

**Diplomarbeit**

**Veränderung der retinalen Gefäßdichte bei  
Retinitis pigmentosa**

eingereicht von

**Lorenz Konstantin Klöckl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts-Augenklinik Graz**

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Dr. med. univ. Laura Posch-Pertl

Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med. Rupert Wolfgang Strauß

Graz, 02.03.2024

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 02.03.2024*

*Lorenz Klöckl eh.*

## **Danksagung**

Zum Abschluss solch einer Arbeit und dieses Studiums gilt es natürlich auch Danke zu sagen.

In erster Linie möchte ich mich bei meinen beiden Betreuer\*innen Univ. FÄ Dr. med. univ. Laura Posch-Pertl und Priv.-Doz. Dr. Rupert Strauß bedanken. Beide haben mich nicht nur in der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert, sondern waren auch bei jeder Fragestellung erreichbar und gaben mir durch ihre Expertise wertvolle Hilfestellungen.

Dr. med. univ. Laura Posch-Pertl hat mich in die Praxis des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt und mir den richtigen Umgang mit statistischen Daten, deren Auswertung und Interpretation nähergebracht.

Priv.-Doz. Dr. Rupert Strauß half mir die wissenschaftlichen Erkenntnisse dieser Arbeit bei der ÖOG (Österreichische Ophthalmologische Gesellschaft) 2021 in Alpbach zu präsentieren.

Dadurch sind beide für mich zu fachlichen Vorbildern geworden und haben in mir den Wunsch, Augenarzt zu werden, weiter bestärkt.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Freunden und Studienkollegen Valentin Zsilavec, Paul Greiner und Florian Stifter bedanken, die mich über die gesamte Studienzeit begleitet haben und die vergangenen sechs Jahre unvergesslich gemacht haben.

Abschließend möchte ich hier meine beiden Eltern Annemarie und Martin erwähnen, die mich immer unterstützt haben und mir mit ihrem Rat zur Seite standen. Von Kindheit an haben sie mir die Bedeutung und die Schönheit von Wissen und Bildung vermittelt, wofür ich ungemein dankbar bin.

## Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es, die retinale Gefäßdichte bei Patient\*innen mit Retinitis pigmentosa mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

### Einleitung

In der Vergangenheit konnte durch Studien mit geringeren Fallzahlen bereits gezeigt werden, dass es bei der Retinitis pigmentosa zu einer Abnahme der Netzhautgefäßdichte kommt. Ziel war es daher, diese Abnahme der Netzhautgefäßdichte bei einer größeren Gruppe von Retinitis pigmentosa Patient\*innen zu zeigen.

### Methoden und Patient\*innen

In einer retrospektiven Studie wurde mittels optischer Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A) die Veränderung der retinalen Gefäßdichte von 44 Patient\*innen mit klinisch diagnostizierter Retinitis pigmentosa untersucht und einer Gruppe von 61 Patient\*innen ohne Netzhauterkrankung gegenübergestellt. Mangelhafte Bildaufnahmen wurden dabei verworfen und nicht näher untersucht.

An der Studie nahmen insgesamt 105 Patient\*innen (210 Augen) teil. Davon entfielen 44 Patient\*innen (88 Augen; 41,9%) auf die Fallgruppe mit bestätigter Retinitis pigmentosa und 61 Patient\*innen (122 Augen; 58,1%) auf die Kontrollgruppe der Netzhautgesunden.

### Ergebnisse

Die Patientengruppe und Kontrollgruppe waren ähnlich in Bezug auf Vorerkrankungen und Geschlecht, jedoch waren Retinitis pigmentosa Patient\*innen signifikant älter (50 Jahre  $\pm$  17) als die Patient\*innen der Kontrollgruppe (42.2  $\pm$  12;  $p=0,02$ ). Die Gefäßdichte im Bereich des oberflächlichen retinalen Plexus war in der Patientengruppe (Median 38%; Q1-Q3 34-42%) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (48%; 46-50%) ( $p<0,0001$ ). Im fovealen Bereich des oberflächlichen Plexus war die Dichte zwischen Patientengruppe (19%; 12 – 27%) und Kontrollgruppe

(22%; 18-27%) ebenso verringert ( $p=0,017$ ). Ähnliches konnte im tiefen retinalen Gefäßplexus festgestellt werden. Hier lag die Dichte für Patient\*innen bei 41% (37-45%) und für die Kontrollgruppe bei 49% (46-52%;  $p<0,0001$ ). Die foveale Gefäßdichte in jenem Bereich unterschied sich ebenfalls signifikant (Patientengruppe 31%, 24-38%; Kontrollgruppe 38%, 34-44%;  $p<0,0001$ ). Die Variablen blieben signifikant nach Adjustierung für das Alter. Die Größe der FAZ war im Median bei Patient\*innen mit RP ( $0,2\text{mm}^2$ ;  $0,15\text{-}0,35\text{mm}^2$ ) und in der Kontrollgruppe  $0,22\text{mm}^2$  ( $0,14\text{-}0,31\text{mm}^2$ ). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. ( $p=0,413$ ).

#### Conclusio

Sowohl im oberflächlichen als auch im tiefen Plexus zeigte sich bei Retinitis pigmentosa eine Abnahme der Gefäßdichte im Vergleich zur Kontrollgruppe im Verlauf der Erkrankung. Eine signifikante Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone (FAZ) bei den Betroffenen im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden.

## Abstract

The aim of this study was to quantify the retinal vessel density in patients with retinitis pigmentosa and to compare them to a group of healthy controls.

### Introduction

Recent studies have shown that the retinal vessel density decreases over time in patients affected with retinitis pigmentosa. However, these studies included only small numbers of patients with diagnosed retinitis pigmentosa. The aim of this study was to investigate the decrease of the vessel density in RP in a larger number of patients that were treated at the department of ophthalmology at the Medical University of Graz.

### Methods/Patients

The change of retinal vessel density was investigated in 44 patients with clinically diagnosed retinitis pigmentosa and compared to 61 eye healthy subjects with optical coherence tomography angiography (OCT-A). In this retrospective study, images with inadequate quality were discarded.

Overall 105 patients (210 eyes) were included in this study. Out of these, 44 (41.9%) patients had retinitis pigmentosa and 61 (58.1%) patients were included as control group.

### Results

Patient and control group were similar in terms of medical history and gender. However, retinitis pigmentosa patients were on average significantly older (50 years  $\pm$  17) compared to patients in the control group (42.2  $\pm$  12;  $p=0.02$ ). Retinal vessel density of the superficial retinal plexus was significantly lower in patients (median 38%; Q1-Q3 34-42%) with retinitis pigmentosa than in the control group (48%; 46-50%;  $p<0.0001$ ).

The foveal superficial retinal plexus vessel density was lower in retinitis pigmentosa patients (19%; 12-27%) than in controls (22%; 18-27%;  $p=0.017$ ). In the deep retinal plexus, the vessel density in retinitis pigmentosa patients was 41% (37-45%) compared to 49% in the control group (46-52%;  $p<0.0001$ ). Similarly, the vessel

density of the foveal deep retinal plexus was significantly lower in retinitis pigmentosa patients (31%, 24-38%) compared to controls (38%, 34-44%;  $p < 0.0001$ ). The differences remained significant after adjustment for age. There were no significant differences between the size of the foveal avascular zone in retinitis pigmentosa patients ( $0.2\text{mm}^2$ ;  $0.15\text{-}0.35\text{mm}^2$ ) and controls ( $0.22\text{mm}^2$ ;  $0.14\text{-}0.31\text{mm}^2$ ;  $p = 0.413$ ).

#### Conclusion

This study shows a significant decrease in the vessel density at the superficial and deeper retinal plexus in patients with retinitis pigmentosa compared to healthy controls. There was no difference in respect to the foveal avascular zone size.

## **Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen einer Posterpräsentation mit anschließender Diskussion auf der 61. Jahrestagung der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft (ÖOG) im September 2021 in Alpbach präsentiert.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
Einleitung.....	4
Methoden und Patient*innen.....	4
Ergebnisse.....	4
Conclusio .....	5
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
Introduction.....	6
Methods/Patients .....	6
Results.....	6
Conclusion .....	7
<b>Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Das Auge</b> .....	<b>13</b>
Vorderer Augenabschnitt .....	13
Hinterer Augenabschnitt und Uvea .....	15
<b>Retina</b> .....	<b>16</b>
Gefäßversorgung des Auges und der Retina .....	19
Retinale Schichten .....	20
<b>Fototransduktion</b> .....	<b>22</b>
<b>Retinitis Pigmentosa</b> .....	<b>24</b>
Diagnostik .....	28
Genetik .....	30
Therapie.....	32
<b>Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A)</b> .....	<b>40</b>
<b>Methoden</b> .....	<b>41</b>
Zielsetzung.....	41
Studienpopulation.....	41
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>42</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>47</b>
Limitationen.....	56
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>

## Abkürzungen

A	Arteria
BCVA	Best corrected visual acuity
CNTF	Ciliary neurotropic factor
DCP	Deep capillary plexus
DHA	Docosahexaensäure
Dpt	Dioptrie
ERG	Elektroretinogramm
FAZ	Foveale avaskuläre Zone
GDOP	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus
GDOP.Fov	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus (Fovea)
GDTP	Gefäßdichte tiefer Plexus
GDTP.Fov	Gefäßdichte tiefer Plexus (Fovea)
M	Musculus
OCT	Optische Kohärenztomografie
OCT-A	Optische Kohärenztomografie-Angiografie
RPE	Retinales Pigmentepithel
RP	Retinitis pigmentosa
SCP	Superficial capillar plexus
V	Vena
VEGF	Vascular epithelial growth factor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Auges.....	S.13
Abbildung 2: Histologischer Aufbau der Retina.....	S.21
Abbildung 3: Ringskotom im Anfangsstadium.....	S.27
Abbildung 4: Ringskotom im Spätstadium.....	S.27
Abbildung 5: Gefäßdichte im oberflächlichen retinalen Plexus.....	S.42
Abbildung 6: Gefäßdichte im oberflächlichen Plexus im Bereich der Fovea.....	S.43
Abbildung 7: Gefäßdichte im tiefen retinalen Plexus.....	S.44
Abbildung 8: Gefäßdichte im tiefen Plexus im Bereich der Fovea.....	S.44
Abbildung 9: Größe der FAZ.....	S.45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mediane der untersuchten Parameter SCP, DCP und FAZ.....	S.46
---	------

## Das Auge

Der Fokus dieser Diplomarbeit liegt auf der Retinitis pigmentosa (RP), einer hereditären Netzhauterkrankung. Obwohl der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Netzhaut liegt, wird der Vollständigkeit halber im Folgenden auch der vordere Augenabschnitt umrissen.

### Vorderer Augenabschnitt

Der Bulbus (Augapfel) liegt geschützt von knöchernen Strukturen in der Orbita. Außen bildet der Bulbus die Ansatzstelle für die Augenmuskeln, die die willkürliche Bewegung der Augen ermöglichen. Innerviert werden diese durch den Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis und den Nervus abducens. Die Konjunktiva, die Augenlider sowie die Tränenorgane des menschlichen Auges werden zu den Anhangsgebilden gezählt. Die Wand des Bulbus besteht aus drei übereinanderliegenden Schichten. Von außen nach innen sind dies die Sklera (Lederhaut), die Lamina choroidea (Aderhaut) und im hinteren Abschnitt die Retina (Netzhaut) (1).

Blickt man von vorne auf das Auge so sind die Sklera, die Cornea und die Iris sichtbar. In der Mitte des Auges befindet sich die Pupille, deren Größe abhängig vom Lichteinfall ist. Der Musculus dilatator pupillae und der Musculus sphincter pupillae sind für die Größe der Pupille, je nach Helligkeit und Lichteinfall, verantwortlich. Das Weitstellen erfolgt hierbei durch sympathische Innervation und das Engstellen durch Innervation des Parasympathikus.

Im vorderen Bereich des Auges geht die Sklera im sogenannten Limbus corneae in die Cornea über. Die Cornea ist vollkommen durchsichtig, was an einer anderen Struktur der kollagenen Fasern und dem ständigen Entzug von Wasser innerhalb der Cornea liegt. Zudem ist die Cornea vollkommen frei von Gefäßen. Mit etwa 43 Dioptrien (dpt) weist sie die höchste Brechkraft des optischen Apparates auf (2). Im Gegensatz zur Linse bleibt die Brechkraft der Cornea konstant und kann nicht verändert werden. Der Cornea liegt der Tränenfilm auf. Dieser besteht aus den folgenden drei Schichten:

- lipidhaltige äußere Schicht
- wässrige mittlere Schicht
- muzinhaltige äußere Schicht

Alle drei Schichten des Tränenfilms tragen dazu bei, die Cornea zu ernähren und eine plane Oberfläche zu gewährleisten (3).

Die Augenlinse befindet sich zwischen hinterer Kammer und Glaskörper. Sie ist dabei radiär auf den sogenannten Zonulafasern aufgehängt, die in den Ziliarkörper übergehen. Die bikonvexe Form der Linse besitzt eine Akkommodationsbreite zwischen 10 und 20 Dioptrien. Mit steigendem Alter verliert die Linse ihre Elastizität und die Nahakkommodation wird vermindert. Durch Kontraktion des Ziliarmuskels werden die Zonulafasern entspannt und die Linse wird stärker gekrümmt. Durch diesen Vorgang erhöht sich die Brechkraft des gesamten optischen Apparates auf bis zu 63 dpt. Soll ein Objekt in der Ferne fixiert werden, findet der umgekehrte Prozess statt. Der Ziliarmuskel ist schlaff, dabei werden die Zonulafasern gespannt und die Linse wird abgeflacht. Eine Reduktion der Brechkraft ist das Resultat (1). Die menschliche Linse ist dabei völlig frei von Gefäßen.

Die Arteria hyaloidea bildet während der embryonalen Entwicklung gemeinsam mit der anterioren und posterioren Arteria ciliaris die Linsengefäßkapsel zur Versorgung der Linse. Um die 30. Embryonalwoche bilden sich diese Gefäße wieder vollständig zurück. Reste dieses Gefäßes können jedoch noch im Glaskörper sichtbar bleiben (3).

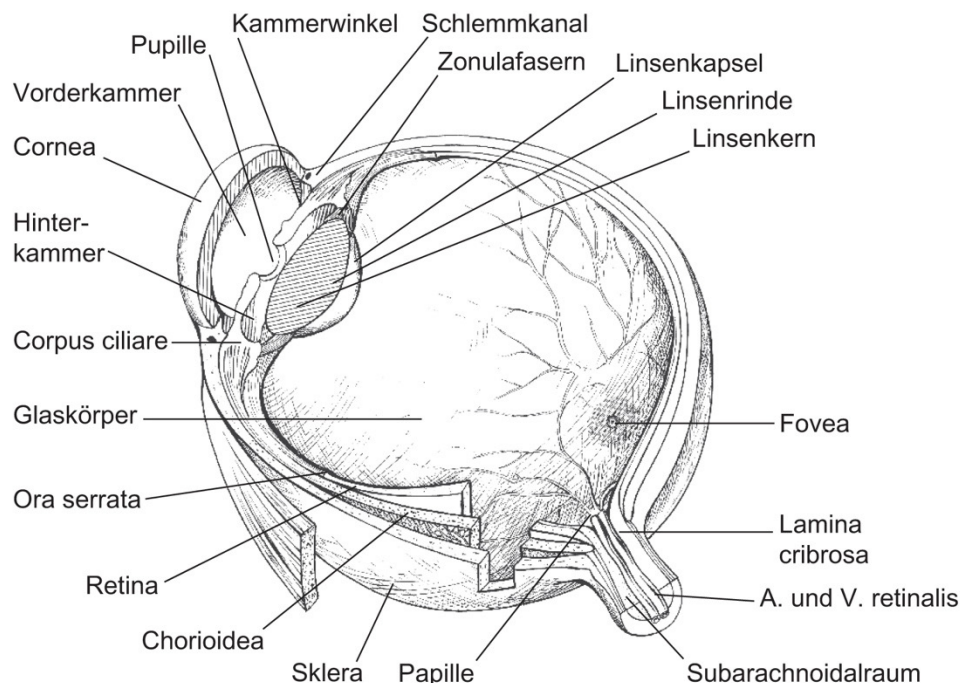


Abbildung 1 Aufbau des Auges. Dahlmann (4) S.4

## Hinterer Augenabschnitt und Uvea

Die Uvea beschreibt die mittlere Augenhaut und besteht aus Iris, Ziliarkörper und Aderhaut. Die Iris dient dem menschlichen Auge zur Regulation des einfallenden Lichts. Die Adaption des Irisdurchmessers ist abhängig von der Intensität des einfallenden Lichts. Dabei beträgt der Irisdurchmesser zwischen 8mm bei Dunkelheit und 1,5 mm bei maximalem Lichteinfall. In Neutralstellung beträgt der Durchmesser knapp einen halben Zentimeter. An der Vorderseite der Iris befindet sich kein Epithelgewebe, somit blickt man direkt auf bindegewebiges Stroma. Als Bindegewebe, welches nicht von Epithelgewebe überzogen wird, stellt die Vorderfläche der Iris im menschlichen Körper ein Alleinstellungsmerkmal dar. An der Rückseite der Iris befinden sich zwei pigmentierte Schichten von Zelllagen die, einerseits für die Farbe der Iris sorgen und andererseits einen zu großen Lichteinstrom verhindern. Zum Zentrum hin gehen diese beiden Schichten ineinander über (3).

