetically heterogeneous group of usually monogenic disorders. They are amongst the most common cases of adult blindness, and are currently untreatable. The group includes stationary and progressive forms with diffuse and localized manifestations, and primary retinal degenerations as well as secondary dystrophies due to defects in the retinal pigment epithelium, choroid, or systemic and metabolic diseases. Due to the slow time course of changes, sometimes over decades, and the lack of insight in ultrastructural and biochemical processes, animal models are crucial in the effective assessment of the pathophysiological mechanisms of these disorders. This work focuses on natural and transgenic mouse models that directly correspond to a human disease. Important differences and similarities in terms of morphology and function are briefly discussed.

### Key words

Mouse model, hereditary retinal degeneration, electroretinography

## Einleitung

Erbliche Netzhauterkrankungen sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe meist monogener Erkrankungen. Sie sind bislang unheilbar und gehören zu den häufigsten Erblindungsursachen im Erwachsenenalter. Zu der Gruppe zählen stationäre und progressive Erkrankungen, andererseits diffuse und lokalisierte Störungen, und primäre Netzhautdystrophien oder sekundäre Photorezeptorerkrankungen infolge Pigmentepithel, Aderhaut- oder systemisch-metabolischer Defekte.

Epidemiologisch und sozialmedizinisch am bedeutsamsten ist der Formenkreis der Retinitis pigmentosa, einer progressiven Photorezeptorerkrankung mit Untergang zunächst der Stäbchen und später der Zapfen. Die korrespondierenden Symptome sind Nachtblindheit und ein fortschreitender Verlust des peripheren Gesichtsfeldes bis hin zur Erblindung. Eine weitere Hauptgruppe sind die erblichen Makula- und Zapfendystrophien, bei denen Störungen von Sehschärfe, Farbsinn und zentralem Gesichtsfeld Leitsymptome sind.

Inzwischen sind laut RetNet ([www.sph.uth.tmc.edu/retnet](http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet)) ca. 132 Gene bekannt (davon 84 kloniert), die in ursächlichem Zusammenhang mit diesen Erkrankungen stehen, bei weiter steigender Tendenz.

Funktionelle und histologische Daten erblicher Netzhautdegenerationen beim Menschen liegen meist nur von fortgeschrittenen Stadien vor, und

**Tabelle 1 Übersicht über erbliche Netzdegenerationen, bei denen Krankheitsbild und Gen sowohl beim Menschen als auch bei der Maus bekannt sind**

Humane Erkrankung	OMIM	Betroffenes Protein	Art	Bezeichnung der Maus
<b>Systemerkrankungen mit Netzhautbeteiligung</b>				
Retinolmangel-Syndrom	180250	Serum-Retinolbindendes Protein (sRBP)	KO	Rbp
Okulärer Albinismus (Nettleship-Falls-Typ)	300500	OA1-Protein	XKO	Oa1
Chorioideremie	300390	Rab Escort Protein 1 (REP-1)	CHM	Rep-1
Atrophia Gyrata	603868	Ras-associated protein 27 (Rab 27)	TG	mehrere Linien
Neuronale Zeroid-Lipofuszinosen	258870	Ornithin-Aminotransferase (OAT)	KO	Oat
Progressive epilepsy with retardation (EPMR)	204200	CLN3	KO	Cln3
Usher-Syndrom Typ I	600143	CLN8	N	mnd (motor neuron mental degeneration)
	276903	B: Myosin VIIa	N	shaker
	601067	D: Cadherin23 (Otocadherin)	N	waltzer mice (v)
	602083	F: Protocadherin15	N	Ames waltzer (av)
	606943	G: SANS Gen	N	Jackson shaker mouse
Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD)	310200	Dystrophin	N	mdx
Waardenburg-Syndrom IIA	193510	Microphthalmia-associated transcription factor (MITF)	N	mi-vit (vitiligo)
Papillorenal syndrome	120330	PAX2-dependent	N	Krd
Norrie-Krankheit	310600	Norrie disease protein (NDP)	KO	Ndp
<b>Aderhaut, Sub-RPE-Matrix</b>				
Sorsby'sche Fundusdystrophie	136900	Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3)	KI	Timp3-KI
<b>Retinales Pigmentepithel (RPE)</b>				
Fundus albipunctatus	136880	Retinol-Dehydrogenase (RDH5)	KO	11-cis-RoDH
Fundus albipunctatus bis RP	180090	Retinyladehyde-binding protein 1 (RLBP1, CRALBP)	KO	Rlbp1
Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA)	204100	LCA2: RPE65	KO	Rpe65
Retinitis pigmentosa (RP)	600342	Retinal G-Protein Coupled Receptor (RGR)	KO	Rgr
<b>Photorezeptoren</b>				
Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA)	604210	CRB1: Drosophila crumbs-Homolog	KO	Crb1
	600179	LCA1, CORD6: Guanylatzyklase (GC-E, retGC1)	KO	GC-E
	602225	LCA3, adCRD2, RP: Cone-rod homeo box-containing gene (CRX)	KO	Crx
	605446	LCA6: Retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein (RPGRIP1)	KO	Rpgrip1
Retinitis pigmentosa (RP), autosomal-rezessiv	604705	mer tyrosine kinase protooncogene (MERTK)	KO	Mer
	180380	Rhodopsin (Stäbchen-Opsin)	KO	Rho
	180072	Stäbchen cGMP-PDE (Phosphodiesterase, $\beta$ -Untereinheit)	N	rd, rd1
	180073	Stäbchen cGMP-PDE (Phosphodiesterase, $\gamma$ -Untereinheit)	N	Pdeg
Retinitis pigmentosa (RP), autosomal-dominant	180380	Rhodopsin-Mutanten (P23H, V20G, P27L, P347S, ...)	TG	mehrere Linien
	179605	Peripherin-Mutanten (P216L, S231A, L185P, rds-307)	TG	mehrere Linien
	180100	RP1: oxygen-regulated photoreceptor protein ORP1	KO	Rp1
	162080	Neural retinal leucine zipper (NRL)	KO	nrl
Retinitis pigmentosa (RP), -X-chromosomal rezessiv	300389	Retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR)	KO	rpgr
Kongenitale stationäre Nachtblindheit, Nougaret Typ (CSNB3)	139330	Transduzin (Stäbchen), Guanine nucleotide-binding protein (GNAT1)	KO	Tr $\alpha$
Morbus Oguchi Typ 1	181031	S-Antigen, Arrestin (Stäbchen)	KO	Sag
Morbus Oguchi Typ 2	180381	Rhodopsin-Kinase (RK, RhoK, Grk1)	KO	Rhok
Variabel (RP bis Morbus Stargardt)	179605	Peripherin	N	rds, rd2
Morbus Stargardt (STGD1), Fundus Flavimaculatus (FFM)	248200	ATP-binding cassette transporter (ABCR), Rim-Protein (RMP)	KO	Abcr
Achromatopsie (ACHM2)	216900	CNG-Kanal der Zapfen ( $\alpha$ -Untereinheit)	KO	Cnga3
<b>Innere Netzhaut</b>				
Komplette kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB1)	310500	Nyctalopin (Produkt des NYX-Genes)	XN	nob (no b-wave)
Inkomplette kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB2)	300071	L-type voltage dependent calcium channel (CACNA1F)	KO	CNS- $\beta$ 2
X-chromosomale juvenile Retinoschisis (XLRs)	312700	Retinoschisin	XKO	Rs1h

