

Degenerationen der Netzhaut – von der Klinik über die Genetik zur Therapie

Bernhard H. F. Weber

Institut für Humangenetik,
Biozentrum, D-97074 Würzburg

Die Sinne sind das Fenster zu unserer Umwelt. Dabei ist der Sehsinn mit Abstand der wichtigste, mit ihm orientieren wir uns ab dem frühesten Kindesalter und nehmen Kontakt zu unseren Mitmenschen auf. Hierfür benutzen wir das Auge, ein komplexes optisches System, das die Lichtstrahlen einfängt, bündelt und auf die lichtempfindliche Netzhaut projiziert. Der Netzhaut kommt dabei die Aufgabe zu, die elektromagnetischen Wellen des Lichtes einzufangen, in ein neuronales Muster von Nervenimpulsen umzuwandeln und diese nach ersten Prozessierungsschritten an die visuellen Zentren des Gehirns weiterzuleiten. Dort werden unsere Sinneseindrücke weiter verarbeitet und schließlich dem Bewusstsein als Wahrnehmung unserer Umwelt zugeführt.

Zwei Arten lichtempfindlicher Sinneszellen finden sich in der Netzhaut. Zum einen die Stäbchen, für deren Anregung nur eine geringe Menge an Lichtenergie notwendig ist und die daher für das Schwarz-Weiß- und Dämmerungssehen zuständig sind. Im Gegensatz dazu vermitteln die Zapfen das Farbsehen mit einer hohen Auflösung und Sehschärfe. Hier von gibt es 3 verschiedene Typen mit unterschiedlichen Empfindlichkeiten für rotes, grünes und blaues Licht. Eine Besonderheit der menschlichen Netzhaut ist die unregelmäßige Verteilung der Stäbchen und Zapfen, wobei sich im zentralen Bereich des Augenhintergrundes, der Makula, eine hohe Dichte an Zapfen befindet. Diese Situation erlaubt die Erkennung feinsten Details und eine hohe räumliche Auf-

lösung. Im Gegensatz dazu besteht die Peripherie fast ausschließlich aus Stäbchen und dient eher der Erkennung globaler Informationen, einschließlich des Erkennens von Bewegung. Aufgrund dieser Besonderheiten ist das menschliche Auge ein hochempfindliches Sinnesorgan, das feinste Farbnuancen erkennen kann und es beispielsweise ermöglicht aus dem Spektrum des sichtbaren Lichts etwa 150 Farbtöne zu unterscheiden, welche wiederum bis zu einer halben Million Farbpfindungen kombiniert werden können.

Um ein Bild wahrzunehmen, müssen die elektrischen Reize über den Sehnerv an das Zwischenhirn und die Großhirnrinde weitergeleitet werden. Dafür werden etwa 1 Million Ganglienzellen benötigt, die über komplexe Verschaltungsebenen die Signale der etwa 126 Millionen Sehzellen bündeln. Daneben finden sich horizontale Querverschaltungen innerhalb der Netzhaut und erlauben eine weitere Ebene der Signalverarbeitung. Bei dieser Komplexität wird ansatzweise verständlich, dass das optische System und besonders die neurosensorische Netzhaut in einem hohen Maße anfällig für Störungen ist, seien diese exogener (Noxen) oder endogener (Gene) Natur.

Das Themenheft „Degenerationen der Netzhaut – Klinik, Genetik, Therapie“ beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den degenerativen Veränderungen der Netzhaut. Vom Patienten wahrgenommen werden im Wesentlichen großflächige Verluste der Stäbchen

und der Zapfen, oft gehen den neuronalen Zellverlusten jedoch primäre Veränderungen im retinalen Pigmentepithel oder der Aderhaut voraus. Ursache dafür können Defekte in spezifischen Genen der unterschiedlichen retinalen Gewebeschichten sein. Allein in Deutschland lässt sich die Zahl der möglichen Träger von Genmutationen für definierte retinale Entitäten mit Mendelscher Vererbung auf etwa 150.000 – 200.000 Personen schätzen. Internationale Forschungsanstrengungen haben besonders in diesem Bereich in den letzten Jahren aufsehenerregende Erfolge gefeiert. Wir kennen heute die molekularen Ursachen von mindestens 80 solcher monogener Netzhautdegenerationen, was unser Verständnis von den zellbiologischen Vorgängen in der Netzhaut ganz erheblich erweitert hat (siehe Beitrag von *Bolz* und *Gal*). Mit über 1 Mio. Menschen leidet eine wesentlich größere Bevölkerungsgruppe in Deutschland an den Folgen einer sich erst in höherem Alter manifestierenden Netzhautdegeneration, der sogenannten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). In ihren Spätformen manifestiert sich die AMD mit choroidaler Neovaskularisation und/oder geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Die Ursachen hierfür sind multifaktorieller Natur, d.h. individuelle Faktoren wie persönliche Lebensumstände spielen zusammen mit einer genetischen Disposition eine Rolle bei der komplexen Ätiologie dieser prävalenten Erkrankung. Obwohl gerade auf diesem Gebiet in den letzten Jahren weltweit intensiv geforscht wird, ist ein Durch-

bruch bei der Identifizierung der genetischen Faktoren dieser Erkrankung derzeit noch nicht abzusehen (Beitrag von *Stöhr*).