Die Akkommodation der Iris erfolgt über die sympathische und parasympathische Innervation von Myoepithelzellen im vorderen Bereich des Irisstromas. Bei vermehrtem Lichteinfall wird mittels parasympathischer Nervenfasern aus dem Nervus oculomotorius der Musculus sphincter pupillae aktiviert. Daraufhin kommt es zu einer Engstellung der Pupille und einem verminderten Lichteinfall.

Bei Dunkelheit kommt es zur Innervation des M. dilatator pupillae aus sympathischen Nervenfasern. Die Folge ist ein Weitstellen der Pupille, damit Licht vermehrt auf die Retina treffen kann (4).

Dieses Beispiel verdeutlicht ebenso die Unterschiede der parasympathischen und sympathischen Nervenleitgeschwindigkeit. Gelangt man von einem dunklen Raum in einen hellen Raum, so gelingt die parasympathische Adaption innerhalb weniger Sekunden durch Verengung der Pupille. Im umgekehrten Fall dauert dieser Vorgang länger. Betritt man einen dunklen Raum nach Aufenthalt in einem hellen, so erfolgt die langsamere Adaption über sympathische Nervenfasern.

Die Farbe der Iris, wird durch die Anzahl der Melanozyten im Irisstroma bestimmt. Ist diese hoch, so erscheint die Iris braun. Bei niedriger Anzahl ist diese blau. Fehlen die Melanozyten gänzlich so erscheint die Farbe der Iris aufgrund der durchschimmernden Gefäße rot. Dies ist bei jenen Menschen, die an Albinismus erkrankt sind, der Fall (4).

Dem Ziliarkörper wird neben der Aufhängung der Linse eine weitere wichtige Funktion zuteil. Im Epithel des Ziliarkörpers wird das Kammerwasser produziert, das für die Versorgung der Cornea und Linse mit Nährstoffen verantwortlich ist. Dabei fließt das Ultrafiltrat - ausgehend vom Epithel - in die Hinterkammer über die Iris in die Vorderkammer und mündet in den Schlemm-Kanal. Abhängig von Produktion und Abfluss des Kammerwassers wird der Augeninnendruck des Bulbus reguliert. Unter physiologischen Bedingungen liegt der Druck zwischen 10 und 21mmHg. Die Konsistenz und Zusammensetzung des Kammerwassers ähnelt dem des cerebrospinalen Liquors. Etwa 300 µl Kammerwasser befinden sich im menschlichen Auge. Dabei findet mit 0,15ml pro Stunde eine stetige Produktion und ein Abfluss im gleichen Maße statt (2).

Hinter der Linse befindet sich der Glaskörper. Er besteht zum größten Teil aus Wasser. Darin befindet sich eine gelartige Faserstruktur aus Kollagen, die für die Durchlässigkeit von Lichtstrahlen sorgt. Der Glaskörper füllt den Bulbus aus und gewährleistet dessen Form und Stabilität. Sowohl der Glaskörper als auch das Kammerwasser in den beiden Kammern liefern einen minimalen Beitrag zur Gesamtbrechkraft des Auges von etwa jeweils 1,5 Dioptrien. Durch den Glaskörper verläuft der Canalis hyaloideus als embryonaler Überrest der A. hyaloidea (1, 2).

## Retina

Der Hauptbestandteil dieser Arbeit handelt von der genetischen Erkrankung Retinitis pigmentosa (RP). Die Netzhaut stellt den einzigen Teil des menschlichen Zentralnervensystems dar, der von außen zur Diagnostik direkt betrachtet werden kann. Embryologisch stellt es eine Ausstülpung des Diencephalon dar. Innerhalb der Retina, in der sogenannten äußeren Körnerschicht, befinden sich die Fotorezeptoren. 120 Millionen Stäbchenzellen stehen sechs bis sieben Millionen Zapfenzellen gegenüber. Die Aufgabe der Stäbchen besteht darin, das skotopische Sehen (Dämmerung- und Nachtsehen) zu ermöglichen. Vorwiegend sind sie dabei in der Peripherie der Retina lokalisiert. Beim photopischen Sehen, auch Farb- und Tagsehen genannt, werden Impulse aus den vor allem zentral gelegenen Zapfen in Richtung Sehnerv geleitet. Die Netzhaut ist dabei aus mehreren Schichten aufgebaut (5).

Das Licht muss zuerst alle diese Schichten durchdringen, um von den Sinneszellen in ein elektrisches Signal umgewandelt werden zu können. Dieses Signal wird über

Bipolarzellen verschaltet und schlussendlich durch den Nervus opticus zur Sehrinde geleitet. Der Nervus opticus leitet die Signale aus der Retina weiter zur Sehrinde, wo der Sinneseindruck verarbeitet wird.

In der Fovea centralis am Ort des schärfsten Sehens befindet sich die höchste Dichte der Zapfen. Hier findet eine 1:1 Überleitung von Fotorezeptorzellen auf nachgeschaltete Neurone statt. Zudem ist das Auflösungsvermögen des Auges besonders gut ausgeprägt. In der Peripherie nimmt das Auflösungsvermögen immer weiter ab (6). In der optischen Kohärenztomografie (OCT), wie auch in der Histologie, ist die Fovea als kleine Grube umgeben von einem wallartigen Randsaum zu erkennen.

Die Netzhaut wird primär in zwei unterschiedliche Teile gegliedert. Zum einen ist das die Pars caeca retinae im vorderen Augenabschnitt und zum anderen die Pars optica retinae im hinteren Augenabschnitt. Getrennt werden diese beiden Abschnitte durch die Ora serrata. Der vordere Netzhautanteil, die Pars caeca retinae, besitzt im Vergleich zur Pars optica retinae keine Fotorezeptoren zur Signaltransduktion (2).

Histologisch betrachtet ist die Retina aus einer unterschiedlichen Abfolge an Schichten aufgebaut. Jeder dieser Schichten wird eine eigene Aufgabe zuteil, um die adäquate Reizübermittlung von Zapfen und Stäbchen in Richtung Nervus opticus zu gewährleisten.

Die ersten drei Neuronen der Sehbahn werden dabei durch die Fotorezeptorzellen, die Bipolarzellen und die Gliazellen repräsentiert. Trifft ein Lichtstrahl auf die Netzhaut, so wird dieses Signal in den Zapfen und Stäbchen in einen Reiz umgewandelt, der über die Bipolarzellen an die Ganglienzellen weitergeleitet wird. Die Ganglienzellen divergieren in Richtung Papille, wo sie den Nervus opticus bilden.

Ebenso wie die Retina ist auch der Nervus opticus entwicklungsgeschichtlich ein vorgelagerter Teil des Gehirns und zählt somit genaugenommen auch nicht zu den Hirnnerven.

Über die Lamina cribrosa verlässt er die Orbita und zieht in Richtung Chiasma opticum. Im Chiasma opticum kreuzen die nasalen Anteile der Retina auf die kontralaterale Seite. Die temporalen Anteile werden ungekreuzt weitergeleitet. Daraus ergibt sich, dass über den rechten Tractus opticus das linke Gesichtsfeld vom Chiasma opticum an das Corpus geniculatum laterale weitergeleitet wird. Der linke Tractus opticus transportiert die Informationen des rechten Gesichtsfeldes. Durch diese spezielle Art

der neuronalen Verschaltung führt eine Durchtrennung oder Durchblutungsstörung im Bereich des rechten Tractus opticus zu einem Ausfall des linken Gesichtsfeldes. Umgekehrt zieht eine Verletzung im linken Teil des Tractus einen Ausfall des rechten Gesichtsfeldes nach sich. Ein Hypophysentumor, der auf das Chiasma opticum drückt, kann demnach zu einer bitemporalen Hemianopsie führen (7).

Im weiteren Verlauf der Sehbahn folgt nun das Corpus geniculatum laterale als Teilstruktur des Thalamus. Bestehend aus sechs Schichten bleibt hier die räumliche Aufteilung aus den Ganglien der Retina erhalten. Ausgehend vom Corpus geniculatum laterale verlaufen die Axone der Radiatio optica in Richtung Sehrinde. Dabei stehen übereinstimmende Netzhautareale des linken und rechten Auges mit ein und demselben Kortexneuron in Verbindung. Dadurch wird das binokulare Sehen ermöglicht. Diese Form des Sehens ist bei der Geburt noch unvollständig ausgeprägt, denn es benötigt Sinneseindrücke, um die neuronalen Verbindungen mittels Synapsen zu entwickeln. Dieser Vorgang ist meistens mit Vollendung des 7. Lebensjahres abgeschlossen. Das Abdecken oder Zukleben eines Auges bevor dieser Entwicklungsprozess vollendet ist, kann zu einer Amblyopie führen.

Um dem vorzubeugen, müssen Strabismus, Katarakt im Kindes- und Jugendalter oder hängende Augenlider sorgsam korrigiert werden. Die Therapie der Amblyopie beinhaltet in manchen Fällen eine Okklusionstherapie, bei der das gesunde Auge über einen gewissen Zeitraum abgedeckt wird (8).

Die Ungleichheit der Verteilung der Netzhaut auf die Sehrinde lässt sich am Beispiel der Macula lutea demonstrieren. Mit einem Durchmesser von lediglich 3mm nimmt sie 80% des Sehrindenareals in Anspruch. Der Anteil, den der Ort des schärfsten Sehens somit von der neuronalen Verarbeitung beansprucht, ist beträchtlich (1).

Neuronale Verschaltung findet bereits am Ursprung der Reizübermittlung, der Retina, statt. Über die sogenannten On- und Off- Ganglienzellen entstehen rezeptive Felder. Bei On- Ganglienzellen wird zentral innerhalb des rezeptiven Feldes eine Erregung ausgelöst. Peripher um das Zentrum kommt es zu einer neuronalen Hemmung. Entgegengesetzt verhält sich dies bei den Off- Ganglienzellen. Hierbei trifft eine zentrale Hemmung mit peripherer Erregung zusammen. Für die laterale Verschaltung dieser rezeptiven Felder sind die amakrinen Zellen und die Horizontalzellen verantwortlich. Die vertikale Verschaltung wird über die Bipolarzellen vermittelt.

Rezeptive Felder sind notwendig für die adäquate Reizübermittlung von unterschiedlicher Helligkeit und Farbe (1, 6).

Gefäßversorgung des Auges und der Retina

Die Arteria ophthalmica, als Ast der Arteria carotis interna, ist wesentlich für die Durchblutung des Auges verantwortlich. Gemeinsam mit dem Nervus opticus zieht sie durch das Foramen opticum und versorgt das Auge und die Augenhöhle. Das venöse Blut gelangt über die Venae ophthalmicae, die durch die Fissura orbitalis ziehen, in den Sinus cavernosus.

Die Gefäßversorgung der Retina wird in einen oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus unterteilt. Die Arteria centralis retinae tritt als Ast der Arteria ophthalmica etwa einen halben Zentimeter bis Zentimeter vor der Orbita in den Nervus opticus ein und verzweigt sich anschließend. Das Gefäßgeflecht, das sich daraus bildet, versorgt in Form von Endarterien die inneren Netzhautschichten bis hin zur inneren Körnerschicht. Da es sich hierbei um Endarterien ohne untereinander bestehende Anastomosen handelt, haben Verschlüsse in diesem Bereich gravierende Konsequenzen. Langandauernde Ischämien gehen mit retinaler Nekrose und folglich auch Erblindung im betroffenen Areal einher. Über die Venae centralis retinae fließt das sauerstoffarme Blut in die Vena ophthalmica und verlässt die Orbita (1, 5).

Die äußeren retinalen Schichten - von den Photorezeptoren bis hin zur äußeren Körnerschicht - werden von der Choriokapillaris versorgt. Dieses Gefäßgeflecht bestehend aus durchlässigen Kapillaren entspringt den Arteriae ciliares posteriores breves und wird auch Arteria choroidea genannt. In der embryonalen Entwicklung ist die Choroidea mit Ende der 20. Embryonalwoche bereits vollständig angelegt (3).

Die Choriokapillaris liegt anatomisch von innen nach außen hinter den Photorezeptoren, dem Pigmentepithel und der Bruchmembran. Ausgehend von dieser wird über Diffusion das äußere Drittel bis zur äußeren Körnerschicht versorgt. Die hinteren Ziliararterien versorgen ebenso den Sehnervenkopf, ziehen aber zum Teil auch in Richtung anterior zu den vorderen Ziliararterien, wo sie den Ziliarkörper sowie die Iris mitversorgen. Vordere und hintere Ziliararterien entspringen der Arteria ophthalmica.

Im Zentrum des hinteren Pols besteht ein gefäßfreies Areal. Die sogenannte foveale avaskuläre Zone (FAZ) ist ein kreisrundes Areal im Bereich der Macula lutea. Die Gefäße ausgehend von der Arteria centralis retinae versorgen zwar die inneren beiden Drittel der Retina, sparen jedoch die fovea centralis, jenen Bereich des schärfsten Sehens innerhalb der Macula lutea, weitgehend aus. Die Fovea wird über Diffusion aus der Choriokapillaris versorgt (1, 2).

Die foveale avaskuläre Zone spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der RP. Hierbei wird nämlich von einer Vergrößerung dieses avaskulären Areals ausgegangen, was Rückschlüsse auf die Progression der Erkrankung zulässt.

#### Retinale Schichten

Für die retinale Fototransduktion muss Licht die retinalen Schichten gänzlich durchqueren. Anschließend wird das Licht an den Zapfen und Stäbchen zu einem Signal umgewandelt, das durch Umschaltung von den äußeren auf die inneren Netzhautschichten gelangt und schließlich in Richtung Sehnerven geleitet wird.

Grundsätzlich wird die Netzhaut des Menschen in zehn abgrenzbare Schichten unterteilt. Die Schichten der Retina von außen nach innen lauten wie folgt:

Das Pigmentepithel, auch als Stratum pigmentosum bezeichnet, wird als erste Schicht geführt. Wie schon der Name andeutet, ist in den Zellen Melanin eingelagert, das einerseits der Absorption von Licht dient und andererseits Stoffwechselendprodukte der Fototransduktion aus den Zapfen und Stäbchen beseitigt und abbaut. Dazu ist es notwendig, dass das Pigmentepithel mit seinen Ausstülpungen des Zellkörpers in die Außensegmente der Photorezeptorzellen hineinragt. Das kubisch aufgebaute Epithel des Pigmentepithels ist durch Tight junctions miteinander verbunden und vermittelt den Stoffaustausch zwischen Choriokapillaris und den Photorezeptorzellen. Da die Zellen des Pigmentepithel untereinander mit Tight junctions verbunden sind, wird zwischen Netzhaut und Blut eine Barriere aufgebaut. Diese sogenannte Blut-Retina-Schranke ist ähnlich wie die Blut-Hirn-Schranke aufgebaut und kann von Stoffen mit kleinem Molekulargewicht und lipophiler Eigenschaft passiert werden.

Als nächste Schicht folgen an das Pigmentepithel die Zapfen und die Stäbchen. Die Photorezeptorzellen besitzen sowohl ein Innen- als auch ein Außensegment, die lediglich durch ein Zilium miteinander verbunden sind. Der lichtsensible Teil mit dem Sehpigment befindet sich dabei im Außensegment und muss über das Pigmentepithel regelmäßig erneuert werden (2).

Im weiteren Verlauf der Schichten folgt die äußere Grenzschicht. Diese Schicht stellt eine Verbindung zwischen den Müllerzellen und den Photorezeptorzellen dar. Sie lässt sich mikroskopisch leichter abgrenzen als dies histologisch möglich ist.

In der äußeren Körnerschicht befinden sich die Zellkörper der Zapfen und Stäbchen. Sie stellen das erste Neuron der Sehbahn dar. Es folgt die äußere plexiforme Schicht als Verbindung zwischen den ersten beiden Neuronen der Sehbahn und den Horizontalzellen. In der inneren Körnerschicht befinden sich die Zellkörper der Bipolarzellen, Müllerzellen und amakrinen Zellen. Darauf folgen in der nächsten Schicht die Verbindungen zwischen zweitem und drittem Neuron der Sehbahn in Form von Axonen und Synapsen. Diese wird als innere plexiforme Schicht bezeichnet. Abschließend folgt noch die Ganglienzellschicht mit den Perikaryen der Ganglienzellen, dem dritten Neuron der Sehrinde. Die Axone der Ganglienzellen befinden sich in der darauffolgenden Schicht, der Nervenfaserschicht. Als letzte Schicht fungiert die innere Grenzschicht, die Anteile der Müllerzellen besitzt.

Zusammenfassend lauten die Schichten der Retina wie folgt:

1. Pigmentepithelschicht
2. Stäbchen und Zapfen
3. Äußere Grenzschicht
4. Äußere Körnerschicht
5. Äußere plexiforme Schicht
6. Innere Körnerschicht
7. Innere plexiforme Schicht
8. Ganglienzellschicht
9. Nervenfaserschicht
10. Innere Grenzschicht

In den Schichten vier, sechs und acht befinden sich jeweils die ersten drei Neurone der Sehbahn (2, 7).