durch den langsamen Degenerationsprozess ist die Erfassung von Verläufen, auch im Hinblick auf therapeutische Interventionsstrategien, in überschaubaren Zeiträumen nicht oder nur unzuverlässig möglich. Die Beforschung eines Tiermodells ist daher eine Grundvoraussetzung für die effektive Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen und der Bewertung

von Therapieverfahren für menschliche erbliche Netzhautdegenerationen.

Während anfänglich die Untersuchung natürlich vorkommender Mutanten im Vordergrund stand, hat sowohl die breite Etablierung der Techniken zur Generierung von Mausmodellen mit zum Menschen homologen genetischen Defekten als auch die begin-

nende Aufklärung der molekulargenetischen Grundlagen erblicher Netzhauterkrankungen in letzter Zeit zu einer Vielzahl von neuen Mausmutanten geführt.

Neben den speziell für Netzhautuntersuchungen generierten Modellen ist ein großer Teil primär zur Analyse anderer Organe oder Gewebe erzeugt

**Legende**

- CHM = Chimäre
- KI = Knockin
- KO = Knockout
- N = Natürliches Modell
- TG = Transgene Maus
- X = X-chromosomal-rezessiver Erbgang

worden. Da der Phänotyp am Auge häufig nicht im Zentrum des Interesses der Untersucher steht, ist die Beschreibung und Untersuchung der Retina – wenn überhaupt vorhanden – oft unvollständig oder nicht dem Stand der Technik entsprechend durchgeführt worden, so dass dieses Potential oft ungenutzt bleibt.

Ursprünglich lag der Schwerpunkt der Verlaufsbeobachtung von Degenerationsmodellen im histologischen Bereich; z.B. wurden die Reihen der verbliebenen Kerne von Photorezeptoren ausgezählt. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Morphologie alleine nichts über die Funktion aussagt; daher haben elektrophysiologische Untersuchungsmethoden zur objektiven Quantifizierung der Sehfunktion deutlich an diagnostischem Wert gewonnen. Dies trifft vor allem für die Messung der elektrischen Aktivität der Netzhaut, die Elektretinographie (ERG) zu. In Studien wird das ERG daneben zunehmend als Nachweis einer Funktionsverbesserung nach Therapie eingesetzt.

Die für die Beurteilung der Retinafunktion von Mensch und Maus wesentliche Differenzierung nach Stäbchen- und Zapfensystem sowie einige weitere Informationen lassen sich durch Messungen nach Dunkeladaptation (skotopisches ERG), gefolgt von Messungen nach definierter Helladaptation (photopisches ERG) sowie der Variation der Stimulusintensität mittels Neutraldichtefiltern erreichen. Während für die Durchführung dieser Untersuchungen beim Menschen Richtlinien der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV; [www.iscev.org/standards](http://www.iscev.org/standards)) existieren, sind solche Bestrebungen bei Mausmodellen noch nicht so weit fortgeschritten, aber sicherlich genauso sinnvoll und notwendig.

Inzwischen ist es praktisch unmöglich geworden, einen Überblick über alle Modelle mit Retinabeteiligung zu behalten. Die folgende Zusammenstellung beschränkt sich gemäß dem Titel daher auf diejenigen Modelle, bei denen Krankheitsbild und Gen sowohl beim Menschen als auch bei der Maus bekannt sind. Wegen der vorge-

gebenen Beschränkung der Literaturstellen wurden die OMIM-Klassifikationsnummern mitaufgeführt, um das Auffinden weitergehender Informationen zu erleichtern. Zusammenstellungen von Modellen für erbliche Netzhautdegenerationen finden sich auch in Peachey & Balli 2003, Chang et al. 2002, Hafezi et al. 2000 und Chader 2002.

**Systemerkrankungen mit Netzhautbeteiligung**

Eine große Gruppe der Systemerkrankungen mit Netzhautbeteiligung betrifft im weitesten Sinne metabolische Prozesse und hier besonders den Vitamin A-Stoffwechsel. Neben den wichtigen Funktionen für den Vorderabschnitt des Auges spielt Vitamin A (in biologisch-funktionellem Sinne das Retinol und die durch eine Veresterung mit Fettsäuren entstehenden Retinylester) vor allem für Integrität und Funktion der Netzhaut eine wesentliche Rolle (Übersicht in: Seeliger, 2001).

Im Blut liegt Vitamin A nach Ausschleusung aus der Leber als Komplex des aus jeweils einem Molekül Retinol und **Retinol-bindendem Protein (RBP)** bestehenden holo-RBP mit einem Molekül Transthyretin (TTR) vor. Dieser Komplex aus Retinol, RBP und TTR muss dann vom retinalen Pigmentepithel (RPE) aus dem Gefäßsystem aufgenommen werden. Fehlt das RBP im Serum, kann das Retinol die Leber nach momentanem Wissensstand nicht verlassen.

Interessanterweise beschränken sich die Symptome bei Mensch und Maus in diesem Fall fast ausschließlich auf RPE und Netzhaut. Dies zeigt, dass der direkte, von der Leber unabhängige Stoffwechselweg (Aufnahme von Retinylestern in die Gewebe bei Abbau der Chylomikronen) in einem solchen Fall mit wenigen Ausnahmen die gesamte Gewebsversorgung übernehmen kann. Die selektive Beeinträchtigung von RPE und Netzhaut, aber nicht des Vorderabschnitts, spricht dagegen für eine obligat rezeptorvermittelte Aufnahme von holo-RBP durch das RPE. Aus noch ungeklärter Ursache ist bei den Patienten die Zapfen-

funktion weit besser erhalten als die Stäbchenfunktion.