Das vorliegende Themenheft spannt einen Bogen von der klinischen Diagnose der degenerativen Netzhauterkrankungen (Beiträge von *Kellner* und *Holz*) bis hin zu den Möglichkeiten konventioneller und neuerer Ansätze therapeutischer Interventionen (Beiträge von *Wolf* und *Schnurrbusch*, *Schmidt-Erfurth*, *Kirchhof*, *Zrenner*, *Bartsch*, *Reichel* et al.). Neben chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten (Beitrag von *Kirchhof*) und dem in der Erprobung befindlichen Einsatz von elektronischen Implantaten direkt in die Netzhaut (Beitrag von *Zrenner*) stehen dem Patienten heute erste, jedoch sicherlich noch begrenzte, Therapieansätze über die Ernährung, pharmakologische Intervention und Behandlung von Blutgefäßneubildungen in der Netzhaut zur Verfügung (Beiträge von *Wolf/Schnurrbusch* und *Schmidt-Erfurth*). Im Gegensatz dazu befinden sich die Stammzell-Therapie, die für einen Ersatz degenerierter Zellen in der Netzhaut sorgen könnte (Beitrag von *Bartsch*), oder die Bemühungen für eine somatische Gentherapie (Beitrag von *Reichel*) noch im Bereich der Grundlagenforschung. Eine Umsetzung beim Menschen rückt jedoch gerade für die somatische Gentherapie in ersten vorklinischen Studien in den USA in den Bereich der Anwendung beim Patienten. Ein verbessertes Verständnis der allgemeinen und speziellen Mechanismen degenerativer Veränderungen der Netzhaut ist zweifellos eine wichtige Voraussetzung für die Etablierung weiterer alternativer Behandlungsansätze. Von Interesse sind hierbei u.a. der apoptotische Zelltod (Beitrag von *Wolftrum*), Störungen in der Reizweiterleitung (Beitrag von *Brandstätter*) oder die retinale Angiogenese (Beitrag von *Strauß*). Eine bedeutende Rolle spielt darüber hinaus die Verfügbarkeit von adäquaten Tiermodellen (Beiträge von *Seeliger* und *Wenzel* et al.), die nicht zuletzt unentbehrlich für einen ersten Nachweis der Tauglichkeit eines jeden therapeutischen Behandlungsansatzes sind (proof-of-principle).

Bei den Bemühungen um ein Verständnis der Ursachen der degenerativen Vorgänge in der Netzhaut und eine sich daraus entwickelnde Möglichkeit therapeutischer Einflussnahme steht der Patient und sein gesundheitliches Wohl im Mittelpunkt des Interesses. Daher war es ein wichtiges Anliegen dieses Themenheftes auch den Patienten selbst, repräsentativ vertreten durch die Patienten-Selbsthilfeorganisation der ProRetina Deutschland e.V., zu Wort kommen zu lassen (Beitrag von *Gusseck*). In diesem Beitrag spiegeln sich die Hoffnungen und Ängste wider, die die Entwicklungen und Errungenschaften der letzten Jahre bei den Betroffenen haben aufkommen lassen. Es wird klar, dass dem Dialog zwischen den Klinikern und Forschern einerseits und dem Patienten andererseits eine ganz wesentliche Bedeutung für eine erfolgreiche und zügige Umsetzung der heutigen Erkenntnisse zukommt. Ein solcher Dialog muss insbesondere im Rahmen der genetischen Beratung aufgenommen werden, um die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen der neuen Technologien dem Ratsuchenden und Betroffenen in aller Klarheit zu vermitteln (Beitrag von *Lorenz*).

Die Umsetzung von grundlagenorientierter Forschung in innovative therapierelevante Ansätze (Stichwort: from bench to bedside) ist erklärter Bestandteil gegenwärtiger gesundheitspolitischer Konzeption vieler westlicher Industrienationen. Dieses Themenheft zeigt exemplarisch am Krankheitsbild der degenerativen Netzhauterkrankungen die möglichen Herangehensweisen, aber auch die Komplexitäten und bestehenden Unzulänglichkeiten, die bei der Umsetzung solcher Zielvorgaben zu berücksichtigen sind. Eines wird dabei offensichtlich: nur eine streng interdisziplinär ausgerichtete Vorgehensweise, die Kliniker, Molekulargenetiker, Biochemiker, Zellbiologen, Physiologen und weitere relevante Disziplinen zusammenbringt, wird den Herausforderungen einer sich immer stärker abzeichnenden Genetifizierung der Medizin gerecht, die eng mit den Konzepten der „prädiiktiven Medizin“ und der „molekularen Medizin“ verknüpft ist.