

Diagnose erblicher Netzhauterkrankungen

Diagnosis of Inherited Retinal Diseases

Autoren

Johannes Birtel^{1,2,3}, Imran H. Yusuf^{1,2}, Claudia Priglinger⁴, Günter Rudolph⁴, Peter Charbel Issa^{1,2}

Institute

- 1 Oxford Eye Hospital, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom
- 2 Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
- 3 Department of Ophthalmology, University of Bonn, Bonn, Germany
- 4 Department of Ophthalmology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

Schlüsselwörter

Netzhautdystrophie, Retinitis pigmentosa, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, Diagnose, Bildgebung, genetische Testung

Key words

inherited retinal diseases, retinitis pigmentosa, cone-rod dystrophy, diagnosis, imaging, genetic testing

eingereicht 13. 10. 2020

angenommen 9. 2. 2021

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2021; 238: 249–260

DOI 10.1055/a-1388-7236

ISSN 0023-2165

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Oxford Eye Hospital, Oxford University Hospitals
NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital
Oxford OX3 9DU, United Kingdom
study-enquiry@outlook.com

ZUSAMMENFASSUNG

Erbliche Netzhauterkrankungen sind eine häufige Ursache für eine schwere Sehbehinderung oder Erblindung bei Kindern und Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter. Aufgrund einer großen Heterogenität besteht eine hohe Variabilität hinsichtlich Einschränkungen der Sehfunktion, Auswirkungen auf das alltägliche Leben, auf die Lebensplanung sowie hinsichtlich neuer Therapieverfahren. Insofern ist eine frühzeitige und präzise Diagnose für Patienten und ihre Familien von Bedeutung. Die Charakterisierung einer erblichen Netzhauterkrankung umfasst eine detaillierte Anamnese, eine umfassende klinische Untersuchung mit Testung der Sehfunktion, eine multimodale retinale Bildgebung als auch eine molekular-genetische Diagnostik. Neben der Unterscheidung verschiedener erblicher Netzhauterkrankungen ist eine Abgrenzung zu monogenen Systemerkrankungen mit einer Netzhautbeteiligung, sowie eine Abgrenzung zu Erkrankungen, die eine Netzhautdystrophie imitieren, wichtig.

ABSTRACT

Inherited retinal diseases are a frequent cause of severe visual impairment or blindness in children and adults of working age. Across this group of diseases, there is great variability in the degree of visual impairment, the impact on everyday life, disease progression, and the suitability to therapeutic intervention. Therefore, an early and precise diagnosis is crucial for patients and their families. Characterizing inherited retinal diseases involves a detailed medical history, clinical examination with testing of visual function, multimodal retinal imaging as well as molecular genetic testing. This may facilitate a distinction between different inherited retinal diseases, as well as a differentiation from monogenic systemic diseases with retinal involvement, and from mimicking diseases.

Erbliche Netzhauterkrankungen sind bei Kindern und Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter eine häufige Ursache für eine schwere Sehbehinderung oder Erblindung. Ursächlich sind Mutationen in Genen, welche für die Struktur, Funktion oder den Metabolismus vor allem der äußeren Netzhautschichten eine wesentliche Rolle spielen. Eine frühzeitige und präzise Diagnose ermöglicht nicht nur eventuelle therapeutische Maßnahmen und die Versorgung mit Hilfsmitteln zu initiieren, sondern auch eine frühe Aus-

einandersetzung mit möglichen sozialen und psychischen Krankheitsauswirkungen sowie eine Berücksichtigung in der Lebensplanung. Hierdurch können negative Konsequenzen auch in Bezug auf die Ausbildung oder den Beruf minimiert werden.

Aufgrund einer großen Heterogenität ist die Diagnosestellung einer erblichen Netzhauterkrankung oftmals komplex [1–6]. Die Art und das Ausmaß der Symptome, Einschränkungen der Sehfunktion sowie erste klinische Untersuchungen können – zumin-

dest orientierend – relativ einfach und in der Breite bestimmt werden. Die Identifizierung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Ursache hängt jedoch von speziellen Untersuchungsverfahren, einer genetischen Diagnostik sowie der Erfahrung des Klinikers mit seltenen und erblichen Netzhauterkrankungen ab.

Viele Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen durchlaufen eine diagnostische Odyssee, bis sie eine präzise Diagnose und eine umfängliche Beratung erhalten. Daher ist es entscheidend, den (Anfangs-)Verdacht einer erblichen Netzhautdystrophie zu stellen und im Anschluss eine weiterführende, ggf. multidisziplinäre Untersuchung in einem Zentrum anzustreben. Doch selbst umfänglich charakterisierte und diagnostizierte Patienten stellen sich teilweise in mehreren Zentren vor, da sie bspw. das Gefühl haben, therapeutische Möglichkeiten zu verpassen. Deshalb sind neben der Diagnosestellung eine umfassende Patientenberatung, Verlaufsuntersuchungen in größeren Abständen, sowie ein Kontakt zu Patientenorganisationen anzustreben.

Kernelemente der Charakterisierung von erblichen Netzhauterkrankungen umfassen:

- eine detaillierte Anamnese bezüglich der Sehfunktion
- eine umfassende Allgemeinanamnese, um evtl. Komorbiditäten und/oder Systemerkrankungen zu erkennen
- eine ausführliche Familienanamnese
- die klinische Untersuchung
- die Bestimmung der Sehfunktion (ggf. elektrophysiologische Untersuchungen)
- eine multimodale retinale Bildgebung
- eine molekulargenetische Diagnostik

Die gewonnene Information ermöglicht meistens eine präzise Diagnose und kann Grundlage für eine detaillierte Patienten- und Familienberatung sein. Für Patienten können hierbei u. a. folgende Punkte relevant sein:

- Einstufung und Erklärung aktueller Einschränkungen der Sehfunktion (z. B. hinsichtlich aktiver Verkehrsteilnahme, Arbeitsplatzgestaltung)
- prognostische Aussagen bezüglich eines zukünftigen Sehverlusts
- Information bezüglich neuer Behandlungsansätze und klinischer Studien
- Abgrenzung zu nicht genetischen Erkrankungen
- Abklärung evtl. syndromaler bzw. systemischer Erkrankungsmanifestationen
- Aussagen zur Wiederholungswahrscheinlichkeit/Vererblichkeit
- Hinweise auf Beratung und Unterstützung durch Selbsthilfeorganisationen und erkrankungsspezifische Patientengruppen
- Hinweise auf Register, wie das Patientenregister der „Pro Retina“ (www.pro-retina.de/patientenregister)

Anamnese bei Verdacht auf eine erbliche Netzhauterkrankung

In der klinischen Routine können vielfältige Symptome und Beschwerden auf eine erbliche Netzhauterkrankung hindeuten, insbesondere, wenn diese nicht durch eine andere Erkrankung oder Anomalie erklärt sind. Beispiele sind Sehprobleme im Dunkeln,

eine verzögerte Adaptation an unterschiedliche Helligkeiten, Gesichtsfeldeinschränkungen oder eine vermehrte Blendung. Auch wenn ein junges Alter bei ersten Symptomen und ein Fortschreiten der Sehbeschwerden typisch sind, schließen weder ein fortgeschrittenes Alter noch ein stationärer Befund eine erbliche Netzhauterkrankung aus. Eine detaillierte Anamnese kann den Verdacht einer erblichen Netzhauterkrankung erhärten und den Umfang weiterer Untersuchungen steuern. Zeitpunkt und Art der (Erst-)Symptome können darüber hinaus hinweisend für die Krankheitsklassifizierung sein, insbesondere wenn fortgeschrittene degenerative Veränderungen eine morphologiebasierte Zuordnung nicht sicher zulassen.

Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen gewöhnen sich oftmals an (manche) Krankheitseinschränkungen und entwickeln spezifische Coping-Strategien. Der Informationsgewinn einer Anamnese ist dann von gezieltem Nachfragen abhängig. Insbesondere ist dies der Fall bei Patienten mit funktionellen Einschränkungen, die seit der Geburt oder frühesten Kindheit vorliegen. So können Nachtsehprobleme oder eine vermehrte Blendung subjektiv als Normalzustand angenommen werden, da Patienten Strategien entwickelt haben, mit diesen Einschränkungen ohne Leidensdruck umzugehen. Spezifische Nachfragen, oftmals wiederholt und in unterschiedlichen Formulierungen, können auch solche Sehfunktionsänderungen in Erfahrung bringen. So können Sehprobleme in Dunkelheit vorliegen, wenn sich ein Patient in unbekannter Umgebung unsicher fühlt, während er in bekanntem Umfeld gut zurechtkommt. Eine vermehrte Blendung mag vorliegen, wenn ein Patient das Sehen in Räumen angenehmer empfindet als draußen und/oder häufiger als andere eine Sonnen- bzw. getönte Brille trägt. Letztere tragen manche Patienten auch, um durch Adaptation einen verbesserten Seheindruck (z. B. der Kontrastwahrnehmung oder Sehschärfe) zu erlangen.

