

Genetik ophthalmologischer Erkrankungen

Teil 1: Genetische Grundlagen und Phänotypen

Inherited Ophthalmological Disorders.

Part 1: Genetic Fundamentals and Phenotypes

M. N. Preising, K. Stieger, B. Lorenz

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Justus Liebig-Universität Gießen

Sämtliche Bereiche des Auges können von erblichen Erkrankungen betroffen sein. Eine Vielzahl von Genen wurde in den letzten 20 Jahren identifiziert, in denen Mutationen Augenerkrankungen hervorrufen. Die Vielfalt der betroffenen Gene drückt sich in einer großen phänotypischen Variabilität aus. Gleichzeitig existiert nur in seltenen Fällen eine direkte Genotyp-Phänotyp-Beziehung, sodass zur phänotypischen Heterogenität eine ausgeprägte genetische Heterogenität kommt. Dies erschwert eine frühzeitige ursachenbezogene Diagnose, die jedoch Voraussetzung dafür ist, dass der Patient später in klinischen

Studien für experimentelle Therapieverfahren aufgenommen werden kann. Dabei wird die Zahl der als ursächlich identifizierten Gene für erbliche Augenerkrankungen in Zukunft noch zunehmen, weil noch nicht alle Patienten mit Mutationen in ursächlichen Genen korreliert wurden. In diesem Beitrag soll die Breite des aktuellen Wissensstandes über Ursachen und Erscheinungsformen bei erblichen Augenerkrankungen dargelegt werden. Der 2. Teil widmet sich den aktuellen klinischen, molekular-genetischen und juristischen Aspekten der Diagnostik und Therapie (s. Preising et al. 2014).

Einleitung

Grundsätzlich können alle Bereiche des Auges von erblichen Erkrankungen betroffen sein.

Der Fokus der Ophthalmogenetik lag über viele Jahre auf den monogenen und isolierten erblichen Netzhautdegenerationen, wodurch in den letzten 20 Jahren vor allem Gene identifiziert wurden, in denen Mutationen ursächlich für eine Netzhauterkrankung sein können (s. <http://www.retina-international.org/sci-news/databases/disease-database/>). Darüber hinaus wurde die Kenntnis der genetischen Ursachen erblicher Krankheiten des vorderen Augenabschnittes deutlich ausgedehnt. Diese Daten sind im Internet in verschiedenen Datenbanken zugänglich (Tab. 1) und können dem Ophthalmologen wichtige Informationen bei der Diagnosefindung liefern.

Bei den Datenbanken sind OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) als beste Ressource für klinisch-genetische Informationen und die LOVD (Leiden Open Variation Database) für die Interpretation der Mutationsdaten zu empfehlen.

Die zunehmende Komplexität der genetischen Ursachen und klinischen Ausprägungen führt dazu, dass die Anforderungen an den Augenarzt stetig steigen, aus der Vielzahl an Informationen die richtigen und logischen Schlüsse zu ziehen. Daher sollte eine definitive Diagnosestellung erst erfolgen, wenn Genetik und Klinik zusammenpassen.

In der Infobox „Prinzipien“ sind die Grundlagen der Nomenklatur dargelegt.

Prinzipien

Nomenklatur

Die Human Genome Organisation (HUGO) hat folgende Schreibweisen festgelegt:

- **Großbuchstaben/Kleinbuchstaben:**
Gene des Menschen und ihre Produkte sind in Großbuchstaben zu schreiben.
- **Kursiv/gerade:**
HUGO gibt vor, Gennamen (außer in Genkatalogen) kursiv zu schreiben. Kursiv geschriebene Namen wie *MSH2* bezeichnen in diesem Manuskript Gene, nicht kursiv geschriebene Namen wie *MSH2* das korrespondierende Protein.

(Quelle: <http://www.genenames.org/guidelines.html#genesymbols>)

Tabelle 1

Datenbanken.

Datenbank	Inhalt	Link
Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM)	Beschreibung der Erbkrankheiten des Menschen und der ursächlichen Gene	http://omim.org/
Retina International Scientific News	Zusammenfassung publizierter erblicher Netzhautdegenerationen und verschiedener ursächlicher Mutationen	http://www.retina-international.org/sci-news/databases/
RetNet	Zusammenfassung erblicher Netzhautdegenerationen	https://sph.uth.edu/RetNet/home.htm
Leiden Open Variation Database (LOVD)	Zusammenfassung veröffentlichter und z. T. unveröffentlichter ursächlicher Mutationen, u. a. auch für erbliche Netzhauterkrankungen	http://grenada.lumc.nl/LOVD2/eye/home.php
Human Gene Mutation Database (HGMD)	Zusammenfassung veröffentlichter ursächlicher Mutationen, u. a. auch für erbliche Netzhauterkrankungen, teilweise kostenpflichtig	http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
dbSNP – Short Genetic Variations	Sammlung von pathogenen und benignen Punktmutationen in humanen Genen	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/

Grundlagen der Vererbung

Das Hauptgenom einer Zelle ist im Zellkern lokalisiert und beim Menschen auf 23 Chromosomen (22 Autosomen und 1 Gonosom [Geschlechtschromosom]) verteilt, die in zwei Kopien in allen Zellen außer in der Keimbahn vorliegen. Zusätzlich enthalten die Mitochondrien jeder Zelle ein eigenes Genom.

Erbgang

Bei erblichen Erkrankungen kann man von 4 klaren Erbgängen ausgehen (Abb. 1).

Zu diesen zählen zunächst die 2 autosomalen Erbgänge, bei denen keine geschlechtsspezifische Übertragung der Erkrankung stattfindet. Sie treten auf

- als **autosomal-dominanter Erbgang** mit vertikaler Transmission und
- als **autosomal-rezessiver Erbgang** mit horizontaler Transmission.

