

## ***Bericht vom ZSD-Patientenseminar vom 9. bis 11. Juni 2017***

### ***Bericht vom ZSD-Seminar am Freitag, dem 09.06.2017***

Themen: NON24 Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen  
Was bedeutet Sehverlust?  
Vorstellung der Teilnehmer

Das Patientenseminar begann am 9. Juni um 13:00 Uhr mit einem gemeinsamen Mittagessen.

So konnte um 14:00 Uhr Michael Emmerich, Organisator und Leiter des Seminars, die Teilnehmer begrüßen, die sich gestärkt und gut gelaunt in dem Seminarraum des Tagungshotels Am Wall in Soest versammelt hatten. Bis zu diesem Augenblick hatten viele von ihnen noch nie jemanden kennen gelernt, der genauso wie sie von dieser seltenen Erkrankung betroffen ist und ohne viel Erklärungsbedarf weiß wovon man spricht.

Herr Emmerich bedankte sich bei den Teilnehmern, dass sie trotz erheblicher Seheinschränkungen die weite Reise auf sich genommen haben. Er betonte, dass das Seminar von der Aktion Mensch bezuschusst wird, wodurch die Teilnahmegebühren verhältnismäßig niedrig gehalten werden konnten.

Nachdem er verschiedenes zu den organisatorischen Belangen mitgeteilt hatte, wurde von ihm auf die äußerst wichtige Bedeutung des Schlafs hingewiesen. Schlaf ist lebensnotwendig und ermöglicht durch räumliche Veränderungen im Gehirn den Abtransport von Abfallprodukten. Wichtig für einen gesunden Schlaf ist Licht. Menschen mit Netzhautdystrophien können jedoch möglicherweise durch das häufige Tragen von Kantenfiltergläsern oder dunklen Sonnenbrillen den Taktgeber ungünstig beeinflussen.

Nach dieser kurzen Einleitung konnte Herr Emmerich den ersten Referenten, Herrn Dr. Blau begrüßen, der aus Berlin angereist war. Dort ist er im interdisziplinären schlafmedizinischen Zentrum in der Charité tätig.

Einleitend wird von ihm berichtet, dass inzwischen circa 30 Prozent der Menschen in Deutschland über schlechten Schlaf klagen.

Nach neuesten Erkenntnissen sind vor allem Menschen, deren Sehen stark eingeschränkt ist oder die über keinen Sehrest verfügen, besonders häufig davon betroffen.

Was ist eigentlich gesunder Schlaf?

Im Schlaf erhält unser Körper neue Energie, wir erholen uns und es wird neu Erlerntes weiterverarbeitet und gefestigt. Auch das Immunsystem ist stark von unserem Schlaf abhängig. Um abends müde zu werden und morgens ausgeschlafen aufwachen zu können, arbeiten unsere Körperaktivitäten in ganz bestimmten zeitlichen Abfolgen.

Dieser Ablauf, der sich alle 24 Stunden wiederholt, wird Zirkadianer Rhythmus genannt. Damit für uns nicht der Tag zur Nacht wird, weil sich eventuell der Beginn eines neuen Zyklus jeden Tag um einige Minuten verschiebt, muss eine Synchronisierung mit unserer Umwelt stattfinden. Hierzu orientiert sich der Organismus am Licht. Die speziell für diese Aufgabe vorgesehenen Ganglienzellen der Netzhaut, registrieren hierfür ob gerade Tag oder Nacht ist und senden die Information an ein etwa erbsengroßes Organ. Dieses Organ befindet sich auf der Sehnervenkreuzung und wird als innere Uhr bezeichnet (der Nucleus suprachiasmaticus, abgekürzt SCN). Der Stoff Vasopressin spielt hierbei eine wichtige Rolle. Es wäre denkbar, dass dieser Wirkstoff für Therapiezwecke in einigen Jahren verwendet werden könnte, um Menschen mit einer gestörten Lichtwahrnehmung, eine Synchronisation der inneren Uhr zu ermöglichen. Von dem SCN gelangen die Informationen über Nervenbahnen zur Zirbeldrüse, in der die Produktion des Dunkelheitshormons Melatonin angeregt oder unterbunden wird. Inzwischen wurde festgestellt, dass das Licht von LED Bildschirmen diesen Mechanismus stark beeinflussen kann. Dies ist möglich, da Flachbildschirme viel Licht im kurzwelligen, blauen Spektrum abstrahlen und die Ganglienzellen der Netzhaut hoch sensibel auf Licht in dieser Wellenlänge reagieren. Wer spät abends noch vor seinem Bildschirm sitzt, hemmt dadurch die Melatoninproduktion, da für unseren Körper noch Tag zu sein scheint. Folglich kann schlechter eingeschlafen werden und die Wachzeiten nach dem ersten Einschlafen verlängern sich. Auch das Tragen von Kantenfiltergläsern kann einen negativen Einfluss auf unseren Schlaf haben. Die meisten Kantenfiltergläser absorbieren den blauen Anteil des Lichts. Also genau die Wellenlängen, die unsere innere Uhr benötigt, um zwischen Tag und Nacht unterscheiden zu können. Die Folge ist eine Verringerung der Amplitude während der Melatoninproduktion, wodurch die Trennschärfe zwischen den verschiedenen Phasen abnimmt. Diese Menschen tendieren dazu nachts munter und am Tage müde zu sein. Um eine möglichst große Trennschärfe zu erreichen, benötigen wir vor allem am Morgen viel Licht und am Abend die Dunkelheit. Daher sollte nach dem morgendlichem Aufstehen die Kantenfilterbrille für etwa eine halbe Stunde nicht aufgesetzt werden. Schlaf ist aber auch sehr individuell. Hier unterscheidet man zwischen Lerchen, den Frühaufstehern und Eulen, den Menschen die erst spät abends zu Bett gehen. Je nach Alter und individueller Veranlagung ändern sich im Laufe des Lebens bei jedem die Schlafgewohnheiten. Das ist völlig normal und es besteht kein Grund zur Sorge. Sehr individuell ist auch die Melatoninkonzentration im menschlichen Körper. Die Bandbreite geht hier so weit auseinander, dass es keinen sinnvollen Normwert gibt.

Weiterhin beleuchtete Dr. Blau das Krankheitsbild NON 24.

Es handelt sich hierbei um eine Störung des zirkadianen Rhythmus, der nicht mehr durch unterschiedliche Ursachen, wie zum Beispiel Licht und Dunkelheit synchronisiert werden kann. Man geht davon aus, dass etwa die Hälfte der vollblindeten Menschen von der NON 24 Erkrankung betroffen sind. Bei diesen Menschen verschieben sich die Einschlaf- und Wachzeiten kontinuierlich, was in periodischen Abständen zu erheblichen Schlafproblemen führt. Inzwischen wurde speziell für diese Erkrankung ein Medikament entwickelt, das sich Tasimelteon nennt. Es spricht einen ganz bestimmten Rezeptor an, der das Signal für den Beginn der Nachtruhe gibt. Dieser Impuls, der alle 24 Stunden sozusagen das Orchester im Takt hält, kann dann unabhängig vom Licht durch das Medikament ausgelöst werden. Die Patienten hatten durch die Einnahme nachts einen längeren Schlaf und waren tagsüber erholt und ausgeruht. Nachgewiesen werden konnte die Wirkung des Medikaments auch durch Messungen des Melatoninspiegels. Dieser war nachts deutlich erhöht und am Tag reduziert. Weitaus abgeschwächer ist die Wirkung, wenn das Hormon Melatonin in Tablettenform eingenommen wird. Hierbei ist unbedingt darauf zu achten, dass die Einnahme abends immer plus minus 20 Minuten, zur gleichen Zeit erfolgt.