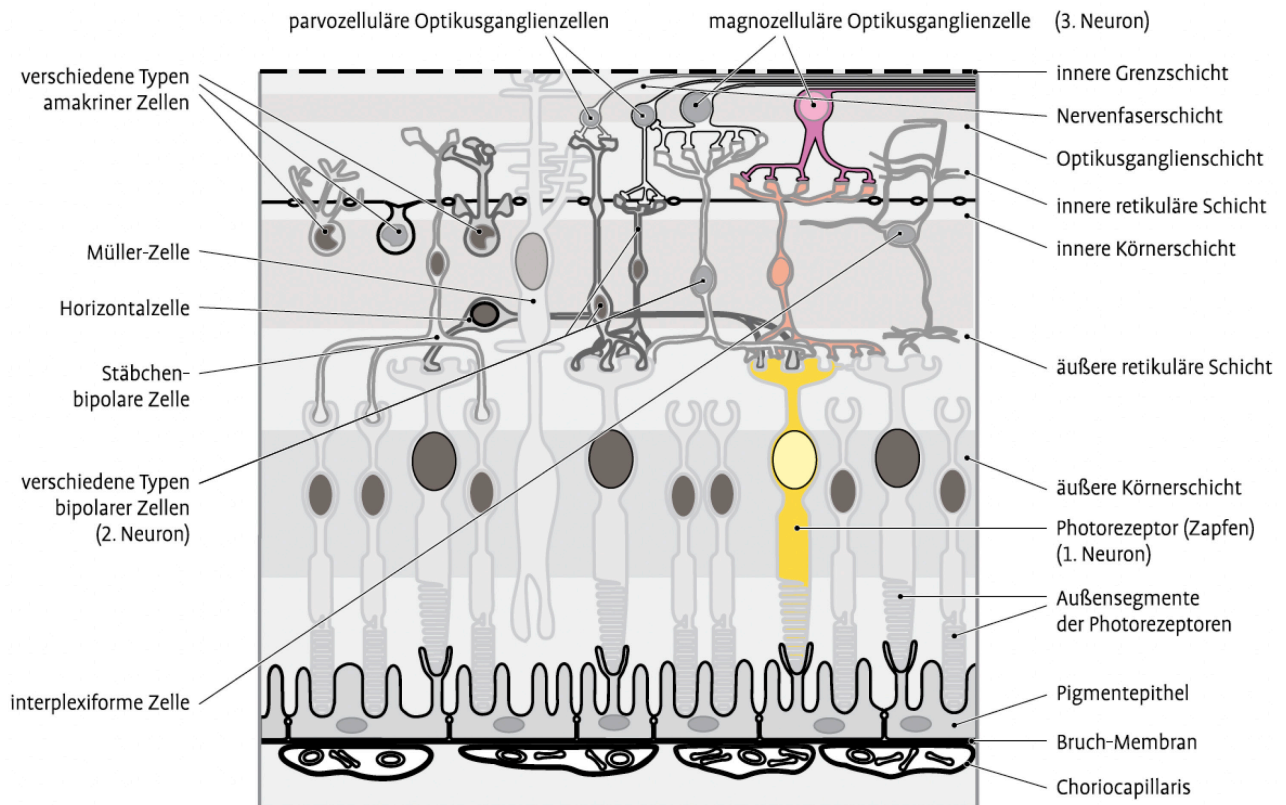


Abbildung 2 Histologischer Aufbau der Retina. Waldeyer et al., (3) S. 889

## Fototransduktion

Bei der Fototransduktion werden in der zweiten Schicht der Netzhaut, den Zapfen und Stäbchen, elektromagnetische Wellen in Form von Licht durch Änderung des Membranpotenzials in einen elektrischen Reiz umgewandelt. Wie bereits oben erläutert, geschieht dieser Vorgang in den Außensegmenten der Photorezeptorzellen. Zusätzlich besitzen sie noch ein Innensegment, einen Zellkörper und Synapsen, durch welche elektrische Signale an die Bipolarzellen weitergeleitet werden.

Den sieben Millionen Zapfen stehen 120 Millionen Stäbchen gegenüber. In der Makula und besonders in der Fovea centralis ist die Dichte der Zapfen am höchsten. Durch die Verdrängung der retinalen Schichten über den Photorezeptorzellen, kommt es zur Grubenbildung, so dass die Lichtstrahlen direkt auf die Zapfen treffen. Durch die 1:1 Überleitung in den Ganglienzellen ist beim photopischen Sehen die Sehschärfe am höchsten. In der Netzhautperipherie nehmen die Stäbchen überhand und die Zapfen verschwinden. Hier leiten viele Stäbchen ihren zellulären Reiz auf eine Ganglienzelle über. Das skotopische Sehen ist daher nur mit geringerer Auflösung möglich.

Der überwiegende Teil der Fototransduktion findet in den Außensegmenten der beiden Sinneszelltypen statt. Die Stäbchen besitzen ein längliches Außensegment mit einer zylindrischen Form. In diesen Außensegmenten sind die Sehfärbstoffe in Scheibchen

angeordnet. Da die Stäbchen für die Unterscheidung von hell und dunkel verantwortlich sind, besitzen sie nur eine Art des Sehfärbstoffes, das Rhodopsin. Die Reizübermittlung in den Sinneszellen funktioniert G-Protein gekoppelt. Trifft Licht auf das Rhodopsin im Außensegment eines Stäbchens, wird das G-Protein Transducin aktiviert (9). Dies aktiviert in weiterer Folge das Enzym Phosphodiesterase. Über einen weiteren Zwischenschritt schließen sich spannungsabhängige Na<sup>+</sup> Kanäle und das Membranpotenzial steigt, bis ein bestimmter Schwellenwert überschritten ist und ein Reiz ausgelöst wird (10).

Die Fototransduktion innerhalb der Zapfen verläuft sehr ähnlich verglichen mit jener der Stäbchen. Der größte Unterschied besteht darin, dass es bei den Zapfen drei verschiedene Arten von Sehpigmenten gibt, die abhängig von der Wellenlänge des Lichts erregt werden. Man unterscheidet Blau-Zapfen, Rot-Zapfen und Grün-Zapfen. Diesem Prinzip liegt die trichromatische Farbtheorie zu Grunde, wonach das gesamte Farbspektrum durch Mischungen aus blauem, rotem und grünem Licht erfolgen kann. Die Anteile der Komponenten bestimmen die wahrgenommene Farbe. So kann durch nur drei verschiedene Zapfentypen das gesamte Farbspektrum wahrgenommen werden. Da in Dämmerung oder Dunkelheit keine Zapfen aktiv sind, ist die Unterscheidung von Farben bei Dunkelheit nicht möglich.

Bei RP sind die Stäbchen meist vor den Zapfen vom Zelluntergang betroffen. Dadurch lässt sich auch erklären, warum die Patient\*innen anfangs häufig über Nachtblindheit klagen (7).

## Retinitis Pigmentosa

Die RP stellt mit einer Prävalenz von 2500-5000 pro 100 000 Einwohner die häufigste hereditäre Netzhautdystrophie dar. In der Literatur hat in der Vergangenheit auch die Bezeichnung Retinopathia pigmentosa Einzug gefunden. Dies entstand aus der Überlegung heraus, dass es sich bei der Krankheit um keine Entzündung im klassischen Sinn handelt. Neue Erkenntnisse zeigen wiederum, dass eine Inflammation jedoch sehr wohl am Krankheitsgeschehen beteiligt zu sein scheint, wodurch die ursprüngliche Bezeichnung durchaus ihre Berechtigung behält.

Im Jahr 2006 waren etwa 45 genetische Mutationen identifiziert worden, die für die Entstehung einer RP verantwortlich gemacht werden. Nach damaligem Erkenntnisstand kannte man über 100 Gene in denen Mutationen zu hereditären Netzhautdystrophien führen können (11).

Heute (Stand Juni 2023) sind bereits Mutationen in über 300 Genen bekannt, die eine hereditäre Netzhautdystrophie verursachen können, wobei anzunehmen ist, dass auch diese Zahl in Zukunft stetig zunehmen wird (12, 13).

Für das Zustandekommen der Erkrankung sind mittlerweile über 80 verschiedene Gene bekannt, in denen Mutationen zum klinischen Erscheinungsbild der RP führen. 20 bis 30 Prozent der diagnostizierten Fälle von RP sind mit anderen Syndromen assoziiert, wie beispielsweise mit dem Usher-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom oder dem Kearns-Sayre-Syndrom. In den übrigen 60 bis 70 Prozent tritt die Erkrankung isoliert ohne zusammenhängende Begleiterkrankung auf. Je nach Quelle werden etwa 80 bis 90 genetische Mutationen, die zum Vollbild der RP führen und nicht mit anderen Syndromen vergesellschaftet sind, gezählt. Dies stellt lediglich die aktuell bekannten dar, wobei davon ausgegangen werden muss, dass lediglich die Hälfte der verursachenden Mutationen bekannt sind und diese Zahl daher stetig zunimmt (14-16).

Aufgrund der genetischen Vielfalt bleibt bei bis zu einem Drittel der untersuchten Patient\*innen bei bekannter Klinik und Diagnose eine molekulargenetische Bestätigung aus (17). In einer in Spanien durchgeführten Studie war bei lediglich 53,2% der Patient\*innen mit einer hereditären Netzhautdystrophie eine molekulargenetische Diagnostik erfolgreich (18).

Im klinischen Erscheinungsbild treten typischerweise im peripheren Bereich der Retina sogenannte Knochenbälkchen auf, welche Ablagerungen von Stoffwechselendprodukten und migrierende RPE-Zellen darstellen (19)

Der Krankheitsbeginn verläuft abhängig von der Vererbung und Genetik individuell, wobei ein früher Erkrankungsbeginn hinsichtlich Verlaufs und Prognose einen negativen Prädiktor darstellt. Als erstes Symptom der RP manifestiert sich häufig eine Schwierigkeit im Dämmerungssehen und Nachtblindheit, die sich den Betroffenen abends und nachts beim Autofahren bemerkbar macht. Die schleichende Krankheitsprogression geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Kataraktentstehung einher. Frontal einfallendes Licht, besonders im Dunkeln, wird häufig als unangenehm beschrieben und führt zu einer erhöhten Neigung, geblendet zu werden. Neben diesen Symptomen und den zunehmenden Gesichtsfeldeinschränkungen lassen sich zusätzlich noch charakteristische retinale Veränderung mittels Funduskopie beschreiben.

Durch den Verlust der Stäbchenzellen kann ab einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung auch der Kohlrauschknick nicht mehr quantifiziert werden. Für gewöhnlich tritt dieser nach sieben bis zehn Minuten beim Augengesunden auf. Die Adaption für das Sehen im Dunkeln ist erschwert und weitgehend nicht mehr möglich (20) (21).

Oftmals ist es schwierig die exakte Diagnose lediglich aus den angeführten Symptomen und der Funduskopie zu stellen. Zu Beginn der Erkrankung liefert das Elektroretinogramm erste Hinweise.

Dabei kann mittels Lichtsignals je nach Untersuchungsmodalität im Hellen oder Dunkeln der ausgelöste Reiz in den unterschiedlichen Netzhautarealen detektiert werden. Mittels OCT-A kann der Verlauf, hinsichtlich Abnahme der retinalen Gefäßdichte, quantifiziert werden. Darüber hinaus sind Erkrankte überproportional häufig von Kurzsichtigkeit und Makulaödemen betroffen. Etwa 20 Prozent der Patient\*innen entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein Ödem der Makula (22).

Diesen Veränderungen kann durch Sehhilfen, Kortikosteroiden und VEGF-Inhibitoren (vascular epithelial growth factor) entgegengewirkt werden.

Da bei RP zu Beginn der Erkrankung vorwiegend die Stäbchen absterben und erst im fortgeschrittenen Stadium die Zapfen, spricht man auch von einer hereditären-Stäbchen- Zapfen- Dystrophie. Obwohl die Symptome eindringlich beschrieben sind, variieren sie dennoch in ihrer Häufigkeit und ihrem Erscheinungsbild. So können

beispielsweise Visusänderungen, obwohl eher atypisch, bereits bei Krankheitsbeginn bestehen. Dies und die Kombination zusätzlicher Augenerkrankungen erschweren die Diagnostik trotz umfassender Untersuchungsmöglichkeiten.

Mit folgenden ophthalmologischen Erkrankungen ist die RP zusätzlich assoziiert: Offenwinkelglaukom in etwa drei Prozent der Erkrankten, Keratokonus, Glaskörperabhebungen und Uveitiden.

Als klassische Trias der RP werden daher häufig die Knochenbälkchen, die abgeblasste und atrophe Papille sowie die allmählich dünner werdenden Arteriolen bezeichnet (5). Neben der klassischen Ausprägung der RP gibt es noch zahlreiche Unterformen, die sich in wenigen Dingen unterscheiden. Bei der RP sine pigmento fehlen beispielsweise die Knochenbälkchen. Die RP punctata albescens ist durch zahlreiche weiße Flecken am Augenhintergrund gekennzeichnet. In manchen Quellen wird die Maximalvariante der RP auch als kongenitale Lebersche Amaurose bezeichnet. Diese ist durch Erblindung innerhalb des ersten Lebensjahres, Schielen und Nystagmus gekennzeichnet (23).

Bei RP handelt es sich zudem um eine Erkrankung, die nicht nur die äußeren retinalen Schichten wie die Photorezeptoren und das retinale Pigmentepithel betrifft, sondern auch die inneren Anteile der Netzhaut. Dabei kommt es, neben den vaskulären Veränderungen auch bereits im Frühstadium der Erkrankung, zu einem zellulären Strukturverlust der inneren Netzhautschichten und sogenannten Remodeling-Prozessen (24). Zu strukturellen Veränderungen kommt es auch im Bereich der Choroidea, wenn man die Dickenunterschiede betrachtet. Dazu wurde in einer Studie die Dicke der Choroidea subfoveal und weiter in der Peripherie mittels OCT vermessen. Zur Kontrolle dienten jeweils augengesunde Personen. Im Durchschnitt betrug der subfoveale Durchmesser der Aderhaut in der Kontrollgruppe  $337\mu\text{m}$  und peripher  $296\mu\text{m}$  (gemessen  $8^\circ$  temporal).  $8^\circ$  nasal lag die Dicke der Aderhaut bei knapp  $252\mu\text{m}$ . In der Patient\*innengruppe war die Dichte signifikant verringert: subfoveal:  $216\mu\text{m}$ , nasal:  $192\mu\text{m}$  und temporal:  $150\mu\text{m}$ .

Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der Aderhautdicke und der Sehkraft beziehungsweise der Dauer bereits bestehender Symptome. Je geringer die Dicke der Aderhaut, desto schlechter war die ermittelte Sehkraft (25).

Obwohl RP eine genetische Erkrankung darstellt, die primär die Stäbchen der Retina betrifft, sind die Folgen für das umliegende Gewebe mannigfaltig. In weiterer Folge kommt es zum Zelluntergang der Zapfen und Ablagerung von Stoffwechselendprodukten. Veränderungen treten auch in den inneren Schichten der Retina und der Aderhaut auf. Neben der Verringerung der retinalen Gefäßdichte kommt es zusätzlich zu einer Dickenabnahme. RP betrifft somit die gesamte Netzhaut mit unterschiedlichen Auswirkungen und Ausprägungen.

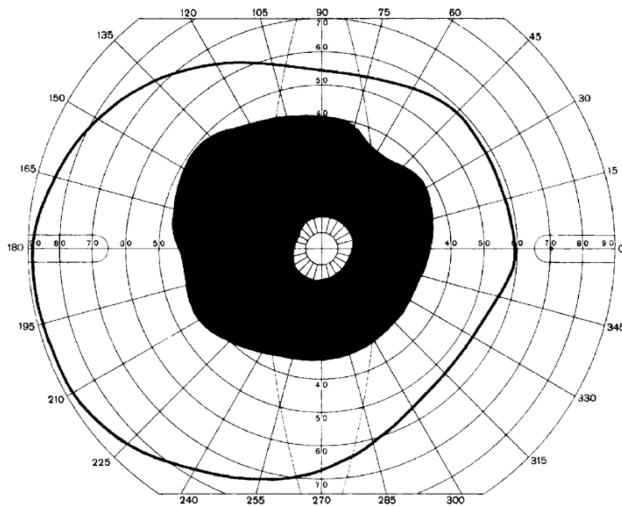
Am Krankheitsbeginn stehen kaum merkbare Veränderungen und Einschränkungen der Lebensqualität. In weiterer Folge kommt es zu Photophobie und zu einer Abnahme der Sehschärfe. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer erheblichen Einschränkung, die alle Lebenslagen betrifft.

Patient\*innen leiden häufiger unter psychischen Problemen und Depressionen. Mit Progression der RP kann es zu sozialem Rückzug und Verlust des Arbeitsplatzes kommen. Mit dem Verlust des Sehvermögens kommt es automatisch zu Einschränkungen im Alltag und Verlust der eigenen Unabhängigkeit (26). Häufig werden unterstützende und pflegende Tätigkeiten von nahen Angehörigen durchgeführt, wodurch das soziale Umfeld ebenfalls belastet wird (15). Auch die finanziellen Kosten, die mit RP vergesellschaftet sind, dürfen nicht vernachlässigt werden. Dies betrifft vor allem Länder in denen ärztliche Behandlungen vorrangig privat zu bezahlen sind (27).