**Der okuläre Albinismus vom Nettle-ship-Falls-Typ** ist die häufigste Form des Albinismus und zeigt einen X-chromosomal-rezessiven Erbgang. Typisch sind die Makulahypoplasie mit reduzierter Sehschärfe und Nystagmus, die fehlende Kreuzung der Optikusfasern im Chiasma sowie die reduzierte Pigmentierung des Auges mit Irisdurchleuchtbarkeit. Im Gegensatz zum okulokutanen Albinismus sind Hypopigmentierungen anderer Gewebe wie der Haut eher gering ausgeprägt. Typisch ist das Auftreten von großen Pigmentkörnchen (Makromelanosomen) in den Melanozyten. Im Mausmodell wurden ebenfalls Makromelanosomen, eine geringgradige Hypopigmentierung sowie ein Kreuzungsdefekt der Optikusfasern nachgewiesen. Die Netzhautfunktion war nicht beeinträchtigt.

Die **Chorioderemie** manifestiert sich beim Menschen praktisch ausschließlich als eine fortschreitende Degeneration von Photorezeptoren, RPE und Aderhaut; der zugrundeliegende Defekt ist aber prinzipiell nicht auf das Auge beschränkt und könnte in Lymphoblasten und pigmentierten Zellen eine gewisse Rolle spielen. Für diese Erkrankung existiert bisher noch kein zufriedenstellendes Mausmodell. Die zunächst versuchte Generierung einer knockout-Maus scheiterte, weil der Verlust des rep1-Gens eine Keimbahntransmission unterbindet. Die Untersuchung der Chimären ergab allerdings bereits einen wichtigen, wenn auch noch unvollkommenen Einblick in dieses Krankheitsbild. Ein weiterer Versuch mit transgenen Mäusen mit Defekten im Rab27a-Gen hat keinen wesentlichen Phänotyp ergeben.

Der **Atrophia Gyrate** liegt ein Defekt der Ornithin- $\delta$ -aminotransferase (OAT) zugrunde. Durch den Stoffwechselblock steigen die Ornithinspiegel in den Körperflüssigkeiten auf das 10–15fache des Normalwertes an, womit die Diagnose gesichert werden kann. Die Atrophia Gyrate hat ein sehr charakteristisches Fundusbild und manifestiert sich beim Menschen wie

die Chorioideremie praktisch ausschließlich als eine fortschreitende Degeneration von Photorezeptoren, RPE und Aderhaut. Durch argininarme Diät lässt sich der Ornithinspiegel im Verlauf weitgehend senken und der Fortschritt der Erkrankung damit herabzögern. Das entsprechende Mausmodell hat es erlaubt, diese klinischen Ergebnisse experimentell nachzuvollziehen. Im Verlauf von 12 Monaten konnte bei Einhaltung der Diät die Funktion (gemessen mittels ERG) erhalten werden, während es bei den normal ernährten Tieren zu einem Abfall auf etwa ein Viertel des Ausgangswertes und einem entsprechenden morphologischen Verfall kam.

Die **Zeroidlipofuszinosen** gehören wie auch die Sphingolipidosen zu den erblichen Lipidspeicherkrankheiten. Man unterscheidet klassischerweise vier verschiedene Formen, von denen drei, die infantile, spätinfantile und juvenile Form, im Kindes- und Jugendlichenalter auftreten und im Gegensatz zur adulten Form mit einer Augenbeteiligung einhergehen. Die juvenile neuronale Zeroidlipofuszinose (JNCL), auch als Spielmeier-Vogt-Erkrankung oder Batten's disease bekannt, ist mit einer Inzidenz von 0,71:100.000 die häufigste Form.

Die Erkrankung beginnt im 4.–10. Lebensjahr meist mit einem Visusabfall infolge einer Makulopathie, gefolgt von einer rasch fortschreitenden Degeneration von Netzhaut und Pigmentepithel und führt binnen ca. 1–3 Jahren zur Erblindung. Danach stehen neurologische Veränderungen (motorische und intellektuelle Defizite) im Vordergrund; der Tod tritt meist bis zur 3. Lebensdekade ein.

Im Mausmodell für die JNCL, der Cln3-knockout-Maus, fanden sich autofluoreszente membrangebundene Ablagerungen in vielen Körperzellen, insbesondere im ZNS. Im Auge fanden sich eine Ausdünnung der Nervenfaserschicht und eine langsame Netzhautdegeneration mit verstärkter Apoptose der Photorezeptoren, die über 20 Monate nicht zu einer tiefgreifenden Funktions- oder Strukturbeeinträchtigung führte. Die mnd-Maus ist ein natürliches Modell für eine ver-

wandte Erkrankung, der EPMP (CLN8). Hier kommt es allerdings zu einem schnelleren Verlauf der Netzhautdegeneration, die bis zum 6. Monat morphologisch und funktionell (ERG) praktisch abgeschlossen ist und den motorischen Störungen vorangeht. Elektronenmikroskopisch imponieren ebenfalls Einschlusskörperchen (curvilinear bodies) wie bei der JNCL.

Unter **Usher-Syndrom** (US) wird eine Kombination von progressiver Netzhautdegeneration i.S. einer Retinitis pigmentosa (RP) und einer stationären, angeborenen Innenohrschwerhörigkeit (Typ II) bzw. Taubheit (Typ I) zusammengefasst. Neben den zwei klassischen Subtypen gibt es auch noch eine seltene, v.a. in Finnland vorkommende dritte Gruppe mit progressivem Hörverlust.

Es handelt sich sowohl genetisch als auch vom Phänotyp her um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang; für den Typ I sind sieben Loci bekannt (USH1A-G). Eine Reihe der verantwortlichen Gene ist ebenfalls bekannt, darunter die für Myosin VIIa (IB), Harmonin (IC), Cadherin23 (ID), Protocadherin15 (IF) und das SANS-Gen für Typ IG.

Die dem Usher-Syndrom zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse sind noch nicht bekannt. Die Art der betroffenen Gene und die Lokalisation der entsprechenden Proteine haben zu der Hypothese geführt, dass es sich beim Usher Syndrom Typ I primär um einen strukturellen Defekt des Zytoskelettes aufgrund einer Störung des Netzwerkes aus Myosin VIIa, Harmonin, Cadherin23 und SANS handeln könnte.

