

11 HEREDITÄRE NETZHAUTDYSTROPHIEN

11.1 Bedeutung für die betroffenen Patienten

11.2 Pathophysiologie und Epidemiologie

- 11.2.1 Genetischer Hintergrund
- 11.2.2 Prävalenz von Netzhautdystrophien
- 11.2.3 Genotypen und Phänotypen
- 11.2.4 Pathophysiologische Konzepte

11.3 Diagnostik

- 11.3.1 Neue Leitlinie
- 11.3.2 Augenärztliche klinische Diagnostik
- 11.3.3 Klinische Diagnostik in anderen Fachgebieten
- 11.3.4 Molekulargenetische Diagnostik
- 11.3.5 Schwerpunktzentren

11.4 Therapie

- 11.4.1 Neue Leitlinie
- 11.4.2 Sehhilfen: Refraktionsfehler, Low-Vision-Aids und Apps
- 11.4.3 Dietätische Therapie und Nahrungsergänzungsmittel
- 11.4.4 Therapie sekundärer Komplikationen: Katarakt, zystoides Makulaödem, choroidale Neovaskularisation, epiretinale Membranen
- 11.4.5 Elektrostimulation
- 11.4.6 Gentherapie

11.5 Literatur

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:

Erklärung finanzieller und nicht-finanzieller Interessen, Stand 18.11.2021

A. Erklärung finanzieller Interessen

I. Teilnahme an wissenschaftlichen Studien finanziert von (2016 – 2021):

Bayer Vital GmbH

Mylan Ltd

Novartis GmbH

Samsung GmbH

Roche GmbH

Gyroscope/Medspace Ltd

II. Tätigkeit als Referent mit finanzieller Unterstützung von (2016 – 2021):

Heidelberg Engineering GmbH

Novartis GmbH

III. Wissenschaftliche Beratung (2016 – 2021):

Grünenthal GmbH

Roche GmbH

IV. Beteiligung, Geschäftsanteile (2016 – 2021):

Gesellschafter und Geschäftsführer der UDRBK GmbH (selbst und

Ehepartner), über diese Gesellschaftsbeteiligung an der MVZ Augenärztliches Diagnostik- und Therapiezentrum Siegburg GmbH, ein Partner der Ober-Scharrer-Gruppe

B. Weitere Erklärungen/Erklärung nicht-finanzieller Interessen

I. Ärztliche Tätigkeit

Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter der MVZ Augenärztliches Diagnostik- und Therapiezentrum Siegburg GmbH, ein Partner der Ober-Scharrer-Gruppe

RetinaScience GbR: Gesellschafter

II. Tätigkeit für Organisationen

Vereinigung Operierender Augenärzte Nordrhein (VOA):
Vorstandsvorsitzender

OcuNet: Mitglied im Aufsichtsrat

Pro Retina Deutschland e.V.:

Leiter Arbeitskreis klinische Fragen,

Mitglied Wissenschaftlich-Medizinischer Beirat

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG): Mitglied Arbeitskreis Leitlinien

III. Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gesellschaften:

Association for Research and Vision in Ophthalmology (ARVO)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)

International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma (ISGEDR)

Retinologische Gesellschaft (RG)

Rheinisch-Westfälische Augenärzte e.V. (RWA)

VI. Mitgliedschaft in Berufsverbänden:

Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)

Bundesverband Deutscher Ophthalmochirurgen (BDOC)

Vereinigung Operierender Augenärzte Nordrhein (VOA)

11.1 Bedeutung für die betroffenen Patienten

Hereditäre Netzhautdystrophien sind in den Industrienationen die häufigste Ursache von Erblindungen im Erwachsenenalter (16–64 Jahre) und die zweithäufigste im Kindesalter (0–15 Jahre) (1). Die Inzidenz der Erblindung in Deutschland durch Netzhautdystrophien beträgt ca. 0,5:100.000 (2). Der zunehmende Verlust von Sehschärfe und Gesichtsfeld während der progredienten Krankheitsentwicklung ist oft mit dem Verlust von Ausbildungs- oder Arbeitsplätzen, eingeschränkter Mobilität, Reduktion des sozialen Status, erhöhten Kosten (Abb. 1) und Abhängigkeit von anderen Menschen verbunden (3–5). Dies resultiert in Depressionen und Angst sowohl bei den Betroffenen als auch den Angehörigen (Abb. 2–3) (5). Deutlich verbesserte diagnostische Techniken ermöglichen eine frühzeitige Diagnose. Diese erlaubt den betroffenen Patienten und ihren Familien den Umgang mit der Erkrankung und die zeitnahe Wahrnehmung therapeutischer Möglichkeiten.

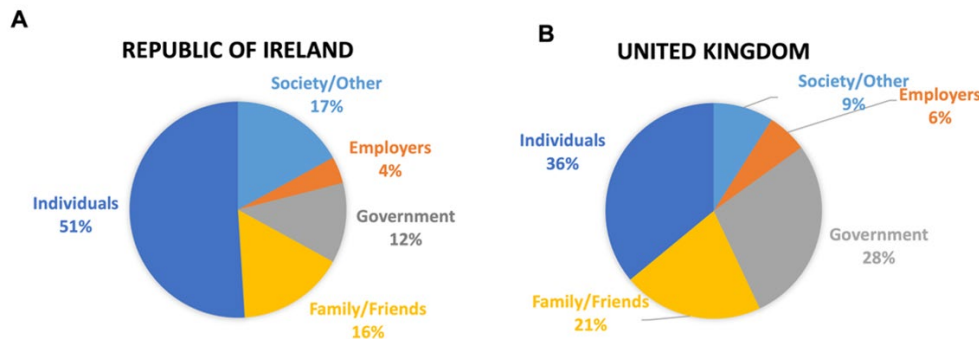


Figure 1 (A) Payers in the Republic of Ireland. (B) Payers in the United Kingdom.

Abb. 1: Kostenverteilung für Patienten und Gesellschaft bei Netzhautdystrophien in Irland und Großbritannien. Galvin et al., Clin Ophthalmol. 2020; 14:707–719. (5)

Table 6 IRD Impact on Mental Wellbeing of Persons Living with an IRD

Region	ROI	UK
Wellbeing state occurring as a direct result of IRD	Percentage (%) of respondents	Percentage (%) of respondents
Anxiety	85.5	86.8
Depression	63.2	67.9
Social Isolation	44.7	56.6
Financial Stress	43.4	45.3
Other (fear, stress, fatigue, hopelessness, loneliness, panic attacks, suicidal thoughts and the development of tics)	7.9	13.2

Abb. 2: Bedeutung von Netzhautdystrophien für das Wohlbefinden für Patienten in Irland (ROI) und Großbritannien (UK). Galvin et al., Clin Ophthalmol. 2020; 14:707–719. (5)

Table 7 IRD Impact on Mental Wellbeing of Parents/Guardian of Children Under 18 Living with an IRD

Region	ROI	UK
Wellbeing State Occurring as a Direct Result of IRD	Percentage (%) of Respondents	Percentage (%) of Respondents
Anxiety	75	77.8
Depression	50	77.8
Other (stress, loneliness and concerns for the safety of their child)	8.3	22.2

Abb. 3: Bedeutung von Netzhautdystrophien für das Wohlbefinden von Angehörigen von Patienten in Irland (ROI) und Großbritannien (UK). Galvin et al., Clin Ophthalmol. 2020; 14:707–719. (5)

Kommentar: Netzhautdystrophien sind häufig mit wesentlichen lebensverändernden Auswirkungen sowohl auf die Patienten als auch ihre Angehörigen verbunden, sowie mit zusätzlichen sozialen und gesundheitlichen Einschränkungen.

11.2 Pathophysiologie und Epidemiologie

11.2.1 Genetischer Hintergrund

Hereditäre Netzhautdystrophien entstehen durch pathogene Veränderungen in derzeit mehr als 280 Genen. Sie sind in der Regel monogenetisch bedingte Erkrankungen. Sehr selten sind digenisch vererbte Erkrankungen oder Netzhautdystrophien bedingt durch Veränderungen des mitochondrialen Genoms (6). Die überwiegende Mehrzahl der Netzhautdystrophien werden autosomal-rezessiv vererbt (70–75 %), seltener ist ein autosomal-dominanter (ca. 20 %) oder x-chromosomaler Erbgang (ca. 7 %) (6).

In der genetischen Befundbeschreibung wurde der Begriff „Mutation“ durch den Begriff „Varianten“ ersetzt (7). Diese werden in 5 Kategorien eingeteilt (7):

- benigne,
- wahrscheinlich benigne,
- Variante unklarer Bedeutung,
- **wahrscheinlich pathogen,**
- **pathogen.**

Die Einteilung in diese Kategorien hängt davon ab, wie viel über eine Variante bekannt ist (Abb. 4). Kommt sie häufig in der Bevölkerung vor, ist sie eher benigne. Tritt sie nur bei Erkrankten auf, ist sie vorbeschrieben bei einer bestimmten Netzhautdystrophie, segregiert sie innerhalb einer Familie mit der Manifestation einer Netzhautdystrophie, betrifft sie eine wesentliche, über die Evolution nicht

veränderte „hochkonservierte“ Stelle eines Gens oder lässt sich durch bio-informatische Analysen eine eindeutige Veränderung der resultierenden Proteinstruktur nachweisen, ist sie eher pathogen. Nur wahrscheinlich pathogene und pathogene Varianten gelten als krankheitsverursachend für eine genetische Erkrankung und damit auch für die Entscheidung, ob eine spezifische Gentherapie indiziert ist (8). Zusätzlich zu diesen 5 Kategorien gibt es noch hypomorphe und modifizierende Varianten, die für sich allein nicht ursächlich für die Entstehung einer Netzhautdystrophie sind, diese jedoch bei Vorliegen anderer krankheitsverursachender Varianten begünstigen (9).

	Benign		Pathogenic			
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very Strong
Population Data	MAF is too high for disorder <i>BA1/BS1</i> OR observation in controls inconsistent with disease penetrance <i>BS2</i>			Absent in population databases <i>PM2</i>	Prevalence in affecteds statistically increased over controls <i>PS4</i>	
Computational And Predictive Data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product <i>BP4</i> Missense in gene where only truncating cause disease <i>BP1</i> Silent variant with non predicted splice impact <i>BP7</i>	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product <i>PP3</i>	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before <i>PM5</i> Protein length changing variant <i>PM4</i>	Same amino acid change as an established pathogenic variant <i>PS1</i>	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease <i>PVS1</i>
Functional Data	Well-established functional studies show no deleterious effect <i>BS3</i>		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common <i>PP2</i>	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation <i>PM1</i>	Well-established functional studies show a deleterious effect <i>PS3</i>	
Segregation Data	Non-segregation with disease <i>BS4</i>		Co-segregation with disease in multiple affected family members <i>PP1</i>	Increased segregation data →		
De novo Data				<i>De novo</i> (without paternity & maternity confirmed) <i>PM6</i>	<i>De novo</i> (paternity & maternity confirmed) <i>PS2</i>	
Allelic Data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant <i>BP2</i> Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant <i>BP2</i>		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant <i>PM3</i>		
Other Database		Reputable source w/out shared data = benign <i>BP6</i>	Reputable source = pathogenic <i>PP5</i>			
Other Data		Found in case with an alternate cause <i>BP5</i>	Patient's phenotype or FH highly specific for gene <i>PP4</i>			

Abb. 4: Kriterien zur Klassifikation genetischer Varianten. BS: benign strong, BP: benign supporting, FH: family history, LOF: loss of function, MAF: minor allele frequency, path.: pathogenic, PM: pathogenic moderate, PP: pathogenic supporting, PS: pathogenic strong, PVS: pathogenic very strong. Richards et al., Genet Med. 2015; 17:405–424. (7)

Verschiedene öffentlich zugängliche Datenbanken fassen die verfügbaren, teils unterschiedlichen Kategorisierungen der genetischen Varianten zusammen:

- ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
- gnomAD: <http://gnomad.broadinstitute.org>
- RetNet: <https://sph.uth.edu/retnet>

Am übersichtlichsten für Augenärzte ist RetNet. Wichtig ist, dass sich die Kategorisierung von Varianten durch neue Erkenntnisse ändern kann. So wurde auf-

grund der Untersuchung von weiteren betroffenen Familienmitgliedern die Assoziation einer Variante im *GUCA1A*-Gen mit einer Netzhautdystrophie innerhalb dieser Familie neu evaluiert und stattdessen eine pathogene Variante im *RPGR*-Gen als ursächlich gefunden (10). Die Variante im *GUCA1A*-Gen hatte sich inzwischen als zu häufig vorkommend herausgestellt, um eine autosomal-dominant vererbte Netzhautdystrophie zu erklären. Dies änderte den Erbgang in der Familie von autosomal-dominant in x-chromosomal. Dies ist auch ein Hinweis darauf, dass die Interpretation von Erbgängen insbesondere bei kleinen Familien schwierig sein kann. Änderungen der Einschätzung ursächlicher genetischer Veränderungen in einer Familie sind üblicherweise nicht publikationsfähig. Darüber hinaus werden geänderte Kategorisierungen nicht ohne weiteres in die Datenbanken übernommen. Es wird geschätzt, dass bis zu 10 % der Varianten und 19 % der mit autosomal-dominant vererbaren Netzhautdystrophien assoziierten Gene fälschlich als ursächlich für retinale Erkrankungen angesehen werden (Abb. 5) (11). Somit lassen sich in den Übersichtstabellen zwar gute Hinweise für genetische Veränderungen und Krankheitsassoziationen finden, allerdings nicht immer auf aktuellem Stand. Insbesondere vor einer Beratung für die Familienplanung oder einer genspezifischen Therapie sollte die Interpretation einer genetischen Variante auf dem aktuellen Stand durch darauf spezialisierte Humangenetiker erfolgen.