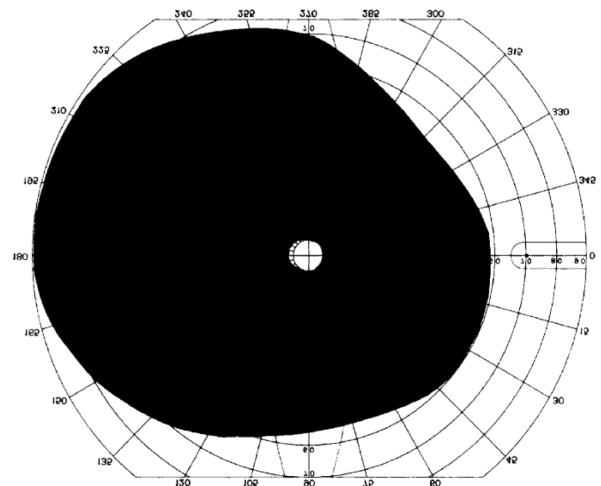
Zudem konnte gezeigt werden, dass RP bei jungen Betroffenen mit einem formal niedrigeren Bildungsgrad und erhöhter Jobunsicherheit korreliert (28). Die Behandlung von RP bedarf daher nicht nur einer breiten interdisziplinären Versorgung, sondern auch sozialer und psychischer Maßnahmen der Unterstützung.

## Diagnostik

Bei RP kommt es vorwiegend zu einer Atrophie der peripheren Stäbchen in der Netzhaut. Das zentrale Sehen sowie auch die Sehschärfe können dabei noch über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben. Mittels Perimetrie ist es möglich Gesichtsfeldausfälle zu zeigen und zu quantifizieren. Zu Beginn der Erkrankung bildet sich dabei häufig ein sogenanntes Ringskotom, bei dem es zu einem Ausfall des Gesichtsfeldes in Form eines Ringes kommt (29).



*Abbildung 3 Ringskotom im Anfangsstadium bei Retinitis pigmentosa Grehn et al., (1) S.350*



*Abbildung 4 Ringskotom im fortgeschrittenen Stadium bei Retinitis pigmentosa. Grehn et al., (1) S.350*

Das zentrale und periphere Sehen ist nach wie vor möglich. Mit steter Progression der Erkrankung fallen immer weitere Areale des Gesichtsfeldes aus, bis lediglich das zentrale Sehen erhalten bleibt (Abbildungen 3 und 4). Die Sehschärfe bleibt dabei über einen langen Zeitraum und bei bereits beträchtlichem Krankheitsfortschritt erhalten. Dieser Tunnelblick führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient\*innen trotz guter Sehleistung, da eine Orientierung im Raum unmöglich ist. Die sichere Diagnostik der RP stellt trotz des gut beschriebenen klinischen Erscheinungsbildes oftmals eine Herausforderung dar. Grund dafür sind die unterschiedliche Ausprägung und die Verlaufsformen der oben angeführten Symptomatik wie Nachtblindheit, Gesichtsfeldausfälle in Form eines Ringskotoms oder das Vorhandensein der Knochenbälkchen. Aufgrund der Mannigfaltigkeit und Vielfalt in der Erscheinung der Erkrankung hat sich der Begriff der atypischen RP etabliert. Dieses Krankheitsbild wird innerhalb der Literatur uneinheitlich beschrieben

und fasst im Grunde alle Formen der RP zusammen, die in ihrer Erscheinung und Entstehung stark von der Norm abweichen (30).

Dazu werden beispielsweise auch die Syndrom-assoziierten Erkrankungsformen gezählt. Neben der obligaten Funduskopie, optischen Kohärenztomografie und Perimetrie sind daher oft zusätzliche elektrophysiologische Untersuchungen notwendig, um die Diagnose stellen zu können. Dazu zählen das Ganzfeld-ERG (Elektroretinogramm) sowie die OCT-Untersuchung, mit der ein zystisches Makulaödem nachgewiesen werden kann. Retinale Veränderungen können ebenfalls durch die OCT-A (optische Kohärenztomographie-Angiografie) ermittelt werden. Dabei kann gezeigt werden, dass sich bei RP die Gefäßdicke sowohl im oberflächlichen als auch im tiefen retinalen Gefäßplexus ändert. Grundsätzlich sollte bei jeder hereditären Netzhautdystrophie zumindest einmal eine ERG-Untersuchung durchgeführt werden. Ein zu erwartender Befund im ERG sind reduzierte Amplituden der Stäbchen und im fortgeschrittenen Stadium auch der Zapfen. Dies kann so weit gehen, dass keine ERG Potenziale mehr detektierbar sind (31).

Beim ERG können die Potenzialänderungen der retinalen Schichten untersucht werden. Zu Beginn des ERGs wird das sogenannte Early receptor potential (ERCP) detektiert, worauf die anschließende a-Welle folgt. Die a-Welle kommt durch die Photorezeptoren zustande. Die darauffolgende b-Welle stammt aus den Reizantworten der inneren Netzhautschichten. Diese wird aus den Müllerzellen, den amakrinen Zellen, den Bipolarzellen und Horizontalzellen generiert. Das retinale Pigmentepithel ist im ERG für das Zustandekommen der c-Welle verantwortlich.

Da bei RP zu Krankheitsbeginn vor allem die Stäbchen betroffen sind und man mittels ERG früh eine Diagnose stellen kann, ist besonders die Ableitung der Stäbchenpotenziale von Interesse. Dazu wird als Vorbereitung das Auge eine halbe Stunde im Dunkeln adaptiert und mittels Mydriatika weitgetropft. Danach werden die Potenziale mittels Lichtblitzen unterschiedlicher Intensität abgeleitet.

Möchte man die Funktion der Zapfen durch das ERG untersuchen, sieht die Untersuchungsmodalität wie folgt aus: Im helladaptierten Auge werden die Potenziale von Blitzen mit höherer Frequenz bestimmt (32).

Die molekulargenetische Untersuchung ist neben der augenärztlichen Untersuchung mittlerweile ein wichtiger Teil der Diagnostik geworden.

Die Bestimmung des Erbganges und der genetischen Mutation wird für den Verlauf und die Behandlung der Erkrankung in Zukunft von immer größerer Bedeutung. Dies trifft dabei nicht nur auf die erkrankte Person selbst zu, sondern auch auf deren Verwandte (5).

## Genetik

Die RP ist eine genetisch heterogene Erkrankung mit über 80 bekannten Genen, die zu sehr unterschiedlichen Phänotypen führen können. Die Vererbung kann autosomal dominant, rezessiv, X-chromosomal oder mitochondrial erfolgen.

Beinahe die Hälfte der Erkrankungsfälle wird autosomal rezessiv vererbt. Bei dieser genetischen Prädisposition scheint die Prognose auch am schlechtesten zu sein. 20 Prozent der Patient\*innen weisen ein autosomal dominantes Vererbungsmuster auf. Beispiele für autosomal dominante Gene sind *ADIPOR1*, *CRX*, *CA4*, *NRL*, *ROM1*, *RPF6*, *BEST1*, *SNRNP200* (33).

10 Prozent fallen auf die X-chromosomal-rezessive Form, bei der Männer ebenfalls einen meist schwereren Verlauf haben (1).

Bei autosomal rezessiven Erkrankungen müssen beide Allele eines Gens eine Mutation aufweisen, damit es zu Symptomen kommt. Autosomal rezessive Erkrankungen haben oftmals einen schwereren Verlauf und äußern sich durch einen früheren Beginn, sowohl was die Symptomatik, aber auch die objektiv beurteilbaren Veränderungen von Fundus, OCT und ERG betrifft. An folgenden Genen führen rezessive Veränderungen zur Ausprägung einer RP: *ABCA4*, *ARL6*, *REEP6*, *DHDDS*, *RP1*, *GPR125*, *CRB1*, *C2orf71* (33).

Gleiches gilt für X-Chromosomale Veränderungen, die zum Vollbild einer RP führen können. Die Erkrankung beginnt meist schon in früheren Jahren und zeigt eine schlechte Prognose. Nicht selten wird sie schon im Kleinkindalter diagnostiziert und führt zu einer vollständigen Erblindung im frühen Erwachsenenalter. Frauen treten hier als Konduktorinnen auf, können jedoch auch Zeichen einer milden RP aufweisen. *OFD2*, *RPGR*, *RP2* sind jene Gene, in denen bisher Veränderungen gefunden werden konnten (33).

Eine weitere Variante der Vererbung stellt die Weitergabe der mitochondrialen DNA dar. Mitochondrien werden nur über die Eizelle der Mutter an das Kind weitergegeben (34).

In äußerst seltenen Fällen kann auch auf diesem Weg eine RP vererbt werden. Da bei der Mutter nicht alle Mitochondrien zwangsläufig von dieser genetischen Veränderung betroffen sein müssen, kann die Konduktorin völlig symptomfrei sein (5).

Eine der bei RP bekannten Genmutationen betrifft das Rhodopsin Gen der Stäbchen. Dabei fallen Stoffwechselendprodukte an, die vom retinalen Pigmentepithel nicht mehr in ausreichender Form abgebaut werden können. Im weiteren Verlauf häufen sich diese Pigmentablagerungen und legen sich innerhalb des Fundus ab. Diese Ablagerung stellen die bereits erwähnten Knochenbälkchen dar und sind für RP pathognomonisch. Selten fehlen diese Pigmentablagerungen auch in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Diese stellen sich als dunkel bis schwarze punktartige Läsionen mit sternförmigen Ausläufern dar. Häufig ist dabei auch eine Veränderung der retinalen Gefäßzeichnung zu erkennen. Die kleinen Gefäße der Netzhaut imponieren dabei dünner als beim Netzhautgesunden. Eine Veränderung der Papille kann in vielen Fällen ebenfalls diagnostiziert werden. Diese wirkt mit zunehmendem Verlauf atroph und verliert ihre natürliche Färbung. Das Farbspektrum reicht von blass bis hin zu wachsfarben (1).

Obwohl bereits viele Gene bekannt sind, kann bei etwa einem Drittel der Patient\*innen trotz klinisch diagnostizierter RP keine Mutation gefunden werden. Daher ist davon auszugehen, dass es noch andere krankheitsverursachende Gene, beziehungsweise Mutationen in Introns bekannter Gene gibt. So wurde zu Beginn der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts die erste krankheitsverursachende Genmutation beschrieben. Im Jahr 2006 war diese Zahl, inklusive jener die nicht mit einem Syndrom assoziiert waren, auf etwa 45 angewachsen (19). 16 Jahre später, im Jahr 2022, war diese Zahl bereits auf über 90 Gene angewachsen, was allein die nicht Syndrom-assoziierten Formen betrifft, wobei vermutet wird das damit noch nicht einmal die Hälfte der krankheitsassoziierten Gene identifiziert sind (16).

Trotz der Herausforderung, die die genetische Vielfalt der RP mit sich bringt, sollte die molekulargenetische Untersuchung und die Identifizierung des mutierten Genes angestrebt werden.

## Therapie

Derzeit gibt es noch keine zugelassene Therapie für die Behandlung der RP. Dennoch gibt es mehrere Versuche eine Therapie für Betroffene zu entwickeln, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.

### *Vitamin A*

Bereits 1993 konnte in einer Studie der positive Effekt von Vitamin A bei RP demonstriert werden. Dazu wurde den Patient\*innen am Tag 15.000 Einheiten Vitamin A verabreicht. Dabei wurde eine Verlangsamung in der Progression der Erkrankung bei höheren Amplituden im ERG festgestellt. Als Kontrolle diente eine Vergleichsgruppe, die das Präparat nicht erhielt (35). Im Laufe der Jahre wurde die Gabe von Vitamin A Präparaten intensiv diskutiert. In darauffolgenden Studien konnten jedoch keine signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Erhalts des Gesichtsfeldes oder Verbesserung der Sehschärfe gefunden werden (36).

Jedoch konnten die Bedenken bezüglich negativer Auswirkungen einer Supplementierung mit Vitamin A Präparaten weitestgehend ausgeräumt werden. Dabei wurde einer Gruppe von 146 Patient\*innen über einen Zeitraum von zwölf Jahren täglich 25.000 Einheiten Vitamin A verabreicht. Hinsichtlich Lebertoxizität konnten keine klinischen Schäden festgestellt werden. Die Patient\*innen waren im Allgemeinen gesunde Personen im Alter von 18 bis 54 Jahren (37). Aufgrund der teratogenen Wirkung von Vitamin A dürfen Schwangere keine Vitamin A Präparate erhalten.

Auch bei einer Gabe von Vitamin A hat die molekulargenetische Untersuchung der RP zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten beigetragen. Der Erfolg einer Therapie durch Supplementierung von Vitamin A steht im direkten Zusammenhang mit der verursachenden genetischen Mutation. Im Mausmodell konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass bestimmte Veränderungen im Rhodopsin Gen sehr gut auf die Gabe von Vitamin A ansprechen. Eine Supplementierung von Vitamin A ist aktuell jedoch umstritten. Bei Mutationen im *ABCA4*-Gen, die zu RP und Morbus Stargardt führen können, ist eine zusätzliche Einnahme von Vitamin A schädlich und kontraindiziert. (36, 38).

Im Jahr 2020 wurde eine Meta-Analyse zur Therapie von RP publiziert. Dabei wurden Beobachtungsstudien ausgewertet, die sich mit der Behandlung mittels Fischölen und Vitamin A Präparaten beschäftigten. Als Fischöl wurde den Patient\*innen Docosahexaensäure (DHA) verabreicht. DHA ist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure, die zur Gruppe der Omega-3-Fettsäuren zählt. Da sie jedoch aus Vorstufen der Alpha-Linolensäure metabolisiert werden kann, zählt sie nicht zu den essenziellen Fettsäuren. Dabei spielt die DHA eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Funktion neuronaler Strukturen. Neuronale Zellmembranen weisen hohe Konzentrationen dieser Fettsäure auf, wo sie an der Freisetzung von Neurotransmittern, der Genexpression und der Regulation von Zellwachstum und Zelldifferenzierung beteiligt ist. Dementsprechend kommen auch hohe Konzentrationen der DHA in der menschlichen Retina vor. Aufgenommen wird sie über die Nahrung, vor allem Lachs, Thunfisch, Hering aber auch Muttermilch weisen hohe Konzentrationen von DHA auf (39).

In der Meta-Analyse wurden Studien, die Veränderungen hinsichtlich des Gesichtsfeldes, ERG-Amplitude, Sehschärfe und anatomische Veränderungen der retinalen Strukturen genauer untersuchten, verglichen. In diesen Studien nahmen die RP-Betroffenen an Kontrolluntersuchungen im Abstand zwischen vier und sechs Jahren teil. Dabei zeigte sich ein überschaubares Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit von Vitamin A und DHA, sowohl bei einer Kombination als auch der Gabe eines der beiden Präparate. Die Meta-Analyse zeigte keine Evidenz, was eine positive Veränderung des Gesichtsfeldes widerspiegeln würde. Ebenso verhielt es sich mit der Sehschärfe und den Amplituden im ERG. Auch konnten keine Veränderungen in der Größe der ellipsoiden Zone dokumentiert werden, was anhand von OCT- Bildern bestätigt wurde.

Basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse schlossen die Autor\*innen, dass keine Evidenz bezüglich eines positiven Effekts von Vitamin A oder DHA auf das Fortschreiten der Erkrankung bestünde. Zudem kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Gabe dieser Präparate aufgrund des unbekanntem Wirkmechanismus und der nicht vorhandenen Evidenz nur nach reiflicher Überlegung erfolgen sollte.

Abschließend sei hier noch erwähnt, dass Patient\*innen mit unterschiedlichem Verlauf und Schweregrad der RP sowie unterschiedlichen Genmutationen Eingang in die Studie gefunden haben (40).

Die positiven Effekte, die man sich aus der Gabe von Vitamin A erhoffte hatte, mussten mittlerweile relativiert werden. Zwar gibt es immer wieder aktuelle Untersuchungen, die zeigen, dass die Progression der RP eingedämmt werden kann, jedoch sind dadurch keine bahnbrechenden Erfolge zu erwarten. Die Gabe von Vitamin A Präparaten aber auch von DHA sollte im Einzelfall entschieden werden. Ein Standardpräparat für die Behandlung von RP stellt dieses aber keinesfalls dar.

### *Carboanhydrasehemmer*

Acetazolamid wird heutzutage vor allem in der Augenheilkunde eingesetzt, um einen erhöhten Augendruck zu senken. Ursprünglich wurde es als harntreibendes Medikament angewandt. Als Antiepileptikum, findet Acetazolamid innerhalb der Neurologie immer noch Verwendung, nachdem es jahrelang in einem breiten Behandlungsspektrum eingesetzt worden war (41).

Ein weiteres Einsatzgebiet innerhalb der Ophthalmologie stellt die Behandlung des zystischen Makulaödems mit Acetazolamid dar. In einer 2008 durchgeführten Studie wurden 316 RP-Patient\*innen auf das Vorhandensein eines zystischen Makulaödems untersucht. Bei 28% der Erkrankten konnte mittels OCT ein Ödem der Makula diagnostiziert werden. Bei 60% der Betroffenen trat das Ödem sogar beidseitig auf. Interessanterweise förderte die Studie zu Tage, dass die dominant vererbte RP überproportional häufig ein Makulaödem ausbildet. Die dominanten Erbgänge verlaufen meist weniger fulminant als die X-chromosomal- oder rezessiv vererbten Erkrankungen (42). Die genauen Ursachen, die zur Entstehung eines zystischen Makulaödems führen, sind nach wie vor nicht umfassend geklärt. Vermutet werden Veränderungen innerhalb der Blut-Retina-Schranke. Weiters werden als mögliche Auslöser Kontraktionen ausgehend vom Glaskörper und anatomische Besonderheiten diskutiert, die zur Ödembildung führen können (43).