Abkürzungen

ABCR	Photorezeptorretinoidflippase
ACHM	Achromatopsie
ADRP	autosomal-dominante Retinitis pigmentosa
ARB	autosomal-rezessive Bestrophinopathie
ARRP	autosomal-rezessive Retinitis pigmentosa
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
CHM	Chorioideremie
CLN	Zeroidlipofuszinose
CSNB	kongenitale stationäre Nachtblindheit
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EOSRD	Early Onset severe retinal Degeneration (schwere frühkindliche Netzhautdegeneration)
FAF	Fundusautofluoreszenz
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HD	Hornhautdystrophie
HGMD	Human Gene Mutation Database
HGQN	Humangenetisches QualitätsNetzwerk
IFT	intraflagellarer Transport
JS	Joubert-Syndrom
LCA	Leber'sche kongenitale Amaurose
LHON	Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie
LOVD	Leiden Open Variation Database
MD	Makuladegeneration
NPHP	Nephronophthisis
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Men
RetNet	Retinal Information Network
RP	Retinitis pigmentosa
RPE	retinales Pigmentepithel
SLS	Senior-Løken-Syndrom
STGD	Morbus Stargardt
SZD	Stäbchen-Zapfen-Degeneration
USH	Usher-Syndrom
VMD	vitelliforme Makuladegeneration
VRCP	Vitreoretinochorioidopathie
ZD	Zapfendystrophie
ZSD	Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Bei beiden Erbgängen sind Einzelfälle möglich. Diese finden sich vor allem in kleinen Familien. In Fällen von Konsanguinität können auch beim autosomal-rezessiven Erbgang zwei konsekutive Generationen im Sinne von Pseudodominanz betroffen sein.

Formalgenetisch wird daher eine Vererbung über mindestens 3 Generationen als Beweis eines autosomal-dominanten Erbgangs angesehen.

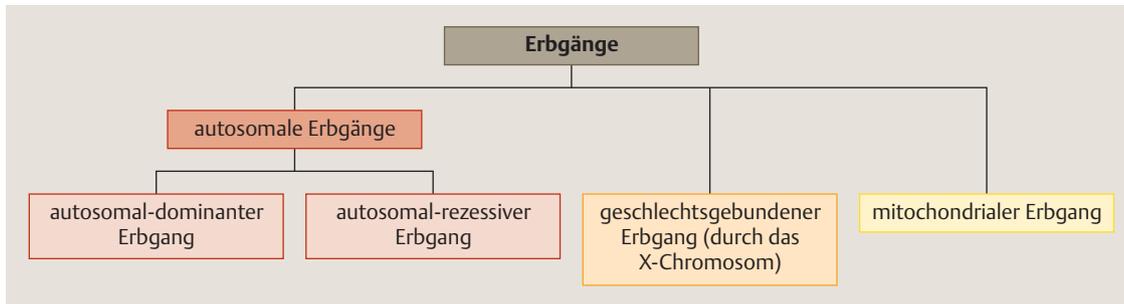


Abb. 1 Die 4 Erbgänge.

Definition

Lyonisierung

Bei der Lyonisierung – auch als X-chromosomale Inaktivierung bezeichnet – führt die ursächliche X-chromosomale Vererbung zu einem Mosaik aus Zellen, die entweder die normale oder die veränderte genetische Information ausprägen.

Der 3. Erbgang ist geschlechtsgebunden und wird durch das 23. Chromosom (**X-Chromosom**) vererbt. Männer tragen nur ein X-Chromosom und als informationsreduziertes Pendant das Y-Chromosom, das ihre Entwicklung zum Mann steuert. Dieser Erbgang ist in den meisten Fällen **rezessiv**, sodass vor allem hemizygoten Männer betroffen sind und die heterozygoten Frauen aufgrund von Lyonisierung (s. Definition) in manchen Fällen einen Konduktorinnenbefund zeigen. Bei diesem Erbgang findet keine Übertragung von Vater auf Sohn statt.

Mitochondrien sind auf die Bereitstellung chemischer Energie spezialisierte Organellen einer Zelle, die über ein eigenes Genom verfügen. Dieses Genom wird nur durch Frauen übertragen, sodass ein mitochondrialer Erbgang Parallelen zum geschlechtsgebundenen Erbgang aufweist.

Mitochondriale Erbgänge sind selten bei erblichen Augenerkrankungen und treten vor allem als Optikusatrophy vom Typ Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) in Erscheinung. Dabei wird der Wirkmechanismus der Optikusatrophien auf einen eingeschränkten Energiestoffwechsel im N. opticus zurückgeführt, ohne genauere Wirkzusammenhänge zu kennen. Da das mitochondriale Genom in seiner Information reduziert ist, benötigen die Mitochondrien Unterstützung durch die Zelle. Aus diesem Grund werden

einige wichtige Proteine der Mitochondrien zusätzlich durch das Kerngenom kodiert und führen zu autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Formen der Optikusatrophien (Tab. 2).

Erbliche Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes

Dysgenese des vorderen Augenabschnittes

Parallel zur Identifikation der ursächlichen Gene für erbliche Netzhautdegenerationen wurden große Fortschritte bei der Beschreibung der Dysgenesen des vorderen Augenabschnittes gemacht. Dabei sind diese Erkrankungen eng mit erblichen Fehlfunktionen der gesamten Augenentwicklung (Mikrophthalmus, Anophthalmus, Nanophthalmus) verknüpft. Häufig finden sich hier Transkriptionsfaktoren (z. B. *FOXC1*, *CHX10*, *OTX2*, *PAX6*, *PITX2*, *SIX6*, *SOX2*, *SOX10*), Regulatoren des Zellzyklus (z. B. *RB1*, *NF1*) oder Wachstumsfaktoren mutiert (z. B. *BCOR*, *BMP4*, *GDF3*, *GDF6*), die direkt in die Steuerung der Augenentwicklung eingreifen (Tab. 2).

Hornhautdystrophie

Zur Frage der Klassifikation der Hornhautdystrophien haben sich 2011 Lisch und Seitz ausführlich geäußert. Die Autoren vertreten den Standpunkt, dass eine Klassifikation über die ursächlichen Gene für den Augenarzt unverständlich ist und plädieren für eine differenzierte Klassifikation der Hornhautdystrophien über die dezidierte Beschreibung der vielfältigen morphologischen Erscheinungsformen. Diese Einschätzung ist im Licht der aktuellen Entwicklungen der genetischen Diagnostik und Pathogeneseforschung nicht unproblematisch.

Tabelle 2

Das Spektrum erblicher Augenerkrankungen (Stand 11/2013; basierend auf OMIM [<http://omim.org/>] und der Retina International Scientific News Disease Database [<http://www.retina-international.org/sci-news/databases/disease-database/>]).