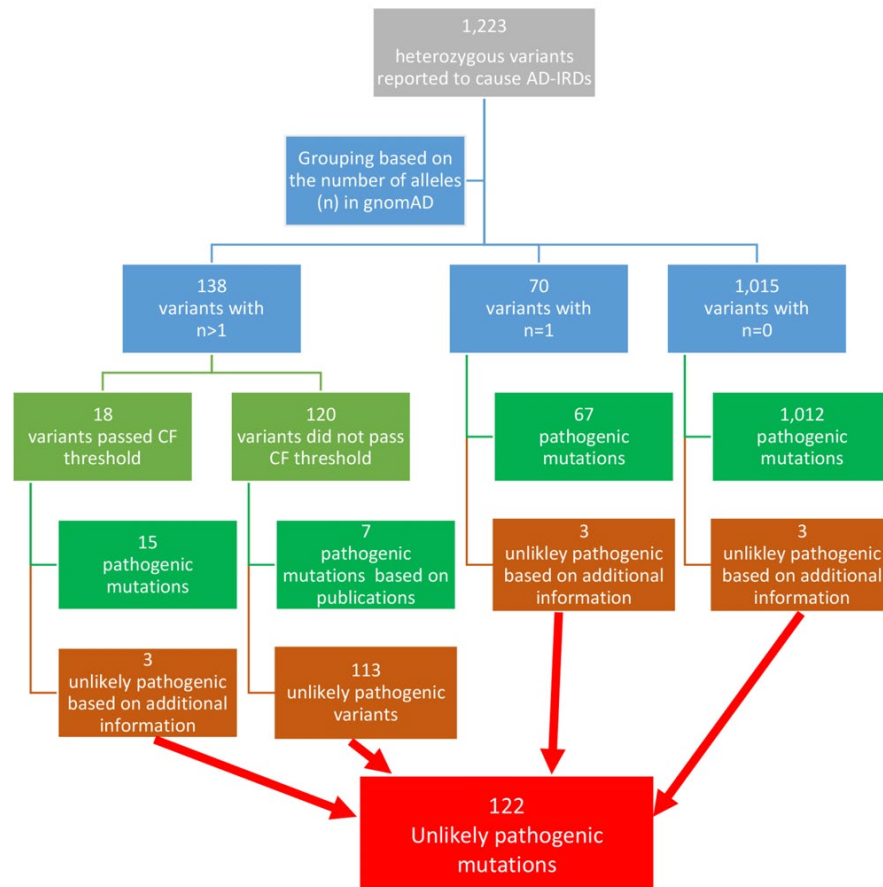


Figure 1 Diagram of AD-IRD variant analysis. We analysed 1223 heterozygous variants and identified 122 that are unlikely to be pathogenic. AD-IRD, autosomal dominant inherited retinal disease; CF, carrier frequency.

Abb. 5: Re-evaluation von Genvarianten assoziiert mit autosomal-dominanten Netzhautdystrophien. Hanany et al., J Med Genet. 2019; 56:536–542. (11)

Kommentar: Der genetische Hintergrund von Netzhautdystrophien ist komplex. Sie werden verursacht durch Varianten in mehr als 280 Genen. Die Kategori-

sierung genetischer Varianten unterliegt einer kontinuierlichen Entwicklung, weswegen eine erneute Evaluation vor einer Beratung zur Familienplanung und insbesondere vor genbasierten Therapien notwendig ist.

11.2.2 Prävalenz von Netzhautdystrophien

Die Häufigkeit von Netzhautdystrophien ist mit verschiedenen Verfahren kalkuliert worden. Basierend auf der Analyse von öffentlich verfügbaren Genotypen von 6 großen ethnischen Gruppen der Weltbevölkerung, wurde die Verteilung von 276.921 Sequenzvarianten (davon 10.044 krankheitsverursachend) in 187 Genen analysiert (Abb. 6). Die Frequenz, eine krankheitsverursachende Variante eines mit einer autosomal-rezessiv vererbten Netzhautdystrophie assoziierten Gens zu tragen, beträgt in der Weltbevölkerung ca. 36 % (entsprechend 2,7 Milliarden aller Menschen) **(12)**. Da es sich um viele verschiedene Gene handelt, liegt das auf dieser Kalkulation basierte Risiko an einer autosomal-rezessiv vererbten Netzhautdystrophie zu erkranken bei 1:1.380 (0,07 %; 5,5 Millionen Menschen weltweit) **(12)**. Diese Schätzung liegt in der Größenordnung epidemiologischer Daten aus der Gutenberg-Studie, die die Häufigkeit einer auf Fundusfotografien erkennbaren Retinitis pigmentosa mit 0,04 % (1:2.558) angegeben haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fundusfotografie Frühformen von Netzhautdystrophien eher nicht erfasst und andere Netzhautdystrophien als Retinitis pigmentosa nicht berücksichtigt wurden **(13)**. Damit wurde die Häufigkeit von Netzhautdystrophien eher unterschätzt. Die Evaluation von Daten großer spezialisierter Zentren zeigt, dass nur ein Teil der Patienten in den wissenschaftlichen Datenbanken erfasst ist **(6,14)**. Die Kalkulation der Häufigkeit von Patienten mit einer Netzhautdystrophie in einer Register-Datenbank in Südost-Norwegen ergab eine minimale Inzidenz von 1:3.856 (0,026 %), während für die gleiche Region im norwegischen Patienten-Register der ICD-Code H35.5 für Netzhautdystrophien bei 5,6 % der Menschen (1:1.779) vorlag **(14)**. Bei einer Bevölkerung in Deutschland von 83,24 Millionen im Jahr 2020 lässt sich die Zahl der Betroffenen zwischen 41.620 (1:2.000 entsprechend **(13)**) mit Zuschlag für dort nicht erfasste andere Netzhautdystrophien als Retinitis pigmentosa) und 80.425 (1:1.035 entsprechend **(12)**) mit 25 % Zuschlag für dort nicht erfasste nicht autosomal-rezessive Erbgänge) schätzen.

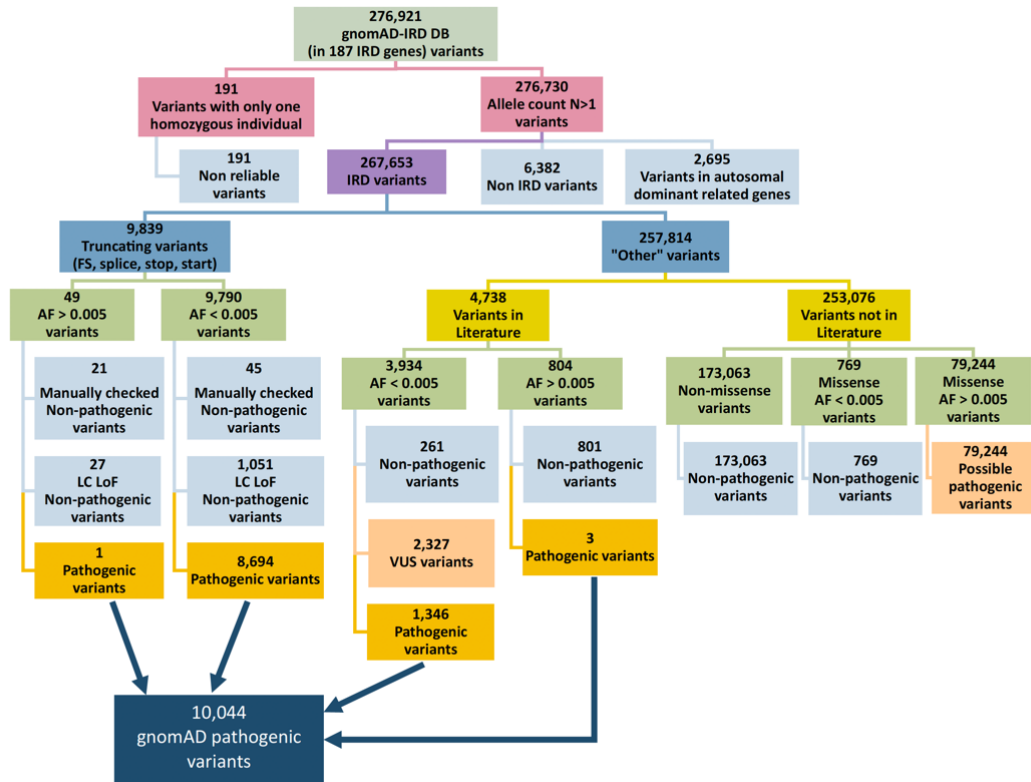


Fig. 1. Flowchart showing the analytical scheme for the variants downloaded from gnomAD.

Abb. 6: Verfügbare Informationen über Genvarianten. Hanany et al., PNAS. 2020; 117:2710–2716. (12)

Kommentar: Die Häufigkeit von Netzhautdystrophien wird basierend auf der Anzahl der in Datenbanken erfassten Patienten wahrscheinlich unterschätzt. Basierend auf epidemiologischen und genetischen Daten sind in Deutschland ca. 40.000–80.000 Menschen betroffen.

11.2.3 Genotypen und Phänotypen

Die häufigsten Phänotypen der Netzhautdystrophien sind Retinitis pigmentosa (ca. 47 %), Makuladystrophien ohne M. Stargardt (8,8 %), Zapfen-Stäbchen-dystrophien (8,2 %) und M. Stargardt (5,9 %) (Abb. 7) (15). Obwohl sehr viele Gene mit Netzhautdystrophien assoziiert sein können, lassen sich 71,8 % der Netzhautdystrophien auf pathogene Varianten in 20 Genen zurückführen (6,15,16) (Abb. 8). In der kaukasischen Bevölkerung sind Varianten im *ABCA4*-Gen (ca. 20 %) und *USH2A*-Gen (ca. 9 %) am häufigsten. In anderen Ethnien oder in räumlich isolierten Regionen oder Bevölkerungsgruppen kann die Frequenzverteilung der ursächlichen Gene deutlich abweichen. So sind in Japan mehr als ein Drittel aller Retinitis-pigmentosa-Patienten mit Varianten im *EYS*-Gen assoziiert (17), während dies in Europa deutlich seltener ist.