Eine wichtige Rolle spielt ebenfalls die Allgemeinanamnese. So können retinale Veränderungen mit syndromalen Erkrankungen assoziiert sein (z. B. Usher- oder Bardet-Biedl-Syndrom) und auch Manifestation einer genetischen Systemerkrankung mit Involvement unterschiedlicher Organsysteme sein. Beispiele für solche Systemerkrankungen sind Pseudoxanthoma elasticum (PXE) mit u. a. einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, die primäre Hyperoxalurie Typ 1 mit u. a. Niereneinschränkungen, mitochondriale Erkrankungen wie das Kearns-Sayre-Syndrom, oder die Mc Ardle-Erkrankung mit Muskelproblemen [7–11]. Auch eine genaue Medikamentenanamnese ist essenziell, mit der u. a. eine Retinopathie durch Hydroxychloroquin oder Pentosan-Polysulfat abzugrenzen ist [12–18]. Therapien mit immunmodulatorischen Substanzen, sei es zur Tumorthherapie (Melanom, Basalzellkarzinom), zur Therapie rheumatologischer oder ophthalmologischer Erkrankungen, können neben unmittelbaren Medikamentennebenwirkungen Hinweise auf möglicherweise relevante Systemerkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa und dadurch bedingter Vitaminmangel) geben. Daneben sollten diätetische und Lebensstilfaktoren eruiert werden: Es gibt bspw. Hinweise für mögliche negative Effekte auf den Erkrankungsverlauf, wenn Patienten mit Mutationen im ABCA4-Gen hochdosiertes Vitamin A einnehmen oder Patienten mit Retinitis pigmentosa rauchen [19, 20].

Die Anamnese bezüglich familiärer (Augen-)Erkrankungen kann ebenfalls Hinweise auf eine zugrunde liegende Erkrankung

liefern. Erbliche Netzhauterkrankungen können autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, X-chromosomal und mitochondrial vererbt werden. Bei der Erstellung eines Stammbaums sollte in jedem Fall versucht werden, 3 Generationen und Verwandte 2. Grades zu dokumentieren, da gerade X-chromosomale Vererbungsmuster oder dominant vererbte Erkrankungen mit reduzierter Penetranz (nicht jeder Träger der Mutation erkrankt) oft nur dann erkannt werden können. Auch wenn keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind, sollte ein Familienstammbaum gezeichnet werden. Dieser kann eine Konsanguinität dokumentieren, die oft mit autosomal-rezessiven Erbgängen assoziiert ist, und eine Untersuchung von Familienmitgliedern leiten. Auch hier lohnen sich detaillierte Nachfragen und die Dokumentation anamnestischer Details: Wenn bspw. keine Verwandtschaft der Eltern bekannt ist, mag eine Konsanguinität nicht ausgeschlossen werden, wenn die Eltern aus demselben oder benachbarten Dörfern stammen oder sich auf einer Familienfeier kennen gelernt haben. Ebenfalls ist es wichtig, das Alter von verstorbenen Familienmitgliedern zu dokumentieren: Ist ein Elternteil in einem Alter verstorben, in dem die Erkrankung möglicherweise noch nicht symptomatisch war, kann dieser Elternteil nicht als sicher gesund gewertet werden (insbesondere bei spät beginnender Symptomatik wichtig). Des Weiteren ist eine möglichst vollständige Erfassung der Erkrankungen von Familienangehörigen wichtig. So kann ein Diabetes mellitus der Mutter und eine Schwerhörigkeit von deren Schwester zu einer mitochondrialen Retinopathie passen, auch wenn jeder der Betroffenen unterschiedliche Organmanifestationen einer mitochondrialen Erkrankung entwickelt. Ebenso können zunächst zusammenhanglos erscheinende Augenerkrankungen Hinweise auf die genetische Ursache liefern: So können unterschiedliche Familienmitglieder mit Mutation im sog. *KIF11*-Gen unterschiedliche Netzhautveränderungen aufweisen (Familial Exudative Vitreoretinopathy, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie oder angeborene chorioretinale Atrophien) [21, 22]. Fragen bezüglich der ethnischen Herkunft können darüber hinaus bei der Beurteilung von regionalen Inzidenzunterschieden hilfreich sein.

Untersuchung der Sehfunktion bei erblichen Netzhautdystrophien

Die Bestimmung der Refraktion sowie der bestkorrigierten Sehschärfe sind sowohl in der Frühdiagnostik als auch bei Verlaufuntersuchungen ein wichtiges diagnostisches Element und können Baustein differenzialdiagnostischer Überlegungen sein. Während bei Erwachsenen zumeist eine große Verlässlichkeit bezüglich der Visus- und Refraktionswerte vorliegt, wobei die Sehschärfenbestimmung (zeit-)aufwendig sein kann und mit der Morphologie in Beziehung gesetzt werden sollte, ist bei Kindern eine verlässliche Visus- und Refraktionsbestimmung erst mit Erreichen des 3. Lebensjahres gegeben. Zuvor sollte die Refraktion in Zykloplegie bestimmt werden. Etabliert hat sich bei Kindern die Bestimmung des Nahvisus als Reihervisus, wie mit LEA-Symbolen oder Landoldt-Ringen (C-Test). Wichtig sind ebenfalls eine Abgrenzung bzw. der Ausschluss einer Amblyopie. Neben der Sehschärfe können auch weitere Symptome, wie ein näher zu charakterisierender Nystagmus, indirekt Rückschlüsse auf die Sehfunk-

tion ermöglichen. Ein reduzierter Visus ist bei Kindern jedoch nicht nur im Spektrum von erblichen Netzhauterkrankungen zu sehen. Vielmehr ist differenzialdiagnostisch bei Kleinkindern neben einer verzögerten visuellen Reifung auch an zentrale Sehstörungen oder eine Hypoplasie des Sehnervs (optic nerve hypoplasia) zu denken [23, 24]. Bei jungen Patienten mit leichten Seheinschränkungen und subtilen Veränderungen in der retinalen Bildgebung können Untersuchungen des Farbsehens ebenfalls hilfreich sein, um bspw. erbliche Netzhauterkrankungen von einer Sehnervenentzündung abzugrenzen.

Auch die bei der Visusbestimmung erhobenen Refraktionswerte können in differenzialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden, da Refraktionsanomalien bei bestimmten Netzhautdystrophien gehäuft vorkommen. Beispielsweise findet sich bei Patienten mit Mutationen im Bestrophin-Gen oft eine Hyperopie, während Patienten mit Retinitis pigmentosa oder kongenitaler stationärer Nachtblindheit oft eine Myopie aufweisen.

Die Gesichtsfelduntersuchung ermöglicht Aussagen hinsichtlich peripherer, wie auch zentraler Gesichtsfelddefekte und unterstützt die Diagnosestellung und Einordnung von erblichen Netzhauterkrankungen. Insbesondere bei fortgeschrittenen Funktionsstörungen liefert die Goldmann-Perimetrie oftmals mehr Informationen als die statische Computerperimetrie, da hiermit Gesichtsfeldrestinseln besser dargestellt werden können [25]. Neben der Diagnose sowie der Verlaufskontrolle hat die Goldmann-Perimetrie eine große Relevanz für Versicherungs-, Haftungs- und sozialversicherungsrechtliche Fragestellungen einschließlich Beurteilungen zur Minderung der Erwerbsfähigkeit, zur Fahrtauglichkeit, zu Gefährdungen am Arbeitsplatz oder auch in Bezug auf Blinden- oder Sehbehindertengeld [25, 26].

Auch wenn die Elektrophysiologie in der Diagnostik von erblichen Netzhauterkrankungen früher oft wegweisend war, hat sich ihr Stellenwert durch Entwicklungen in der retinalen Bildgebung und der molekulargenetischen Diagnostik deutlich reduziert. Elektrophysiologische Untersuchungen können ggf. hilfreich sein bei der Interpretation unklarer und neu identifizierter molekulargenetischer Varianten oder bei der Differenzierung von imitierenden Netzhauterkrankungen (Mimicking Diseases, siehe unten). Die Elektroretinografie (ERG) hat weiterhin einen gewissen Wert in der Abgrenzung panretinaler Erkrankungen von Makuladystrophien, für die Diagnostik einer kongenitalen stationären Nachtblindheit (CSNB), der Achromatopsie, eines Enhanced-S-Cone-Syndroms, sowie bei charakteristischen, genspezifischen Mustern, wie bei Varianten im *KCNV2*- oder *NR2E3*-Gen. Die Bedeutung des Elektrookulogramms (EOG) liegt vor allem in der Differenzialdiagnostik vitelliformer Makulaläsionen. Jedoch konnte gezeigt werden, dass selbst bei der Diagnose eines Morbus Best, bei dem charakteristischerweise ein reduzierter oder fehlender Hellanstieg vorkommt, EOG-Ableitungen nicht zwangsläufig klar pathologisch ausfallen müssen [27]. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Durchführung eines EOGs bei einem stark reduzierten oder erloschenen ERG keinen Mehrwert generiert.