Carboanhydrasehemmer können sowohl lokal als auch systemisch für das zystische Makulaödem verabreicht werden.

Der Nutzen einer topischen Anwendung von Dorzolamid in Form von Augentropfen konnte in einer kleinen Gruppe von Betroffenen gezeigt werden. Nach einmonatiger Anwendung konnte ein signifikanter Rückgang der subretinalen Flüssigkeitsansammlung im OCT festgestellt werden. Limitationen im Studiendesign ergeben sich jedoch daraus, dass lediglich acht Patienten\*innen mit RP eingeschlossen wurden. Bei sieben konnte eine deutliche Veränderung zum Positiven

festgestellt werden (44). Bei der Gabe von Carboanhydrasehemmern sollten auch regelmäßig die glomeruläre Filtrationsrate, der Kreatiningehalt und der Kaliumgehalt im Blut kontrolliert werden. Zudem begünstigen Dorzolamid und Acetazolamid die Entstehung von Nieren- und Harnsteinen (36).

In der Therapie der feuchten Makuladegeneration hat sich besonders die Gabe von sogenannten VEGF- (vascular epithelial growth factor) Inhibitoren als sehr wirksam herausgestellt. Diese monoklonalen Antikörper, die vorwiegend in der Krebstherapie zum Einsatz kommen, können auch zur Therapie der Ödeme, die bei RP entstehen, eingesetzt werden. Dabei haben sich die beiden Wirkstoffe Bevacizumab und Ranibizumab etabliert. Inwiefern eine Therapie mit diesen Medikamenten indiziert ist und was dies für die weitere Diagnose bedeutet, ist nach wie vor umstritten und nicht gänzlich geklärt (45).

### *Gentherapie*

Vielversprechende Aussichten auf Erfolg erhofft man sich durch Gentherapie. Dabei wird versucht, durch einen viralen Vektor die korrekte Information des mutierten und funktionslosen Gens an den gewünschten Ort zu bringen. Dies konnte im Tiermodell bereits vor über 20 Jahren eindrucksvoll umgesetzt werden. Dabei wurde im Hundemodell mittels rekombinantem Adenovirus, der als Vektor fungierte, die Erbinformation des *RPE65* Gens an die Retina gebracht. Diese autosomal-rezessiv vererbte Genmutation kann zu einer RP oder einer Leberschen kongenitalen Amaurose führen. In dieser Studie wurde demonstriert, wie der Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum positiv beeinflusst werden konnte (46).

In einer weiteren Untersuchung wurde bei Betroffenen der Leberschen kongenitalen Amaurose mittels Vektors die DNA des *RPE65* Gens in den Bereich der Retina gebracht. Sowohl in Anbetracht der Sicherheit als auch der Effizienz wurden vielversprechende Resultate erzielt. Es zeigte sich eine Verbesserung hinsichtlich der Sehschärfe und auch der Krankheitsverlauf konnte gebremst werden (47).

Die überwiegende Mehrzahl der Studien, die bis jetzt durchgeführt wurden, fanden unter Rahmenbindungen statt, die nicht ohne weiteres auf jeden Erkrankten mit hereditärer Netzhautdystrophie zutreffen. Die Fallgruppe in den Studien litt meistens unter einer Form der retinalen Veränderung, die sich bereits in jungen Jahren bemerkbar machte. Zudem stellt die Gentherapie eine gezielte Art eines medizinischen

Eingriffs dar, aus dessen Erfolg nicht leicht Rückschlüsse gezogen werden können. Die Therapie zielt dabei spezifisch auf das mutierte Gen ab. Ein Erfolg der Behandlung der Mutation im *RPE65* Gen kann daher nicht auf jede beliebige Mutation umgemünzt werden.

Wie weiter oben bereits ausgeführt sind die heute bekannten Mutationen bei weitem nicht alle, die zum Vollbild der RP führen können. Dennoch konnte in vielen durchgeführten Untersuchungen nach gentherapeutischer Behandlung eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Sehschärfe, Sehen im Dunkeln und retinaler Reizantwort im ERG beobachtet werden (36).

Im Jahr 2018 wurde in Europa durch die EMA (European medicines agency) ein erstes Medikament (voretigene neparvovec) zur Therapie der RP bei Mutationen des *RPE65* Gens zugelassen. Es ist für die Therapie der Leberschen kongenitalen Amaurose und RP bei Veränderungen im *RPE65* Gen zugelassen. Grundsätzlich stellt die Lebersche kongenitale Amaurose eine Untergruppe mit schwerem Verlauf innerhalb der RP dar. Etwa sechs bis 16 Prozent aller Formen der Leberschen kongenitalen Amaurose werden auf eine genetische Veränderung im *RPE65* Gen zurückgeführt (48).

Im Jahr 2017 wurde die erste klinische Phase-3-Studie der oben beschriebenen Gentherapie in der Augenheilkunde durchgeführt. Generell war es die erste randomisierte Phase-3-Studie einer Gentherapie bei einer genetischen Erkrankung überhaupt. Ziel dieser Studie war es den Nutzen für die Betroffenen sowie die Sicherheit des Präparates zu untersuchen.

Die Studienteilnehmer\*innen wurden randomisiert und im Verhältnis 2:1 in die Verlaufs- beziehungsweise in die Kontrollgruppe zugeteilt. Bei allen Teilnehmer\*innen war eine bialellische Mutation im *RPE65* Gen bestätigt. Primärer Endpunkt war die Durchführung eines „Multi-luminance mobility test“ der nach einem Jahr Studiendauer durchgeführt werden sollte. Der „Multi-luminance mobility test“ stellt einen Mobilitätstest dar, der bei geringer Lichtintensität durchgeführt wird. 20 Betroffene mit einem Mindestalter von drei Jahren wurden in die Interventionsgruppe und neun Betroffene in die Kontrollgruppe randomisiert.

Dazu wurde den 20 Patient\*innen über einen Adenovirus modifizierten Vektor eine Kopie des *RPE65* Gens in beide Augen eingebracht. Nach einmaliger Gabe zeigte sich bereits eine moderate Verbesserung. 65% der behandelten Patient\*innen

bestanden den Mobilitätstest auch nach einem Jahr erneut. Hingegen gelang dies keiner der Personen aus der Kontrollgruppe.

Ein interessanter Nebenaspekt der Studie war die Beobachtung im Hinblick auf die BCVA (best corrected visual acuity). Veränderungen des *RPE65* Gens bei RP betreffen vorwiegend die Stäbchen und führen mit Fortschreiten der Krankheit zum Absterben dieser. Die BCVA wird jedoch durch die Funktion und Aktivität der Zapfen innerhalb der Makula beeinflusst, die von der Krankheit primär gar nicht betroffen sind. Dennoch konnten auch hier in der Gruppe, die das modifizierte Gen appliziert bekamen eine Verbesserung des BCVA festgestellt werden. Limitiert wird die Aussagekraft der Studie durch die kleine Anzahl an Studienteilnehmer\*innen. Weiters sind wenige Patient\*innen von einer Mutation im *RPE65* Gen weltweit betroffen. Auch konnte in der Untersuchung keine Aussage darüber getroffen werden, wann der beste Zeitpunkt für eine Intervention gegeben ist und ob ein positiver Effekt auch bei bereits fortgeschrittenem Krankheitsverlauf noch zu erwarten ist. Es ist auch unklar, wie lange der positive Effekt der Gentherapie anhält (49).

Mittlerweile konnte bereits in mehreren klinischen Studien der Nutzen und auch die Sicherheit einer Gentherapie im Bereich des *RPE65* Gens demonstriert werden. Das Medikament ist mittlerweile sowohl in den USA als auch in Europa in Verwendung. Wie alle Medikamente, die in den Bereich der Gentherapie fallen, werden auch hier sehr hohe Kosten veranschlagt. Dies liegt zum einen an den hohen Kosten für Forschung und Entwicklung und andererseits an den geringen Fallzahlen weltweit, die von solch einer Therapie profitieren könnten. Eine Behandlung mit voretigene neparvovec (*Luxturna*®) kostet über eine halbe Million Euro (48). Aufgrund der Gentherapie ist in Zukunft davon auszugehen, dass die genetische Untersuchung einen noch höheren Stellenwert bekommt. Derzeit ist voretigene neparvovec (*Luxturna*®) die einzig zugelassene Gentherapie. Hoffnung im Hinblick auf die weitere Entwicklung gentherapeutischer Medikamente lässt die Geschwindigkeit der Impfstoffentwicklung während der Sars-CoV2 Pandemie zu. Innerhalb von Wochen und Monaten konnten neue Impfstoffe an das Genom der Viren angepasst werden, um für einen optimalen immunologischen Schutz zu sorgen. Mittlerweile gibt es bereits Überlegungen diese Prinzipien auf die personalisierte Krebstherapie und Gentherapie zu übertragen. Bei dieser Form der Gentherapie müsste für jedes mutierte Gen eine

angepasste Therapie zu Verfügung stehen. Bis es jedoch so weit ist, werden wohl noch einige Jahre vergehen und viele der erkrankten Patient\*innen werden lernen müssen mit RP zu leben. Bisher haben erst sehr wenige Menschen, verglichen mit der Anzahl der weltweit Betroffenen, von dieser Therapie profitieren können. Schätzungen zufolge ist die Diagnose der RP vor allem in Schwellen- und Entwicklungsländern zudem stark unterrepräsentiert. Aufgrund der erschwerten Möglichkeiten der Diagnostik und hohen Kosten für das Präparat, wird diese Form der Therapie zum überwiegenden Teil Menschen aus dem globalen Westen vorbehalten bleiben. Die Gentherapie der RP stellt die große Hoffnung vieler Betroffener dar, auch wenn sie aktuell nur für einen Bruchteil der Erkrankten zu Verfügung steht.

### *Optogenetik*

Erfolge in der Behandlung von RP erwartet man sich auch von der Optogenetik. Dieses Therapieprinzip zielt darauf ab, Zellen sensibel auf Licht zu machen und dadurch eine Reaktion hervorzurufen. Konkret bedeutet dies das Einschleusen von DNA mit einem viralen Vektor in Zellen wie Neuronen oder Photorezeptoren. Gelangt die DNA in den Zellkern, kann daraus in weiterer Folge ein Protein synthetisiert werden. Im Falle der Optogenetik sind dies lichtempfindliche Opsine. Werden diese von den Zellen exprimiert, können diese Proteine in Form von lichtempfindlichen Ionenkanälen in die Zellmembran eingebaut werden. Bei Lichteinfall bewirken die Kanäle einen Ionenstrom. In der Optogenetik wird die DNA der Opsine sowohl in Zapfen, Bipolarzellen und Ganglienzellen eingeschleust (50).

Im Jahr 2021 wurde bei einem einzelnen Patienten mit fortgeschrittener RP die DNA des Rhodopsins in foveale Ganglienzellen transferiert. Mit Hilfe einer stimulationsunterstützenden Brille konnten Objekte erkannt und gezählt werden. Dies stellte die erste teilweise Wiederherstellung des funktionellen Sehens bei RP durch eine optogenetische Therapie dar (51).

### *Weitere Therapieansätze*

In der Vergangenheit hat man zahlreiche andere Verfahren mit teilweise mäßigem Erfolg untersucht und bei Erkrankten angewandt. Darunter fällt auch der Versuch mittels neuroprotektiven Faktoren. Diese sollen im Bereich der Retina die Nervenzellen schützen und deren Abbau verhindern. Eine Schwierigkeit stellt die Art der

Verabreichung dar. Durch die Blut-Retina-Schranke können solche Präparate nicht systemisch gegeben werden, da diese so den eigentlichen Wirkort nicht erreichen. Dieses Problem hat man mit einer Kapsel, die in den Glaskörper implantiert wird, gelöst. Die Kapsel schüttet anschließend den neuroprotektiven Faktor CNTF (ciliary neurotropic factor) aus. Durch diese Methode konnte jedoch weder im frühen noch im späten Stadium der RP eine Verbesserung gezeigt werden (36).

Ein weiterer Versuch um bei RP eine Verbesserung für die Patient\*innen zu bewirken, ist die Gabe von Antioxidantien. Dabei wird meist auf ungesättigte Fettsäuren, Zink und Vitamin E oder Alpha-Liponsäure zurückgegriffen. Die positive Wirkung dieser Substanzen scheint sehr begrenzt und spielt, wenn überhaupt nur eine sehr untergeordnete Rolle (36).

Alle diese geschilderten Therapieverfahren stellen jedoch lediglich den Versuch einer therapeutischen Behandlung mit bisher mäßigem Erfolg dar. Keine der verabreichten Substanzen kann das Fortschreiten der Erkrankung vollkommen eindämmen oder verhindern. Auch haben längst nicht alle Behandlungsmöglichkeiten Eingang in den klinischen Alltag gefunden. Hierbei spielt die Therapie mit Carboanhydrasehemmern wie dem Acetazolamid eine entscheidende Rolle. Die Ödembildung ist mit einem starken Verlust der Sehkraft verbunden und wird von Patient\*innen als besonders störend und einschränkend empfunden. Hier können Carboanhydrasehemmer Abhilfe leisten und die retinale Flüssigkeitsansammlung zurückdrängen. Diese Form der symptomatischen Therapie wird auch regelmäßig bei RP- Patient\*innen mit Ödembildung an der Augenklinik in Graz durchgeführt.

Große Hoffnung wird in die Entwicklung von gentherapeutischen Medikamenten gesetzt. In den letzten Jahren konnten hier bereits Erfolge erzielt werden, die die Lebensqualität der Betroffenen stark verbessert haben. Die Entwicklung hinsichtlich Gentherapie im Bereich der hereditären Netzhautdystrophien schreitet stetig voran und wird für immer mehr Patient\*innen zugänglich werden. Eine humangenetische Typisierung der Genmutation ist daher auf alle Fälle anzuraten.

Neben der großen Hoffnung, die in den Durchbruch der Gentherapie gesetzt wird, gibt es auch Ansätze mit Stammzelltherapie und der Implantation von Netzhautprothesen. Letzteres wurde jedoch nach anfänglich euphorischem Einsatz wieder zurückgefahren und findet praktisch eher selten Verwendung, da der erhoffte Erfolg oftmals ausblieb und die Anwendung schwierig ist (52).

Neben den medikamentösen Therapiemöglichkeiten gibt es auch zahlreiche unterstützende Maßnahmen, die das Sehvermögen und die Lebensqualität verbessern können. Dazu zählt das Tragen von Sonnenbrillen zum Schutz vor UV-Licht, Kantenfiltergläser sowie optische, aber auch elektronische Unterstützung (36). Zudem finden viele Betroffene auch soziale Unterstützung in Gruppen und Verbänden bei denen sich Betroffene untereinander austauschen und beraten können. Für viele ist diese Form des Umgangs mit der eigenen Krankheit eine große Erleichterung und hilft im Alltag damit umzugehen (15).

#### Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A)

Die Untersuchungen für diese retrospektive Studie wurde mit einer optischen Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-A) der Firma Optovue durchgeführt. Während Kontrollterminen wurden in regelmäßigen Abständen bei RP-Patient\*innen OCT-A Aufnahmen durchgeführt, um die Progression der Erkrankung zu quantifizieren. Die OCT-A ist in der Lage, die Qualität und das Ausmaß der Gefäßversorgung in den jeweiligen retinalen Schichten zu ermitteln. Durch die Bildaufnahme ist das Gerät dabei imstande, einen Prozentsatz der Vaskularisation zu ermitteln. Dabei wird der Anteil der Gefäße im Verhältnis zum nicht Gefäßanteil prozentuell eruiert. Diese Prozentsätze wurden in weiterer Folge zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe verglichen.

In ähnlicher Art und Weise wurde bei der Ermittlung der FAZ vorgegangen. Bereits bestehende Studien konnten zeigen, dass sich die Fläche dieser Zone im Verlauf der Erkrankung vergrößert. Im OCT-A können diese Flächen dargestellt werden und in  $\text{mm}^2$  Angaben zwischen den Gruppen verglichen werden. Aufgrund mangelnder Bildqualität konnten nicht immer alle Parameter erhoben werden und somit nicht in die Studie einfließen.

## Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurde die retinale Gefäßdicke von Patient\*innen mit RP mit einer Kontrollgruppe verglichen. Bereits seit längerem ist bekannt, dass RP mit einer dünner werdenden Netzhaut einhergeht. Über die Veränderung der retinalen Gefäßdicke mit Fortschreiten der Erkrankung ist hingegen wenig bekannt. Lediglich Studien mit kleinen Fallzahlen konnten eine Abnahme der Gefäßdicke zeigen (53). Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, die Veränderungen der retinalen Gefäßdicke im oberflächlichen und tiefen Plexus mit einer größeren Fallzahl zu untersuchen. Insgesamt wurden 105 Personen eingeschlossen, von denen jedoch nicht alle 210 Augen für die Studie herangezogen werden konnten. Die p-Werte wurden mittels Rangsummentest ermittelt und bei Werten  $<0,05$  als statistisch signifikant betrachtet. Für die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurde ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt.

### Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war die vaskulären Veränderungen der Netzhaut bei Betroffenen mit RP zu untersuchen. Die Gefäßdicke der Netzhaut wurde dabei mit jener von Augengesunden verglichen. Der Schwerpunkt der Studie lag in der Untersuchung folgender Strukturen:

- oberflächlicher Gefäßplexus (SCP)
- fovealer Bereich des oberflächlichen Gefäßplexus
- tiefer Gefäßplexus (DCP)
- fovealer Bereich des tiefen Gefäßplexus
- foveale avaskuläre Zone. (FAZ)

### Studienpopulation

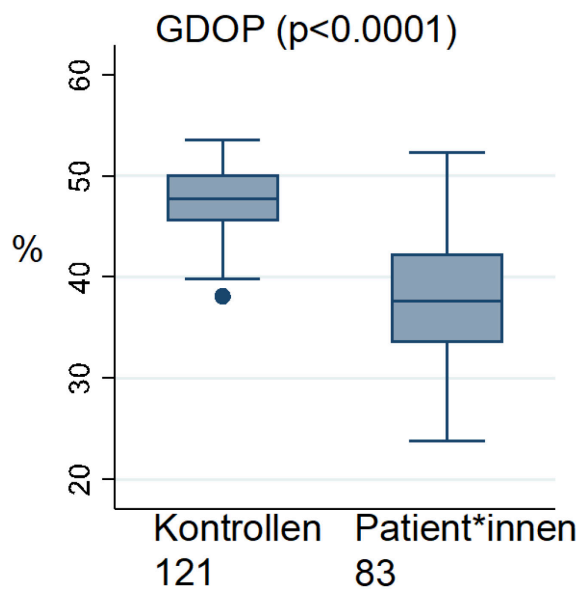
Bei allen Patient\*innen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Bestimmung des Visus, OCT-A und Funduskopie mittels Spaltlampe. Einschlusskriterien waren die klinische Diagnose einer RP und vorhandene OCT-A Aufnahmen, die von einem Gerät der Marke Optovue gemacht wurden. Das Gerät beinhaltet einen Algorithmus zur Beurteilung der Aufnahmequalität (signal-to-noise ratio); OCT-A Aufnahmen mit Qualität 5(Q5) oder höher (bis Q9) wurden für die Studie berücksichtigt und die übrigen verworfen. Ebenso wurden Bilder,

die vom Untersucher selbst als Aufnahmen mit mangelnder Qualität befunden wurden, aussortiert. Ausschlusskriterien waren andere Netzhauterkrankungen außer RP und OCT-A Aufnahmen von mangelnder Bildqualität. Als Kontrollgruppe wurden Personen ohne bekannte Augenerkrankungen herangezogen. Zudem wurde bei den RP-Patient\*innen die Genetik erhoben, die für acht der Betroffenen verfügbar war.

## Ergebnisse

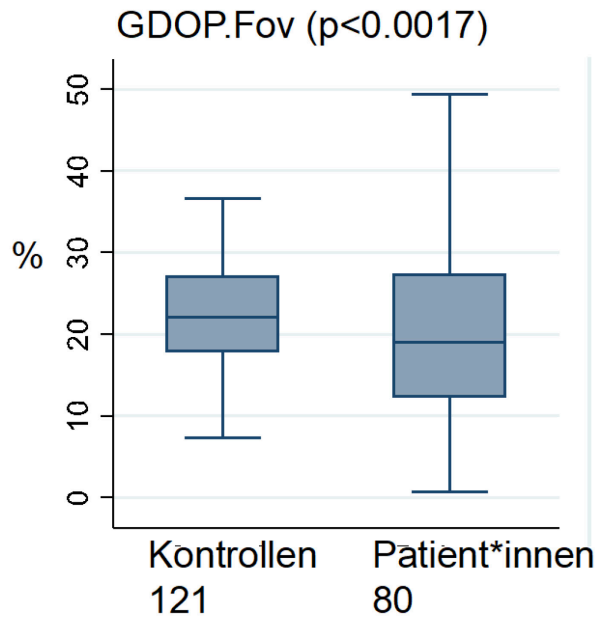
Für die Untersuchung hinsichtlich der Veränderung im oberflächlichen Gefäßplexus konnten von den 210 Augen 204 als Datengrundlage Verwendung finden. Davon sind 83 der Fallgruppe und 121 der Kontrollgruppe zugeordnet worden. RP-Patient\*innen waren im Durchschnitt 50 Jahre alt ( $\pm 17$ ). Die Kontrollgruppe hingegen war mit einem Altersdurchschnitt von 42,2 Jahren ( $\pm 12$ ) signifikant jünger als die Personen aus der Fallgruppe ( $p=0,02$ ). Die untersuchten Personen und die Daten, die in diese Studie einfließen, stammen aus der Steiermark, dem Burgenland sowie dem östlichen Teil Kärntens. Von den 210 Augen, die mittels OCT-A untersucht wurden, mussten für den Parameter der FAZ 20 Aufnahmen aufgrund mangelnder Bildqualität verworfen werden. Bei 10% der untersuchten Augen war die Größe der FAZ nicht bestimmbar, so dass zur Ermittlung der Größenveränderung 190 Augen in die Studie einfließen. Im oberflächlichen Gefäßplexus fanden 204 Augen und im oberflächlichen Bereich der FAZ 203 Augen Eingang in die Studienergebnisse. Für den tiefen retinalen Plexus wurden 204 Augen miteinbezogen, ebenso für den Bereich der FAZ. Mit Ausnahme der Messung der FAZ konnten signifikante Studienergebnisse eruiert werden.

In der Gruppe der RP-Patient\*innen lag der Median der Gefäßdichte im GDOP bei 38% (34-42%). In der Kontrollgruppe lag der Median bei 48% (46-50%). Der p-Wert ist hierbei  $<0,0001$ , womit die Dichteabnahme zwischen den beiden Studienpopulationen als signifikant zu betrachten ist. (Abbildung 5)



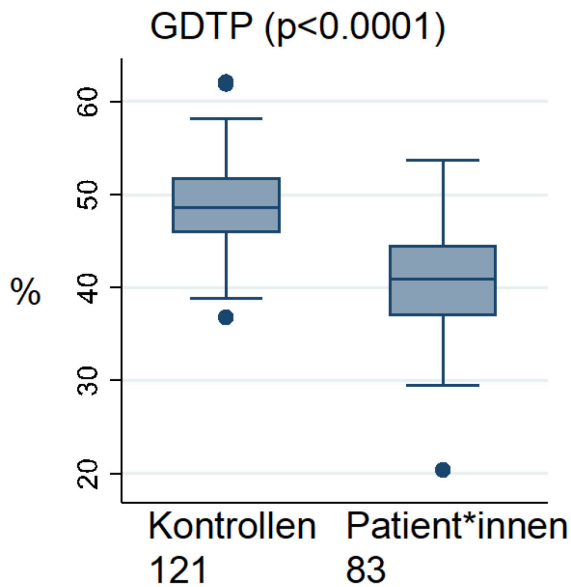
**Abbildung 5 Gefäßdichte im oberflächlichen retinalen Plexus (GDOP)**  
Mittels Boxplot wird die Verteilung der retinalen Gefäßdichte zwischen Fall- und Kontrollgruppe dargestellt. Die Angaben stellen Prozentwerte im Bereich des oberflächlichen retinalen Gefäßplexus dar.

Der zweite beobachtete Studienparameter stellt die Abweichung der Gefäßdichte in einem bestimmten Areal der Retina dar. Im oberflächlichen Plexusbereich der Fovea (GDOP.Fov.) konnten ähnliche Ergebnisse erhoben werden. 80 Augen konnten der Fallgruppe zugeordnet werden und 121 fanden Eingang in die augengesunde Kontrollgruppe. Über beide Gruppen hinweg lag die vaskuläre Gefäßdichte im oberflächlichen Bereich des Plexus bei 21% (16-27%). Unter den RP-Patient\*innen lag der Median bei 19% (12-27%). Der Mittelwert in der Kontrollgruppe liegt bei 22% (18-27%). Der gemessene Unterschied der fovealen Gefäßdichte zwischen den beiden Studienpopulationen lässt sich hier wiederum signifikant beweisen (p-Wert 0,017) (Abbildung 6)



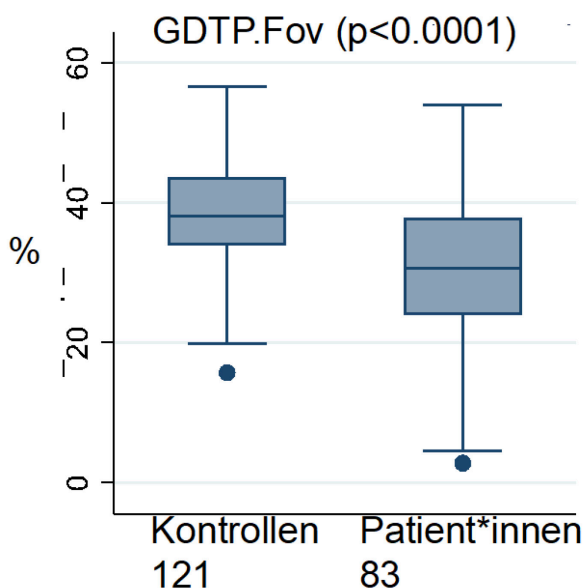
**Abbildung 6 Gefäßdichte im oberflächlichen Plexus im Bereich der Fovea (GDOP.Fov)** Verteilung der prozentuellen Gefäßdichte zwischen den beiden Studienpopulation im Bereich der Fovea des oberflächlichen Plexus.

Wie im Bereich des oberflächlichen Plexus konnten auch beim tiefgelegenen Plexus 83 Augen in die Fallgruppe und 121 Augen in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen, lag der Median bei 46% (41-51%). In der Gruppe der Personen mit RP lag dieser Wert um fünf Prozentpunkte niedriger bei 41% (37-45%). Bei den Augengesunden lag der Median bei 49% (46-52%) Der p-Wert ist bei den untersuchten Parametern < 0,001, womit auch hier die Signifikanz des Ergebnisses bestätigt ist. (Abbildung 7)



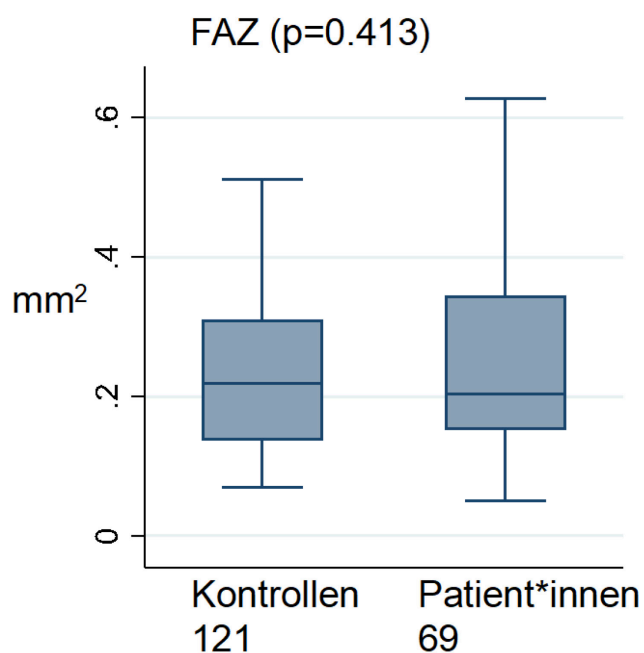
**Abbildung 7 Gefäßdichte im tiefen retinalen Plexus (GDTP)**  
 Unterschiede der retinalen Gefäßversorgung in den beiden Gruppen RP und Augengesunde im tiefen Gefäßplexus

Mit einem p-Wert <0,0001 konnte auch für den fovealen Bereich des tiefen Gefäßplexus (GDTP.Fov) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen verdeutlicht werden. 83 Augen konnten der Fallgruppe zugeteilt werden und 121 der Kontrollgruppe von Augengesunden. Der Median aller Personen lag hier bei 36% (29-41%). Bei den Betroffenen lag der Median mit 31% (24-28%) deutlich niedriger. Bei den Augengesunden lag dieser Wert mit 38% (34-44%.) höher (p <0,0001). (Abbildung 8)



**Abbildung 8 Gefäßdichte im tiefen Plexus im Bereich der Fovea (GDTP.Fov)**  
 Boxplotdarstellung hinsichtlich der retinalen Gefäßdichte im fovealen Bereich des tiefen Plexus

Neben dem Verhältnis zwischen vaskularisierten und nicht durchbluteten retinalen Bereichen, wurden im Rahmen der Untersuchung Größendifferenzen der FAZ in den beiden Kohorten diagnostiziert. Auch dahingehend gibt es bereits Untersuchungen, die die Größenzunahme der FAZ dokumentieren (54). Aus der Kontrollgruppe konnten wiederum 121 Augen eingeschlossen werden. Weniger waren es jedoch bei den RP-Patient\*innen. Hier konnten wegen erschwerter Messbarkeit und mangelnder Bildqualität lediglich die Daten von 69 Augen eingeschlossen werden. In der Fallgruppe lag der Median bei einer Größe von  $0,20\text{mm}^2$  ( $0,15\text{-}0,35\text{mm}^2$ ) der FAZ. Bei der Kontrollgruppe lag der Median bei  $0,22\text{mm}^2$  ( $0,14\text{-}0,31\text{mm}^2$ ), was auch dem Median über beide Studienpopulationen hinweg entspricht. Die Annahme, die FAZ würde sich bei den Betroffenen signifikant vergrößern, konnte nicht bestätigt werden. Der Größenunterschied von  $0,02\text{ mm}^2$ , auch entgegen der Annahme, dass die FAZ in der Fallgruppe vergrößert sei, ist statistisch nicht signifikant. Der p-Wert liegt hier bei  $0,413$ . Dies widerspricht Untersuchungen, die eine Vergrößerung der FAZ bei RP-Betroffenen signifikant nachweisen konnten.



**Abbildung 9 Größe der foveolären avaskulären Zone (FAZ)**  
Größenunterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Größe der fovealen avaskulären Zone in  $\text{mm}^2$ .

Variable	Anzahl (n) der Augen mit analysierbaren Messergebnissen (% aller Augen)	Gesamt (210 Augen von 105 Personen)	Kontrollgruppe (122 Augen von 61 Personen)	Patient*innen (88 Augen von 44 Personen)	p-Wert
Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	204 (97%)	45 [39-49]	48 [46-50]	38 [34-42]	<0.0001
Gefäßdichte oberflächlicher Plexus (Fovea)	201 (96%)	21 [16-27]	22 [18-27]	19 [12-27]	0.017
Gefäßdichte tiefer Plexus	204 (97%)	46 [41-51]	49 [46-52]	41 [37-45]	<0.0001
Gefäßdichte tiefer Plexus (Fovea)	204 (97%)	36 [29-41]	38 [34-44]	31 [24-38]	<0.0001
Foveale avaskuläre Zone	190 (90%)	0.22 [0.14-0.32]	0.22 [0.14-0.31]	0.20 [0.15-0.35]	0.413

*Tabelle 1: Zeigt die ausgewerteten Daten, die mittels Boxplot grafisch dargestellt werden konnten. Die angegebenen Daten geben Mediane wieder, mit den oberen und unteren Quartilen in den Klammern. In der 2.Spalte wird die Anzahl der jeweils eingeschlossenen Personen dargestellt. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse in Spalte 5 wurde definiert für p-Werte <0,05.*

## Diskussion

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie geben Erkenntnisse über RP im Allgemeinen wieder und bestätigen bereits bestehende Annahmen beziehungsweise in der Vergangenheit durchgeführte Untersuchungen.

Dennoch bleibt hervorzuheben, dass in der Studienpopulation hinsichtlich der untersuchten Merkmale in allen Parametern ein Unterschied festgestellt werden konnte. Die fünf Parameter waren wie folgt: Die Dichte der retinalen Gefäße im oberflächlichen Plexus (GDOP), die Gefäßdichte im oberflächlichen Plexus im Bereich der Fovea (GDOP.Fov), die retinale Gefäßdichte im tiefen Plexus (GDTP) und ebenso im Bereich der Fovea (GDTP.Fov). Der 5. Untersuchungsgegenstand widmete sich der Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone (FAZ). Auch dahingehend konnten bereits frühere Studien mit kleineren Fallzahlen signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer Größenzunahme bei RP-Patient\*innen liefern (54). Für alle untersuchten Parameter mit Ausnahme der FAZ konnten signifikante Studienergebnisse erbracht

werden. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Messung jenes Parameters bei Netzhauterkrankten erschwert sein kann. Untermuert wird diese Annahme durch die größere Verteilung der Daten und die stärkere Streuung des Boxplots. Die Herausforderung bei dieser Messung exakte Daten durch das OCT-A zu erhalten, zeigt sich anhand des Boxplots (Abbildung 9). Die Mediane der beiden Gruppen unterscheiden sich nur um 0,02 mm<sup>2</sup>. Zudem befinden sich die höheren FAZ-Werte im Bereich der Fallgruppe, was am oberen Quartil des Boxplots in dieser Gruppe abgelesen werden kann. Aufgrund mangelnder Signifikanz konnte jedoch das Gegenteil, einer Größenabnahme nicht untermuert werden. Darüber hinaus wäre diese Erkenntnis pathophysiologisch nicht zu erklären.