Erkrankungen		Gene	Erkrankungen		Gene
Augenentwicklung		<i>SOX10</i>	Vorderabschnitts-dysgenesien	Rieger-, Axenfeld-, Peters-Anomalie	<i>FOXC1, PITX2</i>
Transkriptions-faktoren	Aniridie	<i>PAX6</i>		Mikrospherophakia-Megalocornea	<i>LTBP1</i>
	Mikrophthalmus, Anophthalmus, Nanophthalmus	<i>ABCB6, BCOR, BMP4, CHX10, CRYBA4, GDF3, GDF6, HCCS, ALDH1A3, MFRP, MITF1, TENM3, OTX2, PRSS56, RAX, SHH, SIX6, SOX2, VAX</i>		Ectopia lentis	
		11 weitere Loci			
	Kolobome	<i>GDF3, GDF6, PAX6</i>	Katarakt (Übersicht in Lorenz 2007)	Coerulea Typ 2	<i>CRYBB2</i>
Tumor-suppressorgene	Retinoblastom	<i>RB1</i>		kongenital kristallin keulenförmig	<i>CRYGD</i>
	Neurofibromatose	<i>NF1, NF2</i>		kongenital punctata	
	tuberöse Sklerose	<i>TSC1, TSC2</i>		kongenital lamellär	
	von Hippel-Lindau-Syndrom	<i>vHL</i>		juvenil kristallin Zentralkern	
Vorderabschnitt				zonular pulverulent	<i>CRYGC, GJA3, GJA8</i>
Hornhaut-dystrophien (HD) (Übersicht in Lisch und Seitz 2011)	Fuchs'sche Hornhaut-Endotheldystrophie	<i>COL8A2, SLC4A11, ZEB1</i>		nukleär progressiv	<i>GJA8</i>
	posteriore polymorphe HD	<i>COL8A2, VSX1, ZEB1</i>		progressiv polymorph	<i>CRYG5</i>
	Meesmann-HD	<i>KRT3, KRT12</i>		kongenital nukleär	<i>CRYBB3</i>
	Hornhaut: intraepitheliale Dyskeratose und ekto-dermale Dysplasie	<i>NLRP1</i>		kongenital Coerulea Typ 4	<i>MAF</i>
	kongenitale Stroma-HD	<i>DCN</i>	juvenil pulverulent	<i>MAF, VIM</i>	
	gelatinöse HD	<i>TACSTD2</i>	X-chromosomal	<i>NHS</i>	
	kongenitale hereditäre Endotheldystrophie 2	<i>SLC4A11</i>	kongenital total	<i>EPHA2</i>	
	Schnyder-HD	<i>UBAID1</i>	altersbezogen kortikal		
	Brüchige-Hornhaut-Syndrom	<i>PRDM5, ZNF469</i>	posterior polar	<i>CRYAB, CRYBB1, EPHA2</i>	
	Hornhautdystrophie	<i>TGFBI</i>	kongenital lamellär	<i>CRYBA4, CRYAB, HSF4</i>	
	■ Groenouw Typ I		kortikal pulverulent, adult	<i>LIM2</i>	
	■ Reis-Bücklers		Koppock-artig	<i>CRYGC</i>	
	■ Thiel-Behnke		pulverulent	<i>CRYBB1</i>	
	■ Avellino		total	<i>PITX3</i>	
■ Basalmembran-Typ		multipel	<i>CRYGB, BFSP2</i>		
■ gittrige HD I und III		posterior polar	<i>CHMP4B, PITX3</i>		
fleckförmige HD	<i>PIKFYVE</i>	kongenital	<i>FYCO1, TDRD7, AGK</i>		
	9 weitere Loci	kortikal, juvenile	<i>BFSP1</i>		
			18 weitere Loci		

Ganz im Gegenteil sollte die genetische und klinische Heterogenität Ansporn sein, die Weiterbildung des Facharztes für Augenheilkunde für eine interdisziplinäre Betrachtungsweise genetischer Ursachen zu öffnen.

Die derzeit bekannten Gene für Hornhautdystrophien kodieren vor allem für

- Strukturproteine, die den Aufbau der Hornhaut koordinieren (*COL8A2*, *DCN*, *KRT3*, *KRT12*, *TGFBI*, *ZNF469*), und
- Proteine, die das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung steuern (*CHRD1*, *LTBP1*, *LTBP2*, *NLRP1*, *PRDM5*, *VSX*, *ZEB1*).
- Einige stoffwechselaktive Proteine (*PIKFYVE*, *SLC4A11*, *TACSTD2*, *UBIAD1*) runden das Bild ab.

Erbliche Katarakt

Ein ganz erheblicher Fortschritt konnte bei den erblichen Katarakten gemacht werden (Tab. 2). Hier dominieren verschiedene Krystalline (10 von 25 assoziierten Genen) und andere Strukturgene (z. B. *BFSP1*, *BFSP2*, *GJA3*, *GJA8*, *LIM2*, *VIM*) die Liste der assoziierten Gene (Tab. 2). Die Vielfalt der Phänotypen korreliert aber nicht mit einzelnen Genen, sodass eine erhebliche genetische Heterogenität vorliegt. Locusheterogenität liegt bei Mutationen in unterschiedlichen Genen vor, allelische Heterogenität bei Mutationen im selben Gen.

Erbliche Netzhauterkrankungen

Die ersten Mutationen in Genen für erbliche Netzhautdegenerationen wurden 1990 in den Genen für Rhodopsin (*RHO*) und Rab-Escort Protein 1 (*CHM*) als Ursache für die autosomal-dominante Retinitis pigmentosa (ADRP, OMIM 180380) und die X-chromosomale Chorioideremie (CHM, OMIM 303100) identifiziert. Seither wurden über 200 Gene gefunden, in denen Mutationen eine Netzhauterkrankung auslösen können. Eine Auswahl der häufigsten Gene für erbliche Netzhauterkrankungen ist in Tab. 2 zusammengefasst.

Dieser enorme Gewinn an Information führte nicht nur zu einer verbesserten Diagnostik, sondern erlaubte auch einen Einblick in bis dahin nicht bekannte intrazelluläre Mechanismen. Allein die Entdeckung von 14 Genen, die das Bardet-Biedl-Syndrom auslösen können, führte zur Entdeckung komplexer Proteinstrukturen, die am ziliären Transport beteiligt sind.

Allerdings kann auch mit den neuesten genetischen Nachweismethoden nur bei 50–70% der Patienten die Erkrankungsursache geklärt werden.