Dr. Blau berichtete, dass sich in Münster ein Schlafzentrum befindet, in dem Herr Prof. Jahn in diesem Themenbereich eine hohe Kompetenz besitzt. Informationen zu diesem Thema gibt es unter anderem unter [www.dgsm.de](http://www.dgsm.de).

Das ist die Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin, auf der sich unter anderem auch eine Expertenliste zum Thema NON 24 befindet.

Nach einer kurzen Pause war die Vorstellungsrunde eingeplant, die Herr Emmerich mit einigen Sätzen einleitete.

Wie er mitteilte, gibt es in Deutschland schätzungsweise 5000 niedergelassene Augenärzte, dagegen aber nur circa 2000 ZSD Betroffene. Es ist daher durchaus nachvollziehbar, dass auf detaillierte ZSD-spezifische Fragen nur sehr wenige Augenärzte eine Antwort geben können. Vielen Betroffenen ist leider nicht bewusst, wie wichtig ihre persönlichen Erfahrungen für die anderen ZSD Betroffenen sind. Wenn dieser persönliche Wissensschatz zugänglich gemacht werden könnte, ließen sich vielleicht positive oder negative Einflüsse finden. Aber auch Erfahrungen mit Augenärzten oder Therapieversuche jeglicher Art sind Themen, die viele interessieren. Herr Emmerich berichtet, dass vor kurzem die Leiterin der Bardet-Biedl-Gruppe durch eine Patientenbefragung darauf aufmerksam geworden ist, dass ein Medikament für den Diabetes Typ 2 bei einigen Betroffenen zu einer Sehverbesserung geführt hat. Inzwischen wird in Tübingen eine klinische

Studie geplant, in der das Medikament Metformin auf seine Wirksamkeit bei Bardet-Biedl-Patienten getestet werden soll.

Dieses Beispiel zeigt, dass der Patientenaustausch enorme Auswirkungen in der Therapieentwicklung haben kann.

Es folgten die Vorstellungen der einzelnen Betroffenen, in der in einer offenen und wertschätzenden Weise ein riesiges Spektrum an Erfahrungen weitergegeben wurde. Die Seminarteilnehmer berichteten über ihre Krankheitsverläufe, die Erfahrungen mit Augenärzten, Therapieversuche und Unternehmungen oder Aktivitäten, die trotz starker Sehbehinderung viel Freude bereitet hatten.

Im Anschluss konnte Herr Emmerich die Diplom-Kunsttherapeutin und Fachtherapeutin für Kognitives Training, Susanne Bla als nächste Referentin begrüßen, die selbst von einer Netzhautdystrophie betroffen ist. Zuerst widmete sie sich der Frage:

Was bedeutet Sehverlust?

Sehverlust bedeutet für jeden Betroffenen eine Veränderung im eigenen Wahrnehmungs- und Orientierungsraum, am Arbeitsplatz, in der Mobilität und in der Zukunftsplanung. Die psychischen Auswirkungen hiervon sind negative Stress- und/oder Angstreaktionen, Verunsicherung und Hilflosigkeit. Die durch die Erkrankung bedingten unvorhersagbaren Prognosen des weiteren Verlaufes erschweren das Abschließen des gedanklichen Prozesses mit der Erkrankung und den daraus resultierenden psychischen Belastungen. Hinzu kommt, dass aus medizinischer Sicht noch keine Heilung der Erkrankung bestätigt werden kann. Die Selbstwahrnehmung, der Selbstwert und das Selbstvertrauen von Betroffenen werden in unterschiedlicher Weise destabilisiert.

Oft ist es bereits eine Erleichterung, wenn sich der Betroffene nicht unter Druck setzt, um den anderen etwas zu beweisen. Auch wenn das Sehen schlechter als bei anderen ist, heißt es nicht, dass man dadurch weniger wert ist. Bei der Bewältigung der Trauer des Verlustes des vollen Sehens, der Arbeit/ des Arbeitsplatzes, der Mobilität, Hobbys und anderem, sowie dem konstruktiven Umgang damit, bewähren sich psychologische Bewältigungsstrategien. Hilfreich erweist sich die Trauerarbeit mit dem Wissen um die verschiedenen Trauerphasen.

Diese sind Verleugnung, Resignation/ Aufgeben, Wut/ Aggression, Einwilligen und Akzeptanz. Da Gefühle nicht logisch sind, können sich Trauerphasen mischen. Hilfreich ist hierbei die Gefühle zuzulassen, ihnen eine Würdigung und Berechtigung zu geben und danach bewusst die Konzentration auf das Hier und Jetzt in meinem Leben zu richten.

Oft führt der zunehmende Sehverlust aber auch bei dem Lebenspartner oder in der Familie zu vergleichbaren Ängsten, die zum Beispiel aus einer großen Hilflosigkeit oder Anteilnahme resultieren können.

Therapeutische Begleitung in individuellen Abständen bei Therapeuten, die in der Traumatherapie, ebenso wie in der Trauerarbeit weitergebildet sind, ist empfehlenswert. Dort finden sie einen geschützten Raum, indem sie sich anvertrauen und aussprechen können, ohne Rücksichtnahme auf die Befindlichkeit von Familie oder Freunden.

Andererseits kann es auch hilfreich sein, wenn im Umfeld Menschen gefunden werden, denen man die Trauer mitteilen kann, ohne dabei das Gefühl zu haben, den anderen damit zu sehr zu belasten.

Leider ist es für den Partner oder Außenstehenden oft schwierig sich in die Seheinschränkungen hineinzusetzen und in den Situationen zu helfen, wo Hilfe benötigt wird. Dadurch wird schnell zu viel oder an anderer Stelle gar nicht geholfen. Häufig fehlt leider auch die Basis, um die vielen Facetten und Stadien des Sehverlusts als Nichtbetroffener zu verstehen. Für die Angst und Stressbewältigung bewähren sich aus der Hirnforschung resultierende Entspannungsübungen, die schnell und zu jeder Zeit ausgeführt werden können und so das Gedankenkreisen, mit all den zugehörigen Gefühlen unterbrechen. Hierzu gibt es von Dr. med. Claudia Croos-Müller, Ärztin für Neurologie und Psychotherapie, 12 Übungen in ihrem Buch „Kopf hoch“ beim Köselverlag. Des Weiteren ist Genusstraining mit allen Sinnen empfehlenswert, da es sich entspannend auf das vegetative Nervensystem auswirkt und den Fokus auf positive Wahrnehmung lenkt, bis hin zu Glücksmomenten. Möglich ist dies über den gustatorischen Sinn mittels Geschmacksknospen, zum Beispiel durch ein genüsslich auf der Zunge zergehendes Stück Schokolade und die Wahrnehmung verschiedener Geschmackserlebnisse, wie süß, nussig, leicht bitter und so weiter, oder dem olfaktorischen Sinn, das Riechen. Dabei geht es jeweils nicht um das Faktenwissen: was esse oder rieche ich, sondern um eine assoziative Reise in positive Erinnerungen und Erlebnisse. Im kognitiven Training nach Dr. med. Stengel, gibt es noch weitere Sinnes-Übungen. Akustische, hier kann im Alltag ausprobiert werden, was alles Klang erzeugt, welche Assoziationen, Gedanken, Gefühle werden dadurch ausgelöst oder das bewusste hören von Musik, die man mag. Des Weiteren haptische Erlebnisse über das Fühlen, zum Beispiel mit den Händen Gegenstände ertasten: weich, hart, riffelig oder spitz? Auch hier geht es um Wahrnehmung und Fühlen/Spüren und nicht um das Faktenwissen, das Benennen des zu erfühlenden Gegenstandes. Einige dieser Sinnesübungen werden noch zu einem späteren Zeitpunkt, im weiteren Seminarverlauf vorgestellt.