Netzhautbildung bei erblichen Netzhautdystrophien

Die retinale Bildgebung ermöglicht eine detaillierte Darstellung von Netzhautpathologien einschließlich Veränderungen, die sich einer funduskopischen Untersuchung entziehen. Neben der konventionellen Farbfundusfotografie, die funduskopische Befunde dokumentiert, sind vor allem die hochauflösende optische Kohärenztomografie (OCT) und die Fundusautofluoreszenz (FAF), die mittels kurzwelligigen Lichts Fluorophore des Augenhintergrundes darstellen kann, mit ihren oftmals charakteristischen Befunden etabliert (► **Abb. 1**) [3–6]. Mittels FAF- und OCT-Bildgebung lassen sich auch Veränderungen im Verlauf nachvollziehen und messen. Dies ist auch für klinische Studien relevant, da sich die zentrale Sehschärfe innerhalb eines Studienzeitrahmens oftmals nicht signifikant ändert, eine Erkrankungsprogression sich aber möglicherweise in der Bildgebung nachvollziehen lässt.

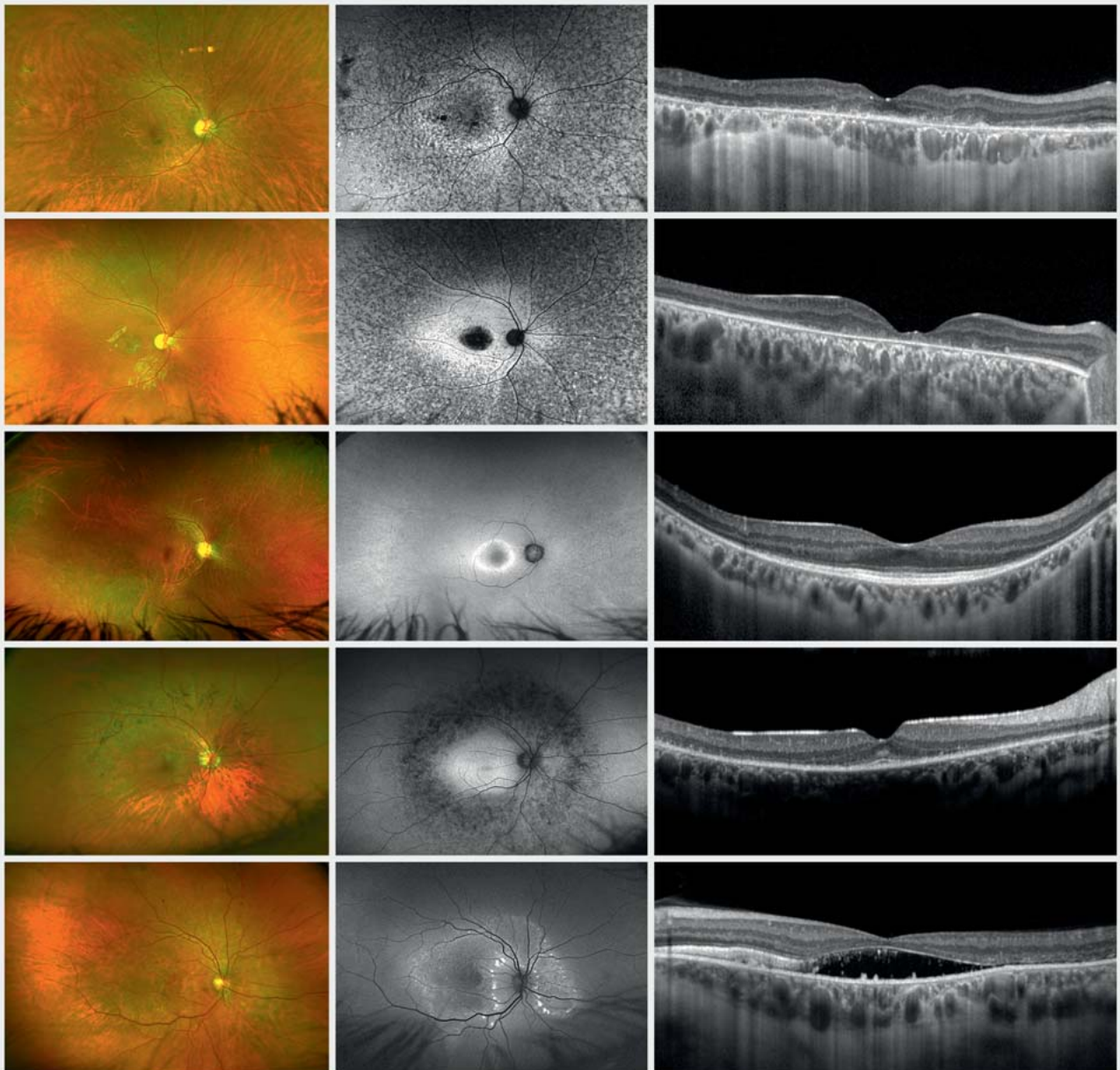
Die OCT-Bildgebung erstellt „quasi-histologische“ Schnittbilder der Netzhaut. Neben einer schnellen Durchführbarkeit liegt ihre Stärke in der Erstellung von detaillierten Verlaufsuntersuchungen. Bei Netzhautdystrophien ist vor allem die Begutachtung der Integrität des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der Photorezeptorschichten (z. B. Ellipsoidzone, äußere Körnerschicht) von Bedeutung. So weisen Patienten mit einer RP zumeist initial eine periphere Verdünnung und Atrophie der äußeren Netzhaut auf, die auf einer primären oder vorwiegenden Stäbchendegeneration beruht [28, 29]. Im Gegensatz zeigen Patienten mit Zapfen-Stäbchen-Dystrophien (ZSD) mit primärer Degeneration im Makulabereich vor allem zentrale atrophische Veränderungen der äußeren Retina (► **Abb. 1**). Ferner lassen sich diese beiden Krankheitsentitäten mithilfe von OCT-Untersuchungen gegenüber stationären Erkrankungen wie der CSNB oder der Achromatopsie abgrenzen, die charakteristischerweise nur geringe oder keine Veränderungen in der OCT-Bildgebung aufweisen [30–32]. Mithilfe der OCT lassen sich ebenfalls dezente, in der Fluoresceinangiografie nahezu unauffällige Makulaödeme darstellen, die bei RP-Patienten häufig auftreten. Die Stärke der OCT-Bildgebung kommt vor allem zum Tragen, wenn sie mit weiteren Bildgebungsmodalitäten, wie der Blau- oder Nahinfrarot-FAF kombiniert wird.

Bei der FAF wird die Verteilung von Fluorophoren des Augenhintergrundes dargestellt, meist unter Verwendung von kurzwelligem Anregungslicht im Blau- oder Grünbereich. Hierbei können wertvolle Hinweise für die Diagnose und die Ausbreitung einer Erkrankung gewonnen werden und es lassen sich häufig indirekt Rückschlüsse auf die Netzhautfunktion ziehen [33–36]. Exemplarisch wird dies bei der RP deutlich: Am Übergang zwischen zentral weitgehend intakter und peripher degenerierter Netzhaut findet sich typischerweise ein konzentrischer Ring erhöhter Autofluoreszenz, für den funduskopisch kein sichtbares Korrelat vorliegt [37–39]. Auch wenn der genaue Ursprung dieses Phänomens unvollständig verstanden ist, konnte mittels OCT-Untersuchungen gezeigt werden, dass der Ring dem Verlust der ellipsoiden Bande und einer starken Verdünnung oder gar Verlust der Photorezeptorschicht entspricht. Passend hierzu zeigte sich eine Korrelation des Durchmessers des Ringes mit der Größe des erhaltenen Gesichtsfeldes [40]. Daher ist dieser Ring erhöhter Autofluoreszenz nicht nur diag-

nostisch wertvoll, sondern gibt ebenfalls Auskunft über das Ausmaß der bereits bestehenden retinalen Funktionseinschränkung [38, 41]. Ringe erhöhter Autofluoreszenz können auch bei anderen Erkrankungen im Randbereich degenerativer Netzhaut gefunden werden, was die Notwendigkeit einer multimodalen Bildgebung verdeutlicht. Weitere charakteristische FAF-Befunde schließen Flecken erhöhter Autofluoreszenz, z. B. bei Patienten mit *ABCA4*-assoziierter Retinopathie (Morbus Stargardt), oder eine vitelliforme Läsion mit erhöhter Autofluoreszenz bei Patienten mit einem autosomal-dominanten Morbus Best oder bei *IMPG2*-Mutationen ein [42]. Ebenfalls kommt der FAF in frühen Erkrankungsstadien von Netzhautdystrophien eine besondere Bedeutung zu. So können bereits charakteristische Veränderungen sichtbar sein, obwohl funduskopisch noch keine offensichtlichen Erkrankungsmanifestationen zu sehen sind und Patienten keine, unspezifische oder nur geringe Symptome wahrnehmen. Ferner können auch bei Mutationsträgerinnen X-chromosomal vererbter Erkrankungen (z. B. *RPGR*-assozierte RP oder Choroideremie) charakteristische Veränderungen in der FAF-Bildgebung vorliegen (► **Abb. 2**), die eine recht verlässliche Diagnosestellung vor einer genetischen Testung ermöglichen [43–47].