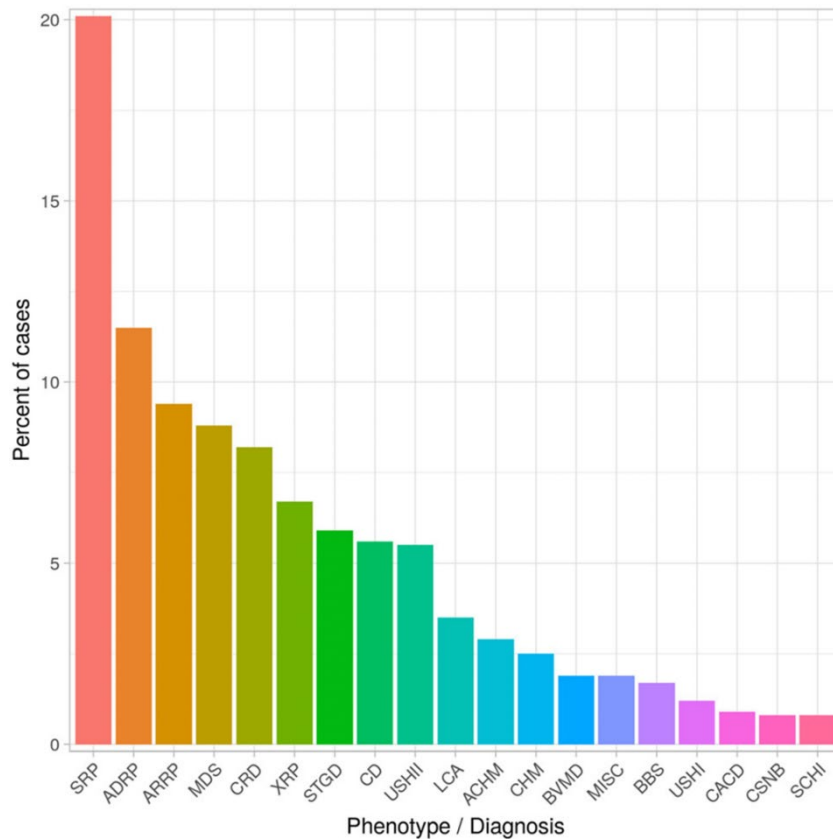


Abb. 7: Verteilung der Phänotypen von Netzhautdystrophien. Legende: ACHM: achromatopsia; ADRP: autosomal-dominant retinitis pigmentosa; ARRP: autosomal recessive retinitis pigmentosa; BBS: Bardet-Biedl syndrome; BVMD: Best vitelliform macular dystrophy; CACD: central areolar choroidal dystrophy; CD: cone dystrophy; CHM: choroideremia; CRD: cone-rod dystrophy; CSNB: congenital stationary night blindness; IRD: inherited retinal degeneration; LCA: Leber congenital amaurosis; MDS: macular dystrophy; MISC: miscellaneous diagnoses; SCHI: retinoschisis; SRP: sporadic retinitis pigmentosa; STGD: Stargardt disease; USHII: Usher syndrome type 2; XRP: X-linked retinitis pigmentosa. Weisschuh et al., Hum Mutat. 2020; 41:1414–1527. **(15)**

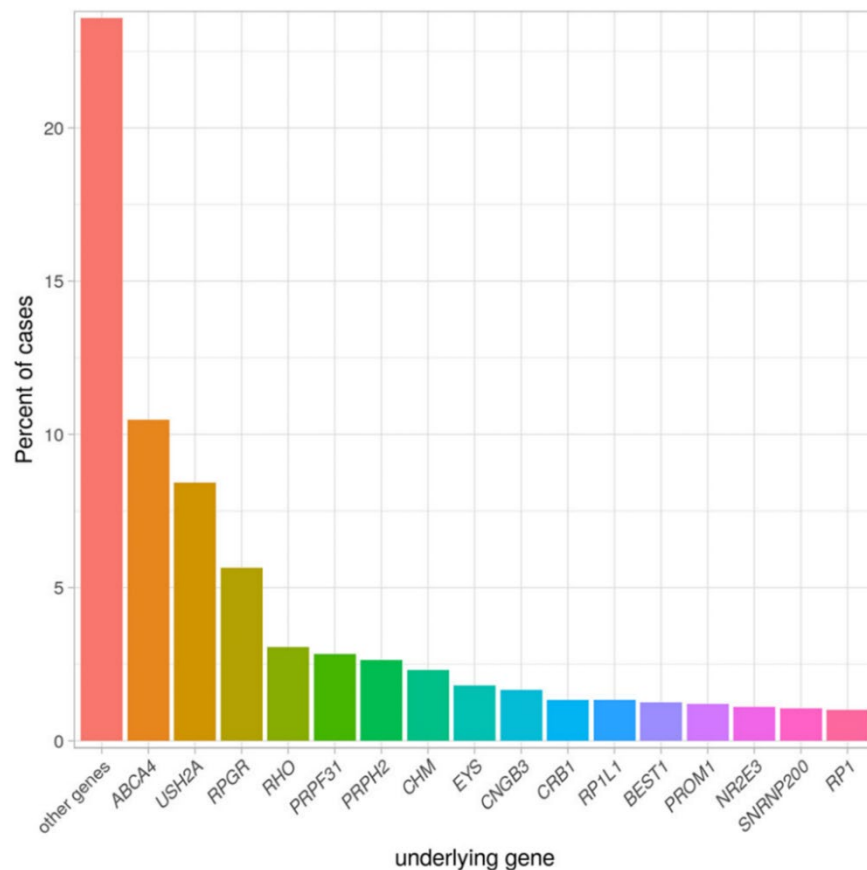


Abb. 8: Häufigkeit ursächlicher Genvarianten bei Netzhautdystrophien. Weisschuh et al., Hum Mutat. 2020; 41:1414–1527. **(15)**

Neben den auf die Netzhaut beschränkten Formen treten Netzhautdystrophien auch in Zusammenhang mit Syndromen auf, diese sind oft sehr selten. Mehr als 200 Gene sind mit 80 syndromalen Krankheitsbildern assoziiert, bei denen auch eine Netzhautdystrophie auftreten kann **(18)**. Diese betreffen vorwiegend das Zentralnervensystem (68 %), nicht-retinale Veränderungen an den Augen (54 %), Hörstörungen (33 %), Skelettfehlbildungen (32 %), Nieren- (22 %) und Herzerkrankungen (20 %).

Zahlreiche Studien haben für verschiedene Gene die Variation der klinischen Phänotypen untersucht. Bei einigen Genen wie *RPGR* oder *PRPH2* ist lange bekannt, dass sie sowohl mit Makuladystrophien, Zapfen-Stäbchendystrophien als auch Retinitis pigmentosa assoziiert sein können und dass sich diese unterschiedlichen Erkrankungen bei der gleichen pathogenen Variante innerhalb einer Familie manifestieren können (Abb. 9) **(19)**. Für viele andere Gene haben zahlreiche Studien das Spektrum der klinischen Phänotypen erweitert (20). Selbst für charakteristische ophthalmoskopische Befunde wie eine vitelliforme Läsion sind inzwischen mehrere genetische Ursachen bekannt. Wegen dieser hohen Variabilität selbst bei früher als „charakteristisch“ bezeichneten Befunden ist der ophthalmoskopische Befund zwar häufig richtungsweisend für die Diagnosestellung, allerdings sollte eine klinische Diagnose immer durch eine molekulargenetische Diagnostik bestätigt werden.

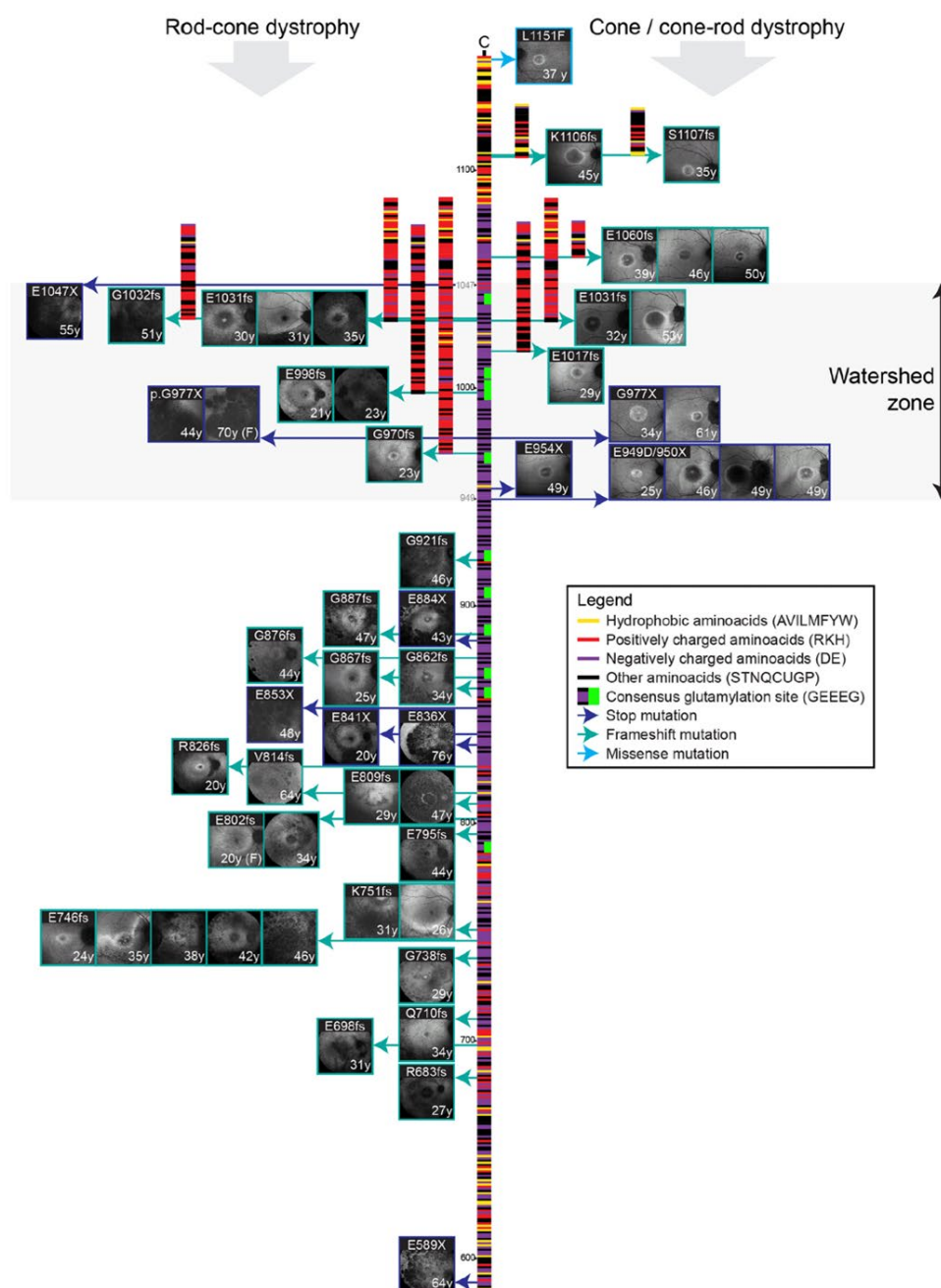


Abb. 9: Abhängigkeit des Phänotyps von der Lokalisation von Mutationen auf dem RPGR-Gen (X-Chromosom). De Silva et al., Prog Ret Eye Res. 2021; 82:100898. (19)

Verschiedene Ursachen können zu der hohen Variabilität der klinischen Präsentation von Netzhautdystrophien beitragen. Zum einen sind dies das unterschiedliche Ausmaß der durch die spezifische Variante bedingten Funktionsstörung des kodierten Proteins, das zwischen leicht eingeschränkter Funktion bis zum kompletten Funktionsverlust variieren kann (Abb. 9) (19). Zum anderen haben mehrere Studien gezeigt, dass bei einer Reihe von Patienten sich zusätzlich pathogene Varianten in anderen Genen finden (21). Derzeit ist unklar, inwieweit einzelne pathogene Varianten in rezessiv vererbten Genen Auswirkungen auf die Entwicklung einer durch Varianten in anderen Genen verursachten Netzhautdystrophie haben. Umgekehrt ist unklar, ob man die Ursache einer genetischen Erkrankung als „gelöst“ betrachten darf, wenn nur einzelne Gene unter-

sucht wurden. Darüber hinaus gibt es denkbare Überschneidungen mit anderen genetischen Faktoren. Bei 30 % der Patienten mit Early-Onset Drusen Maculopathy (EOMD) zeigte sich seltene Varianten im Complement-Factor-H-Gen. Das Auftreten von Drusen vorwiegend temporal der Fovea bei Patienten jünger als 56 Jahre ähnelt eher einer Makuladystrophie als einer altersabhängigen Makuladegeneration (22). In dieser Studie wurden einige, aber nicht alle Gene (z. B. *C1QTNF5*, assoziiert mit Late-onset retinal degeneration (LORD)) ausgeschlossen, die mit der Bildung von temporal betonten Drusen in diesem Alter einhergehen. Da bei verschiedenen Netzhautdystrophien auch eine späte Manifestation nach dem 50. Lebensjahr beschrieben ist (u. a. M. Best, M. Stargardt), kann insbesondere in der Altersgruppe zwischen 40–65 Jahren die Differenzierung zwischen erworbenen Retinopathien mit genetischer Prädisposition und monogen bedingten Netzhautdystrophien schwierig sein.