Um 18:30 Uhr wurde der Themenkomplex beendet und zum wohlverdienten Abendbrot übergegangen.

## **Bericht vom ZSD-Seminar am Sonnabend, dem 10.06.2017**

Themen: Die Dynamik in der Augenheilkunde  
ZSD – Krankheitsbild und Therapieentwicklung  
Videokamera – ORCAM  
Entspannungstechniken  
Genetik

Am Sonnabend sprach als erster Referent Herr Emmerich über die Dynamik in der Augenheilkunde.

Er berichtete, dass man inzwischen davon ausgeht, dass sich das Wissen in der Medizin alle 5 Jahre verdoppelt. Diese kontinuierliche Verdoppelung wird in der Mathematik exponentielles Wachstum genannt. Um den Teilnehmern das unvorstellbare Wachstum zu verdeutlichen, wurde von ihm beispielhaft die Faltung von Papier beschrieben. Verblüffender Weise erreichte der Papierstapel bereits nach 42 Faltungen eine Höhe, die bis zum Mond reicht.

Damit diese extreme Dynamik auch in der Augenheilkunde erkennbar wird, begann Herr Emmerich mit der Entwicklungsbeschreibung vor 200.000 Jahren, wo der Mensch bereits das Feuer beherrschte und verschiedene Werkzeuge herstellen konnte.

Er beschrieb, wie in immer kürzerer Folge neue Untersuchungsmöglichkeiten entwickelt wurden, die vom Augenspiegel bis zur hochauflösenden optischen Kohärenztomographie reichten, die inzwischen eine Auflösung von 3 Mikrometern ermöglicht.

Für die Entwicklung von Therapien sind derartige Techniken enorm wichtig. Denn nur wenn genau erkannt werden kann was defekt ist, kann auch zuverlässig repariert werden. Eine sehr zentrale Bedeutung hat hierbei inzwischen aber auch die Genetik eingenommen. Hier reichen die Wurzeln bis in das Jahr 1865 zurück, in dem Gregor Mendel, heute auch als Vater der Genetik bezeichnet, wissenschaftlich die Kreuzung von Erbsen auswertete. Er beschrieb Meilensteine, wie das 1990 gegründete Human Genomprojekt. An diesem Projekt waren 50 Staaten beteiligt, die für die Sequenzierung des menschlichen Genoms 13 Jahre und mehrere Milliarden Dollar benötigten.

Was man damals als Weltsensation feierte, wurde inzwischen mehrere Tausend mal wiederholt und ist eigentlich nichts besonderes, da die Kosten und der Zeitaufwand nur noch einen Bruchteil betragen.

2014 wurde zum Beispiel eine Sequenziermaschine auf den Markt gebracht, die die Kosten der Genom-Entschlüsselung angeblich auf 1.000 Dollar pro Genom reduziert und bereits nach einem halben Tag mit der Arbeit fertig ist. Techniken wie die neue Genschere CRISPR Cas, haben in den letzten drei Jahren weltweit die Arbeit in den Forschungseinrichtungen revolutioniert und völlig neue Horizonte eröffnet. Seit der Jahrtausendwende werden in immer kürzeren Abständen sensationelle Durchbrüche erzielt, die die Therapieforschung

beflügeln. Die Zahl der klinischen Studien, in denen völlig neue Ansätze getestet werden steigt stetig an, wovon es einige bereits in die klinische Anwendung geschafft haben.

Bei all der begründeten Euphorie bleibt jedoch letztlich die Frage - warum gibt es für uns immer noch keine Therapie?

Welche Erfahrungen gibt es bereits aus klinischen Studien und wann könnte eine Therapie für ZSD Patienten zur Verfügung stehen?

Mit diesen Fragen gab Herr Emmerich das Mikrofon an Herrn Dr. Herrmann weiter, der Augenarzt in der Augenklinik Bonn ist und aufmerksam die Entwicklungen neuer Therapien verfolgt. Er leitet dort die Sprechstunde für seltene Erkrankungen, die eng mit den humangenetischen Einrichtungen zusammenarbeitet.

Aus seiner Sicht gehört die Unterteilung, die aus elektrophysiologischen Untersuchungen resultiert, der letzten Generation des Denkens an.

Inzwischen sind wir in der Zeit der bildgebenden Verfahren angekommen, in der Untersuchungen wie das OCT äußerst präzise dreidimensionale Einblicke ermöglichen. Aber auch durch die konfokale Laserscanmikroskopie können sehr kleine Bereiche mit einem bestimmten Licht angeregt werden, um den Stoffwechsel der verschiedenen Netzhautschichten zu beurteilen.

Gerade weil man so den Behandlungserfolg gut kontrollieren kann, konnten in den letzten 10 Jahren derartige Neuerungen zur Innovation im Bereich der Augenforschung beitragen. Dies erleben wir bereits bei Behandlungsversuchen, wie der Stammzell- oder Gentherapie.

Weiterhin ermöglicht die moderne Gendiagnostik (Next Generation Sequencing) eine Differenzierung der Erkrankungen in einer Genauigkeit und Aussagekraft, wie man es vor einigen Jahren nicht für möglich gehalten hätte. Eine sichere Identifizierung des Gens (Genotypisierung) ist als Grundlage für spezifische Therapien sehr wichtig.

Zu nennen wäre hier zum Beispiel das deuterierte Vitamin A, das inzwischen unter dem Namen ALK001 klinisch erprobt wird.

Dr. Herrmann weist darauf hin, dass Patienten fast nur noch an klinischen Studien teilnehmen können, wenn die genetische Ursache für ihre Erkrankung bekannt ist. Dies ist vor allen Dingen eine Grundvoraussetzung, wenn es um Gentherapien geht.

Bei dieser Behandlung wird ein Virus als Transportmittel genutzt, um ein funktionsfähiges Gen in den Zellkern zu transportieren. Durch diese Therapie können allerdings nur die noch vorhandenen Zellen gerettet und das Sehvermögen auf dem derzeitigen Level stabilisiert werden.

Große Fortschritte gibt es inzwischen auch im Bereich der Zelltherapie. Hier gibt es vor allem bei der Erzeugung von Retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) vielversprechende Ergebnisse.

Dagegen ist die Transplantation von Zapfen und Stäbchen sehr viel komplizierter. Diese sind von ihrem Aufbau bedeutend komplexer und müssen darüber hinaus synaptische Verbindungen mit den bestehenden Netzhautzellen eingehen. Ebenfalls konnten inzwischen Zellen der Netzhaut durch die sogenannte Optogenetik lichtempfindlich gemacht werden, die normalerweise nicht lichtempfindlich sind. Das heißt, dass Zellen der Netzhaut, wie Bipolarzellen oder Ganglienzellen, durch das einschleusen eines bestimmten Gens auf Licht reagieren und entsprechende Signale an das Gehirn weitergeben.