Die Nahinfrarot-Fundusautofluoreszenz (NIR-AF) ist eine zur konventionellen FAF alternative Bildgebungsmodalität, bei der langwelligeres Licht (787 nm) zur Anregung der Fluoreszenz verwendet wird [48]. Auch wenn das NIR-AF-Signal weniger intensiv und diese Bildgebungsmodalität in der klinischen Routine seltener verwendet wird, gibt es im Vergleich zur konventionellen FAF zahlreiche Vorteile: So sind die Aufnahmen aufgrund einer geringeren Blendung für Patienten angenehmer, die Bildgebung ist weniger durch Linsentrübungen beeinflusst, die Interpretation der zentralen Netzhaut ist nicht durch Makulapigment erschwert, wodurch auch geringe zentrale Veränderungen analysiert werden können, und aufgrund der niedrigeren Energie bestehen keine Bedenken bezüglich retinaler Lichttoxizität. Bei vielen Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen zeigen sich, bei guter Bildqualität, ähnliche Veränderungen in diesen beiden Bildgebungsmodalitäten, auch wenn in der genauen Analyse durchaus qualitative Unterschiede beobachtet werden können (► **Abb. 3**) [36, 49–52]. Ein weiterer Wert der NIR-AF kann in der Differenzialdiagnostik zu nicht-hereditären Netzhautveränderungen liegen [26, 53, 54].

Neben diesen etablierten Methoden der retinalen Bildgebung gibt es neue Entwicklungen wie die quantitative Autofluoreszenz [55, 56], die indirekt ein Maß für den Lipofuszingehalt des RPEs liefert, die sog. adaptiven Optiken, die eine Darstellung der Netzhaut auf Zellniveau ermöglichen [57, 58], oder auch die OCT-Angiografie, die eine nicht invasive Darstellung der Gefäße des Augenhintergrundes erlaubt [59–61]. Der Stellenwert und die Anwendbarkeit dieser Methoden müssen sich allerdings noch erweisen. Klar ist hingegen, dass die Angiografie bei erblichen Netzhauterkrankungen kaum noch Relevanz hat und lediglich bei speziellen Fragestellungen Anwendung findet, wie bei Verdacht auf eine choroidale Neovaskularisation oder auf retinale vaskuläre Veränderungen mit Exsudation.



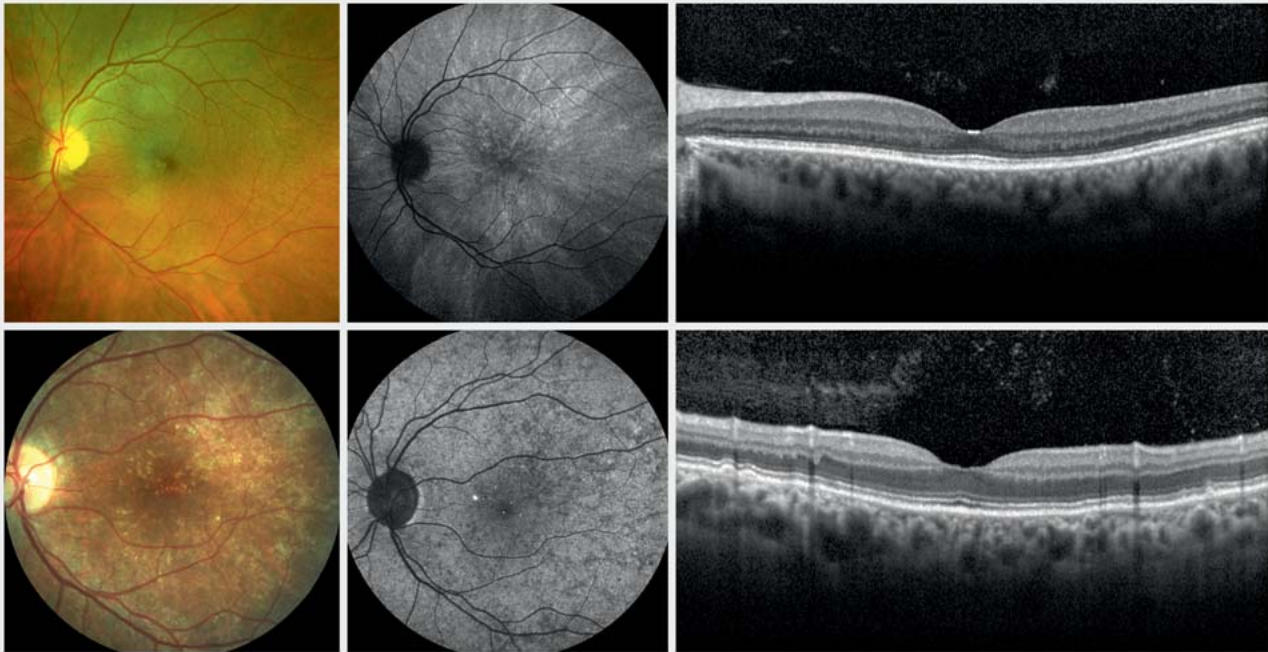
► **Abb. 1** Repräsentative Aufnahmen von Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen mittels Weitwinkelbildgebung, Fundusautofluoreszenz (FAF) und optischer Kohärenztomografie (OCT), von links nach rechts. Reihe 1 und 2: *ABCA4*-assoziierte Retinopathie (Morbus Stargardt) mit Flecken erhöhter und erniedrigter Autofluoreszenz sowie einer zentralen Atrophie. Reihe 3: Retinitis pigmentosa (RP) sine pigmento, bei der sich in der FAF (Ring erhöhter Autofluoreszenz) und der OCT (zentrale Photorezeptorbande erhalten bei angrenzender Verdünnung und Atrophie der äußeren Netzhaut) charakteristische Befunde einer RP zeigen. Reihe 4: „klassische“ Retinitis pigmentosa. Reihe 5: autosomal-rezessive Bestrophinopathie mit sog. perlschnurartigen Flecken erhöhter FAF sowie einer serösen subretinalen Abhebung in der OCT-Bildgebung.

Einteilung und Terminologie erblicher Netzhauterkrankungen

Die Terminologie erblicher Netzhauterkrankungen ist nicht einheitlich. Folglich kann ein Patient von unterschiedlichen Augenärzten scheinbar verschiedene Diagnosen erhalten – ein entspre-

chender Hinweis kann einem eventuellen Vertrauensverlust vorbeugen.

Basierend auf der Anamnese erfolgt klinisch oftmals zunächst eine Einteilung anhand des Krankheitsverlaufs. Erbliche Netzhauterkrankungen verlaufen vorwiegend progredient, wie dies bei Zapfen-Stäbchen-Dystrophien oder bei der Retinitis pigmentosa der Fall ist, jedoch sind auch (weitgehend) stationäre Befunde,



► **Abb. 2** Fundusfarbaufnahme (links), Fundusautofluoreszenz (Mitte) und optische Kohärenztomografie (rechts) von Mutationsträgerinnen X-chromosomal vererbter Erkrankungen. In der oberen Zeile ist eine Trägerin für eine *RPRG*-assoziierte Retinitis pigmentosa und in der unteren eine Mutationsträgerin für eine Chorioideremie dargestellt.