Figure 1. Patients With Early-Onset Drusen Maculopathy With Large Colloid Drusen, Temporal Drusen, and Extramacular Drusen

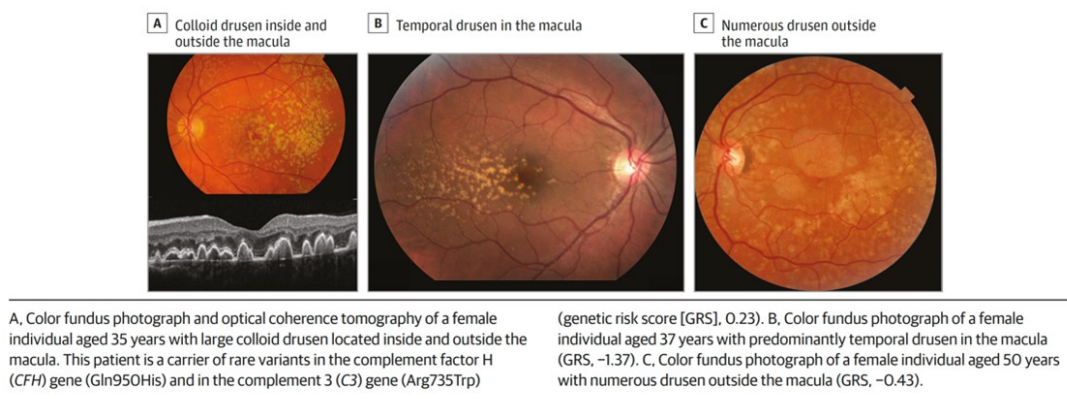


Abb. 10: Phänotyp der Early-Onset Drusen Maculopathy. De Breuk et al., JAMA Ophthalmol. 2021; doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.4102. (22)

Kommentar: Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist nur bei wenigen Genen möglich. Oft ist die klinische Präsentation bei krankheitsverursachenden Varianten in einem Gen selbst innerhalb einer Familie variabel. Dies muss bei der Beratung berücksichtigt werden. Ursachen können sowohl in der variantenbedingt unterschiedlichen Störung der Funktion eines Genprodukts liegen, denkbar sind aber auch modifizierende Einflüsse anderer direkt oder indirekt mit Netzhauterkrankungen assoziierter Gene.

11.2.4 Pathophysiologische Konzepte

Die Identifizierung multipler Gene, der normalen Funktion ihrer Genprodukte und Auswirkungen von pathogenen Varianten auf die Funktion von Netzhaut und retinalem Pigmentepithel (RPE) haben das Verständnis der Pathophysiologie von Netzhautdystrophien erheblich erweitert (19,23). Die verschiedenen Genprodukte übernehmen spezifische Funktionen in Photorezeptoren und RPE (z. B. Phototransduktion, Vitamin-A-Zyklus, membranständige Ionenkanäle), andere sind für Zelldifferenzierung, Zellstruktur oder Zell-Interaktion verantwortlich. Einige Gene werden spezifisch in retinalem Gewebe exprimiert, während andere auch in anderen Organen exprimiert werden. Letztere sind in der Regel mit Syndromen assoziiert. Zusammen mit Techniken (24), die im Tierversuch und beim Menschen mit detaillierter nicht-invasiver Bildgebung den strukturellen Verlauf von Netzhautdystrophien analysieren lassen und der Möglichkeit, die Pathogenität genetischer Varianten sowie den Therapieerfolg in Untersuchungs-

en mit Stammzellen darzustellen (Abb. 11) (25), ergeben sich verschiedene Ansätze, die Pathophysiologie weiter aufzuklären, Biomarker für Krankheitsverläufe und Therapieansätze zu definieren und unter Reduktion von Tierversuchen neue Therapiestrategien zu evaluieren.

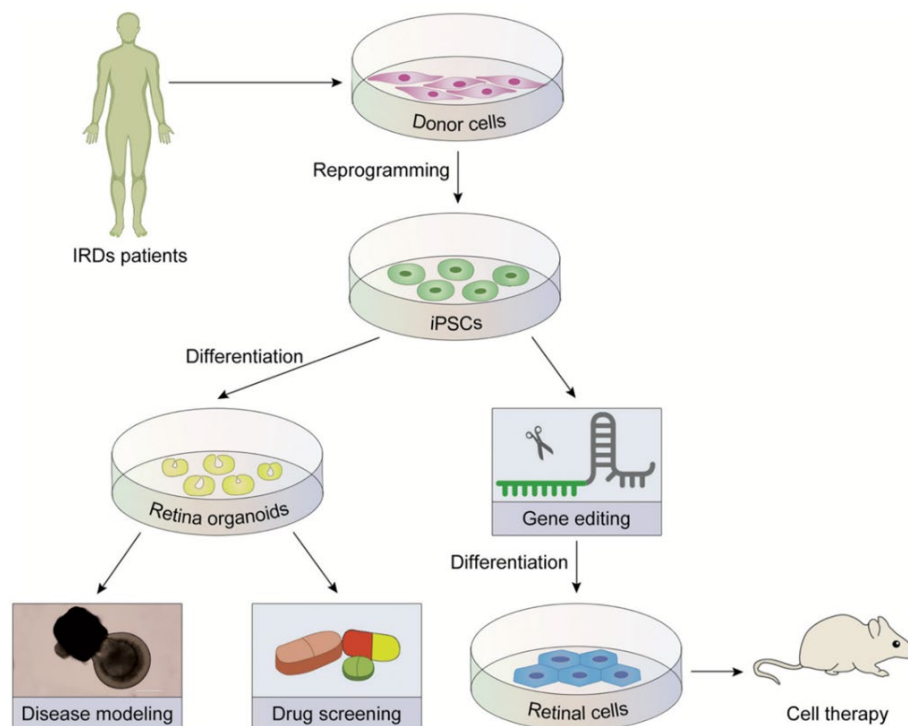


Abb. 11: Möglichkeiten der Evaluierung von pathogenen Varianten und Therapieansätzen in Stammzellen. Zhang et al., *Histol Histopathol.* 2021; 36:705–710. (25)

Kommentar: Die Aufklärung der genetischen Hintergründe und die Verbesserung der nicht-invasiven diagnostischen Techniken sowie die Simulation von Krankheitsprozessen in Stammzellen hat das Verständnis der Pathophysiologie erheblich erweitert. Dies ist die Grundlage für neue therapeutische Strategien und die Identifikation von Biomarkern zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs und potenzieller Therapien.

11.3 Diagnostik

Ein immer noch wesentliches Problem für Patienten ist die oft lange Dauer bis zur Diagnosesicherung insbesondere auch in Deutschland (26). Diese Verzögerung hat mehrere Ursachen: Hereditäre Netzhautdystrophien sind selten, präsentieren sich aufgrund der erheblichen genetischen Heterogenität in einer Reihe verschiedener Phänotypen und bei der überwiegenden Mehrzahl der Erkrankungen sind die Frühsymptome und Fundusveränderungen uncharakteristisch, erst spätere Stadien einer Netzhautdystrophie entsprechen den typischen Lehrbuchbildern (27). Trotz einer deutlichen visuellen Funktionsstörung kann die Verzögerung der Diagnosestellung bei M. Stargardt für Kinder ohne eindeutige Fundusveränderungen bis zu drei Jahre betragen (28): drei Jahre ohne visuelle Rehabilitation und unterstützende Förderung, drei Jahre Unsicherheit und Belastung für die Familie. Die Initiierung einer detaillierten Diagnostik bei jeder

unspezifischen Sehstörung sowie die Weiterleitung der Patienten an auf seltene Sehstörungen spezialisierte Schwerpunktzentren ist daher wesentlich (28). Eine europäische Umfrage unter den EVIRC.net-Zentren (European Vision Institute Clinical Research Network) hat gezeigt, dass die Zeitdauer zwischen einer Nachfrage nach einem Termin und einer Untersuchung durch einen Netzhaut-Experten in Deutschland variabel ist, mit bis zu 35 Monaten aber am längsten von allen beteiligten europäischen Ländern dauert (26). Dadurch wird auch die therapeutisch relevante, genetische Diagnostik hinausgezögert.



Abb. 12: Mittlere Zeit zwischen Anfrage nach einem Termin und Untersuchung durch einen Netzhautspezialisten bei Patienten mit Netzhautdystrophien in Europa. Lorenz et al., Ophthalmic Res. 2021; 64:622–638. (26)

11.3.1 Neue Leitlinie

Auf der Basis dieser und anderer Studien hat eine Arbeitsgruppe in Deutschland im Jahr 2021 eine S1-AWMF-Leitlinie zum Umgang mit hereditären Netzhaut- und Sehbahnerkrankungen erarbeitet (29). Wichtig ist dabei, dass diagnostische Verfahren nur in ihrer klinischen Relevanz bewertet wurden, unabhängig davon, ob diese Diagnostik im EBM abgebildet ist.

11.3.2 Augenärztliche klinische Diagnostik

Die augenärztliche Diagnostik basiert auf der Eigen- und Familienanamnese, der Basisuntersuchung mit Visusprüfung, Perimetrie und Ophthalmoskopie, der nicht-invasiven bildgebenden Diagnostik mit der Optischen Kohärenztomographie (OCT), der Fundusautofluoreszenz (FAF), der Nahinfrarot-Autofluoreszenz (NIA) sowie der elektrophysiologischen Untersuchung mit Elektretinogramm (ERG), Elektrookulogramm (EOG) und multifokalem Elektretinogramm

(mfERG) (26,27,29). Ein mögliches diagnostisches Vorgehen wurde in einem Flowchart zusammengefasst (Abb. 13) (27).

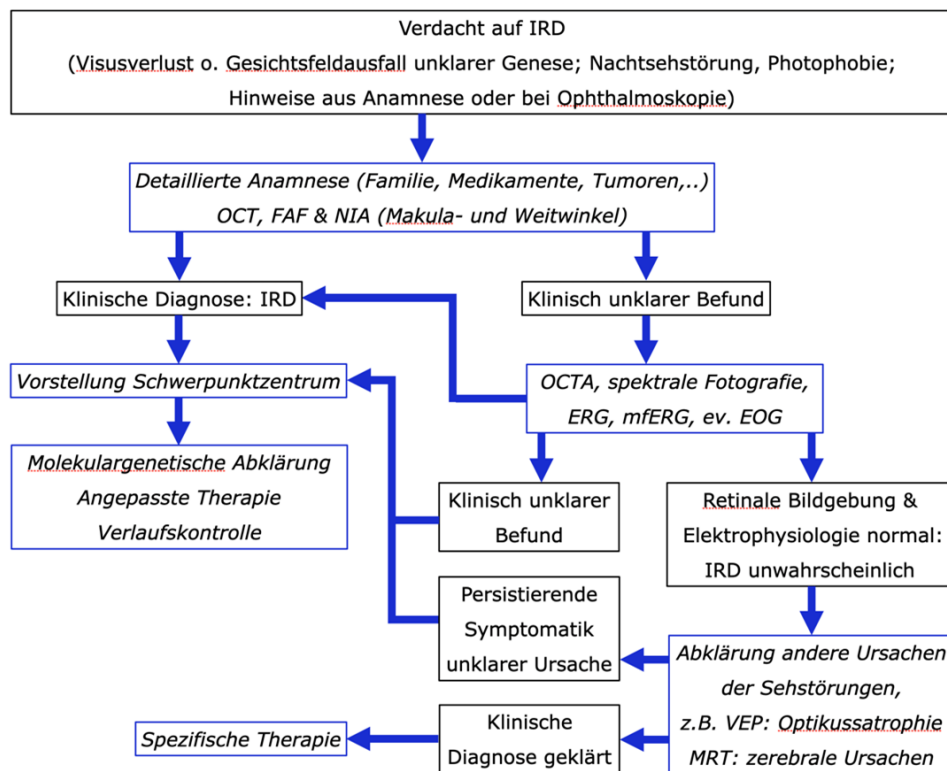


Abb. 13: Flowchart zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine Netzhautdystrophie. Kellner et al., Klin Monatsbl Augenheilkd. 2020; 237:275–287. (27)

Das höchste Risiko für den Patienten besteht darin, dass bei der Basisuntersuchung die Indizien für die Initiierung einer detaillierten weitergehenden Diagnostik übersehen werden. Das liegt zum einen daran, dass langsam progrediente Sehstörungen, wie Gesichtsfeldausfälle und Nachtsehstörungen vom Patienten je nach seiner Lebenssituation nur begrenzt wahrgenommen werden und daher nur auf Nachfrage bei der Anamnese mitgeteilt werden. Zum anderen ist die Familienanamnese oft negativ und daher nicht richtungsweisend, da autosomal-dominant vererbte Netzhautdystrophien deutlich seltener sind als autosomal-rezessiv vererbte. Aus eigener Erfahrung ist auch erstaunlich, in wie vielen Familien der Kontakt zu den Angehörigen abgebrochen ist.