Als nächstes konnte Herr Schäfer von der Firma Helptech begrüßt werden, der die Videokamera Orcam vorstellte.

Dieses Videosystem wurde in Israel entwickelt und basiert auf der Technologie von Fahrassistenz- oder Spurhaltesystemen.

Um den Teilnehmern einen direkten Einblick in die Funktionsweise zu ermöglichen, demonstrierte Herr Schäfer an einem Beispieltext die Anwendung. Durch die direkte Wiedergabe der Sprachinformation über einen zusätzlich angeschlossenen Verstärker, konnten alle Teilnehmer direkt die Informationen inklusive der Menüeingaben mithören.

Das System besteht aus einer kleinen Kopfeinheit, in die eine kleine Kamera und ein Lautsprecher eingebaut sind. Diese kann an einem Brillenbügel befestigt werden und ist mit einem kleinen Kabel mit einer Computereinheit verbunden. Ist die Kamera erst einmal aktiviert, werden für die Bedienung nur noch der Zeigefinger oder die Hand benötigt.

Um den richtigen Erfassungsbereich für die Kamera zu erreichen, muss der Kopf genau in die Richtung des Objekts gerichtet werden.

Damit das System einen gewünschten Text liest, muss der Zeigefinger in den Sichtbereich der Kamera gehalten werden, wodurch automatisch das erfasste Bild aufgenommen wird und die Vorlesefunktion startet.

Mit der gespreizten Fünffingerhandgeste kann der Vorlesevorgang anschließend wieder gestoppt werden.

Die Orcam ist zurzeit in zwei Versionen erhältlich.

Als My Reader für einen Preis von 3190 Euro, die nur über eine Vorlesefunktion verfügt oder als My Eye, die über viele Zusatzfunktionen verfügt und 1000 Euro teurer ist.

Diese sind zum Beispiel Gesichts-, Produkterkennung oder Uhrzeitgeste. Trotzdem die Orcam noch nicht im Hilfsmittelkatalog enthalten ist, wurden inzwischen in Einzelfallentscheidungen die Kosten für die Systeme übernommen.

-Aktualisierungshinweis: Seit Ende 2017 ist die Orcam in den Hilfsmittelkatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen, was eine Kostenübernahme erheblich erleichtert.-

Dankenswerter Weise hatte Herr Schäfer weitere Hilfsmittel, wie zum Beispiel Bildschirmlupen mitgebracht, die sich die Teilnehmer in der sich anschließenden Pause zeigen und erklären lassen konnten.

Nachdem sich die Teilnehmer mit einem Mittagessen gestärkt hatten, konnte Frau Bla mit viel Humor und Lebendigkeit für Abwechslung sorgen.

Da überraschenderweise zu Beginn jeder Teilnehmer ein Glasschälchen mit einer geheimnisvollen intensiv riechenden Substanz vorfand, stand sofort die Frage im Raum: Was ist das? Im Nu begann ein reges Durcheinander, bei dem es zu den unterschiedlichsten Reaktionen kam. Es wurden die verschiedensten Eindrücke kund getan, die von gut- und wohlriechend bis ätzend und abscheulich reichten.

Hintergrund für die unvorhergesehene Vereinnahmung unseres Geruchsinns, war die Erfahrung, dass wir durch das intensive wahrnehmen von Gerüchen ständig kreisende und nicht enden wollende Gedankengänge unterbrechen können. Frau Bla verglich diesen Wechsel, wie einen Übergang in einen anderen Raum. Es ist wichtig, dass wir genießen können und uns wahrnehmen. Hilfreich sind vor allem Düfte, die besonders angenehm riechen und uns an schöne Momente erinnern. Darüber hinaus trainiert das wahrnehmen von Gerüchen auch das Denken und Lernen.

Als nächstes stellte Sie eine Übung vor, bei der beide Hände immer im Wechsel aktiviert werden. Hierzu berührt erst der Daumen der rechten Hand den Zeigefinger der rechten Hand. Danach wird das gleiche mit der linken Hand durchgeführt. Nun wurde wieder zur rechten Hand zurückgewechselt, mit der jetzt der Daumen den Mittelfinger berührt. Nach diesem System berührt der Daumen nach und nach jeden Finger, wobei jedes Mal die Hand gewechselt wird. Hier kommt es nicht auf die Schnelligkeit an. Wichtig ist, dass die Bewegungen bewusst durchgeführt werden. Dadurch werden beide Gehirnhälften angeregt und man kann Gedanken, die mit Ängsten beladen sind, unterbrechen.

Als nächstes wurden die Teilnehmer aufgefordert, möglichst entspannt auf einem Bein zu stehen. Eine Übung, die gerade für Menschen, die nur noch über ein eingeschränktes Sehvermögen verfügen, eine Herausforderung ist. Notfalls kann aber auch das zweite Bein leicht abgestützt werden, damit nicht zu viel Stress entsteht. Wie uns Frau Bla mitteilte und wir selbst feststellten, ist grübeln und problemorientiertes Denken in dieser Körperhaltung nicht mehr möglich. Grund dafür ist die große Beanspruchung des Gehirns, wenn das Gleichgewicht gehalten werden muss. Darüber hinaus stärkt diese Übung auch die Wahrnehmung unseres Körpers und trägt zur Stressbewältigung bei. Besonders viel Heiterkeit und Aufmunterung erzeugte die Schlüpf- und Schnaubübung, bei der beim einatmen, wie bei dem trinken einer heißen

Flüssigkeit geschlürft und beim ausatmen, wie ein Pferd geschnaubt wurde. Sicherlich kostete es den einen oder anderen einige Überwindung, unter vielen Menschen derartige Geräusche von sich zu geben. Letztlich war es auch egal. Es sorgte bei allen für große Heiterkeit, die noch mit einigen Eigenkreationen befeuert wurde. Doch damit war das Repertoire von Frau Bla noch längst nicht erschöpft. Es folgte noch Fingerschnipsen und das ausgelassene und impulsive Trommeln auf dem Tisch, bis unsere Bauchmuskulatur erschöpft und unser Geist mit Tatendrang und aufgefrischter Kapazität für die nächsten Vorträge gut gewappnet war.

Als letzter Referent für diesen Tag konnte der Facharzt für Humangenetik, Prof. Hanno Bolz begrüßt werden, der ab 2018 das humangenetische Zentrum in Frankfurt am Main leiten wird. Vorab wies Herr Emmerich daraufhin, dass durch die enormen Fortschritte in der genetischen Diagnostik ein großer Bedarf im Bereich der genetischen Beratung entstanden ist. Zwar erwarben viele Fachärzte anderer Fachgebiete in kurzen Schulungen die „Qualifikation Fachgebundene Genetische Beratung“ gemäß Gendiagnostikgesetz. Dies entspricht jedoch bei weitem nicht der Qualifikation eines Facharztes für Humangenetik.

Herr Bolz berichtet, dass er sich seit 20 Jahren wissenschaftlich mit der Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen beschäftigt, die zu Netzhautdystrophien führen. Seit 2009 war er in Ingelheim tätig, wo es mit als erstes möglich war, die Gensequenzierung mittels Hochdurchsatzsequenzierung durchzuführen.