Die betroffenen Gene kodieren für Proteine, die verschiedenste Funktionen in Photorezeptoren, RPE-Zellen oder Bipolarzellen wahrnehmen. Eine Einteilung in verschiedene Funktionsgruppen ist daher hilfreich und wird im Folgenden vorgenommen:

Sehkaskade

Die Sehkaskade und die damit zusammenhängende Regeneration der Lichtempfindlichkeit der Photorezeptoren ist ein zentraler und einzigartiger Mechanismus der Netzhaut. So ist es nicht verwunderlich, dass auch nahezu alle daran beteiligten Gene zumindest in Einzelfällen krankheitsauslösende Veränderungen zeigen können (Tab. 2). Hier sind folgende Formen mit hohen Prävalenzen innerhalb der spezifischen Erkrankungen hervorzuheben:

- Rhodopsin
 - *RHO* bei autosomal-dominanter Retinitis pigmentosa (ADRP)
- retinale Guanylatzyklase
 - *GUCY2D* bei Leber'scher kongenitaler Amaurose (LCA)
- Photorezeptorretinoidflipase ABCR
 - *ABCA4* bei autosomal-rezessiver Retinitis pigmentosa (ARRP)
 - Morbus Stargardt (STGD)
 - Zapfen-Stäbchen-Degeneration (ZSD)

Gene für zapfenspezifische Proteine der Sehkaskade (*CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *PDE6C*, *PDE6H*) hingegen finden sich gezielt bei Achromatopsie (ACHM) (Tab. 2). Makuladegenerationen (MD), Zapfendystrophien (ZD) und ZSD werden hingegen eher selten durch Veränderungen in zapfenspezifischen Proteinen verursacht.

Visueller Zyklus

Die Proteine des visuellen Zyklus (*LRAT*, *RPE65*, *RDH5*, *RLBP1*) regenerieren im retinalen Pigmentepithel (RPE) den Chromophor der Photorezeptoren. Ihre Mutationen führen zu einem sehr breiten Spektrum an Erkrankungen, das von kongenitaler stationärer Nachtblindheit (CSNB) über Stäbchen-Zapfen-Degeneration (SZD) im Formenkreis der Retinitis pigmentosa (RP) bis zu Zapfendystrophie (ZD) und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (ZSD) reicht und alle Übergangsformen mit

abdeckt. Dazu kommen frühe und schwere Formen von Netzhautdegenerationen, die unter Leber'scher kongenitaler Amaurose (LCA; Blindheit mit Geburt oder in den ersten Lebensmonaten) bzw. schwerer frühkindlicher Netzhautdegeneration (EOSRD, early Onset severe retinal Degeneration; Blindheit in den ersten 2 Lebensdekaden) zusammengefasst sind.

Kanalproteine

Diese Gruppe umfasst Proteine, die im Zusammenhang mit der Reizleitung und der Verarbeitung der Ionenverschiebungen bei der Bildung des Rezeptorpotenzials befasst sind. Dazu gehören vor allem

- Ionenkanäle, z. B.
 - *CACNA1F* bei kongenitaler stationärer Nachtblindheit (CSNB)
 - *KCNV2* bei Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (ZSD) (Tab. 2)
- deren Koordinatoren, z. B.
 - *BEST1* bei Bestrophinopathien
- Proteine, die an der Ausschüttung von Neurotransmittern beteiligt sind, z. B.
 - *GRM6* bei kongenitaler stationärer Nachtblindheit
 - *HRG4* bei Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Organogenese

Die Organogenese und Zelldifferenzierung der Netzhaut ist durch Defekte in Genen unterschiedlichster Funktion betroffen. Dies umfasst sowohl zelltypspezifische Transkriptionsfaktoren (z. B. *CRX*, *NRL*, *NR2E3*, *OTX2*) als auch Proteine, welche die Gewebestruktur koordinieren (z. B. *CRB1*, *EYS*, *NDP*, *TIMP3*) (Tab. 2).

Ziliäre Proteine

Die Genprodukte dieser Gruppe werden für den Aufbau und die Funktion des verbindenden Ziliums der Photorezeptoren und den intraflagellaren Transport (IFT) gebraucht. Das verbindende Zilium ist ein unvollständiges Zilium, das – im Gegensatz zu motilen Zilien auf Flimmerepithelien, z. B. in den Nieren oder der Lunge – keine Motilität mehr besitzt. Es dient vielmehr als intrazelluläre „Autobahn“, um die Photorezeptoraußensegmente mit Nachschub zu versorgen und verbrauchte Proteine zu entsorgen.

Übersicht

Die wichtigsten Ziliopathien

- Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)
- Usher-Syndrom (USH)
- Nephronophthisis (NPHP)
- Senior-Løken-Syndrom (SLS)
- Joubert-Syndrom (JS)

Da die Natur erfolgreiche Systeme gern mehrfach verwendet, finden sich modifizierte Zilien auch in anderen Sinnesorganen wie der Nase und dem Ohr. In den Nieren, den Eileitern, den Hoden und der Lunge finden sich ebenfalls (diesmal motile) Zilien. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Mutationen in mehr als der Hälfte der assoziierten Proteine auch Syndrome hervorrufen, an denen ziliäre Strukturen anderer Organe beteiligt sind (Tab. 2). Diese Erkrankungen werden inzwischen als **Ziliopathien** zusammengefasst. Die wichtigsten Erkrankungen in diesem Zusammenhang sind in der Übersicht zusammengestellt.

Aus diesen syndromalen Erkrankungen mit Augenbeteiligung heraus konnten mehrere Gene identifiziert werden, deren Mutationen zu isolierten Netzhautdegenerationen führen, die dann typischerweise mit einem frühen bis sehr frühen Beginn einhergehen. In diesem Zusammenhang sind die Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA) und frühe Formen der autosomal-rezessiven Retinitis pigmentosa (ARRP) zu nennen, die mit Mutationen im *CEP290*-Gen (LCA) und mit Mutationen im *USH2A*, *BBS1* oder *BBS8*-Gen (ARRP) auftreten. Isolierte Netzhautdegenerationen mit Beteiligung von Zilienproteinen sind häufig und betreffen alle Vererbungsformen von autosomal-dominant (*RP1*) über autosomal-rezessiv (*RP1*, *RPGRIP*, *LCA5*) bis X-chromosomal (*RP2*, *RPGR*).