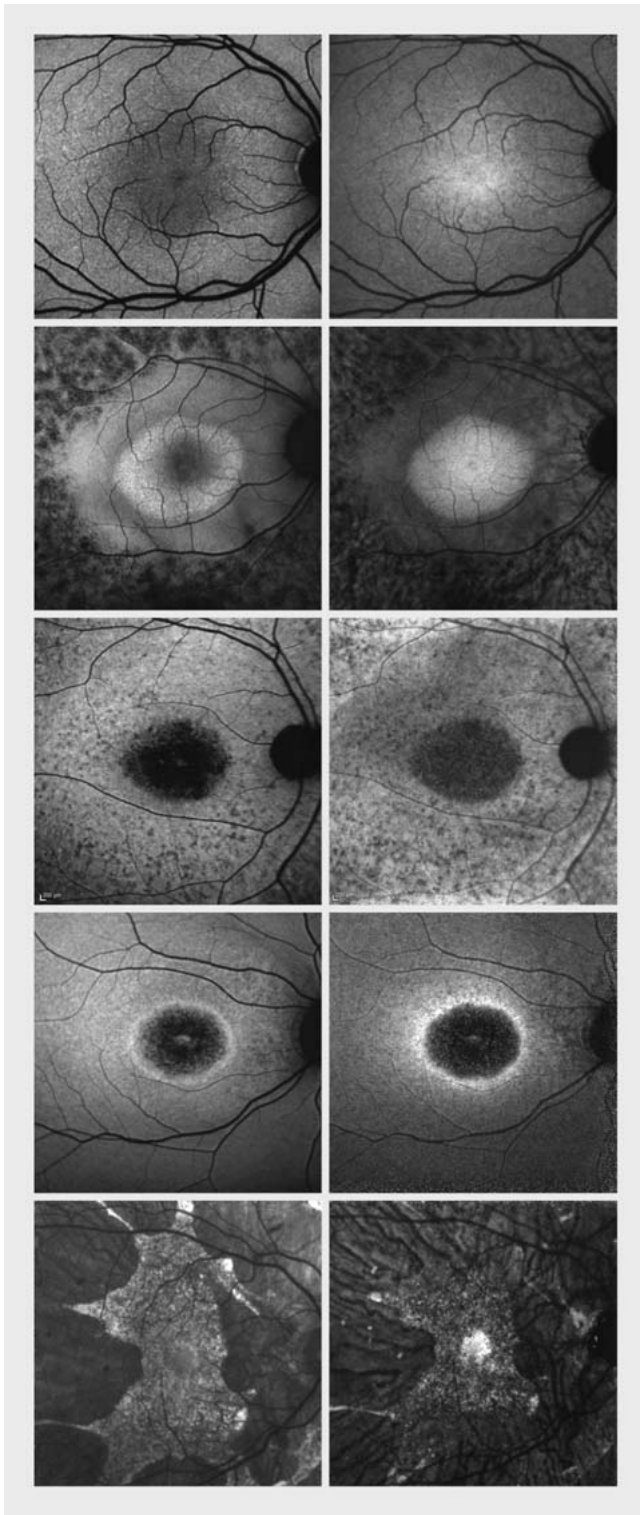
wie bei der kongenitalen stationären Nachtblindheit oder der Achromatopsie möglich.

Folglich kann eine Einteilung basierend auf den primär beteiligten retinalen Zelltypen erfolgen. Historisch berief man sich vor allem auf die Ergebnisse der Ganzfeld-Elektroretinografie: Klassisch kennzeichnet sich eine Makuladystrophie durch normale photopische und skotopische Antworten bei einem reduzierten Muster-ERG, und eine Zapfendystrophie durch reduzierte photopische Antworten. Bei der ZSD sind die photopischen Ableitungen stärker als die skotopischen reduziert, was sich bei der Stäbchen-Zapfen-Dystrophie (Retinitis pigmentosa) umgekehrt verhält. Diese elektrophysiologisch determinierte Terminologie wird in der klinischen Routine jedoch auch ohne entsprechende Testung häufig verwendet, wobei „intuitiv“, aber formal inkorrekt und gelegentlich auch nicht adäquat, von den morphologischen Befunden auf den elektrophysiologischen Phänotyp rückgeschlossen wird.

Für zahlreiche erbliche Netzhauterkrankungen haben sich Eigennamen etabliert, bei denen bspw. Erstbeschreiber Beobachtungen oder eine Konstellation von Symptomen und Befunden zu einer Erkrankung zusammengefasst haben. Auch wenn dies bei Erkrankungen mit klaren Phänotyp-Genotyp-Korrelationen, wie beim Morbus Best, der Chorioideremie oder der Bietti-Kristall-Dystrophie, passend sein kann, so ist dies bei Erkrankungen mit einer großen genetischen und/oder phänotypischen Heterogenität oftmals nicht präzise.

Die Verwendung von Eigennamen kann sowohl morphologisch-funktionelle Ungenauigkeiten mit sich bringen als auch molekulargenetisch unpräzise sein. Beispielsweise wird der „Morbus

Stargardt“ (befundabhängig) gelegentlich auch als Stargardt-Erkrankung Typ 1 (STGD1), Fundus flavimaculatus, Makuladystrophie, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, Zapfendystrophie oder *ABCA4*-assoziierte Netzhautdystrophie bezeichnet. Trotz dieses babylonischen Wirrwarrs, wobei die einzelnen Bezeichnungen unterschiedliche Assoziationen hervorrufen können, wird beim „Morbus Stargardt“ zumeist an die autosomal-rezessive, durch Mutationen im *ABCA4*-Gen verursachte Netzhauterkrankung (STGD1) gedacht. Historisch wurden 3 weitere Erkrankungen mit ähnlichem retinalen Phänotyp ebenfalls als Stargardt-Erkrankung (STGD2-4) benannt. Im Verlauf stellte sich heraus, dass sowohl STGD2 als auch STGD3 durch Mutationen im *ELOVL4*-Gen verursacht werden (und deshalb STGD2 nicht mehr verwendet wird) und STGD4 durch Mutationen im *PROM1*-Gen. Des Weiteren wurde die Nummerierung nicht fortgesetzt, um bspw. Patienten mit ähnlichen retinalen Befunden zu bezeichnen, wie dies auch bei Patienten mit bestimmten Mutationen im *PRPH2*-Gen der Fall ist. Nun führen autosomal-dominante Mutationen in *ELOVL4*, *PROM1* und *PRPH2* zwar zu einem retinalen Phänotyp, der dem von „echten“ Morbus-Stargardt-Patienten sehr ähneln kann – jedoch handelt es sich klinisch, genetisch sowie pathophysiologisch um unterschiedliche Erkrankungen [62]. Darüber hinaus bedingen autosomal-rezessive Mutationen in *ELOVL4* und *PROM1* auch andere Pathologien: Bei *ELOVL4*-Mutationen beinhaltet dies die spinocerebelläre Ataxie 34 sowie Ichthyose, spastische Tetraplegie und mentale Retardierung [63, 64], autosomal-rezessive *PROM1*-Mutationen können einen RP-Phänotyp bedingen [65–69]. Dahingegen können bestimmte Mutationen im *PRPH2*-Gen auch zu



► **Abb. 3** Exemplarische Aufnahmen mittels Blaulicht-Fundusautofluoreszenz (links) und Nahinfrarot-Fundusautofluoreszenz (rechts). Bei guter Bildqualität zeigen sich oftmals ähnliche Veränderungen in diesen Bildgebungsmodalitäten, auch wenn in der genauen Analyse qualitative Unterschiede beobachtet werden können. Von oben nach unten sind ein sehgesunder Proband sowie Patienten mit einer Retinitis pigmentosa, *ABCA4*-assoziierter Retinopathie (Morbus Stargardt), Makuladystrophie sowie einer Chorioideremie dargestellt.

einer „Central Areolar Choroidal Dystrophy“ (CACD) oder RP führen [70–72].

Die Nosologie erblicher Netzhauterkrankungen wird also dadurch erschwert, dass Mutationen in ein und demselben Gen 2 oder mehrere Formen von Netzhauterkrankungen verursachen können (phänotypische Heterogenität) [73]. Ebenfalls können Mutationen in unterschiedlichen Genen einen ähnlichen Phänotyp verursachen (genotypische Heterogenität), und es gibt möglicherweise weitere (bisher weitgehend unbekannte) genetische und/oder Umweltfaktoren, die einen Einfluss auf die Erkrankungsmanifestation haben können [19, 74–77].

Die Verwendung von Eigennamen kann ferner eine Abtrennung zwischen syndromalen und nicht syndromalen Erkrankungen erschweren. Beispielsweise sind *USH2A*-Mutationen mit Formen des Usher-Syndroms assoziiert, bei dem Patienten klassischerweise eine RP sowie eine milde bis schwere Hörstörung aufweisen [78]. Mit zunehmender molekulargenetischer Diagnostik wurde jedoch klar, dass viele RP-Patienten mit *USH2A*-Mutationen keine Hörstörungen zeigen und bei diesen Patienten somit keine syndromale Erkrankung vorliegt [2, 79, 80]. Wenn diese Patienten, basierend auf der Molekulargenetik, als Patienten mit Usher-Syndrom bezeichnet werden, impliziert dies eine Schwerhörigkeit, die allerdings nicht vorliegt. Ebenfalls können Mutationen in Bardet-Biedl-Syndrom-assoziierten Genen auch in Patienten mit einer nicht-syndromalen RP [81, 82], oder Mutationen in *CEP290*, die klassisch mit einem Senior-Løken-, Joubert- oder Meckel-Gruber-Syndrom assoziiert sind, in nicht-syndromalen Patienten mit einer Leber'schen kongenitalen Amaurose (LCA) oder RP gefunden werden [2, 83–86]. Differenzialdiagnostisch sind ebenfalls monogene Systemerkrankungen mit einer Netzhautbeteiligung zu bedenken. So kann der Übergang von „klassischen“ Netzhautdystrophien zu Systemerkrankungen mit einem retinalen Phänotyp fließend sein, wie dies bei PXE oder mitochondrialen Erkrankungen der Fall ist [10, 87–92].