Inzwischen ist bei der humangenetischen Beratung auch die Information über die wissenschaftlichen Erkenntnisse wichtig, da diese für den Patienten hilfreiche präventive Informationen beinhalten können.

Idealerweise müssten bei der Beratung auch Hinweise zu klinischen Studien gegeben werden und dazu, wo sich entsprechende Zentren befinden. Auch wenn sich die Technik der Gensequenzierung in den letzten Jahren erheblich verbessert hat, wird ein Computerprogramm nie den fachärztlichen genetischen Befund ersetzen können.

Die Bioinformatik ist zwar sehr wichtig, jedoch wird es wahrscheinlich immer erforderlich sein, dass am Ende ein Spezialist, der sich mit der Erkrankung auskennt, die Daten richtig bewerten muss.

Durch den sehr komplexen Aufbau der Sehzellen und des retinalen Pigmentepithels gibt es auch eine hohe Anzahl individueller Proteine, die für die Funktion sehr spezieller Abläufe in diesen Zellen zuständig sind. Da für jedes Protein ein Bauplan in unserem Genom vorhanden sein muss, resultiert daraus auch eine große Anzahl an dazugehörigen Genen. Mutationen in diesen Genen können zu sehr spezifischen, aber

auch zu sehr unterschiedlichen Netzhautdystrophien, die sich in der Symptomatik und ihrer klinischen Erscheinung unterscheiden, führen. Bei vielen Genen, deren Mutationen primär z.B. zu frühkindlichen angeborenen Netzhautdystrophien (Lebersche kongenitale Amaurose, LCA), Retinitis pigmentosa (RP) oder Zapfen-/Zapfen-Stäbchen-Dystrophie (ZD/ZSD) führen, besteht eine große Überlappung dieser unterschiedlichen klinischen Ausprägungen. Es lässt sich sagen, dass sich in der Gendiagnostik in den letzten Jahren revolutionäre Fortschritte vollzogen haben, wodurch jetzt bei einer sehr großen Zahl der Patienten die krankheitsverursachenden Mutationen im jeweiligen Gen gefunden werden können.

Welche Argumente gibt es, wenn es um die Finanzierung durch Krankenkassen geht?

Erstens: Die präzise Diagnosestellung. Sie gibt darüber Auskunft, ob es sich tatsächlich um eine erblich bedingte Erkrankung handelt oder ob andere Faktoren wie Umwelteinflüsse, Medikamenteneinnahmen oder möglicherweise andere behandelbare Erkrankungen die Ursache sein könnten.

Zweitens: Wie wird die Erkrankung vererbt und wie wahrscheinlich ist es, dass sie an die Kinder weitergegeben wird? Hier können viele Ängste genommen oder eine bessere Risikoabschätzung ermöglicht werden.

Drittens: Welche Therapieentwicklungen gibt es und worauf muss ich achten? Hieraus können sich hoffentlich in Zukunft frühzeitige Teilnahmen an klinischen Studien ergeben und wichtige Informationen zur Lebensweise und –planung ableiten lassen.

In der Regel werden bei einer genetischen Diagnostik nur Gene analysiert, deren Mutationen bekanntermaßen für die vorliegende Erkrankung ursächlich sein können. Das heißt, dass zufällige Befunde, wie zum Beispiel ein hohes Krebsrisiko, nicht möglich sind. Die Vorgehensweise in der genetischen Diagnostik ist gesetzlich streng geregelt, um den Patienten zu schützen. Bei einer Exom-Sequenzierung kann man auch darüber hinausgehen, wenn man z.B. nach einer Mutation in einem „neuen“, bisher nicht mit der Erkrankung assoziierten Gen sucht. Dies setzt das explizite Verständnis des Patienten voraus, und auch in einem solchen Fall werden nicht Gene für andere Erkrankungen, die nicht Gegenstand der Fragestellung sind, analysiert.

Erläuterung der Erbgänge

Anschließend erläuterte Herr Bolz verschiedene genetische Defekte, die zu einer Netzhautdystrophie führen können.

Diese sind:

Missense-Mutationen durch Austausch eines Buchstabens im genetischen Code, was zur Herstellung einer falschen Aminosäure im ansonsten unveränderten Protein führt.

Beispiel:

Originalsatz:

DIE KUH LAG AUF DEM HEU UND TAT NIX.

DIE KUH LAG RUF DEM HEU UND TAT NIX.

Nonsense-Mutation durch Austausch eines Buchstabens, der zu einem Stoppsignal führt, wodurch der Ablesevorgang und damit die Übersetzung in ein Protein vorzeitig abgebrochen wird.

Beschreibung:

In einem Kapitel steht mitten im Text der Hinweis „Ende des Kapitels“.

Das Kapitel ist nach diesem Hinweis nicht mehr lesbar.

DIE KUH LAG AUF.

Rasterverschiebungen (Frameshift), durch das Fehlen oder Hinzufügen eines Buchstabens werden alle nachfolgenden Basentriplets in neue Dreiergruppen gegliedert, wodurch nachfolgend nur noch falsche Aminosäuren aus dem Code abgeleitet werden.

Beispiel:

Einfügen eines Buchstabens (Insertion):

DIE KUH LAG MAU FDE MHE UUN DTA TNI X.

Fehlen eines Buchstabens (Deletion):

DIE KUH LAG UFD EMH EUU NDT ATN IX.

Danach wurden die unterschiedlichen Erbgänge beschrieben.

Autosomal-rezessiv:

Beim Patienten enthalten beide Genkopien Veränderungen, die als krankheitsverursachend eingestuft wurden. Das bedeutet, dass mütterlicher- und väterlicherseits jeweils eine Genkopie krankhaft verändert ist. In diesem Fall sind die Eltern Anlageträger, jedoch selbst nicht betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kinder der Anlage tragenden Eltern betroffen sind, liegt bei 25 %. Geht es um die Frage, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Kinder erkranken, wenn ein Elternteil von einer rezessiven ZSD betroffen ist, ergibt sich eine völlig andere Situation. Jeder ZSD-Betroffene mit einem rezessiven Erbgang gibt eine krankhaft veränderte Genkopie an seine Kinder weiter. Diese erhalten jedoch von ihrem zweiten Elternteil in der Regel eine gesunde Genkopie und sind daher nur Anlageträger der Erkrankung. Das heißt, sie sind wie die Eltern des Erkrankten nicht betroffen. Nur wenn ein an

ZSD erkrankter Patient auf einen Partner trifft, der im gleichen Gen Anlageträger ist, liegt die Wahrscheinlichkeit bei 50 %, dass ihre Kinder betroffen sind. Dies ist normalerweise selten; wenn eine Verwandtschaft mit dem Partner besteht, ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieser die gleiche familiäre Mutation trägt, jedoch deutlich erhöht.

Dominanter Erbgang:

Die krankheitsverursachende Veränderung befindet sich nur auf einer Genkopie. Die zweite Kopie enthält keine Mutation.

In der Regel ist ein Elternteil betroffen. Bei dieser Form der genetischen Veränderung reicht die Funktion der fehlerfreien Genkopie nicht aus. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein dominantes Gen an die Kinder weitergegeben wird, liegt bei 50 %. Bei bestimmten Genen können Träger einer dominanten Mutation gesund sein (reduzierte Penetranz); deren Kinder, die die Mutation erben, können jedoch wiederum erkranken.