Zellulärer Metabolismus

Sind Gene für Proteine des zellulären Metabolismus betroffen, führt dies zu teilweise schweren Syndromen (z. B. Zeroidlipofuszinose [CLN]), bei denen die Netzhautdegeneration diagnoseleitend sein kann. Darüber hinaus spannt sich das Spektrum der Erkrankungen von

- frühkindlichen Netzhautdegenerationen (Mutationen im *NMNAT* bei schwerer frühkindlicher Netzhautdegeneration [EOSRD]),



Abb. 2 Autosomal-rezessive vs. autosomal-dominante Vererbung bei Mutationen im selben Gen. **a** Mutationen im *GUCY2D*-Gen als Ursache autosomal-rezessiver (ar) frühkindlicher Netzhautdegeneration (Patient: 7 Jahre, männlich, Mutation: p. W62*, IVS2 + 5G > T; Patient: 10 Jahre, männlich, Mutation: p. H945Y, p. R976L) versus autosomal-dominanter (ad) Zapfen-Stäbchen-Generation (Mutation: p. R838C: Patient: 8 Jahre, männlich, Patient: 23 Jahre, männlich, Patient: 36 Jahre, weiblich, Patient: 53 Jahre, männlich). **b** Mutationen im *CRX*-Gen als Ursache von autosomal-dominanter (ad) Zapfen-Stäbchen-Generation (Patient: 36 Jahre, männlich, Mutation: c.816_818delCACinsAA; Patient: 40 Jahre, weiblich, Mutation: c.844_847delpCCCCA) versus autosomal-rezessiver (ar) frühkindlicher Netzhautdegeneration (Patient: 9 Jahre, weiblich, Mutation: p.*300Wext*118, Deletion des 3. kodierenden Exons, aufgrund des Nystagmus war eine Fundusautofluoreszenzaufnahme nicht möglich).

- Formen der Retinitis pigmentosa (RP) mit Beginn in der Jugend (*IMPDH*) bis hin zu
- Netzhautdegenerationen mit Manifestation im frühen Erwachsenenalter (*ELOVL4*, *EFEMP1*).

Phänotypisch-genotypische Heterogenität

Die klinische Heterogenität der erblichen Netzhautdystrophien ist zum Teil sehr ausgeprägt. Die ersten Gene mit ursächlichen Mutationen für erbliche Netzhautdegenerationen wurden noch in einem phänotypisch breit gefächerten Patientenkollektiv untersucht. Dabei wurden sowohl scheinbar konträre Phänotypen wie Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (ZSD) und Stäbchen-Zapfen-Degeneration (SZD) mit Mutationen im *PRPH2*-Gen (Peripherin/RDS) oder *ABCA4*-Gen korreliert.

Auch wenn für Veränderungen der meisten Gene ein Erbgang dominiert, finden sich immer wieder Gene, deren Mutationen entweder zu autosomal-rezessiver oder autosomal-dominanter Vererbung führen. Ein Beispiel hierfür ist das *RP1*-Gen mit Fällen rezessiver und dominanter Vererbung, während beim *RHO*-Gen die autosomal-dominante und beim *GUCY2D*-Gen die autosomal-rezessive Vererbung überwiegt.

Wenn der genetische Schaden eine morphologische Veränderung hervorruft, die erst sekundär zu einem funktionellen Verlust führt, erleben die Patienten den Beginn ihrer Erkrankung unterschiedlich früh und deren Progression unterschiedlich schnell, was aufgrund des uneinheitlichen Bildes diagnostisch zu Verwirrungen führen kann.

Ein Beispiel dafür sind Veränderungen im *CRX*-Gen, das in der subjektiven Wahrnehmung des Erkrankungsbeginns und der Progression sehr variabel ist. In sehr seltenen Fällen finden sich hier autosomal-rezessive Erbgänge mit Mutationen auf beiden Genkopien bei den Betroffenen und scheinbar symptomlose heterozygote Überträger (Abb. 2). Bei differenzierter Nutzung der verfügbaren klinisch diagnostischen Methodik in der Elterngeneration können allerdings Hinweise auf funktionelle und morphologische Veränderungen bei den asymptomatischen heterogenen Mutationsträgern gefunden werden.