Hohe Refraktionsfehler und Astigmatismen sind bei Netzhautdystrophien häufiger und sollten zusammen mit Sehstörungen die weitere Diagnostik initiieren. Die Perimetrie ist sehr von der Kooperation des Patienten abhängig, bei ausgeprägten Gesichtsfeldausfällen für den Patienten besonders belastend und insbesondere bei Kindern unter 12 Jahren nur begrenzt aussagefähig (30). Ein weitgehend unauffälliger Augenhintergrund ist nicht selten in Frühstadien von verschiedenen Netzhautdystrophien (Makula-, Zapfen-Stäbchendystrophien, Retinitis pigmentosa) (27,28). Daher ist eine Ophthalmoskopie bei Verdacht auf eine Netzhautdystrophie zwar notwendig, aber nicht diagnoseentscheidend.

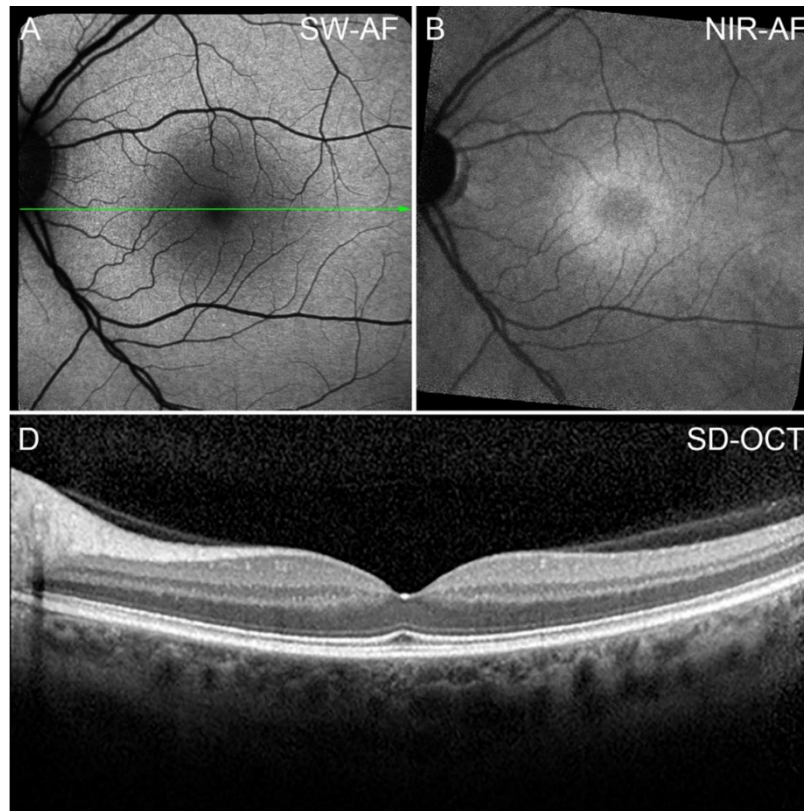


Abb. 14: Prävitelliformes Stadium bei M. Best: Normale Intensitätsverteilung der Fundusauto-fluoreszenz (SW-AF, A), zentral reduzierte Intensität bei ansonsten normaler Intensitätsverteilung der Nah-Infrarotautofluoreszenz (NIR_AF, B), normale retinale Struktur in der OCT. Carvalho et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019; 60:2021–2022. (33)

Die nicht-invasive retinale Bildgebung hat den Vorteil, dass sie schnell durchführbar, in der Regel ortsnahe verfügbar (zu mindestens OCT und FAF), leicht wiederholbar, für den Patienten weniger belastend und weniger von der Kooperation des Patienten abhängig und auch bei Kindern sehr gut anwendbar ist (24,27). Ihr wesentlicher Vorteil ist, dass OCT, FAF und NIA Veränderung von Netzhaut und RPE darstellen können, die klinisch nicht oder noch nicht sichtbar sind. Damit wird die Möglichkeit einer Frühdiagnose erheblich verbessert (27). Strukturelle Veränderungen können auch im Verlauf dem funktionellen Verlust vorhergehen (31). Darüber hinaus lassen sich unklare Befund leicht über digitale Medien austauschen und andernorts verifizieren lassen. Bei mehreren Erkrankungen (u. a. M. Best, Choroideremie) zeigt die NIA die frühesten Krankheitszeichen mit Veränderungen im RPE, wenn OCT und FAF noch normal sind (32–34) (Abb. 14). Bei x-chromosomalen Erkrankungen (Retinitis pigmentosa, Choroideremie) kann die FAF charakteristische Veränderungen bei den weiblichen Konduktorinnen zeigen. Zahlreiche Studien haben in den letzten Jahren auf den Wert der Weitwinkeldiagnostik mit OCT und FAF hingewiesen, um periphere Veränderungen frühzeitig darstellen zu können (35,36). Wichtig ist auch die Kombination der Methoden, da sich z. B. Veränderungen der FAF- oder NIA-Intensität bei normaler OCT zeigen können, dagegen fokale choroidale Exkavationen in der OCT erkennbar sind, nicht aber in FAF oder NIA (33,35). Die nicht-invasive retinale Bildgebung erlaubt darüber hinaus wegen der leichten lokalisationsgenauen Wiederholbarkeit eine gute Verlaufskontrolle für den individuellen Patienten sowie die Beschreibung des natürlichen Verlaufs. Zusätzlich lassen sich für einige Erkrankungen charakteristische Biomarker

identifizieren (z. B. fokale choroidale Exkavationen assoziiert mit dem BEST1-Gen)). Andere Biomarker sind dagegen typisch für bestimmte Erkrankungsgruppen, aber nicht eindeutig mit einem einzelnen Gen assoziiert (längerer Erhalt der Fovea (foveal sparing, Abb. 15) oder des peripapillären Gewebes (peripapillary sparing, Abb. 16), subfoveale Kavitationen (Abb. 17)) (37–39).

Neue bildgebende Diagnosetechniken sind die quantifizierte FAF (qFAF), OCT-Angiografie (OCTA), Fluoreszenz-Lifetime-Ophthalmoskopie (FLIO) und Adaptive Optics (27,31). Diese Techniken haben in Studien interessante, teils aber noch uneinheitliche Ergebnisse gezeigt und müssen bezüglich ihrer klinischen Relevanz noch weiter evaluiert werden (27).

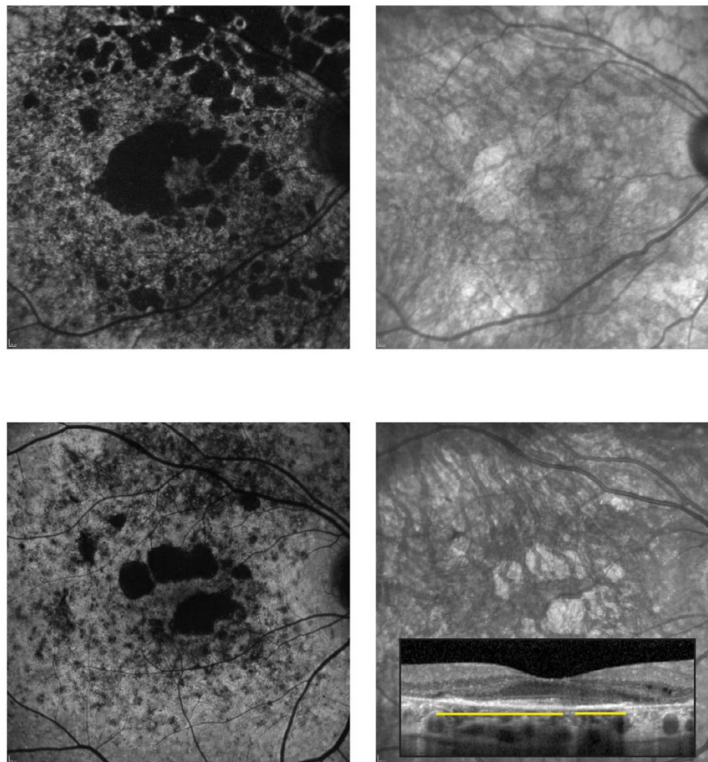


Abb. 15: Parafoveale Atrophie und erhaltenes RPE in der Fovea in der Fundusautofluoreszenz (links) und in der OCT (rechts unten). Bax et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019; 60:3456–3467. (39)

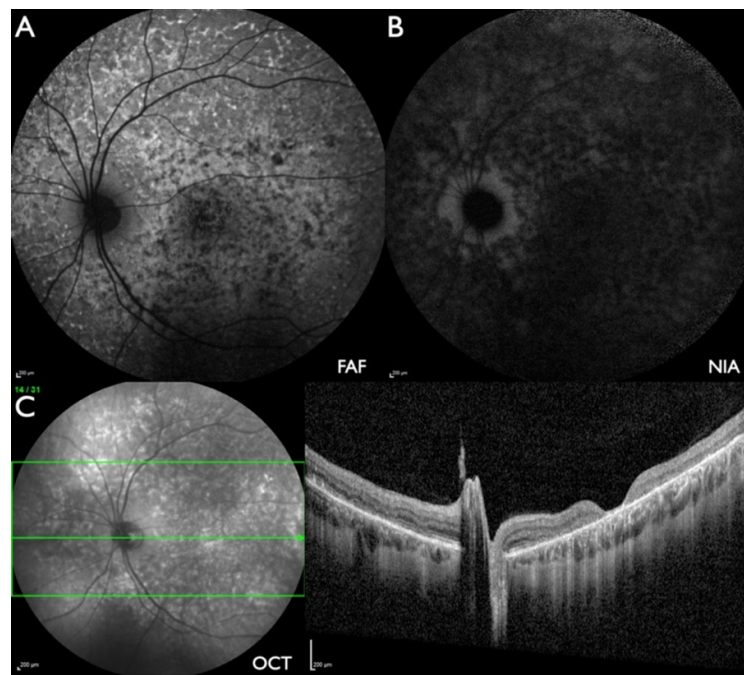


Abb. 16: Peripapillär erhaltenes RPE in der Fundusautofluoreszenz (A), der Nah-Infrarot-Autofluoreszenz (B) und in der OCT (C). Saleh et al., J Translat Genet Genomics. 2021; 5:250–264. (35)

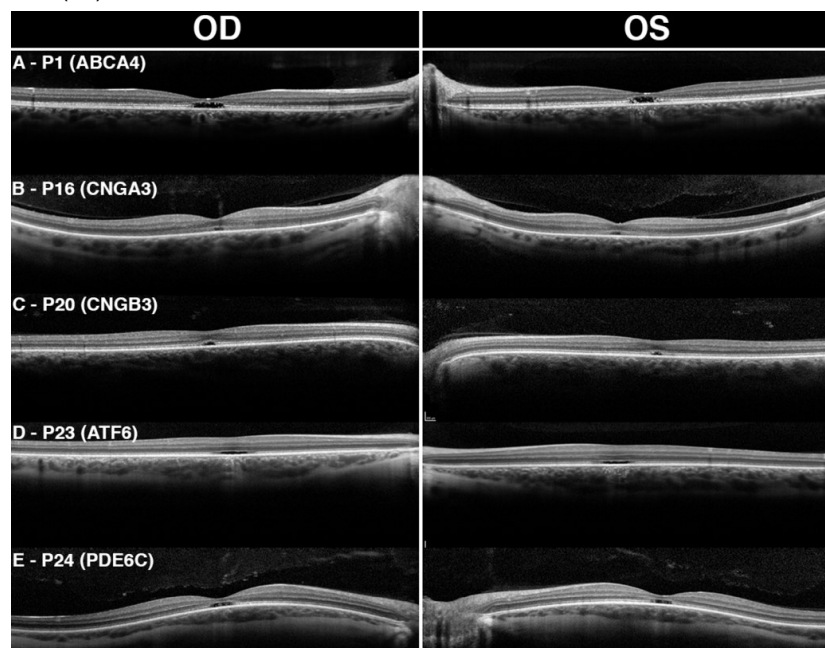


Abb. 17: Fovealer optisch leerer Raum bei verschiedenen Zapfen-Stäbchendystrophien (Gene in Klammern). Oh et al., Am J Ophthalmol. 2020; 218:40–53. (38)

► Tab. 1 Biomarker bei IRD: Vergleich verschiedener diagnostischer Verfahren.