X-chromosomaler Erbgang:

In der Regel sind nur Männer betroffen. Frauen werden als Konduktorinnen bezeichnet und übertragen die Erkrankung. Bei ihnen sind häufig Veränderungen des Augenhintergrundes erkennbar, meistens aber ohne Seheinschränkungen. Da Frauen über zwei X-Chromosomen verfügen, kann in der Regel das zweite X-Chromosom den Defekt ausgleichen.

Bei Männern ist das nicht so. Da sie nur über ein X-Chromosom verfügen, können bei Ihnen Mutationen nicht durch eine zweite Genkopie kompensiert werden.

Seit einigen Jahren hat das Next-Generation Sequencing-Verfahren, kurz NGS genannt, die genetische Diagnostik revolutioniert. Mit dieser neuen Technologie lassen sich jetzt gleichzeitig viele Gene von unterschiedlichen Patienten in einem Arbeitsschritt untersuchen.

Bei der rezessiven ZSD und der dominanten ZSD waren bis 2014 noch über dreiviertel der Untersuchungen ohne Ergebnis, 30-40 % bei der X-chromosomalen ZSD.

Jetzt ist es nur noch circa ein Viertel, das nicht aufgeklärt werden kann, wobei die Angaben bereits vor 2 Jahren erstellt wurden.

Nachstehend sind einige Gene nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

ABCA4 - 22 %

CNGA3 - 7 %

PRPH2 - 7 %

Ca. 20 Gene machen jeweils nur ein Prozent der ZSD-Erkrankungen aus.

Nach einer kurzen Pause gab uns Herr Bolz einen Überblick über die therapeutischen Entwicklungen, die für ZSD-Patienten eventuell einmal

zur Verfügung stehen könnten. Er betonte, dass dieser Bereich nicht zu seinem Fachgebiet gehört und daher die Informationen nicht so tiefreichend sein können, wie bei einem Forscher, der direkt in der Therapieentwicklung tätig ist.

Inzwischen gibt es eine große Anzahl von Therapieentwicklungen, die sich stark voneinander unterscheiden.

**Klassische Additions-Gentherapie:**

Bei dieser Behandlung wird mit einem Virus ein komplettes Gen in die Zelle transportiert. Es liefert dort einen fehlerfreien Bauplan, der die Herstellung eines korrekt funktionierenden Proteins ermöglicht.

Für gentherapeutische Studien am Auge werden Adenoviren verwendet, aus denen zuvor ein Großteil der genetischen Information entfernt wurde. Danach erhält der Virus das entsprechende funktionsfähige Netzhaut-Gen und wird zwischen Netz- und Aderhaut gespritzt.

Die Gentherapie wurde inzwischen unter anderem bei Patienten mit Mutationen im RPE65-Gen eingesetzt.

Dieses Gen ist in den RPE-Zellen verantwortlich für das Recyclen der Vitamin A-Derivate, die als Zwischenprodukte im Sehzyklus entstehen.

Ein weiteres wichtiges Thema in der Gentherapie ist der Einsatz von sogenannten Genschern. Hier hat in den letzten Jahren die Genschere CRISPR/Cas die Arbeit in der Forschung revolutioniert.

Bei dieser Technologie macht man sich einen Mechanismus zu Nutze, den Bakterien zur Abwehr von Viren verwenden.

Da diese Genschere preisgünstig, präzise und einfach einzusetzen ist, können durch ihren Einsatz bedeutend schneller die Genome von Lebewesen verändert werden. Im Gegensatz zur klassischen Additions-Gentherapie wird direkt die DNA verändert, indem man fehlerhafte Bereiche ausschneidet oder durch fehlerfreie ersetzt.

Eine klinische Studie, bei der diese neue Genschere zum ersten Mal im Körper des Menschen angewendet wird, startet voraussichtlich 2018.

Bei dieser gentherapeutischen Anwendung wird die Schere im Intron des CEP290-Gen eingesetzt, um Patienten mit der Augenerkrankung Lebersche Congenitale Amaurose zu behandeln.

**Optogenetik:**

Diese Therapieentwicklung könnte eventuell in einigen Jahren bei Patienten angewandt werden, bei denen die Erkrankung weit vorangeschritten ist. Hier ist es das Ziel, Zellen der Netzhaut so umzuprogrammieren, dass sie lichtempfindlich werden und die Aufgaben der Sehzellen übernehmen.

**Pharmakotherapie:**

Inzwischen gibt es vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von Nonsense-Mutationen. Zu nennen wäre hier unter anderem der Stoff PTC124, der oral eingenommen wird und seine Zulassung für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie erhalten hat. Darüber hinaus werden auch Medikamente entwickelt, die einen zellschützenden Charakter besitzen. Diese Medikamente sind zu einem großen Teil genunspezifisch und können für einen breiteren Patientenkreis angewendet werden. Vielversprechend ist auch der sogenannte Komponentenansatz. Hierbei wird die Wirkung von verschiedensten Substanzen an Zellkulturen mit einer bestimmten Mutation getestet.

Retinaimplantate:

Auch diese Entwicklungen sind eher für Patienten geeignet, bei denen die Erkrankung bereits weit vorangeschritten ist. Es handelt sich hierbei um kleine elektronische Chips, die in die Netzhaut transplantiert werden, um dort die Netzhautzellen elektrisch zu stimulieren.

Stammzelltherapie:

Hierfür werden außerhalb des Körpers (ex vivo) Zellen in der Petrischale gezüchtet, die im Anschluss in die Netzhaut eingebracht werden sollen. Diese Zellen können entweder Spenderzellen des Patienten sein oder aus geeigneten Zelllinien stammen. Diese Therapie befindet sich noch im experimentellen Stadium und ist daher noch nicht verfügbar. Nach diesem brillanten Vortrag dankten die Teilnehmer Herrn Prof. Bolz mit einem brandenden Applaus, um auf diese Weise ihre Begeisterung zum Ausdruck zu bringen.

Damit ging der offizielle Teil des zweiten Tages zu Ende und alle stärkten sich beim wohlverdienten Abendessen. Bei so vielen Neuigkeiten war klar, dass der Gesprächsstoff abends nie ausging und die sommerlichen Temperaturen zu ausgiebigen Gesprächen auf der Terrasse bis tief in die Nacht einluden.

### ***Bericht vom ZSD-Seminar am Sonntag, dem 11.06.2017***

Themen:     Wo finde ich Informationen zu meiner Erkrankung im Netz?  
              Transkorneale Elektrostimulation  
              Retina Implantat – IRIS

Der letzte Tag des Seminars begann mit einem Vortrag zum sehr wichtigen Thema - Wo finde ich Informationen zu meiner Erkrankung im Netz?

Als Referent war Dr. Mathias Kern angereist, der durch die Erkrankung seines Sohnes inzwischen auch ein aktives Mitglied in der Pro Retina ist. Er berichtete, dass sein Sohn von einer Hypotrichose mit juveniler Makuladystrophie (HJMD) betroffen ist, die bis jetzt nur 50 mal in der medizinischen Literatur beschrieben wurde. Mit diesen sehr geringen Patientenzahlen ist leider auch ein Wissensdefizit bei den meisten Fachärzten verknüpft. Um speziell im Therapiebereich so viel wie möglich auf den Weg zu bringen, hat sich Herr Kern entschlossen, aktiv zu werden und hierzu so viel Wissen wie möglich zusammenzutragen. Inzwischen hat er zum Krankheitsbild der HJMD eine Webseite erstellt, eine patientenverständliche Krankheitsbeschreibung verfasst und sogar Patienten in Deutschland mit dieser seltenen Diagnose ausfindig gemacht. Sein wesentliches Werkzeug war hierfür das Internet. Genauer gesagt, die Nutzung von bestimmten Plattformen und Suchmaschinen. Eine davon ist die Seite der amerikanischen Gesundheitsbehörde, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Auf dieser Seite werden geplante, laufende und abgeschlossene Studien registriert.