Solange keine Konsensusterminologie vorliegt, können erbliche Netzhauterkrankungen pragmatisch nach dem Grundsatz „so präzise wie möglich, so vage wie nötig“ bezeichnet werden. Dies kann im Verlauf und mit zunehmender Diagnosesicherheit modifiziert werden: So kann zunächst unspezifisch eine „Netzhautdystrophie“ diagnostiziert werden, die nach elektrophysiologischer und molekulargenetischer Abklärung spezifiziert wird (z. B. „*ABCA4*-assozierte Makuladystrophie“). Wenn die Möglichkeit einer stationären (z. B. CSNB) oder imitierenden Erkrankung besteht, sollte dies früh differenzialdiagnostisch erwähnt werden. Häufig lohnt es sich, Patienten eine evtl. gewollte Ungenauigkeit der Diagnose zu erläutern, um Verunsicherung vorzubeugen. Die Diagnosesicherheit hängt natürlich auch von der Erfahrung des Diagnostikers ab; so kann bei typischen Befundkonstellationen und entsprechender Expertise häufig schon bei Erstkontakt ein klares Bild entstehen. Grundsätzlich ist eine zuvor gestellte Diagnose immer wieder neu zu hinterfragen und sollte im Kontext von ergänzenden Angaben oder aktuellen Befunde bestätigt oder verworfen werden.

Es gibt auch Möglichkeiten, retinale Veränderungen bei monogenen Systemerkrankungen sprachlich in korrekten Bezug zu setzen. Beispiele für eine solche Terminologie wären „PXE-assoziierte Retinopathie“ oder „mitochondriale Retinopathie“. Gelegentlich

kann auch hier die zusätzliche Nennung des mutationstragenden Gens oder des Subtyps einer Erkrankung sinnvoll sein, insbesondere wenn (gen-)spezifische Therapien in Entwicklung oder verfügbar sind.

Abgrenzungen von imitierenden Netzhauterkrankungen

Es gibt eine Vielzahl an Erkrankungen, die eine Netzhautdystrophie imitieren können („mimicking diseases“). Diese umfassen postentzündliche Netzhautveränderungen (z. B. Röteln-Retinopathie, post-uveitische Zustände), Medikamentennebenwirkungen (z. B. Hydroxychloroquin-, Deferoxamin- oder Pentosan-Retinopathie) oder auch das Spektrum der Autoimmunretinopathien. Vitelliforme Makulaläsionen können auch außerhalb von Netzhautdystrophien beobachtet werden, wie gelegentlich im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration, bei chronischer vitreomakulärer Traktion oder im Rahmen einer Chorioretinopathia centralis serosa (um nur einige zu nennen; ► **Abb. 4**). Das Erkennen einer imitierenden Netzhauterkrankung ist von hoher Relevanz für betroffene Patienten. So zeigt eine Röteln-Retinopathie keine wesentliche Progression, bei Medikamentennebenwirkungen sollte – sofern möglich – das ursächliche Therapeutikum abgesetzt werden, und bei Autoimmunprozessen kann eine Tumorsuche erfolgen oder ggf. eine Immunsuppression erwogen werden. Vitelliforme Läsionen benötigen keine weitere Abklärung, wenn eine offensichtliche Ursache vorliegt.

Die korrekte Diagnose kann auch relevant für die Familienberatung sein, da üblicherweise kein hohes Wiederholungsrisiko wie bei genetischen Erkrankungen besteht. Wesentliche Bedeutung für die Diagnose einer imitierenden Netzhauterkrankung ist eine detaillierte Anamnese und das Erkennen charakteristischer morphologischer Veränderungen. Insbesondere postentzündliche und autoimmunbedingte Retinopathien zeigen häufiger eine geringere Symmetrie im Vergleich zu genetisch bedingten Erkrankungen, wobei gerade in Frühstadien von Netzhautdystrophien auch oftmals eine Asymmetrie beobachtet wird. Ein negatives Ergebnis einer molekulargenetischen Testung kann die Diagnose einer imitierenden Netzhauterkrankung unterstützen, aber nicht bestätigen, da auch bei monogenen Erkrankungen die ursächliche genetische Veränderung nicht immer gefunden wird [1,2,93–97].

Genetische Diagnostik

Ein zentraler Pfeiler in der Diagnostik von hereditären Netzhautdystrophien ist die molekulargenetische Untersuchung [1,2,96–105]. Die Identifizierung der genetischen Erkrankungsursache kann nicht nur Aussagen über den potenziellen Krankheitsverlauf oder die Vererblichkeit liefern, sondern ist auch vor dem Hintergrund (potenziell zukünftiger) krankheitsspezifischer gentherapeutischer Optionen, diätetischer Maßnahmen (z. B. phytansäurearme Diät bei Morbus Refsum) und Pharmakotherapien (z. B. deuteriertes Vitamin A [106] oder Inhibitoren des Sehzyklus bei *ABCA4*-Mutationen/Morbus Stargardt) essenziell. So ist nach der Zulassung der ersten Gentherapie (voretigene neparvovec) für Pa-

tienten mit Leber'scher kongenitaler Amaurose durch Mutationen im *RPE65*-Gen die Etablierung weiterer Gentherapien in den klinischen Alltag wahrscheinlich [107]. Beispielsweise befinden sich aktuell gentherapeutische Ansätze zur Choroideremie oder zur X-chromosomalen RP (*RPGR*-Mutationen) in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung [108–111]. Bei fortgeschrittenen erblichen Netzhauterkrankungen kann eine molekulargenetische Diagnostik hilfreich sein, da die klinischen Befunde in diesen Krankheitsstadien trotz umfassender Anamnese, Bildgebung sowie funktionellen Untersuchungen mit mehreren Differenzialdiagnosen vereinbar sein können.

Des Weiteren kann die Molekulargenetik zur Korrektur der klinischen Verdachtsdiagnose führen, unerwartete Diagnosen nahelegen und weitere Abklärungen (u. a. Hörfunktions-, Nierenfunktions-, Fettstoffwechselstörungen, Kardiomyopathie, Diabetes) leiten, falls die Netzhauterkrankung die Diagnose einer syndromalen Erkrankung nahelegt. Diese Patienten weisen i. d. R. neben der Netzhautdystrophie zusätzliche, oftmals diskrete extraokuläre Symptome auf. Generell ist bei der Interpretation der klinisch-ophthalmologischen und molekulargenetischen Befunde eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Humangenetikern, Augenärzten und eventuell weiteren Disziplinen wichtig. Dies schließt eine phänotypische Reevaluation nach Identifizierung der (potenziell) ursächlichen molekulargenetischen Veränderung ein. Nach der interdisziplinären Interpretation der humangenetischen Befunde sollte allen Patienten und deren Familien eine umfassende humangenetische Beratung angeboten werden. Wird von Familienmitgliedern ohne Symptome oder Erkrankungszeichen eine sog. prädiktive Diagnostik erwogen, muss im Vorfeld eine Beratung durch Humangenetiker oder hierfür speziell qualifizierte Fachärzte erfolgen.

Auch wenn die Detektion der molekulargenetischen Ursache von erblichen Netzhauterkrankungen zugänglicher geworden ist, kann die klinische Diagnose nicht bei allen Patienten molekulargenetisch gestützt werden. Ein negativer Befund, d. h., dass bei einer umfassenden molekulargenetischen Diagnostik keine den klinischen Befund „erklärende(n)“ Mutation(en) gefunden wurde, schließt eine erbliche Netzhautdystrophie nicht aus – in diesen Fällen bleibt die klinische Diagnose weiterhin bestehen. Auch der Nachweis von Mutationen kann nicht ausschließen, dass Veränderungen in anderen Genen den Phänotyp verursachen.

Zusammenfassung

Erbliche Netzhauterkrankungen können zu starken Beeinträchtigungen führen – im alltäglichen Leben, physisch wie auch emotional. Sowohl für Patienten als auch für ihre Familien ist eine präzise und umfassende Diagnose entscheidend, um sich auf lebenslange Auswirkungen der Erkrankung sowie auf einen potenziell fortschreitenden Sehkraftverlust vorzubereiten. Hierbei ist oftmals ein multidisziplinärer Teamansatz essenziell, der Augenärzte, Humangenetiker sowie eventuell weitere medizinische Fachbereiche einbezieht.



► **Abb. 4** Netzhauterkrankungen, die erbliche Netzhauterkrankungen imitieren können („mimicking diseases“). Von oben nach unten sind exemplarisch Patienten mit einer Deferoxamin-, Röteln-, Hydroxychloroquin-Retinopathie, einer vitelliformen Makulaläsion sowie einer Autoimmun-retinopathie mittels Fundusfotografie (links), Blaulicht-Fundusautofluoreszenz (Mitte) sowie optischer Kohärenztomografie (rechts) dargestellt.