Auffällig ist, dass bei allen Mausmodellen eindeutig die Schwerhörigkeit/Taubheit im Vordergrund steht. Die bisherigen funktionellen und morphologischen Untersuchungen haben keinen eindeutigen Hinweis auf eine Netzhautbeteiligung erbracht. Diese Diskrepanz könnte wichtige Hinweise auf den Mechanismus der Augenschädigung beim Menschen erbringen. Daneben unterstützt diese Tatsache die Vermutung,

dass eine gemeinsame Struktur in den verschiedenen Usher I-Subtypen geschädigt wird, die bei der Maus anzunehmenderweise keine Rolle in der Netzhaut spielt.

Der **progressiven Muskeldystrophie** vom Typ Duchenne liegen Mutationen im Dystrophin-Gen zugrunde. Dieses Gen ist komplex und kodiert multiple gewebespezifische Isoformen, die sich strukturell durch ihre N- und C-Termini unterscheiden. Von dem zugehörigen natürlichen Mausmodell, der mdx-Maus, existieren verschiedene allelische Varianten, die aufgrund der Lage der Mutation im Gen unterschiedlich große Genprodukte produzieren. Es ist damit gelungen, verschiedene Isoformen mit dem Grad der funktionellen Defekte im ERG, die von keiner über geringgradige Veränderungen und Latenzverlängerungen bis zur Amplitudenreduktion reichen, zu korrelieren.

Die Vitiligo-Maus (Mitf<sup>mi-vit</sup>) ist ein natürliches Modell für das **Waardenburg-Syndrom IIa**, das auf einen Verlust des microphthalmia-associated transcription factor (MITF) zurückgeht. Die humane Erkrankung ist u.a. durch einen partiellen Albinismus (Leukodermie), zunehmende prämatüre Weißfärbung der Haare, Innenohrschwerhörigkeit und Veränderungen der Iris gekennzeichnet, bedingt durch die Rolle von MITF, zuständig für Entwicklung und Funktion von Melanozyten, die aus der Neuralleiste hervorgehen. Die Mausmutanten haben eine hellere Fellfarbe als normal und sind weiß gepunktet; die Zahl der weißen Haare nimmt mit dem Alter zu. Der retinale Phänotyp besteht in einer fortschreitenden Netzhautdegeneration, bis nach 8 Monaten noch etwa 2 bis 3 Reihen von Photorezeptorkernen übrigbleiben. Daneben kommt es zu einer großflächigen Abhebung der Netzhaut bis zum Aspekt einer Sternfigur und dem Einwandern von Makrophagen in den subretinalen Raum. Die Amplituden im ERG sind von vornherein kleiner als normal, die Antworten sind verlängert, und die Sensitivität ist reduziert.

Mutationen im PAX2-Gen führen zum **Papillarenalen Syndrom**. PAX2 wird

in den primitiven Zellen von Niere und Ureter, Auge, Ohr und sonstigem ZNS exprimiert. Die Folge eines Ausfalls sind u.a. Optikuskolobome, Nierenhypoplasie, Proteinurie und vesico-urethraler Reflux. Beim zugehörigen Mausmodell, der Krd-Maus, treten erste Veränderungen wie zu erwarten bereits im Embryonalstadium auf. Die abnormale Wanderung der PAX2-positiven Zellen des embryonalen Augenbechers und des Augenbecherstiels sowie die fehlgeleiteten Axone der Ganglienzellen führen zu den bei den adulten Tieren beobachteten Veränderungen in allen Netzhautschichten.

Die **Norrie-Krankheit (ND)** ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte schwere Netzhautdegeneration, die bereits kurz nach der Geburt eine Leukokorie aufgrund von Netzhautablösungen und vaskularisierten retrolentalen Membranen aufweist, die zur Erblindung sowie einer anschließenden Phtisis bulbi führen. Bei der klassischen Form kommen später eine mentale Retardierung und ein progredienter Hörverlust hinzu; einige andere Mutationen im NDP-Gen führen zu weniger dramatischen Verläufen wie exsudativer Vitreoretinopathie oder Morbus Coats ohne extraokuläre Manifestationen. Obwohl die genaue Funktion noch unbekannt ist, wird aufgrund der strukturellen Nähe des betroffenen Proteins zum transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) eine Rolle während der retinalen Entwicklung und Gewebsdifferenzierung angenommen. Entsprechend der Expression von Ndp neben Ohr und Gehirn v.a. in der inneren Retina finden sich in der knockout-Maus Gefäßabnormalitäten und retrolentale Strukturen, regionale Störungen der retinalen Schichtung und ein Verlust von Ganglienzellen. Im Ohr bestehen ebenso Gefäßveränderungen und eine Innenohrschwerhörigkeit. Die retinale Funktionsdiagnostik weist auf Schädigungen primär der inneren Netzhaut hin (sog. „negatives“ ERG).

#### **Aderhaut, Sub-RPE-Matrix**

Beeinträchtigungen der Funktion bestimmter Proteine in der extrazellulären Matrix zwischen choroidalem Gefäßsystem und retinalem Pigmentepithel führen zu der altersabhängigen Makulade-

generation (AMD) ähnlichen Krankheitsbildern. Als Modell für die feuchte Form der AMD gilt die **Sorsbysche Fundusdystrophie (SFD)**, eine seltene, spät beginnende retinale Degeneration, die durch Mutationen im Gen für den **tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3)** hervorgerufen wird. Typischerweise findet man Ablagerungen von lipofuszinähnlichem Material und eine Verdickung der Bruch'schen Membran. Die verdickte Bruch'sche Membran soll einen herabgesetzten Transport (auch von Retinol und Karotinoiden) zur Retina hin bewirken. Im Verlauf kommt es zu subretinalen Neovaskularisationen und einer von innen nach außen zunehmenden Atrophie des RPEs und später der Aderhaut.

Bei den knockin-Mäusen wurde eine Ser156Cys-Mutation durch homologe Rekombination in das orthologe murine Timp3-Gen eingebracht. Diese Tiere zeigen Anzeichen einer beginnenden altersabhängigen Veränderung der Bruch-Membran und des RPE, ohne dass die Funktion in der Lebensspanne der Mäuse beeinträchtigt wäre.