Es besteht darüber hinaus auch eine ähnliche europäische Plattform, auf der sich jedoch verhältnismäßig wenige Einträge befinden. Auf dieser Seite kann in einem Suchfeld der Name der Erkrankung eingegeben werden, woraufhin die passenden Einträge angezeigt werden.

Wie Herr Kern anhand einer Kurve erklärt, die die klinischen Studien von 2000 bis 2017 darstellt, erhöhte sich die Anzahl von 2000 bis 2005 nur gering. Dagegen stieg die Zahl von 2005 bis 2017 von Jahr zu Jahr stark an. Während es zu Beginn, im Jahr 2000 nur 3900 eingetragene Studien auf dieser Plattform gab, stieg die Anzahl bereits bis 2017 auf über 240.000. Das macht deutlich, in welchem Maß neue

Therapieentwicklungen vorangetrieben werden. Da diese Informationen frei verfügbar sind, muss niemand mehr sein Schicksal in die Hände der Ärzte legen und darauf warten, dass man ihn eventuell anspricht.

Wie Herr Kern berichtete, hat er unter anderem diese Plattform genutzt, um Ärzte in der ganzen Welt bezüglich der Erkrankung seines Sohnes zu kontaktieren. Erfreulicherweise war diese Kontaktaufnahme im Ausland durch die vielen Antworten sehr hilfreich. Dagegen blieben seine Schreiben in Deutschland leider zunächst unbeantwortet. Erst als er in seinem erneuten Schreiben seinen Dokortitel erwähnte, änderte sich die Lage und er erhielt auch von deutschen Ärzten die lang ersehnten Rückmeldungen.

Als nächstes wurde von ihm die Seite Pubmed beschrieben, auf der wissenschaftliche Arbeiten erläutert werden. Der Link dazu ist: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)

Auch hier gibt es ein Eingabefeld, in dem man die englische Bezeichnung der Erkrankung zwecks Suche eingeben kann.

Wird eine der Publikationen aufgerufen, erscheint unter der Überschrift eine Auflistung der Autoren. Diese sind einzeln anwählbar, wodurch unter anderem auch die Kontaktdaten zur Person zu finden sind. Weiter unten findet man die Zusammenfassung der Veröffentlichung. Rechts oben auf der Seite befindet sich ein Link, der zum vollständigen Text der Publikation führt. Hier sind jedoch die Veröffentlichungen oft nicht frei zugänglich.

Herr Kern empfiehlt allen, sich bei Pubmed anzumelden, da man sich anhand seiner registrierten E-Mail-Adresse die neuesten Einträge zu seinem Suchbegriff zusenden lassen kann.

Als letztes wies er auf die europäische Webseite Orphanet hin, auf der Informationen zu seltenen Erkrankungen erhältlich sind.

Zu finden ist die Seite unter: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Dort konnte auch die von ihm erstellte Krankheitsbeschreibung eingestellt werden und ist dort nun für alle auffindbar.

Zum Schluss möchte Herr Kern den Seminarteilnehmern die Botschaft mit auf den Weg geben, dass sich jeder sehr gut im Internet informieren und rüsten kann, um als selbstbestimmter Patient das eine oder andere selbst in die Hand zu nehmen.

Nach einer kurzen Pause berichtete Frau Bogner über spannende Neuigkeiten mit der transkornealen Elektrostimulation, die seit mehreren Jahren an RP Patienten getestet wird und erfolgreich in den Markt eingeführt wurde.

Diese Behandlungsmethode wurde von der Firma Okuvision entwickelt, die seit dem 1.4.2017 wieder zur Retina Implant AG gehört.

Frau Bogner erzählte, dass eigentlich alles bereits vor vielen Jahren mit der Entwicklung des subretinalen Implantats begann. Dabei fiel auf, dass es nach einiger Zeit zu Wahrnehmungen bei blinden Patienten kam, trotz abgeschaltetem Implantat. Da vermutlich der Effekt auf die Stromabgabe an die Netzhaut zurückzuführen war, wurde die Tochterfirma Okuvision gegründet, um basierend auf diesem Effekt ein Therapiesystem zu entwickeln und dessen Wirksamkeit in klinischen Studien nachzuweisen. Inzwischen konnten mehrere Studien einen positiven Trend zeigen und die Firma Okuvision wurde wieder Bestandteil der Retina Implant AG.

Seitdem befinden sich die Informationen dazu auf der Internetseite von Retina Implant: <https://www.retina-implant.de/de/therapie/ri-okustim/>  
Die genaue Bezeichnung für diese transkorneale Elektrostimulation lautet: RI OkuStim®-Therapie. Geeignet ist diese Behandlung für Patienten mit Retinitis Pigmentosa, dem Ushersyndrom oder ähnlichen Netzhautdystrophien wie der ZSD. Dies ist im Einzelfall mit dem Arzt zu klären. Momentan gibt es mehrere Patienten, bei denen die Behandlung in den dafür vorgesehenen Zentren angewendet wird. Grundsätzlich sollte jedoch ein Sehrest vorhanden sein, um davon profitieren zu

können. Bei RP Erkrankten ist es empfehlenswert wenn noch ein mindestens 10 ° großes Gesichtsfeld vorhanden ist. Ausgeschlossen sind momentan Patienten mit einem krankhaften Gefäßwachstum, einem Makulaödem und mit aktiven Implantaten, die Strom abgeben. Eine Ausnahme ist hierbei das Cochleaimplantat, das während der Behandlung ausgeschaltet wird. Auch schwangere Patientinnen sollten die Therapie nicht anwenden.

Wie wirkt die Transkorneale Elektrostimulation?

Die Behandlung basiert auf der Aktivierung und Regulierung neuroprotektiver Wachstumsfaktoren. Diese besitzen einen zellschützenden Effekt, der das Absterben der Netzhautzellen verzögern kann. In einigen Fällen konnte sogar gezeigt werden, dass sogenannte schlafende Sehzellen, die durch die Erkrankung inaktiv wurden, wieder am Sehprozess teilnahmen und sich das Gesichtsfeld geringfügig verbesserte. Der positive Behandlungseffekt kann auch objektiv im Elektoretinogramm gemessen werden.

Frau Bogner wies ausdrücklich darauf hin, dass dies aber Einzelfälle sind und die Behandlung darauf ausgelegt ist, die Erkrankung zu verlangsamen und nicht das Gesichtsfeld zu vergrößern.

Studienergebnisse

Die erste Studie wurde mit 24 Patienten in Tübingen durchgeführt und dauerte sechs Wochen.

In die zweite Studie wurden 63 Patienten eingeschlossen, von denen 11 die Behandlung vorzeitig beendeten. Diese Studie, bei der die Teilnehmer ein Jahr lang stimuliert wurden fand ebenfalls in Tübingen statt.

Nahezu gleichzeitig wurde eine Anwendungsstudie durchgeführt, an der 11 europäische Zentren beteiligt waren.