Danksagung

Diese Arbeit wurde gefördert durch die Dr. Werner Jackstädt Stiftung, Wuppertal (Forschungsförderung S0134-10.22), das National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre (BRC) sowie durch den Medical Research Council, UK (MR/R000735/1). Die zum Ausdruck gebrachten Positionen sind die der Autoren und nicht unbedingt die des britischen National Health Service (NHS), des NIHR oder des britischen Gesundheitsministeriums.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Birtel J, Eisenberger T, Gliem M et al. Clinical and genetic characteristics of 251 consecutive patients with macular and cone/cone-rod dystrophy. *Sci Rep* 2018; 8: 4824
- [2] Birtel J, Gliem M, Mangold E et al. Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2018; 13: e0207958
- [3] Birtel J, Gliem M, Holz FG et al. [Imaging and molecular genetic diagnostics for the characterization of retinal dystrophies]. *Ophthalmologie* 2018; 115: 1021–1027
- [4] Kellner U, Tillack H, Renner AB. Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien Teil 1: Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Patientenbetreuung. *Ophthalmologie* 2004; 101: 307–319
- [5] Renner AB, Kellner U. [Hereditary Macular Dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233: 1124–1141
- [6] Kellner U, Kellner S, Saleh M et al. [Congenital Retinal Dystrophies: Combining Ophthalmological Techniques to Improve the Read-out]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 275–287
- [7] Birtel J, Herrmann P, Garrelfs SF et al. The Ocular Phenotype in Primary Hyperoxaluria Type 1. *Am J Ophthalmol* 2019; 206: 184–191
- [8] Birtel J, Charbel Issa P, Herrmann P et al. Examination of the eye and retinal alterations in primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 2020. doi:10.1093/ndt/gfaa101
- [9] Gliem M, Müller PL, Birtel J et al. Frequency, Phenotypic Characteristics and Progression of Atrophy Associated With a Diseased Bruch's Membrane in Pseudoxanthoma Elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 3323–3330
- [10] Gliem M, Zaeytijd JD, Finger RP et al. An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Front Genet* 2013; 4: 14
- [11] Shalaby AK, Charbel Issa P. Retinopathy in McArdle Disease. *Ophthalmol Retina* 2021; 2: 117
- [12] Kellner U, Kellner S, Weinitz S et al. [Toxic retinopathies]. *Ophthalmologie* 2020; 117: 1247–1266
- [13] Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415–422
- [14] Yusuf IH, Charbel Issa P, Lotery AJ. Pentosan Polysulfate Maculopathy—Prescribers Should Be Aware. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 900–902. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2364
- [15] Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1453–1460
- [16] Wang D, Au A, Gunnemann F et al. Pentosan-associated maculopathy: prevalence, screening guidelines, and spectrum of findings based on prospective multimodal analysis. *Can J Ophthalmol* 2020; 55: 116–125
- [17] Shah R, Simonett JM, Lyons RJ et al. Disease Course in Patients With Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy After Drug Cessation. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 894–900. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2349
- [18] Yusuf IH, Ledingham JM, MacPhie E et al. Monitoring for retinal toxicity in patients taking hydroxychloroquine and chloroquine. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 3–4
- [19] Oishi A, Noda K, Birtel J et al. Effect of smoking on macular function and retinal structure in retinitis pigmentosa. *Brain Commun* 2020; 2: fcaa117. doi:10.1093/braincomms/fcaa117
- [20] Radu RA, Yuan Q, Hu J et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3821–3829
- [21] Birtel J, Gliem M, Mangold E et al. Novel Insights Into the Phenotypical Spectrum of KIF11-Associated Retinopathy, Including a New Form of Retinal Ciliopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 3950–3959
- [22] Jones GE, Ostergaard P, Moore AT et al. Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphoedema, or mental retardation (MCLMR): review of phenotype associated with KIF11 mutations. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 881–887
- [23] Garcia-Filion P, Borchert M. Optic nerve hypoplasia syndrome: a review of the epidemiology and clinical associations. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 78–89
- [24] Weber P, John R, Konrad K et al. Visuelle Wahrnehmungsstörungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018; 166: 437–444
- [25] Kellner U, Renner AB, Herbst SM et al. [Hereditary retinal dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012; 229: 171–193; quiz 194–196
- [26] Kellner U, Kellner S, Renner AB et al. [Evidence-based diagnostic approach to inherited retinal dystrophies 2009]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226: 999–1011
- [27] Wabbers B, Preising MN, Kretschmann U et al. Genotype-phenotype correlation and longitudinal course in ten families with Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1453–1466
- [28] Hood DC, Lazow MA, Locke KG et al. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 101–108
- [29] Jacobson SG, Aleman TS, Sumaroka A et al. Disease boundaries in the retina of patients with Usher syndrome caused by MYO7A gene mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1886–1894
- [30] Greenberg JP, Sherman J, Zweifel SA et al. Spectral-domain optical coherence tomography staging and autofluorescence imaging in achromatopsia. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 437–445
- [31] Chen RW, Greenberg JP, Lazow MA et al. Autofluorescence imaging and spectral-domain optical coherence tomography in incomplete congenital stationary night blindness and comparison with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 143–154.e2
- [32] Zeitz C, Robson AG, Audo I. Congenital stationary night blindness: an analysis and update of genotype-phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2015; 45: 58–110
- [33] Schmitz-Valckenberg S, Pfau M, Fleckenstein M et al. Fundus autofluorescence imaging. *Prog Retin Eye Res* 2020. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100893
- [34] Birtel J, Gliem M, Herrmann P et al. Peripapillary Sparing in Autosomal Recessive Bestrophinopathy. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 523–529
- [35] Charbel Issa P, Gliem M, Yusuf IH et al. A Specific Macula-Predominant Retinal Phenotype Is Associated With the CDHR1 Variant c.783G>A, a Silent Mutation Leading to In-Frame Exon Skipping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 3388–3397
- [36] Müller PL, Birtel J, Herrmann P et al. Functional Relevance and Structural Correlates of Near Infrared and Short Wavelength Fundus Autofluores-