#### **Retinales Pigmentepithel (RPE)**

Der Funktionsverlust von Proteinen im RPE kann sehr unterschiedliche Auswirkungen haben. Mutationen im RDH5-Gen mit Ausfall der 11-cis-Retinal-Dehydrogenase sind als Ursache des **Fundus Albipunctatus (FA)** identifiziert worden. Bei dieser nicht-progredienten Erkrankung, der die typischen weiß-gelblichen subretinalen Punkte ihren Namen gegeben haben, ist die Dunkeladaptation extrem verlangsamt. Während Normalpersonen die Stäbchen-Endschwelle nach etwa 20-30 Minuten in Dunkelheit erreichen, benötigen die Patienten 2.5-3 Stunden; analoges gilt für die Antworten im Elektroretinogramm (ERG). Obwohl also die physiologischen Schwellen erreicht werden, führt die Verzögerung doch praktisch zu einer Nachtblindheit. Ein ähnliches Phänomen konnte bei 11-cis-RoDH-knockout-Mäusen mittels ERG-Messungen im Verlauf, allerdings im Gegensatz zum Menschen erst nach starker Lichtexposition (Bleichung), nachgewiesen werden.

Mutationen in RLBP1, dem Gen für CRALB (cellular retinaldehyde-binding protein), führen bei milder Ausprägung ebenso zu **FA**, bei stärkerer Ausprägung jedoch zu einem **Retinitis Pigmentosa (RP)**-ähnlichen Krankheitsbild. Rlbp1<sup>-/-</sup>-Mäuse zeigten – ähnlich wie FA-Patienten – eine biochemisch mittels Rhodopsinregeneration und funktionell mittels ERG nachgewiesene, um den Faktor 10–15 verzögerte Dunkeladaptation der Stäbchen. Die Erholung der Zapfensignale im ERG war dagegen nur um den Faktor 2 verlängert, obwohl eigentlich Stäbchen und Zapfen gleichermaßen auf einen funktionierenden Regenerationszyklus im RPE angewiesen sein sollten. Eine Netzhautdegeneration wurde bei den Mäusen über 12 Monate nicht festgestellt.

Ein Defekt im Gen für **RPE65** bewirkt auf noch unklare Weise einen Funktionsverlust der Retinol-Isomerase und blockiert damit den Vitamin A-Regenerationszyklus im RPE. Der dadurch bedingte hochgradige Mangel an 11-cis-Retinal, ohne dass kein Rhodopsin gebildet werden kann, führt zur einer Form der **Leber'schen kongenitalen Amaurose (LCA)**, eine schwerstgradige Sehbeeinträchtigung von Kindheit an. Dieses Krankheitsbild gehört, nicht zuletzt aufgrund der Verfügbarkeit von Tiermodellen (knockout-Maus, natürliches Hundemodell (Briard-Beagle)), sicherlich zu den am meisten untersuchten Netzhauterkrankungen überhaupt; auf die Details kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Anhand des Mausmodells konnte nachgewiesen werden, dass der Funktionsausfall der Stäbchen Folge des extremen Rhodopsinmangels (weit unter einem Prozent des normalen Wertes) ist und durch Gabe z.B. von 11-cis-Retinal weitgehend gebessert werden kann. Im Gegensatz zu den oben erwähnten RPE-spezifischen Erkrankungen sind die Zapfen bei der Rpe65<sup>-/-</sup>-Maus komplett ausgefallen, nicht jedoch beim Hundemodell der gleichen Erkrankung, bei dem auch die Gentherapie – wieder im Gegensatz zur Maus – gute Ergebnisse liefert. Diese Diskrepanzen bieten wiederum die Chance, die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen.

Die Funktion von **RGR** (RPE-retinal G-protein-coupled receptor), einem im RPE und Müllerzellen exprimierten Protein, ist noch nicht vollständig geklärt. RGR ist homolog zu Rhodopsin, aber eine Photoisomerase, d.h., es wandelt bei Belichtung umgekehrt wie Rhodopsin all-trans-Retinal direkt in 11-cis-Retinal um, und könnte daher potentiell zur Regeneration von Rhodopsin parallel zum klassischen Pfad beitragen. Mutationen im Gen für RGR können beim Menschen ein **RP**-ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Untersuchungen des Mausmodells haben erbracht, dass Rgr die Kinetiken der Rhodopsinregeneration und der funktionellen Adaptationsprozesse (ERG) beeinflusst. Ein Mangel an RGR hat sowohl die Einstellung von Gleichgewichten auf niedrigerem Niveau als auch veränderte Regenerationsraten zur Folge.

#### Photorezeptoren

Zur **Leber'schen kongenitalen Amaurose** (LCA) führen auch eine Reihe von Mutationen in photorezeptorspezifischen Genen wie CRB1, GC-E, CRX und RPGRIP1. **CRB1** wurde im Bereich der Zonula adherens der Stäbchen- und Zapfen-Innensegmente sowie in der Plasmamembran der Zapfen-Außensegmente gefunden und dürfte eher eine strukturelle Rolle spielen.

**GC-E** dagegen ist nach Ablauf der Phototransduktionskaskade und Anregung durch Guanylatzyklase-Aktivierungsproteine (GCAP-1/2) für die Wiederherstellung des dunkeladaptierten Zustandes durch Regeneration von cAMP und Öffnung der CNG-Kanäle zuständig. Das Transmembranprotein ist in den Außensegmenten von Stäbchen und v.a. Zapfen präsent. Morphologisch wurde im GC-E-Mausmodell ein Verlust der meisten Zapfen nach etwa 5 Wochen festgestellt, während die Stäbchen erhalten blieben. Funktionell zeigte sich ein deutlich reduziertes ERG von Beginn an, das von den Stäbchen dominiert wurde und eine etwas erhöhte Sensitivität ergab.

**CRX**-Mutanten entwickeln überhaupt keine Außensegmente von Photorezeptoren und haben daher weder Stäbchen- noch Zapfenfunktion.

**RPGRIP1** ist am Photorezeptor-Zilium zwischen Innen- und Außensegment lokalisiert und erlaubt die Bindung von RPGR in dieser Region. Mäuse ohne Rpgrip1 entwickeln stark vergrößerte, oft quer liegende Sehscheibchen, was für eine wichtige Rolle dieses Proteins für die ordnungsgemäße Produktion dieser Strukturen spricht. Elektoretinographisch waren in einem Alter von 1 Monat sowohl die Stäbchen- als auch die Zapfenantworten reduziert aber sicher messbar.