IRD	OCT	FAF	NIA	Elektrophysiologie
generalisierte IRD mit peripherem Beginn				
Retinitis pigmentosa (RP) und assoziierte Syndrome [13, 14 – 16, 21 – 25, 30, 36, 38, 43, 47, 48]	weitgehender Verlust der äußeren NHS peripher, zystoides Makulaödem möglich	peripherer Intensitätsverlust und Ring erhöhter Intensität korrelierend mit Gesichtsfeld	peripherer Intensitätsverlust und Ring erhöhter Intensität, etwas enger als FAF-Ring	ERG: Reduktion vorwiegend der stäbchenabhängigen RA mfERG: zentrale RA ggf. erhalten
RPE65-assoziierte IRD [28, 49]	wie RP	stark reduziert oder fehlend	stark reduziert	wie RP
CRB1-assoziierte RP [50]	foveale Verdickung bei Fehlentwicklung der Netzhaut	variabel, ggf. erhaltene Intensität entlang der Gefäße	variabel, ggf. erhaltene Intensität entlang der Gefäße	wie RP
RP, X-chromosomal, klinisch unauffällige Konduktorinnen [24, 51]	unauffällig	schlierenförmig erhöhte Intensität	unauffällig	ERG: normal bis variabel reduzierte RA
Atrophia gyrata [52]	weitgehender Verlust der äußeren NHS peripher; unregelmäßiger Verlust der äußeren NHS mittelperipher bis zentral, zystoides Makulaödem häufig	multiple Areale konfluierender RPE-Atrophie, erhaltene Areale mit FAF normal	multiple Areale konfluierender RPE-Atrophie, erhaltene Areale mit NIA normal	wie RP
Choroideremie [17, 29, 37, 53]	weitgehender Verlust der äußeren NHS peripher; unregelmäßiger fleckförmiger Verlust der äußeren NHS mittelperipher bis zentral	multiple Areale konfluierender RPE-Atrophie, erhaltene Areale mit FAF normal oder fleckförmig verändert	multiple Areale konfluierender RPE-Atrophie, erhaltene Areale normale NIA, stark reduzierte Intensität in Arealen mit fleckförmig veränderter FAF	wie RP
Choroideremie, klinisch unauffällige Konduktorinnen [24, 29, 51, 53]	variabel, evtl. subretinale Anlagerungen	fleckförmig reduzierte, teilweise erhöhte Intensität	fleckförmig reduzierte, sehr selten erhöhte Intensität	ERG: normal bis variabel reduzierte RA
zystoides Makulaödem (bei RP, Atrophia gyrata, Enhanced S-Cone-Syndrom) [46, 47, 52]	variable Ausprägung, besser erkennbar als in FAG	fleckförmig erhöhte Intensität im Bereich der Makula (= zystoide Räume)	variabel	ERG/mfERG: variabel
generalisierte IRD mit zentralem Beginn				
Zapfen-(Stäbchen-)Dystrophie (ZSD) [1, 23, 24, 54]	Verlust der äußeren NHS zentral bis mittelperipher	zentraler Intensitätsverlust begrenzt durch Ring erhöhter Intensität nach peripher	zentraler Intensitätsverlust begrenzt durch Ring erhöhter Intensität nach peripher	ERG: Reduktion vorwiegend der zapfenabhängigen RA mfERG: stark reduziert
ABCA4-assoziierte ZSD [18, 26, 27, 40, 54]	subretinale Ablagerungen und Verdickungen	fleckförmige Läsionen erhöhter Intensität, oft peripapillär erhaltenes RPE	fleckförmige Läsionen meist reduzierter Intensität, oft peripapillär normal, bei fortgeschrittener ZSD stark reduzierte NIA-Intensität in Arealen mit erhaltener FAF	ERG/mfERG: wie ZSD
KCNV2-assoziierte Zapfendystrophie [46, 55]	Verdünnung der zentralen äußeren NHS	variabel	variabel	ERG: supernormale Stäbchen-B-Wellen
NR2E3-assoziierte Enhanced S-Cone-Syndrom [46, 56]	variabel, Makulaödem und CNV möglich	variabel	variabel	ERG: stark verlängerte B-Wellen-Gipfelzeit, ähnliche RA bei Dunkel- und Helladaptation
Biettis kristalline Aderhautdystrophie [57]	Darstellung intraretinaler Kristallbildung	variabel reduziert, ggf. Kristalle erkennbar	stärker reduziert als FAF, ggf. Kristalle erkennbar	wie ZSD

Fortsetzung nächste Seite

Abb. 18a: Tabellarische Aufstellung von Biomarkern in OCT, FAF, NIA und elektrophysiologischen Techniken bei Netzhautdystrophien (IRD: inherited retinal dystrophies), s. auch Tab 18b und 18c. Kellner et al., Klin Monatsbl Augenheilkd. 2020; 237:275–287. (27)

► Tab. 1 Fortsetzung

IRD	OCT	FAF	NIA	Elektrophysiologie
Makuladystrophien				
Makuladystrophien (MD) [23, 24, 58, 59]	Unregelmäßigkeiten oder Verlust der äußeren NHS zentral; CNV möglich	variabel	variabel	ERG: normal bis leicht reduziert mfERG: zentrale reduzierte RA
MD mit „geografischer“ RPE-Atrophie [23, 58, 59]	unregelmäßiger, scharf begrenzter fleckförmiger Verlust der äußeren NHS	scharf begrenzte Areale reduzierter Intensität am hinteren Pol, ggf. am Rand leicht oder stark erhöhte Intensität	scharf begrenzte Areale reduzierter Intensität am hinteren Pol, ggf. am Rand leicht oder stark erhöhte Intensität	ERG: normal bis leicht reduziert mfERG: zentrale reduzierte RA
ABCA4-assoziierte MD (Morbus Stargardt) [8, 12, 18, 19, 26, 27, 31, 39–41, 57–59]	subretinale Ablagerungen und Verdickungen zentral, teils auch peripher	fleckförmige Läsionen erhöhter Intensität	fleckförmige Läsionen meist reduzierte Intensität	ERG/mfERG: variabel
Morbus Best [23, 32, 58, 59]	subretinale Räume mit variabler Materialdichte	rundliches zentrales Areal mit variablen Anteilen erhöhter Intensität, im Spätstadium betont unten	rundliches zentrales Areal mit reduzierter Intensität, bereits vor Veränderungen in FAF oder OCT	ERG: normal mfERG: variabel EOG: reduziert
BEST1-, PRPH2-, IMPG1/2-assoziierte IRD [59, 61, 62]	IRD-abhängig variabel	fleckförmige Läsionen erhöhter Intensität bei gelblichen Flecken	fleckförmige Läsionen erhöhter, im Vergleich zur FAF jedoch häufiger fleckförmig reduzierte Intensität bei gelblichen Flecken	ERG/mfERG: variabel
X-chromosomale Retinoschisis (RS1) [63]	Retinoschisis in verschiedenen NHS	fleckförmig erhöhte Intensität im Bereich der Makula (= zystoide Räume)	variabel	ERG: selektive B-Wellen-Reduktion (= negatives ERG)
IRD mit fovealer Kavitation (Achromatopsie, Morbus Stargardt, verschiedene ZSD) [64]	foveale scharf begrenzter Verlust der äußeren NHS (foveale Kavitation)	reduzierte Intensität im Bereich der Kavitation	reduzierte Intensität im Bereich der Kavitation	ERG/mfERG: variabel
autosomal-rezessive Bestrophinopathie [61, 65], adulte vitelliforme Makuladystrophie [58, 61]	subretinale Räume mit variabler Materialdichte	Areale mit variablen Anteilen erhöhter Intensität	Areale mit variabler Intensität	ERG: variabel mfERG: variabel EOG: reduziert
andere IRD				
Albinismus [51, 66]	anomale Schichtung der inneren NHS in der Fovea	fehlende subfoveale Reduktion der Intensität	reduzierte bis fehlende Intensität	ERG/mfERG: normal, ggf. überhöhte Amplituden VEP: abnormale Repräsentation im visuellen Kortex
Albinismus, Konduktorinnen [51]	normal	fleckförmige Variation der Intensität	fleckförmige Variation der Intensität	ERG/VEP: normal
makuläre Teleangiectasien Typ 2 [34]	variabler, temporal betonter Verlust retinaler Strukturen	vorwiegend temporal erhöhte Intensität	variabel	ERG: variabel mfERG: variabel

Fortsetzung nächste Seite

Abb. 18b: Tabellarische Aufstellung von Biomarkern in OCT, FAF, NIA und elektrophysiologischen Techniken bei Netzhautdystrophien (IRD: inherited retinal dystrophies), s. auch Tab 18a und 18c. Kellner et al., Klin Monatsbl Augenheilkd. 2020; 237:275–287. (27)

► Tab. 1 Fortsetzung

IRD	OCT	FAF	NIA	Elektrophysiologie
kongenitale stationäre Nachtblindheit [67, 68], seltene andere IRD [69, 70]	IRD-abhängig variabel	IRD-abhängig variabel	IRD-abhängig variabel	ERG: selektive B-Wellen-Reduktion (= negatives ERG) bei intraretinaler Transmissionsstörung
Fundus albipunctatus [23, 71], Morbus Oguchi [72]	IRD-abhängig variabel	IRD-abhängig variabel	IRD-abhängig variabel	ERG: Anstieg der Amplituden bei längerer Dunkeladaptation, teilweise wie ZSD
Bradyopsie, (RG59-, R9AP-assoziiert) [46, 73]	dezente foveale Läsionen möglich	unauffällig	unauffällig	ERG: Zapfendysfunktion unter photopischen Bedingungen, normale Funktion unter skotopischen Bedingungen

CNV: choroidale Neovaskularisation; EOG: Elektrookulogramm; ERG: Elektoretinogramm; mfERG: multifokales Elektoretinogramm; FAF: Fundusautofluoreszenz; FAG: Fluoresceinangiografie; NHS: Netzhautschichten; NIA: Nahinfrarot-Autofluoreszenz; RA: Reizantworten; VEP: visuell evozierte Potenziale; ZSD: Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Abb. 18c: Tabellarische Aufstellung von Biomarkern in OCT, FAF, NIA und elektrophysiologischen Techniken bei Netzhautdystrophien (IRD: inherited retinal dystrophies), s. auch Tab 18a und 18b. Kellner et al., Klin Monatsbl Augenheilkd. 2020; 237:275–287. (27)

Die elektrophysiologische Diagnostik der Netzhaut erlaubt eine detaillierte Funktionsbeschreibung, ist jedoch in ihrer initialen diagnostischen Bedeutung hinter die nicht-invasiven retinalen Bildgebung in den Hintergrund getreten (27). Dies liegt daran, dass sie weit weniger verbreitet ist, einen höheren Zeitaufwand bedarf sowie schwieriger bei Kindern durchzuführen ist. Eine weitere wesentliche Einschränkung ist aber die hohe Variabilität der gemessenen Potentiale von bis zu 40 % zwischen zwei Untersuchungen, sodass die elektrophysiologischen Verfahren zur Verlaufskontrolle weniger geeignet sind als die nicht-

invasive retinale Bildgebung (40,41). Indiziert ist die elektrophysiologische Diagnostik, wenn bei Verdacht auf Netzhautdystrophien die retinale Bildgebung unergiebig ist oder im Rahmen von Studien.

Eine vergleichende Darstellung charakteristischer Befunde der nicht-invasiven retinalen Bildgebung und der elektrophysiologischen Verfahren ist in Abb. 18 gegeben (27).

11.3.3 Klinische Diagnostik in anderen Fachgebieten

Die Anamnese sollte stets auch nach Erkrankungen anderer Organe fragen. Insbesondere bei Kindern sind die Abklärung von Hörstörungen (ggf. Hörtraining für die Sprachentwicklung, Cochlea-Implantat) und eine pädiatrische Untersuchung zur Abklärung von Syndromen sinnvoll (18,29).