Von fünf in dieser retrospektiven Studie untersuchten Parameter konnten somit vier signifikant bestätigt werden. Für die Veränderung der retinalen Gefäßdichten konnte in allen untersuchten Bereichen ein signifikanter Unterschied ausgemacht werden.

Die Spannweite der Boxplots beziehungsweise die Abstände zwischen oberem und unterem Quartil waren in der Fallgruppe bei allen erhobenen Parametern größer als in der Kontrollgruppe. Die größere Streuung lässt sich durch die ebenfalls größere Streuung des Alters in der Fallgruppe selbst erklären. Hier ist die Erkrankung je nach Verlauf und Zeitpunkt der Diagnose unterschiedlich schwer verlaufen.

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie bestätigen einige Erkenntnisse, die bereits von anderen Forschungsgruppen herausgearbeitet werden konnten. Die Atrophie der Stäbchen im Bereich der peripheren Retina und die damit einhergehenden Symptome sind gut untersucht und mittlerweile länger bekannt (19). Weniger Aufmerksamkeit bei der Erkrankung der RP wurde hingegen den retinalen Gefäßen geschenkt. Dies mag unter Umständen auch dadurch begründet sein, dass eine Veränderung in jenem Bereich auf den ersten Blick auch nicht zwingend nachvollziehbar ist. Mit dem Einsatz des OCT-A konnte bei Patient\*innen nun auch nichtinvasiv die Gefäßstruktur und die Dichte der Gefäße innerhalb der Netzhaut untersucht werden. Neben der eigentlichen Untersuchung kann das veränderte Gefäßnetzwerk auch als Verlaufparameter genutzt werden.

Wie oben beschrieben, teilt sich die Vaskularisation der Netzhaut in zwei verschiedene Teile auf. Aus der A. ophthalmica speist sich die A. centralis retina, die in weiterer Folge alle Netzhautanteile bis zur inneren Körnerschicht versorgt. Dies wird auch als oberer- beziehungsweise superfizieller Gefäßplexus bezeichnet. Der tiefe

Gefäßplexus bezeichnet die Gefäße in den darunterliegenden retinalen Schichten inklusive der äußeren Körnerschicht. Jene Gefäße stammen aus der Choriocapillaris. Bei der FAZ handelt es sich um jenen kleinen zentralen Bereich, der frei von jeglichen Gefäßen ist.

Battaglia Parodi et al. (53) untersuchten im Jahr 2017 die Veränderung der Gefäßdichte innerhalb der Retina bei RP-Erkrankten. Sowie in dieser wurden auch hier die Betroffenen mittels OCT-A untersucht. Dazu wurden 16 Patient\*innen (32 Augen) mit diagnostizierter RP und 30 Augengesunde in die Studie eingeschlossen. Durchgeführt wurde die Untersuchung am San-Raffaele-Institut in Mailand, wo RP-Patient\*innen ohne zusätzliche Augenerkrankungen eingeschlossen wurden. Auch wurden Betroffene mit schwerem Verlauf nicht in die Studie aufgenommen, da für die OCT-A Untersuchung die Notwendigkeit besteht einen Punkt für bestimmte Zeit fixieren zu können. Dies ist im späten Stadium der Erkrankung häufig erschwert oder gar nicht mehr möglich. Dies kann auch für unsere Studie bestätigt werden, was an den nicht verwertbaren OCT-A Aufnahmen der RP-Patient\*innen zu erkennen ist. Zur Kontrolle dienten Battaglia Parodi et al. (53) 60 Augen von 30 Augengesunden, die weder eine Augenerkrankung noch eine sonstige systemische Erkrankung aufwiesen. Hier konnten in der Gruppe der Patient\*innen mit RP sowohl im oberflächlichen als auch im tiefen Gefäßplexus Unterschiede nachgewiesen werden, wobei die Unterschiede in letzterem deutlicher ausfielen.

Anzumerken ist, dass in der Studie Betroffene in einem frühen Stadium in die Fallgruppe eingeschlossen wurden und somit gezeigt werden konnte, dass bereits zu Beginn der RP signifikante Veränderungen hinsichtlich der retinalen Gefäßdichte vorliegen.

Bereits vor 25 Jahren wurde in der Netzhaut von RP-Patient\*innen nicht nur eine Abnahme der retinalen Gefäßstrukturen diagnostiziert, sondern auch eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit aufgrund teilweise verschlossener Kapillaren. Grunwald et al. (55) konnten zeigen, dass die Ursache dafür eine Abnahme der metabolischen Aktivität aufgrund des zunehmenden Zelltods ist. Aus dem Absterben der Zapfen und Stäbchen folgt ein verringerter Verbrauch von Sauerstoff, was in weiterer Folge zu Vasokonstriktion und Degeneration der Gefäße führt.

Gestützt wurde diese Annahme durch den Nachweis von Endothelin-1, einem vasokonstriktorisches Peptid, das bei Betroffenen in erhöhter Konzentration anfällt.

Endothelin-1 wird nachweislich bei inflammatorischen Prozessen, die auch bei RP eine Rolle spielen, vermehrt exprimiert (56).

Wie und auf welche Art und Weise Endothelin-1 ausgeschüttet wird und in weiterer Folge zu Vasokonstriktion und Obliteration führt, ist bis heute nicht gänzlich geklärt. Viele Vermutungen und Erklärungsversuche teilen sich zumindest den Erklärungsansatz, in dessen Zentrum die Expression von Endothelin-1 steht. Sicher scheint mittlerweile, dass es auch hier krankheitsspezifische Unterschiede aufgrund der Heterogenität gibt, die auf die zahlreichen bekannten Mutationen der Erkrankung zurückzuführen sind (57).

Battaglia et al. (53) konnten in ihrer Studie betreffend den oberflächlichen Gefäßplexus (SCP) eine mittlere Gefäßdichte von 29,5% innerhalb der Fallgruppe feststellen. In der Kontrollgruppe lag dieser Wert mit 34,1 % um knapp 5 Prozentpunkte höher als bei den Erkrankten. In der an der Augenklinik in Graz durchgeführten Studie lag der Wert der Gefäßdichte bei den Betroffenen bei 19% und bei den Augengesunden bei 22%. Die generell höheren Werte in der Studie von Battaglia (53) lassen sich durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und die unterschiedlichen OCT-A Geräte erklären. In der Studie von Battaglia (53) wurden lediglich Patient\*innen im Anfangsstadium einer RP eingeschlossen. In beiden Studien konnte jedoch eine signifikante Dichteabnahme bei den Betroffenen bestimmt werden.

Im tiefen Gefäßplexus (DCP) lag der Median der Dichte in der RP-Gruppe bei 28,7% und in der Kontrollgruppe bei 34,1 %. (53) In unserer retrospektiven Studie konnte für Patient\*innen ein Wert von 36% Gefäßdichte und für die Kontrollgruppe ein Wert von 48% ermittelt werden. Betrachtet man die Flächenveränderung der FAZ zeigt sich auch hier die zuvor getätigte Annahme als bestätigt. Eine Flächenzunahme der FAZ wurde im SCP und besonders deutlich im DCP festgestellt. Hier verdoppelte sich die Fläche der FAZ beinahe.

Jauregui et al. (54) haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2018 die Veränderung der Perfusionsdichte über die Zeit ermittelt. Dabei ergab sich im Mittel eine Abnahme von 2,42% pro Jahr für den SCP und 2,41% für den DCP. Die FAZ vergrößerte sich im Jahr um etwa 0,078mm<sup>2</sup> im Bereich des SCP und um 0,152mm<sup>2</sup> im DCP.

Auch hier zeigt sich wiederum, dass die vaskulären Veränderungen der Gefäßdichte im DCP eindeutiger ausfallen als im SCP.

Ein zusätzlich untersuchter Parameter war die ellipsoide Zone (EZ). Diese stellt das innere Segment der Photorezeptoren dar, das besonders viele Mitochondrien beinhaltet (58). Hier konnte zusätzlich eine Abnahme in der Länge jener Struktur festgemacht werden. Die Länge der ellipsoiden Zone nahm innerhalb eines Jahres um 107,03 $\mu$ m ab.

Durch die Verfügbarkeit der OCT-Untersuchung und dessen flächenmäßigen Einsatz konnte ein großes Feld an diagnostischen Möglichkeiten erschlossen werden. So werden bei OCT-Aufnahmen der Retina vier helle Banden erkennbar, die unterschiedlichen Strukturen der Netzhaut zugeordnet werden können. Diese sind die äußere Grenzschicht, die ellipsoide Zone, die interdigitations Zone und das retinale Pigmentepithel (RPE). Die interdigitations Zone stellt den äußeren Anteil beziehungsweise die Abgrenzung des RPEs zum äußeren Segment der Stäbchen dar. Diese Struktur wird auch als Kontaktzylinder bezeichnet (59).

Bei hereditären Netzhauterkrankungen wie eben der RP kommt es zu einer verminderten Hyperreflektivität in diesen retinalen Banden in der OCT-Aufnahme. So kann beispielsweise die EZ als Biomarker herangezogen werden, um eine Degeneration der Photorezeptorzellen im Frühstadium der Erkrankung zu diagnostizieren. Eine Verminderung der Reflektivität spricht für einen degenerativen Prozess (60).

In einer weiteren Studie (61) wurde die Abnahme der retinalen Perfusionsdichte bei augengesunden Personen untersucht, wobei sich eine Abnahme der Gefäßversorgung mit steigendem Alter zeigte. Pro Jahr nahm im SCP die Gefäßdichte um 0,26% und im DCP um 0,27% ab. Ebenso kommt es zu einer scheinbar altersbedingt physiologischen Vergrößerung der FAZ. Im Bereich des SCP vergrößert sich diese Fläche jährlich um 0,0011mm<sup>2</sup> und im Bereich des DCP kommt es zu einer Größenzunahme von 0,0014mm<sup>2</sup> pro Jahr. Im Wissen um die altersbedingten und somit physiologischen Veränderungen lassen sich krankheitsspezifische Rückschlüsse ziehen. Bei RP kommt es zu einer rasch fortschreitenden Abnahme der Gefäßperfusion und zu einer ebenso schnellen Vergrößerung der FAZ. Bei Augengesunden schreitet dieser Prozess langsamer voran.

Einen wichtigen Parameter in der Ophthalmologie stellt die sogenannte „best corrected visual acuity“ (BCVA), also die Sehschärfe mit bester Korrektur, dar. Auch hier konnten

Jauregui et al. (54) zeigen, dass dieser Parameter am stärksten mit der FAZ und der Gefäßdichte innerhalb des SCP korreliert.

Wie bereits erwähnt kommt es bei RP neben den Veränderungen der Gefäßdichte und FAZ auch zu einem Verlust der ellipsoiden Zone, dem äußeren Segment der Photorezeptorzellen. Zudem konnte auch eine Abnahme der Schichtdicke der Choroidea festgestellt werden. Die choroidalen Gefäße versorgen die Photorezeptorzellen und die äußeren Schichten der Retina bis hin zur äußeren Körnerschicht. Hierbei kann die Choroidea noch weiter unterteilt werden von außen nach innen in die folgenden vier Schichten:

1. Haller Schicht
2. Sattler Schicht
3. Choriocapillaris
4. Bruchmembran

In der Choriocapillaris befinden sich die Kapillaren, die kleinlumigsten Gefäße innerhalb der Choroidea. In der Haller Schicht befinden sich Gefäße von kleinem und mittlerem Durchmesser und außen in der Haller Schicht großlumige Gefäßstrukturen (62).

Die eindeutige Abgrenzung dieser Strukturen gestaltet sich jedoch in OCT-A Aufnahmen häufig als schwierig. Aufgrund dessen wurde in der Studie von Liu et al. (63) die Choriocapillaris und die Sattler Schicht zusammengeführt. In jener klinischen Studie wurden Veränderungen in der Choroidea bei RP-Patient\*innen im Vergleich zu Augengesunden quantifiziert. Dabei konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass der Krankheitsverlauf von RP mit einer Dickenabnahme der Choroidea als auch der jeweils einzelnen Schichten innerhalb der Aderhaut einhergeht.

Eine hohe Gefäßdichte innerhalb der Sattler Schicht und der Choriocapillaris korreliert signifikant mit einer dickeren EZ, einer besseren BCVA und weniger Einschränkungen des Gesichtsfeldes(63). Diese Erkenntnisse können nicht nur zur Diagnostik, sondern in Zukunft vielleicht auch für die Therapie von Relevanz werden, auch wenn erste Versuche mit Vasodilatoren wie Nivaldipin nicht die erwünschte Wirkung erzielen konnten (64).

Ein Zusammenhang zwischen dem Blutfluss in den Schichten der Aderhaut und der Funktion der Photorezeptorzellen und in weiterer Folge auch der Sehkraft konnte bereits gezeigt werden (65).

In erster Linie manifestieren sich die Veränderungen bei RP durch stetige Atrophie der Stäbchen einhergehend mit Nachtblindheit, Abnahme des peripheren Sehens bis hin zum Ringskotom. Sekundär kommt es auch zu Veränderungen im Bereich der Makula, der parafovealen Zone und der Fovea centralis. Da das Farbsehen und die Sehschärfe maßgeblich von jenem Bereich bestimmt werden, macht es Sinn, Veränderungen in diesem Bereich zu untersuchen und zu quantifizieren.

2018 konnten Koyanagi et al. (66) in ihren Daten die Veränderungen der FAZ und des Blutflusses in der Fovea und der parafovealen Zone quantifizieren. Dabei wurden 73 RP-Erkrankte 36 Augengesunden gegenübergestellt. Die Ergebnisse bestätigten wiederum was über die Vaskularisation und den Blutfluss der retinalen Gefäße bekannt ist. Im Bereich des oberflächlichen Gefäßplexus war die Gefäßdichte sowohl im fovealen als auch im parafovealen Anteil der Retina signifikant reduziert. Gleiches galt für die parafoveale Gefäßdichte im tiefen Gefäßplexus. Für das foveale Areal im tiefen Gefäßplexus konnte keine signifikante Reduktion der Gefäßdichte eruiert werden. Ebenfalls keine statistisch signifikante Flächenzunahme konnte für die FAZ, weder im SCP noch im DCP, ermittelt werden.

In einer weiteren Subanalyse der Studie wurde versucht, die Veränderungen der vaskulären Struktur der Netzhaut mit einer Abnahme der Sehschärfe in Einklang zu bringen. Die Studienergebnisse erlauben den Rückschluss, dass es bei einer Vergrößerung der FAZ im oberflächlichen Gefäßplexus und bei einer Abnahme der Gefäßdichte im oberflächlichen Netzhautanteil der Fovea centralis auch zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Sehschärfe kommt. Für die tiefen Anteile der FAZ und die Gefäßdichte der Fovea konnte kein statistisch signifikanter Nachweis erbracht werden.

Für die Auswertung der OCT-A Bilder wurde nach folgendem Schema vorgegangen: Der foveale Bereich wurde mit einem Durchmesser von 1mm angegeben. Im Zentrum dessen liegt die FAZ umgeben von den Gefäßen des fovealen Bereichs. So lässt sich auch der scheinbare Widerspruch erklären, dass es sowohl eine foveale avaskuläre Zone (FAZ) als auch Gefäße im SCP und DCP gibt, die in die Fovea centralis hineinreichen. Die parafoveale Zone ist definiert als jener Bereich zwischen 1mm und 2,5mm. Die Stärke dieser Studie spiegelt sich auch darin wider, dass im Vergleich zu den weiter oben beschriebenen, hier wesentlich größere Fallzahlen vorzuweisen sind.

Dadurch konnte die Studie so designt werden, dass es keine Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht gibt.

Weiters liefert die Studie klare Daten darüber, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dichte der Vaskularisation der FAZ und der Sehschärfe bei Menschen besteht. Je dichter die Gefäßstrukturen in jenem Bereich sind, desto höhere Werte konnten bei der Messung der Sehschärfe erreicht werden. Zudem konnten Veränderungen im parafovealen Areal in einem früheren Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden als jene im fovealen (66).

In der Studie von Battaglia Parodi et al. (53) konnte nachgewiesen werden, dass es im fovealen Bereich des tiefen Gefäßplexus zu einer signifikanten Größenzunahme der FAZ kommt. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie um Koyanagi et al. (66) dieser Nachweis lediglich für die FAZ im oberflächlichen Gefäßplexus erbracht werden. Die Daten aus der Studie, die in Graz durchgeführt wurde, konnte diesen Nachweis ebenso wenig erbringen. Zwar konnte eine flächenmäßige Vergrößerung der FAZ aus den vorhandenen Daten abgeleitet werden, jedoch sind diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant. An der Stelle sei jedoch erwähnt, dass hier keine Differenzierung in oberflächlichen- und tiefen Gefäßplexus vorgenommen wurde. Somit stellt die avaskuläre Zone die gemeinsame Schnittmenge jener beiden Bereiche dar. Auch das Durchschnittsalter in beiden Gruppen war unterschiedlich verteilt. Die Patient\*innengruppe war im Durchschnitt um fast acht Jahre älter als in der Kontrollgruppe. Wie bereits weiter oben erläutert, nimmt durch den physiologischen Alterungsprozess die Fläche der FAZ zu. Dies erschwert die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse zusätzlich.