Viele Mutationen in Photorezeptorgen führen zu einer Netzhautdegeneration vom **Retinitis Pigmentosa** (RP)-Typ. Charakteristisch dafür sind Nachtblindheit von früher Kindheit an, ein zunehmender Verlust des peripheren Gesichtsfeldes („Tunnelsehen“) und ein stark vermindertes bis erloschenes Elektoretinogramm. Befunde am Auge umfassen typischerweise eine Abblassung des Sehnervenkopfes, verengte retinale Gefäße, Ablagerung von Pigmenten in der Retina (sog. Knochenkörperchen) und eine Atrophie des retinalen Pigmentepithels.

Eine **autosomal-rezessive** Form von RP ist verbunden mit Mutationen in Genen wie MERTK, RHO und der Stäbchen-cGMP-PDE ( $\beta$  und  $\gamma$ ).

**MERTK** ist das humane Gegenstück des bei der RCS-Ratte veränderten Gens. mer-knockout-Mäuse zeigen einen mit der RCS-Ratte vergleichbaren Phänotyp, bei dem Probleme mit der Phagozytose verbrauchter Sehscheibchen durch das RPE im Vordergrund stehen. ERG-Messungen ergaben einen rapiden Verlust der Stäbchenantworten bei etwas besser erhaltenen Zapfenantworten. Etwa 6 Wochen nach Geburt waren praktisch alle Antworten verschwunden.

Die **Rhodopsin**-knockout-Maus kann wegen fehlendem Rod-Opsin, das für die Stabilität der Sehscheibchen benötigt wird, keine Außensegmente erzeugen. Die Zapfen sind davon zunächst nicht in Ihrer Funktion beeinträchtigt, degenerieren aber schließlich aus ungeklärter Ursache sekundär (funktionell deutlich etwa ab Tag 45 postnatal). In einem Zeitfenster etwa

zwischen der 4. und der 6. Woche nach Geburt kann die Rho<sup>-/-</sup>-Maus als Modell für reine Zapfenfunktion eingesetzt werden.

Eine rapide Netzhautdegeneration findet sich auch bei der rd-Maus mit einem Defekt der  **$\beta$ -Untereinheit der Stäbchen-cGMP-PDE**. Das ERG ist von Anfang an reduziert und korreliert mit der Morphologie. Einige häufig benutzte Mausstämme wie C3H enthalten „serienmäßig“ das rd-Gen, was eine Phänotypisierung hinsichtlich der Retina ohne weitere Maßnahmen unmöglich macht.

Der Verlust der inhibitorischen  **$\gamma$ -Untereinheit der Stäbchen-cGMP-PDE** bei der Pdeg<sup>-/-</sup>-Mutante führt zu einem ähnlich schnellen Degenerationsverlauf wie bei der rd-Maus.

Eine **autosomal-dominante** Form von RP ist verbunden mit Mutationen des Opsin-Gens der Stäbchen (sog. Rhodopsinmutationen), des Peripherin-Gens sowie von Genen wie RP1 und NRL.

Hier wurde eine Reihe von Linien durch Einbringen von Transgenen zur Expression mutierten **Opsins** bzw. **Peripherins** generiert. Für ein und dasselbe Transgen gibt es in der Regel mehrere Linien, die alle eine mehr oder weniger schnelle Netzhautdegeneration zeigen. Die bei solchen transgenen Linien erzielten Ergebnisse sind häufig schwieriger interpretierbar als die bei knockout- oder knockin-Modellen.

Bis zu 10% der adRP werden durch Mutationen im **RP1**-Gen verursacht. Bei der entsprechenden knockout-Maus kommt es zu veränderten Außensegmenten der Stäbchen, ab ca. 3 Wochen postnatal zunehmend zu Apoptosen und schließlich einer fortschreitenden Degeneration der Netzhaut. Die Zapfen sind dabei lange Zeit morphologisch und funktionell (ERG) besser erhalten.

**NRL** reguliert zusammen mit anderen Transkriptionsfaktoren (z.B. CRX) die Expression stäbchenspezifischer Gene wie Rhodopsin und der  $\beta$ -Untereinheit der Stäbchen-cGMP-PDE. Missense-

Mutationen in *NRL* führen zu *adRP*. Ein kompletter Verlust von *nrl* in der knockout-Maus führt zu einem Phänotyp ähnlich dem Enhanced S-cone-Syndrom (ESCS). Die Stäbchen dieser Maus besitzen auch zapfentypische Eigenschaften und stellen nach Meinung der Autoren Zwitter zwischen Stäbchen und Zapfen dar („cods“). Funktionell verhalten sich diese *cods* wie Blauzapfen. Im ERG fehlen daher die Stäbchenantworten völlig, während die Zapfenantworten durch den hohen Blauzapfenanteil supernormal sind.

Eine **X-chromosomal-rezessive** Form von RP ist verbunden mit Mutationen im *RPGR*-Gen. **RPGR** ist im Verbindungszilium zwischen Außen- und Innensegment der Photorezeptoren lokalisiert und bindet dort an *RPGRIP*. Es soll eine Rolle für den Transport von Proteinen entlang des Ziliums spielen. Die entsprechende knockout-Maus zeigte eine ektopische Lokalisation von Opsinen in den Zapfen und reduzierte Rhodopsinlevel in den Stäbchen. Im Verlauf degenerieren sowohl Stäbchen als auch Zapfen, die Ausprägung ist jedoch milder als bei der *RPGRIP*-KO. Funktionell sind die ERG-Antworten von Stäbchen- und Zapfensystemen reduziert, aber bleiben lange Zeit erhalten.

Ein kompletter Verlust der Stäbchenfunktion ist für die **Transduzin** (rod transducin  $\alpha$ -subunit, *tr $\alpha$* ) knockout-Maus charakteristisch. Dies entspricht der Nougaret-Form der **kongenitalen stationären Nachtblindheit (CSNB3)** beim Menschen. Entsprechend dem Defekt kann die Phototransduktion in den Stäbchen nicht vollständig ablaufen und stoppt nach der Aktivierung von Rhodopsin. Während die Stäbchen damit äußerlich nicht auf Licht reagieren, sind die Zapfen unbeeinträchtigt; im Verlauf wurde eine milde Degeneration beobachtet.