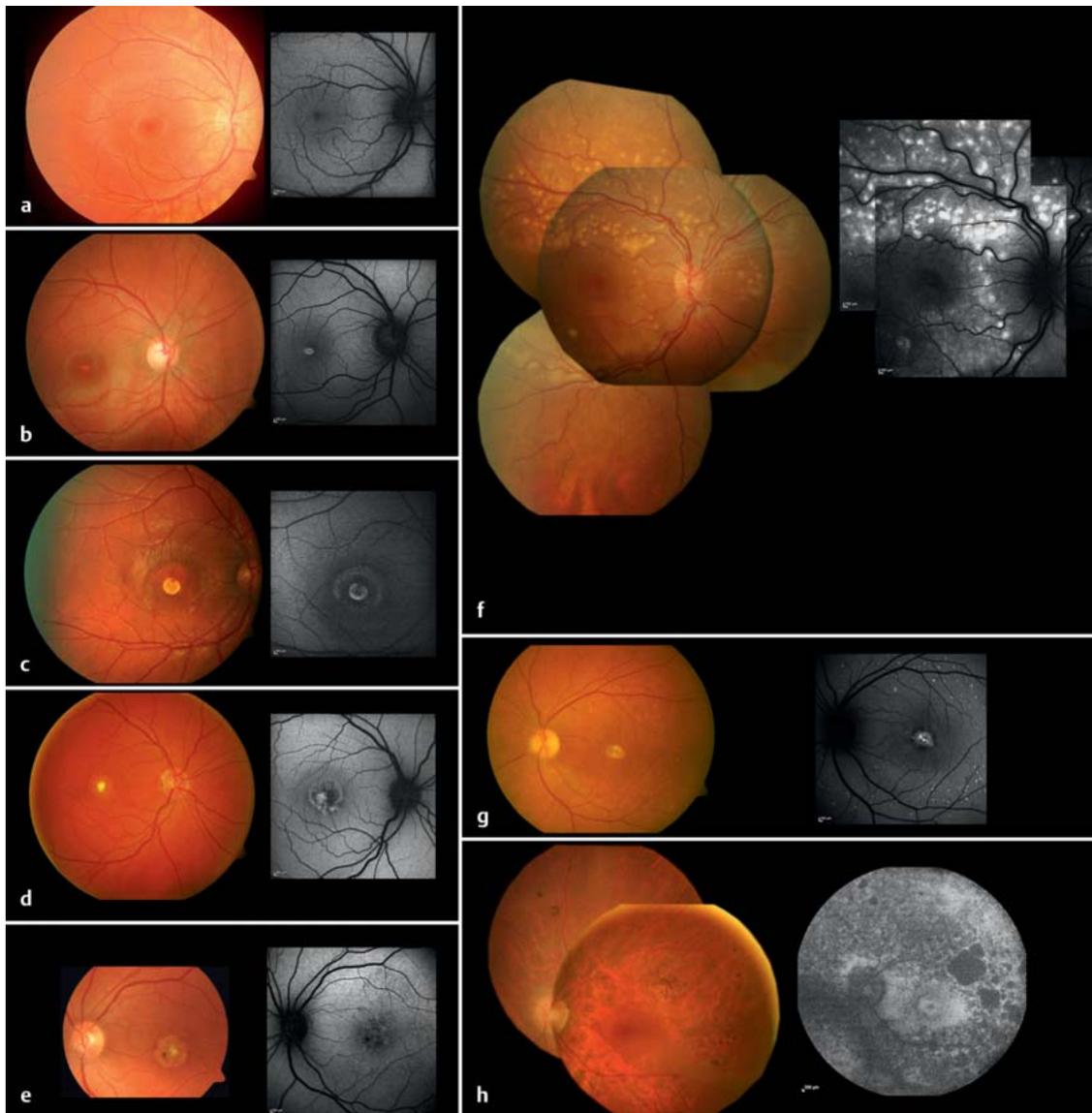


Abb. 3 **Bestrophinopathien.** Fundusbilder und Fundusautofluoreszenzaufnahme bei Mutationen im *BEST1*-Gen. Fundusbilder und Fundusautofluoreszenzaufnahme bei Mutationen im *BEST1*-Gen. **Morbus Best** (autosomal-dominant): **a** Prævitelliformes Stadium (Patient 11 Jahre, Mutation: p. N296S). **b** Vitelliformes Stadium (Patient 11 Jahre, Mutation: c.1120dupG). **c** Beginnendes Hypopyon-Stadium (Patient 16 Jahre, Mutation: p. Q96R). **d** Narbenstadium (Patient 41 Jahre, Mutation: p.Y227C, die FAF zeigt die Degeneration der lipofuszinführenden Netzhautschichten). **e** Fortgeschrittenes Narbenstadium (Patient 37 Jahre, Mutation: p.D301 N; die FAF deutet darauf hin, dass die Degeneration die lipofuszinführenden Netzhautschichten bereits zerstört hat). **f** Autosomal-rezessive Bestrophinopathie (Patient 6 Jahre, Mutation: c.779delC + p.L294F). **g** Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (Patientin 44 Jahre, *PRPH2*-Mutation: p.G167S [c.499 G > A]). **h** Pigmentretinopathie (autosomal-dominant; Patient 30 Jahre, Mutation: IVS5+44C > T).

Ein gutes Beispiel für die Variabilität des Phänotyps und der Erbgänge sind die **Bestrophinopathien** (Abb. 3). In diesem Fall sind Mutationen im *BEST1*-Gen mit sehr verschiedenen Phänotypen (vitelliforme Makuladegeneration (VMD, OMIM 153700), Vitreoretinochorioidopathie (VRCP, OMIM 193220), multifokale vitelliforme Netzhautdegeneration) und Erbmustern (autosomal-dominanter Morbus Best [vitelliforme Makuladegeneration]) und Vitreoretinochorioidopathie (VRCP) versus

autosomal-rezessive Bestrophinopathie (ARB, OMIM 611809) verknüpft worden.

Die Einleitung einer erfolgreichen molekulargenetischen Diagnostik durch die direkte Sequenzierung des *BEST1*-Gens muss daher berücksichtigen, dass auch Mutationen in anderen Genen einen ähnlichen Phänotyp erzeugen können (z.B. *PRPH2*). Dabei sind diagnoseleitende Spezialuntersuchungen wie das Elektro-

Zielgerichtete Diagnostik

Vorgehensweise zur Einleitung einer molekulargenetischen Diagnostik

Eine molekulargenetische Diagnostik ist inzwischen in mehr als der Hälfte der Fälle erblicher Augenerkrankungen in der Lage, die klinische Diagnose zu bestätigen und die Ursache der Erkrankung zu definieren. Dabei variiert die Nachweisrate in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung. Damit ermöglicht die molekulargenetische Diagnostik

- eine Verlaufsprognose
- eine ursachenbezogene Beratung des Patienten bezüglich
 - der Lebensplanung,
 - der Kontraindikationen von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln,
 - der Anwendung von Therapieverfahren.

Bei Vorliegen einer der in diesem Artikel beschriebenen Erkrankungen sollte eine molekulargenetische Diagnostik eingeleitet werden.

Molekulargenetische Diagnostik durch niedergelassene Augenärzte

Die molekulargenetische Diagnostik kann einerseits durch den niedergelassenen Augenarzt eingeleitet werden. Dazu wird von dem Patienten eine Blutprobe (EDTA) benötigt, die an ein auf Augenerkrankungen spezialisiertes Diagnostiklabor eingeschickt wird, das über die HGQN-Datenbank (<http://www.hgqn.org/>) ermittelt werden kann. Die Diagnostiklabore haben Einsendeformulare, die begleitend mit den Blut-

proben einzuschicken sind. Der Versand erfolgt auf dem Postweg mit den üblichen Sicherheitsvorkehrungen.

Für die Einsendung wird ein Überweisungsformular Muster 10 (GKV-Patienten¹) oder eine Kostenübernahmeerklärung (Privatpatienten) für die Vergütung der Laborleistungen benötigt. Der Patient muss ein aufgeklärtes Einverständnis mit der molekulargenetischen Diagnostik abgeben², das schriftlich zu dokumentieren ist und die Blutprobe begleitet. Eine Besprechung des Ergebnisses der molekulargenetischen Diagnostik ist dem Patienten anzubieten und ggf. durchzuführen².