- cence Imaging in ABCA4-Related Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8: 46
- [37] Robson AG, Tufail A, Fitzke F et al. Serial imaging and structure-function correlates of high-density rings of fundus autofluorescence in retinitis pigmentosa. *Retina* 2011; 31: 1670–1679
- [38] Robson AG, Michaelides M, Saihan Z et al. Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update. *Doc Ophthalmol* 2008; 116: 79–89
- [39] Lima LH, Burke T, Greenstein VC et al. Progressive constriction of the hyperautofluorescent ring in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 718–727. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.043
- [40] Popovic P, Jarc-Vidmar M, Hawlina M. Abnormal fundus autofluorescence in relation to retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1018–1027
- [41] Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A et al. Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38: 597–604
- [42] Brandl C, Schulz HL, Charbel Issa P et al. Mutations in the Genes for Interphotoreceptor Matrix Proteoglycans, IMPG1 and IMPG2, in Patients with Vitelliform Macular Lesions. *Genes (Basel)* 2017; 8: 170
- [43] Wegscheider E, Preising MN, Lorenz B. Fundus autofluorescence in carriers of X-linked recessive retinitis pigmentosa associated with mutations in RPGR, and correlation with electrophysiological and psychophysical data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 501–511
- [44] Nanda A, Salvetti AP, Clouston P et al. Exploring the Variable Phenotypes of RPGR Carrier Females in Assessing their Potential for Retinal Gene Therapy. *Genes (Basel)* 2018; 9: 643
- [45] Huang AS, Kim LA, Fawzi AA. Clinical characteristics of a large choroideremia pedigree carrying a novel CHM mutation. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1184–1189
- [46] Edwards TL, Groppa M, Jolly JK et al. Correlation of retinal structure and function in choroideremia carriers. *Ophthalmology* 2015; 122: 1274–1276
- [47] Renner AB, Fiebig BS, Cropp E et al. Progression of retinal pigment epithelial alterations during long-term follow-up in female carriers of choroideremia and report of a novel CHM mutation. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 907–912
- [48] Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E et al. Pre-injection fluorescence in indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1996; 103: 1837–1845
- [49] Birtel J, Salvetti AP, Jolly JK et al. Near-Infrared Autofluorescence in Choroideremia: Anatomic and Functional Correlations. *Am J Ophthalmol* 2019; 199: 19–27
- [50] Kellner S, Kellner U, Weber BH et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence in patients with ABCA4-associated retinal dystrophies. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 895–902. doi:10.1016/j.ajo.2009.02.011
- [51] Duncker T, Tabacaru MR, Lee W et al. Comparison of near-infrared and short-wavelength autofluorescence in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 585–591
- [52] Kellner U, Kellner S, Weber BH et al. Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence visualize different retinal pigment epithelial alterations in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)* 2009; 23: 1349–1359
- [53] De Silva SR, Neffendorf JE, Birtel J et al. Improved Diagnosis of Retinal Laser Injuries Using Near-Infrared Autofluorescence. *Am J Ophthalmol* 2019; 208: 87–93
- [54] Birtel J, Hildebrand GD, Charbel Issa P. Laser Pointer: A Possible Risk for the Retina. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 1187–1193
- [55] Gliem M, Müller PL, Birtel J et al. Quantitative Fundus Autofluorescence and Genetic Associations in Macular, Cone, and Cone-Rod Dystrophies. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 737–749
- [56] Müller PL, Gliem M, McGuinness M et al. Quantitative Fundus Autofluorescence in ABCA4-Related Retinopathy-Functional Relevance and Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Ophthalmol* 2020; 222: 340–350
- [57] Reiniger JL, Domdei N, Pfau M et al. [Potential of Adaptive Optics for the Diagnostic Evaluation of Hereditary Retinal Diseases]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; 234: 311–319
- [58] Harmening WM, Sincich LC. Adaptive Optics for Photoreceptor-targeted Psychophysics. In: Bille JF, ed. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in biomedical Optics*. Cham: Springer International Publishing; 2019: 359–375
- [59] Birtel J, Lindner M, Mishra DK et al. Retinal imaging including optical coherence tomography angiography for detecting active choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47: 240–249
- [60] Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018; 64: 1–55
- [61] Arrigo A, Romano F, Parodi MB et al. Reduced vessel density in deep capillary plexus correlates with retinal layer thickness in choroideremia. *Br J Ophthalmol* 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316528
- [62] Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ et al. Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. *Prog Retin Eye Res* 2020; 79: 100861. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100861
- [63] Giroux JM, Barbeau A. Erythrokeratoderma with ataxia. *Arch Dermatol* 1972; 106: 183–188
- [64] Aldahmesh MA, Mohamed JY, Alkuraya HS et al. Recessive mutations in ELOVL4 cause ichthyosis, intellectual disability, and spastic quadriplegia. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 745–750
- [65] Kniazeva M, Chiang MF, Morgan B et al. A new locus for autosomal dominant stargardt-like disease maps to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1394–1399
- [66] Wolock CJ, Stong N, Ma CJ et al. A case-control collapsing analysis identifies retinal dystrophy genes associated with ophthalmic disease in patients with no pathogenic ABCA4 variants. *Genet Med* 2019; 21: 2336–2344
- [67] Maw MA, Corbeil D, Koch J et al. A frameshift mutation in prominin (mouse)-like 1 causes human retinal degeneration. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 27–34
- [68] Zhang Q, Zulfiqar F, Xiao X et al. Severe retinitis pigmentosa mapped to 4p15 and associated with a novel mutation in the PROM1 gene. *Hum Genet* 2007; 122: 293–299
- [69] Cehajic-Kapetanovic J, Birtel J, McClements ME et al. Clinical and Molecular Characterization of PROM1-Related Retinal Degeneration. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e195752
- [70] Weleber RG, Carr RE, Murphey WH et al. Phenotypic variation including retinitis pigmentosa, pattern dystrophy, and fundus flavimaculatus in a single family with a deletion of codon 153 or 154 of the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1531–1542
- [71] Wells J, Wroblewski J, Keen J et al. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 1993; 3: 213–218
- [72] Leroy BP, Kailasanathan A, De Laey JJ et al. Intrafamilial phenotypic variability in families with RDS mutations: exclusion of ROM1 as a genetic modifier for those with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 89–93
- [73] Sharon D, Sandberg MA, Caruso RC et al. Shared mutations in NR2E3 in enhanced S-cone syndrome, Goldmann-Favre syndrome, and many cases of clumped pigmentary retinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1316–1323
- [74] Samardzija M, Wenzel A, Naash M et al. Rpe65 as a modifier gene for inherited retinal degeneration. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1028–1034

- [75] Barone I, Novelli E, Piano I et al. Environmental enrichment extends photoreceptor survival and visual function in a mouse model of retinitis pigmentosa. *PLoS One* 2012; 7: e50726
- [76] German OL, Insua MF, Gentili C et al. Docosahexaenoic acid prevents apoptosis of retina photoreceptors by activating the ERK/MAPK pathway. *J Neurochem* 2006; 98: 1507–1520
- [77] Komeima K, Rogers BS, Lu L et al. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11300–11305
- [78] Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994; 50: 32–38
- [79] Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL et al. Missense mutation in the USH2A gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1975–1978
- [80] Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* 2018; 66: 157–186
- [81] Estrada-Cuzcano A, Koenekoop RK, Senechal A et al. BBS1 mutations in a wide spectrum of phenotypes ranging from nonsyndromic retinitis pigmentosa to Bardet-Biedl syndrome. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1425–1432
- [82] Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F et al. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 258–274
- [83] den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 556–561
- [84] Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006; 38: 674–681
- [85] Valente EM, Silhavy JL, Brancati F et al. Mutations in CEP290, which encodes a centrosomal protein, cause pleiotropic forms of Joubert syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 623–625
- [86] Frank V, den Hollander AI, Bruchle NO et al. Mutations of the CEP290 gene encoding a centrosomal protein cause Meckel-Gruber syndrome. *Hum Mutat* 2008; 29: 45–52
- [87] Le Saux O, Martin L, Aherrahrou Z et al. The molecular and physiological roles of ABCC6: more than meets the eye. *Front Genet* 2012; 3: 289
- [88] Chinnery PF. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1503–1512
- [89] de Laat P, Smeitink JAM, Janssen MCH et al. Mitochondrial retinal dystrophy associated with the m.3243A>G mutation. *Ophthalmology* 2013; 120: 2684–2696
- [90] Birtel J, Von Landenberg C, Gliem M et al. Mitochondrial retinopathy. *Ophthalmol Retina* 2021 [in press]. doi:10.1016/j.oret.2021.02.017
- [91] Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16080
- [92] Gliem M, Birtel J, Müller PL et al. Acute Retinopathy in Pseudoxanthoma Elasticum. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 1165–1173. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.2910
- [93] Shah M, Shanks M, Packham E et al. Next generation sequencing using phenotype-based panels for genetic testing in inherited retinal diseases. *Ophthalmic Genet* 2020; 41: 331–337
- [94] Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS et al. Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease. *Ophthalmology* 2017; 124: 1314–1331
- [95] Boulanger-Scemama E, El Shamieh S, Demontant V et al. Next-generation sequencing applied to a large French cone and cone-rod dystrophy cohort: mutation spectrum and new genotype-phenotype correlation. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 85
- [96] Oishi M, Oishi A, Gotoh N et al. Next-generation sequencing-based comprehensive molecular analysis of 43 Japanese patients with cone and cone-rod dystrophies. *Mol Vis* 2016; 22: 150–160
- [97] Glockle N, Kohl S, Mohr J et al. Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 99–104
- [98] Bolz HJ. Genetische Diagnostik von Netzhautdystrophien. *Ophthalmologe* 2018; 115: 1028–1034. doi:10.1007/s00347-018-0762-5
- [99] Bolz HJ. [Next-Generation Sequencing: A Quantum Leap in Ophthalmology Research and Diagnostics]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; 234: 280–288
- [100] Birtel J, Gliem M, Hess K et al. Comprehensive Geno- and Phenotyping in a Complex Pedigree Including Four Different Inherited Retinal Dystrophies. *Genes (Basel)* 2020; 11: 137. doi:10.3390/genes11020137
- [101] Yusuf IH, Birtel J, Shanks ME et al. Clinical Characterization of Retinitis Pigmentosa Associated With Variants in SNRNP200. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 1295–1300. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.3298
- [102] Oishi M, Oishi A, Gotoh N et al. Comprehensive molecular diagnosis of a large cohort of Japanese retinitis pigmentosa and Usher syndrome patients by next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 7369–7375
- [103] Birtel J, Gliem M, Oishi A et al. Genetic testing in patients with retinitis pigmentosa: Features of unsolved cases. *Clin Exp Ophthalmol* 2019; 47: 779–786
- [104] Bravo-Gil N, Gonzalez-Del Pozo M, Martin-Sanchez M et al. Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. *Sci Rep* 2017; 7: 41937
- [105] Preising MN, Gorg B, Friedburg C et al. Biallelic mutation of human SLC6A6 encoding the taurine transporter TAUT is linked to early retinal degeneration. *FASEB J* 2019; 33: 11507–11527
- [106] Charbel Issa P, Barnard AR, Herrmann P et al. Rescue of the Stargardt phenotype in Abca4 knockout mice through inhibition of vitamin A dimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 8415–8420
- [107] Scholl HP, Strauss RW, Singh MS et al. Emerging therapies for inherited retinal degeneration. *Sci Transl Med* 2016; 8: 368rv6. doi:10.1126/scitranslmed.aaf2838
- [108] Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. *Nat Med* 2020; 26: 354–359
- [109] Cehajic Kapetanovic J, McClements ME, Martinez-Fernandez de la Camara C et al. Molecular Strategies for RPGR Gene Therapy. *Genes (Basel)* 2019; 10: 674
- [110] Cehajic Kapetanovic J, Barnard AR, MacLaren RE. Molecular Therapies for Choroideremia. *Genes (Basel)* 2019; 10: 738
- [111] MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet* 2014; 383: 1129–1137