Die **Oguchi**-Krankheit kann durch Mutationen im Gen für **Stäbchen-Arrestin** (S-Antigen; Oguchi Typ 1) oder für **Rhodopsin-Kinase** (Oguchi Typ 2) hervorgerufen werden. Bei dieser Erkrankung ist die „Abschaltung“ der Stäbchen nach einer Aktivierung durch Licht gestört, so dass beispielsweise

die Dunkeladaptation extrem verzögert ist (ca. Faktor 9). Der Phänotyp entspricht daher faktisch einer kongenitalen stationären Nachtblindheit. Die entsprechenden Mausmodelle ergaben deutlich verlängerte Einzelzellantworten der isolierten Stäbchen. Die Ursache ist eine verlängerte Lebensdauer des aktivierten Rhodopsins *Rho\**, entweder durch fehlende Phosphorylierung durch die Rhodopsinkinase (bei der *Rhok<sup>-/-</sup>*-Maus) oder durch die fehlende anschließende Bindung von Arrestin (bei der *Sag<sup>-/-</sup>*-Maus). Da aktiviertes Rhodopsin der Auslöser lichtinduzierter Apoptose ist, zeigen die knockout-Mäuse eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit für Lichtschäden der Netzhaut. Interessanterweise verhalten sich die Zapfenantworten der *Sag<sup>-/-</sup>*-Maus normal, während die der *Rhok<sup>-/-</sup>*-Maus eine verzögerte Adaptation ähnlich den Stäbchen aufweisen.

Mutationen im **RDS**-Gen können sehr unterschiedliche Phänotypen von Makulopathien bis hin zu Retinitis Pigmentosa erzeugen. **Peripherin**, das Genprodukt, ist am Rand (Rim) der Außensegmente von Stäbchen und Zapfen lokalisiert. In den Stäbchen interagiert es lokal mit einem verwandten Protein, *ROM1*. Peripherin und *ROM1* stabilisieren die Membran der Außensegmente. Das natürliche *rds*-Mausmodell entwickelt im homozygoten Fall überhaupt keine Außensegmente. Im heterozygoten Fall steht eine reduzierte Menge an Peripherin zur Verfügung, und es entstehen dysplastische „aufgewickelte“ Außensegmente sowie eine langsame Degeneration. Während das Fehlen von *ROM1* keine oder nur geringe Veränderungen hervorruft, kann es die Schwere der *rds*-induzierten Degeneration im digenischen Fall verstärken. Die funktionellen Daten korrelieren weitgehend mit der Morphologie.

Ähnlich unterschiedliche Phänotypen verursachen Mutationen im **ABCR**-Gen (ATP-binding cassette transporter), das für das Rim-Protein (*ABCR* oder *RmP*) am Rand der Sehscheibchen der Stäbchen-Außensegmente kodiert. Die meisten Mutationen führen zum **Morbus Stargardt**, einer der häufigsten erblichen Makulopathien,

bei der nur die zentralen Zapfen Funktionsdefizite zeigen, es können aber auch Zapfen-Stäbchen-Dystrophien oder sogar Retinitis Pigmentosa-ähnliche Bilder auftreten. Dabei scheint es auf den Grad der direkten Schädigung der Photorezeptoren und einer indirekten Degeneration durch Akkumulation von Lipofuszin, insbesondere dessen Komponente **A2-E**, einem toxischen Vitamin A-Abbauprodukt, im RPE anzukommen. In heterozygoter Form soll *ABCR* für Erkrankungen aus dem Formenkreis der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) prädisponieren, bei denen Lipofuszin ebenfalls eine Rolle spielt.

Funktionell wurde bei Patienten mit *ABCR*-Mutationen neben den durch die Degenerationen verursachten Effekten eine etwas verzögerte Dunkeladaptation beschrieben. In *abcr<sup>-/-</sup>*-Mäusen konnte gezeigt werden, dass nach Belichtung *a,t*-Retinal viel länger als normal in den Sehscheibchen verbleibt und wahrscheinlich über Komplexbildung mit Opsinmolekülen die Dunkeladaptation verzögert. Sowohl die verzögerte Dunkeladaptation als auch die lichtinduzierte pathologische Anreicherung von A2E in Retina und RPE wurden auch bei der heterozygoten *abcr<sup>-/-</sup>*-Maus gefunden, ein Indiz für die mögliche AMD-Prädisposition beim Menschen.

Bei der **Cnga3** (cone cyclic nucleotide gated channel  $\alpha$ -subunit) knockout-Maus kommt es zu einem völligen Verlust der Zapfenfunktion. Dies entspricht der **kompletten Farbenblindheit (Achromatopsie)** beim Menschen. Durch diesen Defekt kann die Phototransduktion in den Zapfen zwar vollständig bis zur Produktion von AMP aus cAMP ablaufen, es fehlen aber die CNG-Kanäle in der Membran. Diese Kanäle sind normalerweise im Dunkeln geöffnet und schließen bei Erhöhung von AMP, mit der Folge einer Reduktion des zirkulierenden Stromes und einer Hyperpolarisierung des Photorezeptors, die das elektrische Korrelat der Lichtempfindung darstellt. Die totale Farbenblindheit erklärt sich dadurch, dass Rot, Grün und Blauzapfen den gleichen CNG-Kanaltyp verwenden. Während die Zapfen da-

mit äußerlich nicht auf Licht reagieren, sind die Stäbchen unbeeinträchtigt.

Funktionell sind bei *Cnga3*-knockout-Mäusen normale Stäbchenantworten ableitbar, während die Zapfenantworten völlig fehlen. Das Modell ist daher besonders gut zum Studium des Stäbchensystems unter verschiedensten Bedingungen geeignet.

### Innere Netzhaut

Es sind bisher relativ wenige Erkrankungen bekannt, die spezifisch oder überwiegend die innere Netzhaut betreffen. Um diese zu verstehen, muss man sich klarmachen, wie das Signal von den Photorezeptoren weitergeleitet wird. Wenn nach dem Ende der Phototransduktion die Photorezeptoren hyperpolarisiert sind, wird an deren Synapsen Glutamat freigesetzt. Postsynaptisch wird dieses Signal von nicht-invertierenden (OFF-) und invertierenden (ON-) Bipolarzellen detektiert. Während die OFF-Bipolaren einen ionotropen Glutamatrezeptor benutzen, wird das ON-Signal über den metabotropen Rezeptor *mGluR6* übertragen. Das ON-Signal bestimmt dann im wesentlichen die b-Welle, die positive Hauptantwort des Elektoretinogramms. Im Detail ist der Sachverhalt aufgrund der Unterschiede zwischen Stäbchen und Zapfen und zahlreichen Quervernetzungen viel komplizierter und auch noch nicht hinreichend aufgeklärt.