Der niedergelassene Augenarzt ohne besondere Qualifikation zur fachspezifischen genetischen Beratung darf in diesem Zusammenhang die Bestätigung der Diagnose kommunizieren und den Patienten augenärztlich bezüglich Prognosen und Therapien beraten. Eine Beratung darf nicht durchgeführt werden zu genetischen Inhalten wie

- dem Erbgang,
- der Risikoabschätzung für weitere Nachkommen
- einer funktionellen Beurteilung des molekulargenetischen Ergebnisses oder
- einer fachübergreifenden Beratung aufgrund zu erwartender Symptome außerhalb seiner fachspezifischen Expertise.

Eine gezielte Abrechnung der Beratungsleistungen ist derzeit nur im Rahmen der augenärztlichen Konsultation möglich. EBM-Ziffern

der humangenetischen Kapitel können durch den Augenarzt derzeit nicht abgerechnet werden.

Molekulargenetische Diagnostik durch Spezialambulanzen für erbliche Augenerkrankungen oder durch humangenetische Beratungsstellen

Die molekulargenetische Diagnostik kann andererseits durch eine Spezialambulanz für erbliche Augenerkrankungen oder durch eine humangenetische Beratungsstelle eingeleitet werden. Die Spezialambulanz für erbliche Augenerkrankungen verfügt über zusätzliche augenärztliche Untersuchungsmethoden, die in der Regel bei einem niedergelassenen Augenarzt nicht zur Verfügung stehen. Sie bietet daher den Vorteil, dass die Erkrankung genauer eingegrenzt werden kann. Die augenärztliche Expertise erlaubt zudem eine erkrankungsbezogene Beratung. Die humangenetische Beratungsstelle bietet den Vorteil, dass sie wohnortnah für den Patienten verfügbar ist und bei Vorliegen extraokulärer Symptome eine umfassendere Beratung liefern kann.

¹ Humangenetische Leistungen sind budgetneutral, wenn im Feld „ggfs. Kennziffer“ die 32010 eingetragen ist.

² Das aufgeklärte Einverständnis setzt eine Aufklärung des Patienten über den Inhalt, den Umfang und die Folgen der durchzuführenden molekulargenetischen Diagnostik voraus. Ab 2016 ist dazu der Nachweis der Befähigung des beauftragenden Arztes notwendig.

okulogramm oder die Fundusautofluoreszenzaufnahme zur Abklärung vitelliformer Veränderungen hilfreich.

Etwa 70% der publizierten *BEST1*-Mutationen verursachen vitelliforme Makuladegenerationen (VMD), während die publizierten Fälle von autosomal-rezessive Bestrophinopathie (ARB) inzwischen bereits etwa 23% der Publikationen mit *BEST1*-Mutationen umfassen. Die Vitreoretinochorioidopathie (VRCP) ist dagegen mit 5% der publizierten Fälle eher selten. Die Über-

lappung der späten Formen der vitelliformen Makuladegenerationen mit Phänotypen aufgrund von Mutationen in *PRPH2*-Gen führt zu weiteren Herausforderungen in der klinischen und genetischen Diagnostik (Abb. 3 g).

Bei Vorliegen einer der in diesem Artikel beschriebenen Erkrankungen sollte eine molekulargenetische Diagnostik eingeleitet werden (s. a. Infobox „Zielgerichtete Diagnostik“).

Die klinische und genetische Heterogenität der erblichen Netzhautdegenerationen erfordert daher einen neuen technischen Zugang, um die umfangreichen genetischen Ursachen zu überprüfen. Dank der Hochdurchsatzsequenzierung, die einen enormen Datenumsatz ermöglicht, lässt sich trotz der genetischen Heterogenität eine kostengünstige Abklärung der genetischen Ursachen über die parallele Untersuchung vieler ursächlicher Gene in einem Ansatz durchführen (s. Preising et al. 2014).

Mit der Hochdurchsatzsequenzierung können bei einzelnen Patienten neben den ursächlichen Genveränderungen zusätzlich Genveränderungen erfasst werden. Derartige Befunde finden sich durchaus häufiger, wobei die Patienten einfach heterozygote Genveränderungen in 2 oder 3 weiteren Genen tragen. Ein Zusammenspiel dieser Genveränderungen im Sinne einer **digenetischen Vererbung** (s. Definition), wie Mutationen in *PRPH2* und *ROM1*, die zu einer Retinitis pigmentosa (RP) führen, ist dagegen selten. Ein anderes Beispiel ist die Modifikation des Phänotyps einer autosomal-rezessiven Erkrankung durch eine heterozygote Mutation in einem weiteren Gen.

Definition

Digenetische Vererbung

Eine digenetische Vererbung liegt dann vor, wenn nicht pathogene Mutationen in 2 Genen durch ihr Zusammenspiel eine Erkrankung verursachen.

Ausblick

Erbliche Augenerkrankungen sind schon lange bekannt. Das Verständnis der Ursachen ist allerdings erst in den letzten 20 Jahren soweit gewachsen, dass inzwischen über ursächliche Therapien nachgedacht werden kann. In Teil 2 (s. Preising et al. 2014) werden aktuelle Therapiemöglichkeiten aufgezeigt.

Um ursächliche Therapien entwickeln und bewerten zu können, ist es unerlässlich, die molekularen Ursachen zu beschreiben und entsprechenden Phänotypen zuzuordnen. Eine qualifizierte Zuordnung bedarf aber auch eines fundierten Wissens über die diagnostischen Methoden, sowohl der molekularen Genetik als auch des Phänotyps. Dazu werden in Teil 2 dieses Artikels die methodischen Grundlagen der genetischen und klinischen Diagnostik und die daraus resultierenden gesetzlichen Vorgaben der Gendiagnostik dargestellt.

Interessenkonflikt: Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Dieser Artikel erschien in den Klinischen Monatsblättern für Augenheilkunde (DOI 10.1055/s-0033-1346933).