11.3.4 Molekulargenetische Diagnostik

Die molekulargenetische Abklärung einer Netzhautdystrophie sollte immer angestrebt werden (29). Heute ist mit Next-Generation-Techniken eine zeitnahe Untersuchung aller bekannten (ca. 270) Gene möglich, als weitere Verfahren stehen Exom- und Genom-Sequenzierung zur Verfügung (42). Die Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik haben für die Betroffenen eine sehr hohe Bedeutung (6,43). Zum einen wird die klinische Verdachtsdiagnose verifiziert. Eine spezifische Beratung über die Vererbung ist möglich, nicht nur aufgrund der Mendelschen Regeln, sondern insbesondere auch aufgrund einer detaillierten Kategorisierung einzelner Genvarianten. So lässt sich das Risiko für Nachkommen von Patienten mit *ABCA4*-Gen-assoziierten Erkrankungen detailliert bestimmen (44). Weiterhin wird die Teilnahme an Gen-abhängigen Therapien und Therapiestudien möglich. Je nach verändertem Gen sind in einem begrenzten Umfang auch prognostische Aussagen über den Verlauf möglich.

Die Erfolgsaussichten einer molekulargenetischen Diagnostik liegen mit knapp 70 % der Index-Patienten in Deutschland hoch und sind vergleichbar zu anderen großen internationalen Studien (15,42). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Phänotypen, die meist nur mit einem Gen assoziiert sind, der diagnostische Erfolg sehr hoch ist (Retinoschisis: 94,4 %, Choroideremie 90,9 %). Bei Phänotypen mit multiplen assoziierten Genen oder dem Risiko der Verwechslung mit ähnlichen erworbenen Erkrankungen sind die Erfolgsaussichten geringer (zentrale areoläre Aderhautdystrophie (35 %), Makuladystrophie (ohne M. Stargardt): 48,9 %, sporadische Retinitis pigmentosa (58,8 %) (15).

Eine Evaluation der derzeitigen Praxis hat gezeigt, dass eine molekulargenetische Diagnostik häufig angeboten wird, dieses Angebot aber noch intensiviert werden und alle Betroffenen erreichen muss. Der Zeitraum zwischen Blutentnahme und Ergebnis kann und muss verkürzt werden (5,26). Wesentlich ist darüber hinaus das Angebot der humangenetischen Beratung, welches wesentlich seltener unterbreitet wird (5).

11.3.5 Schwerpunktzentren

Die diagnostische Abklärung von Netzhautdystrophien profitiert von Schwerpunktzentren, da dort die diagnostischen und therapeutischen Abläufe koordiniert werden können und die Zeiten für die Diagnostik verkürzt werden (6,14,26,

27,28). Insbesondere bei unspezifischen Sehstörungen, unklaren Befunden und Verdacht auf Syndrome können Schwerpunktzentren zu einer Verkürzung der Diagnosestellung beitragen. Durch wissenschaftliche Evaluation beteiligen sie sich außerdem an der Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie.

Kommentar: Wesentlich für den Patienten ist eine zeitnahe Indikationsstellung zu einer differenzierten Diagnostik als Voraussetzung für eine Entscheidung über mögliche Therapien. Derzeit besteht auch in Deutschland noch ein deutliches Verbesserungspotential in Bezug auf den zeitlichen Verlauf der klinischen und genetischen Diagnosestellung. In der klinischen Diagnostik steht die nicht-invasive retinale Bildgebung (OCT, FAF, NIA) im Vordergrund, gefolgt von der elektrophysiologischen Diagnostik. Allen Patienten mit Verdacht auf eine Netzhautdystrophie sollte eine molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung angeboten werden. Schwerpunktzentren verbessern die Versorgung und die Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischer Verfahren.

11.4 Therapie

11.4.1 Neue Leitlinie

In der aktuellen Leitlinie **(29)** sind auch Empfehlungen zur Therapie enthalten. Während die Entwicklung gentherapeutischer Verfahren große Zukunftsperspektiven hat, betrifft dies im Moment nur wenige Patienten. Daher sollte an vorderster Stelle unverändert die Versorgung mit Hilfsmitteln stehen, weil sich aufgrund der technischen Entwicklung gerade hier deutliche Verbesserungen ergeben haben, die sowohl Ausbildung, Arbeitsplatzergänzung und soziale Kommunikationsfähigkeit unterstützen.

11.4.2 Sehhilfen: Refraktionsfehler, Low-Vision-Aids und Apps

Refraktionsfehler und insbesondere höhere Astigmatismen sind bei Netzhautdystrophien häufiger. Sie sollten auch im frühen Kindesalter ausgeglichen werden, um eine zusätzliche Amblyopie zu vermeiden und die bestmöglichen Voraussetzungen für die spätere Versorgung mit Low-Vision-Aids zu schaffen. Die Versorgung mit speziellen Sehhilfen sollte so zeitnah wie möglich erfolgen, um einen Arbeitsplatzergänzung oder die Ausbildung zu unterstützen. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist für den Patienten auch deswegen von Bedeutung, weil erst danach die Verordnungsfähigkeit dieser Sehhilfen gegeben ist **(29)**. Kantenfilter werden subjektiv unterschiedlich angenommen und sollten vor Verordnung immer getestet werden.

Neben den klassischen Low-Vision-Aids sind normale Smartphone- oder Tablet-Computer-Funktionen, wie die Vergrößerung fotografierte Objekte, Farbumkehr und individuelle Kontrastvariation sehr hilfreich. Darüber hinaus bieten zahlreiche Apps, teilweise in Zusammenhang mit Smart-Uhren, zahlreiche verschiedene Funktionen, die den Alltag für Sehbehinderte und Blinde verbessern. Eine neue Technik sind kameragestützte digitale Systeme (OrCam; (45)). Derzeit erfolgt eine kontinuierliche Weiterentwicklung verschiedener Hilfsmittel, die den Alltag der Patienten verbessern. Unter anderem gibt es auch digitale kopfgetragene Warnsysteme vor Kollisionen – vergleichbar einer Einparkhilfe.

11.4.3 Dietätische Therapie und Nahrungsergänzungsmittel

Eine dietätische Therapie ist unverändert bei Refsum-Syndrom, Atrophia gyrata und Abetalipoproteinämie möglich, wobei die Schwierigkeit besteht, mit diesen seltenen Diäten erfahrene Diät-Spezialisten zu finden. Die Einnahme von Vitamin A, Docosahexaensäure und anderen Nahrungsergänzungsmitteln wurde vorwiegend für die Retinitis pigmentosa untersucht. Ein Nachweis der Wirksamkeit konnte jedoch bisher für keine Netzhautdystrophie erbracht werden (46). Vitamin A in überhöhter Dosierung ist aufgrund theoretischer Überlegungen bei ABCA4-Gen assoziierten Netzhautdystrophien kontraindiziert (47).

11.4.4 Therapie sekundärer Komplikationen: Katarakt, zystoides Makulaödem, choroidale Neovaskularisation, epiretinale Membranen

Die Häufigkeit behandelbarer Sekundärveränderungen bei Netzhautdystrophien ist hoch (Abb. 19), sodass auch bei fehlender kausaler Therapie der Grunderkrankung ein regelmäßiges Screening der Patienten auf behandelbare Veränderungen sinnvoll ist (48,49).

Patienten mit Retinitis pigmentosa, Atrophia gyrata und einigen syndromalen Netzhautdystrophien entwickeln frühzeitig eine Katarakt, vorwiegend eine hintere Schalentrübung, die das vorhandene zentrale Gesichtsfeld überdeckt. Ziel der Operation ist weniger die Verbesserung des Visus als eine Verbesserung des Kontrastes und eine Reduzierung der Blendung (50). Selbst eine postoperativ verbesserte Nutzung von Low-Vision-Aids ist für den Patienten sehr hilfreich, auch wenn sich die Sehschärfe nur wenig verbessert (51). Eine OCT kann bei der Indikationsstellung unterstützen (51), allerdings sollte die Entscheidung auf die individuelle Situation und subjektive Beschwerden des Patienten basiert werden. Eine erreichte Visusbesserung bleibt oft über viele Jahre erhalten (52). Besondere Risiken bei Retinitis pigmentosa und Atrophia gyrata sind eine rasche Nachstarbildung und eine Kapselschrumpfung mit erhöhtem Risiko einer späteren Subluxation der Kunstlinse im Kapselsack. Daher werden eine große Kapsulorhexis, ein Kapselspannring sowie eine wenig verformbare Kunstlinse empfohlen (52). Dagegen ist eine Netzhautablösung trotz des jüngeren Alters zum Zeitpunkt der Operation selten. Bei altersbedingter Katarakt bei Patienten mit anderen Netzhautdystrophien wurden bisher keine speziellen Risiken beschrieben.

Table 2 Prevalence of cystoid macular oedema, epiretinal membrane and cataract

	By patient, N (%)	By eye, N (%)
All patients	169	338
Cystoid macular oedema	99 (58.6)	172 (50.9)
Bilateral	73 (73.7)	–
Untreated	31 (31.3)	53 (30.8)
Oral acetazolamide	37 (37.4)	68 (39.5)
Topical dorzolamide	29 (29.3)	49 (28.5)
Past treatment	2 (2.0)	2 (1.2)
Epiretinal membrane	43 (25.4)	77 (22.8)
Bilateral	34 (79.1)	–
Cataract	46 (27.2)	79 (23.4)
Bilateral	33 (71.7)	–
Pseudophakia	20 (11.8)	38 (11.2)
Bilateral	19 (95.0)	–

Abb. 19: Frequenz sekundärer Veränderungen bei Retinitis pigmentosa. Liew et al., Br J Ophthalmol. 2019; 103:1163–1166. **(48)**

Zystoide Makulaödeme sind häufig bei Netzhautdystrophien (ca. 50 % bei Retinitis pigmentosa untersucht mit hochauflösendem OCT) **(48)**. Diese können einseitig auftreten, sind aber in ca. 70 % beidseitig nachweisbar **(48)**. Bei einer Reihe von Erkrankung wurde die systemische und lokale Wirksamkeit von Carboanhydrase-Hemmern nachgewiesen (53), sodass ein Therapieversuch lokal oder systemisch für einige Monate sinnvoll ist. Bei Wirksamkeit kann die Therapie fortgesetzt werden. In zwei Studien wurde die Wirksamkeit eines Dexamethason-Implantats prospektiv untersucht. Bei 2 Gruppen von 30 Augen (54) bzw. seitenunterschiedlicher Therapie beider Augen bei 14 Patienten (55) fand sich eine stärkere Visusbesserung nach einem Jahr unter intravitrealer Dexamethason-Therapie, allerdings verbunden mit einer erhöhten Rate an Glaukom (14,3 % > 21 mm Hg) und Kataraktbildung (40 %).

Eine choroidale Neovaskularisation (CNV) kann sich bei Morbus Best vorwiegend in der ersten Lebensdekade, bei anderen Netzhautdystrophien eher in Spätstadien entwickeln. Eine initial einmalige Anti-VEGF-Therapie mit individuell verlaufsabhängigen weiteren Anwendungen analog den Therapieschemata bei myoper CNV ist in der Regel wirksam (56).

Epiretinale Membranen sind ein häufiges Sekundärphänomen bei hereditären Netzhautdystrophien (20–50 %) **(47,48)**. Teilweise sind diese mechanisch durch die Reduktion der Netzhautdicke verursacht. Sekundäre proliferative inflammatorischer Prozesse tragen ebenfalls zu ihrer Entstehung bei. Eine Indikation zur operativen Behandlung ist selten und nur dann gegeben, wenn eine eindeutige Verschlechterung der Sehfunktionen durch die epiretinale Membran wahrscheinlich ist.

11.4.5 Elektrostimulation

Die transkorneale Elektrostimulation ist in mehreren Studien untersucht worden mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Derzeit wird diese im Rahmen einer vom GBA geförderten Studie auf die Wirksamkeit untersucht **(57)**. Zusätzlich gibt es Hinweise auf neuroprotektive Effekte und eine mögliche Wirkung bei der Behandlung von Depressionen.

11.4.6 Gentherapie

Es existieren multiple Studien zu Gentherapien mit verschiedenen Techniken (45,58,59,60). Derzeit zugelassen ist nur die Therapie mit Voretigen Neparvovec bei biallelischen Varianten im *RPE65*-Gen (8). Diese können autosomal-rezessiv vererbt sowohl mit Leberscher kongenitaler Amaurose als auch mit Retinitis pigmentosa assoziiert sein. Derzeit sind mehr als 40 Augen in Deutschland behandelt worden, die Voraussetzungen sind ausführlich in der Stellungnahme der Fachgesellschaften dargelegt (8). Grundsätzlich erscheint eine frühzeitige Therapie für den Erhalt der behandelten Strukturen erforderlich zu sein (58), da es sonst trotz Therapie zum Fortschreiten des dystrophischen Prozesses kommt.