Die „eigentlichen“ Formen der kongenitalen stationären Nachtblindheit (CSNB) mit „negativem“ ERG durch Verlust der ON-Antwort bei morphologisch normaler Netzhaut (Schubert-Bornschein-Typ) betreffen Veränderungen, die *nicht* in den Photorezeptoren, sondern weiter proximal lokalisiert sind.

Bei der **X-chromosomalen kompletten Form (CSNB1)** fehlt Nyktalopin, das Produkt des *NYX*-Gens, ein Protein mit noch unbekannter Funktion. Der Phänotyp der Patienten und auch der *nob*-Maus (*nob* = no b-wave) gleicht dem durch einen Verlust des *mGluR6*-Rezeptors erzielten, d.h. es fehlt die ON-Antwort. Licht- und elektronenmikroskopisch finden sich keine Veränderungen. Die Expression

von *nyx* ist maximal in der inneren Körnerschicht, die aus den Kernen der Bipolarzellen gebildet wird; es ist jedoch noch unklar ob durch den Defekt die Zelle selbst, die synaptische Übertragung, oder nur die Synapsenentwicklung gestört wird.

Die **X-chromosomale inkomplette Form (CSNB2)** wird durch Mutationen im *CACNA1F*-Gen für die retinaspezifische  $\alpha 1$ -Untereinheit eines L-Typ-Kalziumkanals verursacht, der sich in den synaptischen Endungen der Bipolarzellen befindet. Funktionell zeigt sich durch die ON-Reduktion auch ein „negatives“ ERG, es existiert jedoch noch eine Stäbchen-Restantwort, während die Zapfenantworten stärker vermindert sind als bei der kompletten Form. Ein exaktes Mausmodell für *CSNB2* existiert noch nicht; es ist allerdings davon auszugehen, dass die *CNS- $\beta 2$* -Maus dem schon sehr nahekommt. Bei dieser Maus ist die mit  $\alpha 1$ - interagierende  $\beta 2$ -Untereinheit ausgeknockt worden. Da dies wegen dem kardialen Phänotyp lethal ist, wurde zusätzlich ein  $\beta 2$ -Transgen mit herzspezifischem Promotor eingebracht, um die Maus lebensfähig zu machen; im ZNS fehlt  $\beta 2$  dagegen (daher die Bezeichnung *CNS- $\beta 2$* ). In der Netzhaut führt dies zu Veränderungen der  $\alpha 1$ -Expression und funktionell zu einem negativen ERG ähnlich dem bei *CSNB2*-Patienten. Die zusätzlich auftretenden milden morphologischen Veränderungen werden auf den Verlust von  $\beta 2$ , der ja in der „reinen“  $\alpha 1$ -knockout-Maus nicht vorhanden wäre, zurückgeführt.

Bei der **X-chromosomalen juvenilen Retinoschisis (XLRs)** kommt es im jugendlichen Alter zu einer Radspeichen-ähnlichen Schisisbildung (d.h. einer Spaltung der Netzhaut) im Bereich der Makula, wodurch die zentrale Sehfunktion beeinträchtigt wird. Später können Degenerationen dieses Bereiches sowie periphere Schisisareale auftreten. Funktionell ist auch hier das „negative ERG“ charakteristisch. Ursache dieser Erkrankung sind Mutationen im *RS1*-Gen für **Retinoschisin**. Momentan wird diskutiert, ob Retinoschisin jeweils lokal exprimiert wird, oder ob es nur im Bereich der Photorezeptoren erzeugt und

dann via Müller-Zellen in die innere Netzhaut gelangt.

Das Mausmodell, die *Rs1h<sup>-/-</sup>*-Maus, zeigt gleichmäßig über die Netzhaut verteilte bläschenförmige Schisisareale durch Spaltung im Bereich der inneren Körnerschicht, die z.T. konfluieren. Auffällig sind vor allem auch Veränderungen in der Photorezeptorschicht. Die gesamte Netzhaut wirkt strukturell desorganisiert. Funktionell imponiert – wie beim Menschen – das „negative“ ERG durch eine selektiv stärkere Reduktion der ON-Komponente.

### Schlussbemerkung

Der Wert von Mausmodellen erblicher Netzhauterkrankungen liegt in erster Linie in der Möglichkeit, genaue genetische Abbilder der humanen Degenerationen zu erhalten und Mechanismen detailliert untersuchen zu können. Ist der Phänotyp etabliert, kann anschließend auch eine Evaluation von Therapieansätzen erfolgen. Schließlich können spezifische Modelle auch wegweisend bei der Aufklärung der Beiträge der verschiedenen retinalen Zellgruppen zur normalen Netzhautfunktion sein. Vor allem von den letzten beiden Punkten kann man annehmen, daß sie noch deutlich an Bedeutung gewinnen werden.

### Literatur

Chader GJ (2002) Animal models in research on retinal degenerations: past progress and future hope. *Vision Research* 42: 393-399.

Chang B, Hawes NL, Hurd RE, Davisson MT, Nusinowitz S, Heckenlively JR (2002) Retinal degeneration mutants in the mouse. *Vision Research* 42: 517-525.

Hafezi F, Grimm C, Simmen BC, Wenzel A, Remé CE (2000) Molecular ophthalmology: an update on animal models for retinal degenerations and dystrophies. *Br J Ophthalmol* 84: 922-927.

Peachey NS, Ball SL (2003) Electrophysiological analysis of visual function in mutant mice. *Doc Ophthalmol*. in press.

Seeliger MW, Biesalski HK (2001) Vitamin A-Stoffwechsel und Netzhautdegenerationen. *Ophthalmologie* 98: 520-525.

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl.-Ing. Mathias W. Seeliger  
AG Retinale Funktionsdiagnostik  
Universitäts-Augenklinik Tübingen  
Abteilung für Pathophysiologie des Sehens  
und Neuro-Ophthalmologie  
Schleichstr. 12-16, 72076 Tübingen  
Tel. 07071-298-0718, Fax 07071-29-4789  
see@uni-tuebingen.de