Literatur

- Lisch W, Seitz B. Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Ophthalmologie* 2011; 108: 883 – 896
- Lorenz B. Genetische Untersuchungen bei kongenitaler Katarakt. *Ophthalmologie* 2007; 104: 559 – 565
- Merin S. *Inherited Eye Diseases: Diagnosis and Clinical Management*, 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005
- Preising MN, Pasquay C, Friedburg CF et al. Autosomal Rezessive Bestrophinopathie (ARB): Klinische und molekulare Beschreibung zweier Patienten im Kindesalter. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 1009 – 1017
- Preising MN, Stieger, Lorenz B. Genetik ophthalmologischer Erkrankungen. Teil 2: Diagnostik und Therapiekonzepte. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231. Im Internet: DOI: 10.1055/s-0033-1346935
- Stone EM, Aldave AJ, Drack AV et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology* 2012; 119: 2408 – 2410
- Traboulsi EI. *Genetic Diseases of the Eye*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2012
- Weiss JS, Moller HU, Lisch W et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008; 27 (Suppl 2): S1 – S83

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. medic. Markus Preising
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Justus Liebig-Universität Gießen
Friedrichstraße 18
35392 Gießen
Telefon: 0641/985-43837
Fax: 0641/985-43999
E-Mail: markus.preising@uniklinikum-giessen.de

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Bitte informieren Sie sich über die genaue Gültigkeitsdauer unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Mutationen des *BEST1*-Gens ...

- A ... führen ausschließlich zu einer lokalisierten Veränderung der Makula und ihrer Funktion.
- B ... sind eindeutig mit vitelliformen Veränderungen der Makula korreliert.
- C ... führen immer zu autosomal-dominant vererbten Netzhautdegenerationen.
- D ... erzeugen eine erhöhte Fundusautofluoreszenz, die mit gelblichen Veränderungen der Netzhaut korreliert.
- E ... brauchen zur Diagnosestellung aufgrund des eindeutigen Phänotyps bei Morbus Best nicht abgeklärt werden.

2

Mutationen in manchen Genen führen zu Erkrankungen mit autosomal-dominanter oder autosomal-rezessiver Vererbung. Bei diesen Genen ...

- A ... sind die Patienten mit Mutationen auf beiden Allelen immer schwerer betroffen.
- B ... führt nur die Paneldiagnostik zur Identifizierung der ursächlichen Genveränderungen.
- C ... werden beide Erbgänge gleich häufig beobachtet.
- D ... können die scheinbar gesunden heterozygoten Überträger der selteneren autosomal-rezessiven Form minimale morphologische und funktionelle Veränderungen aufweisen.
- E ... finden sich nie deutliche phänotypische Unterschiede zwischen den beiden Erbgängen.

3

Welches Organ ist nicht von Ziliopathien betroffen?

- A Auge
- B Ohr
- C Lunge
- D Niere
- E Leber

4

Wodurch sind erbliche Katarakte gekennzeichnet?

- A Sie zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Form der Katarakt.
- B Erbliche Katarakte treten kongenital auf.
- C Sie werden häufig durch Mutationen in verschiedenen Kristallin-Genen hervorgerufen.
- D Sie zeigen nur eine geringe genetische Heterogenität.
- E Erbliche Katarakte können eindeutig über die Morphologie einer Ursache zugeordnet werden.

5

Was versteht man unter Pseudodominanz?

- A Die alleinige Vererbung eines Merkmals über die weibliche Linie.
- B Das Vorkommen nicht betroffener Mutationsträger bei autosomal-dominanten Erkrankungen.
- C Die Stilllegung der väterlichen Genkopie eines autosomalen Gens.
- D Die Geburt einer betroffenen Kindes bei einem betroffenen Elternteil in einem autosomal-rezessiven Erbgang.
- E Die ausschließliche Expression der X-chromosomalen Gene der Mutter bei männlichen Nachfahren.

CME-Fragen

Genetik ophthalmologischer Erkrankungen. Teil 1: Genetische Grundlagen und Phänotypen

6

Wodurch ist die digenische Vererbung gekennzeichnet?

- A Die digenische Vererbung bezeichnet die Vererbung von Merkmalen durch beide Elternteile.
- B Sie ist der Grund für die Variabilität der Expression autosomaler Gene.
- C Sie erfolgt immer über den nicht betroffenen Elternteil.
- D Eine digenetische Vererbung liegt vor, wenn nicht pathogene Mutationen in 2 Genen durch ihr Zusammenspiel eine Erkrankung verursachen.
- E Die digenische Vererbung beschreibt die Modifikation des Phänotyps durch die Einwirkung eines interagierenden Genproduktes.

7

Ziliopathien ...

- A ... ist ein Oberbegriff für Erkrankungen von Organen mit Zellen, die ziliäre Strukturen ausbilden.
- B ... sind immer dominant, wenn die ursächlichen Gene durch das Kerngenom kodiert werden.
- C ... werden durch Mutationen in Genen verursacht, die im mitochondrialen und im Kerngenom kodiert sind.
- D ... betreffen ausschließlich motile Zilien.
- E ... betreffen ausschließlich Jungen.

8

Wodurch ist genetische Heterogenität gekennzeichnet?

- A Genetische Heterogenität drückt sich durch die Degeneration von Zapfen und Stäbchen aus.
- B Die genetische Heterogenität betrifft vor allem Kinder.
- C Genetische Heterogenität führt durch variable Phänotypen in einzelnen Patienten zu eindeutigen Diagnosen.
- D Genetische Heterogenität erlaubt die Zusammenfassung verschiedener Genotypen zur Vereinfachung der genetischen Beratung.
- E Genetische Heterogenität zeichnet sich dadurch aus, dass Mutationen in verschiedenen Genen vergleichbare Phänotypen erzeugen.

9

Warum wird die Zahl der als ursächlich identifizierten Gene für erbliche Augenerkrankungen in Zukunft noch zunehmen?

- A Weil immer mehr Patienten eine genetische Beratung in Anspruch nehmen.
- B Weil die bekannten ursächlichen Gene keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse mehr liefern.
- C Weil die Fortentwicklung der Analyseverfahren neue Gene im Genom identifiziert.
- D Weil noch nicht alle Patienten mit Mutationen in ursächlichen Genen korreliert wurden.
- E Weil noch nicht alle bekannten Gene einer Erkrankung zugeordnet werden konnten.

10

Warum sind Überträgerinnen (Konduktorinnen) X-chromosomaler rezessiver Erkrankungen in verschiedenen Fällen ebenfalls von diesen Erkrankungen betroffen?

- A Weil sie von ihren Kindern im Mutterleib infiziert wurden.
- B Weil die Lyonisierung zu einem Mosaik aus Zellen führt, welche die normale und die veränderte genetische Information ausprägen.
- C Weil sie das veränderte Gen von ihrem Vater ererbt haben.
- D Weil sie das veränderte Gen von ihrer Mutter ererbt haben.
- E Weil die Lebenserwartung höher ist und jeder Mutationsträger irgendwann die Erkrankung entwickelt.