Wesentlich für zukünftige Studien ist, im Abgleich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf den optimalen Therapiezeitraum zu bestimmen, Biomarker und patientenrelevante Endpunkte (61,62) festzulegen sowie die Bedeutung der Therapie im Langzeitverlauf zu dokumentieren.

Kommentar: Die verschiedenen Techniken der Gentherapie sind wissenschaftlich faszinierend, aktuelle Therapiemöglichkeiten sind auf Patienten mit biallelischen Varianten im *RPE65*-Gen begrenzt. Langzeitbeobachtungen sind erforderlich, um den patientenrelevanten Wert des Therapieergebnisses zu bestimmen. Für nahezu alle Patienten ist eine zeitnahe Korrektur von Refraktionsfehlern, die Versorgung mit adäquaten Seh- und Arbeitsplatzhilfen sowie falls indiziert die Behandlung von sekundären Veränderungen (Katarakt, cystoides Makulaödem, sekundäre CNV) vordringlich. Wichtig ist, dass verfügbare methodische Verfahren wie Erprobungsstudien auf Initiative des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Evaluierung der therapeutischen Relevanz neuer Techniken genutzt werden.

11.5 Literatur

1. Heath Jeffery RC, Mukthar SA, McAllister IL et al. Inherited retinal diseases are the most common cause of blindness in the working-age population in Australia. *Ophthalmic Genet* 2021;42:431-439
2. Claessen H, Kvitkina T, Narres M et al. Markedly decreasing incidence of cause-specific blindness in Saxony. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:1089-1101
3. Turriff A, Nolen R, D'Amanda C et al. "There are hills and valleys": Experiences of parenting a son with x-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2020;212:98-104
4. Roborel de Climens A, Tugaut B, Barbosa CD et al. Living with Stargardt disease: insights from patients and their parents. 2021;42:150-160
5. **Galvin O, Chi G, Brady L et al. The impact of inherited retinal diseases in the Republic of Ireland (ROI) and the United Kingdom (UK) from a cost-of-illness perspective. *Clin Ophthalmol* 2020;14:707-719**
6. **Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, et al: Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep* 2021;11:1526**
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association of Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424
8. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur therapeutischen Anwendung von voretigene neparovec-rzyl (Luxturna™) in der Augenheilkunde. Januar 2019. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2019/03/Luxturna-Stellungnahme-19_02_22.pdf (letzter Zugriff: 13.11.2021)
9. Wang NK, Chiang JPW. Increasing evidence of combinatory variant effects calls for revised classification of low-penetrance alleles. *Genetics in Medicine* 2019;21:1280-1282
10. Mahroo OA, Arno G, Ba-Abbad R et al. Reanalysis of association of Pro50Leu substitution in guanylate cyclase activating protein-1 with dominant retinal dystrophy. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:200-203.
11. **Hanany M, Sharon D. Allel frequency analysis of variants reported to cause autosomal-dominant inherited retinal dystrophies question the involvement of 19 % of genes and 10 % of reported pathogenic variants. *J Med Genet* 2019;56:536-542**
12. **Hanany M, Rivolta C, Sharon D. Worldwide carrier frequency and genetic prevalence of autosomal recessive inherited retinal diseases. *PNAS* 2020;117:2710-2716**
13. Elbaz H, Schulz A, Ponto KA et al. Posterior segment eye lesions: prevalence and associations with ocular and systemic parameters: results from the Gutenberg health study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2127-2135
14. **Prener Holtan J, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadóttir R. Inherited retinal disease in Norway – a characterization of current clinical and genetic knowledge. *Acta Ophthalmol* 2020;98:286-295**
15. **Weisschuh N, Obermaier CD, Battke F et al. Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. *Hum Mutat* 2020;41:1414-1527**
16. Pontikos N, Arno G, Jurkute N et al. Genetic basis of inherited retinal disease in a molecularly characterized cohort of more than 3000 families from the United Kingdom. *Ophthalmology* 2020;127:1384-1394
17. Numa S, Oishi A, Higasa K et al. EYS is a major gene involved in retinitis pigmentosa in Japan: genetic landscapes revealed by stepwise genetic screening. *Sci Rep* 2020;10:20770
18. **Tatour Y, Ben-Yosef T: Syndromic inherited retinal diseases: genetic, clinical and diagnostic aspects. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:779**
19. **De Silva SR, Arno G, Robson AG et al. The x-linked retinopathies: physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Prog Ret Eye Res* 2021;82:100898**
20. Verbakel SK, van Huet RAC, den Hollander AI et al. Macular dystrophy and cone-rod dystrophy caused by mutations in the RP1 gene: extending the RP1 disease spectrum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:1192-1203
21. **Rodríguez-Muñoz A, García-Bohórquez B, Udaondo P et al. Concomitant mutations in inherited retinal dystrophies. Why the reproductive and therapeutic counselling should be addressed cautiously. *Retina* 2021;41:1966-1975**

22. **de Breuk A, Heesterbeek TJ, Bakker B et al. Evaluating the occurrence of rare variants in the complement factor H gene in patients with early-onset drusen maculopathy. JAMA Ophthalmol 2021; doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4102**
23. Power M, Das S, Schütze K et al. Cellular mechanism of hereditary photoreceptor degeneration- focus on cGMP. Prog Ret Eye Res 2020;82:100772
24. Daich Varela MD, Esener B, Hashem SA et al. Structural evaluation in inherited retinal diseases. Br J Ophthalmol 2021;doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-3192
25. Zhang XH, Jin ZB: Patient iPSC-derive retinal organoids: observable retinal diseases in-a-dish. Histol Histopathol 2021;26:705-710
26. **Lorenz B, Tavares J, van den Born LI et al. Current management of inherited retinal degeneration patients in Europe: results of a multinational survey by the European Vision Institute Clinical Research Network. Ophthalmic Res 2021;64:622-638**
27. **Kellner U, Kellner S, Saleh M, et al. Hereditäre Netzhautdystrophien: Kombination ophthalmologischer Methoden zur Optimierung des Readout. Klin Monatsbl Augenheilkd 2020;237:275-287**
28. Bax NM, Lambertus S, Cremers FPM et al. The absence of fundus abnormalities in Stargardt disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019;257:1147-1157
29. **Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen. S1-Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA). 09/2021 AWMF-Register Nr. 045/023 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-023I_S1_Erbliche-Netzhaut-Aderhaut-Sehbahn-Erkrankungen_2021-09_01.pdf (letzter Zugriff 13.11.2021)**
30. Dedania VS, Liu JY, Schlegel D, et al. Reliability of kinetic visual field testing in children with mutation-proven retinal dystrophies: implications for therapeutic clinical trials. Ophthalmic Genet 2018;39:22-28
31. Bensinger E, Rinella N, Saud A et al. Loss of foveal cone structure precedes loss of visual acuity in patients with rod-cone degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60:3187-3196
32. Paavo M, Carvalho JRL, Lee W et al. Patterns and intensities of near-infrared and short wavelength fundus autofluorescence in choroideremia probands and carriers. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60:3752-3761
33. Carvalho JRL, Paavo M, Chen L et al. Multimodal imaging in Best vitelliform macular dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60:2021-2022
34. Müller PL, Birtel J, Herrmann O et al. Functional relevance and structural correlates of near-infrared and short wavelength fundus autofluorescence imaging in ABCA4-related retinopathy. Tran Vis Sci Tech 2019;8:46
35. Saleh M, Stöhr H, Kiel C et al. Wide-field optical coherence tomography in ABCA4-associated inherited retinal dystrophies. J Translat Genet Genomics 2021;5:250-264
36. Oishi A, Miyata M, Numa S et al. Wide-field fundus autofluorescence imaging in patients with hereditary retinal degeneration: a literature review. Int J Retin Vitr 2019;5:S23
37. Boulanger-Scemama E, Mohand-Said S, El Shameih S et al. Phenotype analysis of retinal dystrophies in light of the underlying genetic defects: Application to cone and cone-rod dystrophies. Int J Mol Sci 2019;20:4854
38. Oh JK, Ryu J, Lima de Carvalho Jr JR et al. Optical gap biomarker in cone-dominant retinal dystrophy. Am J Ophthalmol 2020;218:40-53
39. Bax NM, Valkenburg D, Lambertus S et al. Foveal sparing in central retinal dystrophies. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60:3456-3467
40. Knickelberin JE, Jeffrey BG, Wei MM et al. Reproducibility of full-field electroretinogram measurements in Birdshot Chorioretinopathy patients: an intra- and inter-visit analysis. Ocul Immunol Inflamm 2020;doi: 10.1080/09273948.2019.1697824
41. Kong X, Ho A, Munoz B et al: Reproducibility of measurements of retinal structure parameters using optical coherence tomography in Stargardt disease. Trans Vis Sci Tech 2019;8:46
42. **Dockery A, Whelan L, Humphries P, Farrar GJ. Next-generation sequencing applications for inherited retinal disease. Int J Mol Sci 2021;22:5684**
43. **McVeigh E, Jones H, Black G, Hall G. The psychosocial and service delivery impact of genomic testing for inherited retinal dystrophies. J Community Genet 2019;10:425-434**
44. Cornelis SS, Runhart EH, Bauwens M et al. Genetic risk estimates for offspring of patients with Stargardt disease. 2021;doi: 10.1101/2021.08.11.21261888
45. Talib M, Boon CJF. Retinal dystrophies and the road to treatment: clinical requirements and considerations. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2020;9:159-179

46. Schwartz SG, Wang X, Chavis P et al. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD008428
47. Federspiel CA, Bertelsen M, Kessel L. Vitamin A in Stargardt disease – an evidence-based update. *Ophthalmic Genet* 2018;39:555-559
48. **Liew G, Strong S, Bradley P et al. Prevalence of cystoid macular oedema, epiretinal membrane and cataract in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1163-1166**
49. **Tan L, Long Y, Li Z et al. Ocular abnormalities in a large patient cohort with retinitis pigmentosa in Western China. *BMC Ophthalmol* 2021;21:43**
50. Van Bree MCJ, Pieerache L, Zijlmans BLM, et al. Straylight as an indicator for cataract extraction in patients with retinal dystrophy. *Ophthalmology Retina* 2017;1:531-544
51. Chatterjee S, Agrawal D, Agrawal D et al. Cataract surgery in retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:1753-1757
52. Hong Y, Li H, Sun Y, Ji Y. A review of complicated cataract in retinitis pigmentosa: pathogenesis and cataract surgery. *J Ophthalmol* 2020; 6699103
53. Bakthavatchalam M, Lai FHP, Rong SS, Ng DS, Brelen ME. Treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2018; 63: 329-339
54. Veritti D, Sarao V, De Nadai K et al. Dexamethasone implant produces better outcomes than oral acetazolamide in patients with cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020;36:190-197
55. Park UC, Park HJ, MA DJ et al. A randomized paired-eye trial of intravitreal dexamethasone implant for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Retina* 2020;40:1359-1366
56. Battaglia Parodi M, Iacono P, Da Pozzo. Anti-VEGF and retinal dystrophies. *Curr Drug Targets* 2020;21:1201-1207
57. **Kahle N, Peters T, Braun A, Franklin J et al. Transkorneale Elektrostimulation bei Retinitis pigmentosa. Prüfplan einer multizentrischen, prospektiven randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA-Erprobungsrichtlinie. *Ophthalmologe* 2021;118:512-5126**
58. Gardiner KL, Cideciyan AV, Swider M, et al. Long-term structural outcomes of late-stage RPE65 gene therapy. *Mol Ther* 2020;28:266-278
59. Bansal M, Acharya S, Sharma S et al. CRISPR Cas9 based genome editing in inherited retinal dystrophies. *Ophthalmic Genet* 2021;42:365-374
60. Garafalo AV, Cideciyan AV, Héon E et al. Progress in treating inherited retinal diseases: Early subretinal gene Therapy. Clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Ret Eye Res* 2020; doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100827
61. Lacy GD, Abalem MF, Andrews CA et al. The Michigan retinal degeneration questionnaire: a patient reported outcomes instrument for inherited retinal degenerations. *Am J Ophthalmol* 2021;222:60-68
62. Ervin AM, Strauss RW, Ahmed MI et al. A workshop on measuring the progression of atrophy secondary to Stargardt disease in the ProgStar studies: Findings and lessons learned. *Trans Vis Sci Tech* 2021;8:16