Darüber hinaus wurden die Studien mit unterschiedlichen OCT-A Geräten durchgeführt. Die Studie von Koyanagi et al. sowie jene an der Augenklinik in Graz wurden mit einem Gerät der Marke Optovue AngioVue durchgeführt. Battaglia Parodi et al. verwendeten eines vom Unternehmen Zeiss. Inwiefern sich dieser Unterschied in den Ergebnissen widerspiegelt, lässt sich nur mutmaßen. Die Einschlusskriterien der Patient\*innen, die von der Bildqualität abhängig gemacht werden, werden dadurch jedoch beeinflusst.

Zahlreiche weitere Studien haben in den letzten Jahren Nachweise über einen Verlust an Gefäßdichte in Bezug auf RP erbracht. Auch wenn sich diese Untersuchungen in ihrem Aufbau, der Methode und Durchführung unterscheiden, so kommen sie gesamt zu einem eindeutigen Ergebnis. Im SCP und DCP der Fovea, als auch in den

umliegenden Arealen der Netzhaut, kommt es zu einer Reduktion der Gefäßdichte (53, 54, 63). Auch wir konnten in dieser retrospektiven Studie diese Resultate bestätigen. Sowohl im oberflächlichen als auch im tiefen Gefäßplexus konnten wir eine signifikante Reduktion der Gefäßdichte zeigen. Gleiches gilt ebenso für die fovealen Bereiche der beiden Plexus. Dies stellt einen progressiven Verlauf dar, dessen Mechanismen nach wie vor weit davon entfernt sind, vollständig geklärt worden zu sein. Bis heute gibt es nur mögliche Erklärungsansätze, die versuchen, diesen degenerativen Prozess zu erklären.

Die Diagnostik mittels OCT-A stellt ein sehr junges Verfahren zur Bildgebung innerhalb der Augenheilkunde dar und wird allem Anschein nach auch in Zukunft noch weiter an Bedeutung gewinnen. Schon heute gibt es Therapieansätze, die darauf abzielen, den Blutfluss in den retinalen Gefäßen zu erhöhen und eine Vasodilatation zu bewirken. Da die Abnahme der Gefäßdichte einen sekundären Prozess infolge des Zelltods der Stäbchen darstellt, bleibt abzuwarten, inwieweit dadurch positive Effekte erzielt werden können.

Veränderungen der FAZ konnte in den meisten Studien ebenfalls nachgewiesen werden. Auch an der Augenklinik in Graz konnten solche Tendenzen gezeigt werden, jedoch ohne statische Signifikanz.

Eine große Schwäche der zitierten Studien liegt darin, dass der genetische Aspekt der Erkrankung kaum bis keinen Eingang in die Daten gefunden hat. Durch die hohe Anzahl an unterschiedlichen Mutationen, die zum Vollbild der RP führen, ist eine Vereinheitlichung nicht anzuraten. Unterschiedliche Genmutationen können sich in unterschiedlichem Krankheitsbeginn und Verlauf äußern. Daher ist anzunehmen, dass dies auch Effekte auf die retinale Gefäßdichte hat. Bisher wurde dies nicht in ausreichendem Ausmaß untersucht. Auch wir hatten in unserer Studie nur von acht Patient\*innen Kenntnis über die zugrundeliegende Genmutation.

Abgesehen von der genetischen Therapie der RP, die noch in den Kinderschuhen steckt, gibt es heute Möglichkeiten für den richtigen Umgang mit der Erkrankung. Mittlerweile gibt es Medikamente und Therapiemöglichkeiten mit guter Studienlage, die den Patient\*innen angeboten werden können. Mit Carboanhydrasehemmern kann die Bildung von Ödemen reduziert, das Sehen und damit einhergehend die Lebensqualität wiederum verbessert werden.

Neben der symptomatischen Therapie kommt aber auch der Verlaufskontrolle in regelmäßigen Abständen eine wichtige Rolle zuteil.

Die Daten der Studie an der Augenklinik in Graz zeigen, wie auch andere internationalen Studien, einen über die Zeit progredienten Verlust von Gefäßen in der Netzhaut. Mit OCT-A Geräten kann diese Abnahme der Gefäße quantifiziert werden und das individuelle Fortschreiten der Erkrankung beschrieben werden. Durch diese regelmäßigen Untersuchungen wird nicht nur der Krankheitsverlauf beobachtet, sondern die RP-Patientinnen bleiben in ständiger Betreuung an einer Augenklinik. So können eine gute Betreuung gewährleistet und entsprechende Sehhilfen angeboten werden. RP wird vermutlich auch in naher Zukunft nicht heilbar sein, leben damit jedoch immer besser möglich.

#### Limitationen

Einschränkungen der Studie ergeben sich dahingehend, dass die Veränderung beziehungsweise die Abnahme der Gefäßdichte in den retinalen Schichten nicht nur von der Erkrankung RP abhängt, sondern multifaktoriell ist. Lebensgewohnheiten, Vorerkrankungen, Alter, Geschlecht sowie die genetische Prädisposition wirken sich allesamt auf die Durchblutung der Netzhaut aus, wurden jedoch nicht in den Daten näher eruiert und somit auch nicht berücksichtigt. Dadurch ergibt sich ein limitierender Faktor, der jedoch auch dadurch marginalisiert wird, indem er sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe gleichermaßen auftritt und auch so behandelt wurde. Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich der Einfluss dadurch in gewisser Weise neutralisiert.

Diabetes mellitus ist jene Erkrankung, die gesondert erwähnt werden sollte. Schon lange sind die negativen Effekte eines zu hohen Blutzuckerspiegels und die daraus resultierenden Schäden am Gefäßsystem bekannt. Diese Schäden lassen sich deutlich im oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus der Retina erkennen. Vorhandene Stoffwechselerkrankungen wurden nicht erhoben und die Daten aus der Studie, sofern es notwendig wäre, wurden nicht entfernt. Ein weiterer limitierender Aspekt betrifft die Genetik der RP. Von acht Patient\*innen war der Erbgang bekannt. Von den übrigen Betroffenen wurde dieser nicht erhoben beziehungsweise ist dieser unbekannt. Bis heute wurden nicht alle genetischen Veränderungen identifiziert, die als Ursache der Erkrankung gelten. Der Einfluss der jeweiligen Erbgänge auf das Fortschreiten von RP kann daher auch nicht genau vorhergesagt werden. Dafür müssten in Zukunft noch

weitere Studien mit größeren Patient\*innendaten und exakter Bestimmung der zugrundeliegenden Genetik folgen.

In der Studie muss ein weitere Einflussfaktor bedacht werden: Der Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die Dauer der bereits bestehenden Erkrankung waren keine Parameter, die in der Auswertung der Studie berücksichtigt wurden. Einerseits lag dies an der erschwerten Durchführbarkeit, da der exakte Diagnosezeitpunkt und Krankheitsbeginn nicht immer bekannt waren. Andererseits kann nicht davon ausgegangen werden, dass dem Krankheitsprozess eine lineare Progression zu Grunde liegt.

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Faktor ist die Signifikanz des Altersunterschiedes. Die Fallgruppe war im Durchschnitt um 7,8 Jahre jünger als die Personen aus der Kontrollgruppe ( $p=0,02$ ). Im Allgemeinen stellen Veränderungen in der retinalen Gefäßstruktur sowie die Abnahme der Vaskularisation im Alter einen physiologischen Prozess des Auges dar, der in der Studie nicht weiter berücksichtigt wurde (67).

Schließlich ergibt sich ebenso noch eine Limitation, die die optische Kohärenztomografie selbst betrifft. An der Universitäts-Augenklinik Graz findet ein OCT-A von Optovue Verwendung. Durch die Messung des oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus sowie der FAZ ergibt sich eine sogenannte Bildqualität, die vom Gerät eigenständig ermittelt wird. Die Qualität der Bilder wird zwischen Q1(Qualität) und Q9 gereiht. Abhängig ist die Qualität von mehreren Faktoren, hauptsächlich jedoch von der Compliance der zu Untersuchenden. Patient\*innen müssen in der Lage sein, während der Untersuchung mit dem Auge einen bestimmten Punkt für etwa drei Sekunden zu fokussieren. Die Compliance bei der Untersuchung beeinflusst die Qualität der Bildaufnahme.

So ergibt sich, dass für die unterschiedlich untersuchten Merkmale wie SCP und FAZ, unterschiedlich viele Daten zur Verfügung standen. Generell wiesen die Patient\*innen aus der Kontrollgruppe eine höhere Compliance auf, was sich in einer besseren Bildqualität widerspiegelt. Dies ist neben der Tatsache, dass in der Kontrollgruppe gesunde Augen untersucht wurden, auch auf den niedrigeren Altersdurchschnitt in jener Gruppe zurückzuführen.

Trotz der genannten limitierenden Faktoren und deren unterschiedlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie, sind die vorhandenen Daten dennoch valide und aussagekräftig. Mit 210 untersuchten Augen ist die Datenmenge größer als in Studien, die hinsichtlich der Veränderung der retinalen Gefäßversorgung bereits in der Vergangenheit durchgeführt wurden. Dabei ergaben sich meist die gleichen Limitationen hinsichtlich Alter, Genetik und Vorerkrankungen. Weitere Studien sind notwendig, um die näheren Faktoren zu untersuchen, die letztlich zum sekundären Untergang der retinalen Mikrozirkulation im Rahmen der RP führen.

## Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
2. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: Thieme Georg Verlag; 2015.
3. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band: De Gruyter; 2012.
4. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie: Thieme; 2019.
5. Bowling B, Burk R, Tönjes S. Kanski's Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz: Elsevier Health Sciences; 2017.
6. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. Duale Reihe Physiologie: Thieme; 2021.
7. Bear MF, Engel AK, Held A, Connors BW, Niehaus-Osterloh M, Paradiso MA. Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
8. DeSantis D. Amblyopia. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(3):505-18.
9. Hofmann KP, Lamb TD. Rhodopsin, light-sensor of vision. *Prog Retin Eye Res.* 2023;93:101116.
10. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:383-96.
11. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006;368(9549):1795-809.
12. Peter VG, Kaminska K, Santos C, Quinodoz M, Cancellieri F, Cisarova K, et al. The first genetic landscape of inherited retinal dystrophies in Portuguese patients identifies recurrent homozygous mutations as a frequent cause of pathogenesis. *PNAS Nexus.* 2023;2(3):pgad043.
13. Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, Hickey DG, Wang JH, Liu Z, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom.* 2021;104(4):444-54.
14. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:157-86.
15. Cross N, van Steen C, Zegaoui Y, Satherley A, Angelillo L. Retinitis Pigmentosa: Burden of Disease and Current Unmet Needs. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:1993-2010.
16. Bhardwaj A, Yadav A, Yadav M, Tanwar M. Genetic dissection of non-syndromic retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2355-85.

17. Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, Matteucci A, Parravano M, Malchiodi-Albedi F, et al. Gene Therapy in Retinal Dystrophies. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22).
18. Perea-Romero I, Gordo G, Iancu IF, Del Pozo-Valero M, Almoguera B, Blanco-Kelly F, et al. Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Sci Rep.* 2021;11(1):1526.
19. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:40.
20. Kanski JJ, Burk A. *Diagnoseatlas Augenheilkunde: über 2500 Abbildungen zu lokalen und systemischen Befunden*: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
21. Alexander KR, Fishman GA. Prolonged rod dark adaptation in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(8):561-9.
22. Jomaa E, Delyfer MN, Korobelnik JF. Fluocinolone acetonide implant (Iluvien®) for macular edema associated with retinitis pigmentosa: A case report. *Eur J Ophthalmol.* 2022:11206721221144141.
23. Lang GK, Apitzsch B, Lang GE. *Augenheilkunde essentials*: Thieme; 2015.
24. Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, Watt CB, Marmor M, Marc RE. Retinal remodeling in human retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 2016;150:149-65.
25. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(4):396-403.
26. Garip G, Kamal A. Systematic review and meta-synthesis of coping with retinitis pigmentosa: implications for improving quality of life. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):181.
27. Frick KD, Roebuck MC, Feldstein JI, McCarty CA, Grover LL. Health services utilization and cost of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(5):629-34.
28. Chaumet-Riffaud AE, Chaumet-Riffaud P, Cariou A, Devisme C, Audo I, Sahel JA, et al. Impact of Retinitis Pigmentosa on Quality of Life, Mental Health, and Employment Among Young Adults. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:169-74.
29. Chang AY. Visual Function Tests: Visual Fields. *Methods Mol Biol.* 2023;2560:123-31.
30. Salmon J. *Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach*: Elsevier Health Sciences; 2019.
31. Kroll P, Straub W. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden: 106 Tabellen*: Thieme; 2008.

32. Lachenmayr B. *Begutachtung in der Augenheilkunde*: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
33. Augustin AJ. *Augenheilkunde*. 4. Auflage  
ed: Kaden, R; 2019.
34. Kramer P, Bressan P. Mitochondria Inspire a Lifestyle. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2019;231:105-26.
35. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. Vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(11):1456-9.
36. Erb C, Schlote T. *Medikamentöse Augentherapie*: Thieme; 2016.
37. Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(4):656-63.
38. Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, 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(9):3821-9.
39. Richard C, Calder PC. Docosahexaenoic Acid. *Adv Nutr*. 2016;7(6):1139-41.
40. Schwartz SG, Wang X, Chavis P, Kuriyan AE, Abariga SA. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):Cd008428.
41. Shukralla AA, Dolan E, Delanty N. Acetazolamide: Old drug, new evidence? *Epilepsia Open*. 2022;7(3):378-92.
42. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. Visual acuity is related to parafoveal retinal thickness in patients with retinitis pigmentosa and macular cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4568-72.
43. Salvatore S, Fishman GA, Genead MA. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(6):560-84.
44. Apushkin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. *Retina*. 2006;26(7):741-5.
45. Mittra RA, Ramsay RC. New treatments for age-related macular degeneration. *Minn Med*. 2009;92(6):41-4.

46. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, Zhang Q, Aleman TS, Cideciyan AV, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet.* 2001;28(1):92-5.
47. Pierce EA, Bennett J. The Status of RPE65 Gene Therapy Trials: Safety and Efficacy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(9):a017285.
48. Ducloyer JB, Le Meur G, Cronin T, Adjali O, Weber M. [Gene therapy for retinitis pigmentosa]. *Med Sci (Paris).* 2020;36(6-7):607-15.
49. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-60.
50. Duebel J, Marazova K, Sahel JA. Optogenetics. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):226-32.
51. Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, Arleo A, Galluppi F, Martel JN, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med.* 2021;27(7):1223-9.
52. Ayton LN, Barnes N, Dagnelie G, Fujikado T, Goetz G, Hornig R, et al. An update on retinal prostheses. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(6):1383-98.
53. Battaglia Parodi M, Cicinelli MV, Rabiolo A, Pierro L, Gagliardi M, Bolognesi G, et al. Vessel density analysis in patients with retinitis pigmentosa by means of optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(4):428-32.
54. Jauregui R, Park KS, Duong JK, Mahajan VB, Tsang SH. Quantitative progression of retinitis pigmentosa by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2018;8(1):13130.
55. Grunwald JE, Maguire AM, Dupont J. Retinal hemodynamics in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(4):502-8.
56. Sorrentino FS, Bonifazzi C, Perri P. The Role of the Endothelin System in the Vascular Dysregulation Involved in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol.* 2015;2015:405234.
57. Lang M, Harris A, Ciulla TA, Siesky B, Patel P, Belamkar A, et al. Vascular dysfunction in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(7):660-4.
58. Saxena S, Meyer CH, Akduman L. External limiting membrane and ellipsoid zone structural integrity in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(1):15-6.

59. Ha A, Kim YK, Lee J, Bak E, Han YS, Kim YW, et al. Interdigitation Zone Change According to Glaucoma-Stage Advancement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(4):20.
60. Gong Y, Chen LJ, Pang CP, Chen H. Ellipsoid zone optical intensity reduction as an early biomarker for retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(2):e215-e21.
61. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal Capillary Density and Foveal Avascular Zone Area Are Age-Dependent: Quantitative Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5780-7.
62. Esmaeelpour M, Kajic V, Zabihian B, Othara R, Ansari-Shahrezaei S, Kellner L, et al. Choroidal Haller's and Sattler's layer thickness measurement using 3-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *PLoS One.* 2014;9(6):e99690.
63. Liu R, Lu J, Liu Q, Wang Y, Cao D, Wang J, et al. Effect of Choroidal Vessel Density on the Ellipsoid Zone and Visual Function in Retinitis Pigmentosa Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(13):4328-35.
64. Nakazawa M, Suzuki Y, Ito T, Metoki T, Kudo T, Ohguro H. Long-term effects of nilvadipine against progression of the central visual field defect in retinitis pigmentosa: an extended study. *Biomed Res Int.* 2013;2013:585729.
65. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, D'Esposito F, Fadda A, Di Renzo A, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1064-9.
66. Koyanagi Y, Murakami Y, Funatsu J, Akiyama M, Nakatake S, Fujiwara K, et al. Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(1):e59-e67.
67. Yamamoto Y, Yamamoto Y, Marugame A, Ogura M, Saito A, Ohta K, et al. Age-related decrease of the retinal vasculature area identified with a novel computer-aided analysis system. *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(3):229-37.