Bei dieser Studie wurden 97 Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt.

Bei der ersten Tübinger Studie EST1 zeigte sich, dass nur diejenigen von der Behandlung profitieren konnten, bei denen die Stimulationsstromstärke über dem Schwellenwert lag (150 Prozent Gruppe). Es wurde gezeigt dass die transkorneale Elektrostimulation sicher ist und positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf von RP hat.

Die Ergebnisse der zweiten Studie mit dem Namen EST2 zeigten eine signifikant verbesserte und erhöhte Zellaktivität der Netzhaut durch die Behandlung, was auch durch ein ERG nachgewiesen wurde. Somit könnte die Therapie dem Absterben der Zellen entgegenwirken.

Durch die Anwendungsstudie konnte außerdem gezeigt werden, dass die Behandlung sicher ist und auch von den Patienten Zuhause angewendet werden kann.

## Das OkuStim Gerät und seine verschiedenen Komponenten

Das OkuStim Gerät besteht aus drei Teilen, einem Brillengestell, fadenförmigen Aufsteckelektroden und dem Handgerät.

Das Brillengestell kann individuell an die Kopfform des Patienten angepasst werden und dient als Halterung für die Elektroden, die den Strom an das Auge abgeben. Hierbei findet ein gewisser Verschleiß statt, wodurch die Elektroden jeweils nur für eine Behandlung verwendet werden können. Dies ist darauf zurückzuführen, dass für die Elektroden ein feiner Nylonfaden verwendet werden muss, der mit einer sehr dünnen Silberbeschichtung versehen ist. Vor jeder Anwendung müssen zuerst zwei neue, noch sterile Elektroden in das Brillengestell geklickt werden. Anschließend wird das Gestell aufgesetzt und die Elektrode unterhalb der Pupille auf das Auge gelegt.

Während der Behandlung können die Augen geschlossen werden, was von der Mehrzahl der Patienten als angenehmer empfunden wird.

## Wie kommt man zur Therapie?

Der typische Ablauf, um zu der Transkornealen Elektrostimulation zu kommen, ist zuerst die Diagnosestellung durch den Augenarzt.

Danach wendet sich der Betroffene an eines der Spezialzentren, wo unter anderem Kontraindikationen wie ein Makulaödem oder Gefässwucherungen ausgeschlossen werden müssen und im Anschluss der Schwellenwert bestimmt wird.

Für die Schwellenwertermittlung wird zuerst die Brille angepasst und die Fadenelektrode auf dem Auge platziert. Weiterhin werden Elektroden auf die Stirn geklebt um den Stromfluß herzustellen. Sind diese Voraussetzungen gegeben, kann der behandelnde Arzt des Spezialzentrums den Schwellenwert ermitteln.

Der Schwellenwert ist der Zeitpunkt, an dem der Patient Lichtblitze (sogenannte Phosphene) wahrnimmt. Hierfür wird die Stromstärke Schritt für Schritt erhöht, bis die Phosphene wahrgenommen werden.

Diese Lichtwahrnehmung ähnelt oft dem Stroboskoplicht in einer Diskothek. Für die Schwellenwertermittlung wird der Raum stark abgedunkelt, damit kein Licht den Test stören kann. Wurde dieser Wert ermittelt, wird für die Behandlung die Stromintensität auf Werte zwischen 150 und 200 Prozent (wenn gut verträglich) angehoben.

Frau Bogner wies darauf hin, dass eine maximale Stromstärke von 950 Mikroampere hier die Höchstgrenze ist und nicht überschritten wird.

Diese individuelle Einstellung wird auf einem USB Stick gespeichert, der anschließend in das Handgerät gesteckt wird, an diesem selbst kann die Stromstärke nicht verändert werden.

Es gibt aber Tasten für Start, Stopp und Pause. Das Gerät gibt ebenfalls akustische Signale von sich.

Bei Patienten, bei denen die Erkrankung bereits sehr weit vorangeschritten ist, gibt es möglicherweise keine Wahrnehmung der Phosphene mehr. Es wird zwar vermutet, dass alle Patienten ab einer bestimmten Stromstärke von der Behandlung profitieren, jedoch konnte dies bis jetzt noch nicht in Studien nachgewiesen werden.

Anschließend hat der Patient die Wahl, ob er die Behandlung bei einem Arzt in der Klinik, bei einem speziellen Optiker oder zuhause durchführen möchte. Stimuliert wird einmal wöchentlich für eine halbe Stunde.

Die meisten Patienten wählen die Anwendung zuhause. Hierzu bringt der Patient zu Beginn der Behandlung sein Gerät in die Klinik, wo die individuellen Einstellungen auf den USB Stick des Patienten geladen werden.

Dort wird ihm auch ausführlich der Gebrauch erläutert.

Für diese Einweisung sind in der Regel 1 bis 4 Besuche erforderlich.

Nach 6 Monaten werden eine Gesichtsfeldmessung und ein ERG durchgeführt, damit der Behandlungserfolg besser eingeschätzt werden kann. Um ein Makulaödem ausschließen zu können, wird standartgemäß auch jedes Mal ein OCT durchgeführt.

Zurzeit müssen die Kosten selbst getragen werden.

Hier sind zuerst zu nennen, die Arzt- und Untersuchungskosten von circa 300 €, für das Stimulationsgerät mit Brille circa 5500 € und für die Verbrauchsmaterialien (Elektroden) wöchentlich 29 €.

Weitere zusätzliche Kosten entstehen, wenn die Behandlung in der Klinik oder bei einem Optiker durchgeführt wird. Diese Kosten belaufen sich wöchentlich in etwa auf 110 €. Es besteht die Möglichkeit einen Einzelfallantrag für die Kostenübernahme mit dem behandelnden Arzt bei der Krankenkasse zu stellen. Hier gibt es seit einiger Zeit vermehrt positive Rückmeldungen. Falls der Antrag auf Kostenübernahme von der Krankenkasse abgelehnt wird, empfiehlt sich immer die Inanspruchnahme eines Rechtsbeistandes. Sehr zu empfehlen ist hier rbm - Rechte Behinderter Menschen. Für PRO RETINA Mitglieder ist dies sogar kostenlos.

Sollte eine Kostenübernahme nicht möglich sein, könnten die Kosten durch die gleichzeitige Nutzung von mehreren Patienten gesenkt werden. Denkbar wäre eine Selbsthilfegruppe, die sich das Gerät untereinander tageweise ausborgt oder Geschwister, welche sich das Gerät teilen.

Es ist eine Erprobungsstudie geplant, damit der GBA die Zulassung als Kassenleistung ermöglichen kann. Bei dieser Erprobungsstudie trägt der

Patient keine Kosten, da diese von der Retina Implant AG und den Krankenkassen getragen werden. Leider wird diese erst frühestens Ende 2018, Anfang 2019 beginnen.

Sollte der Patient innerhalb von 6 Monaten nach dem Kauf den Wunsch haben das Gerät wieder zurückzugeben, so wird ihm der komplette Kaufpreis, auch ohne Angabe von Gründen, zurückerstattet. Hiervon sind natürlich die Verbrauchsmaterialien (Elektroden) ausgeschlossen.

Nach einer größeren Pause und einigen einleitenden Sätzen von Herrn Emmerich konnten wir Herrn Matthias Benninghofen von der Firma Pixium Vision begrüßen. Er betreut den deutschen Markt, wo er für die Patienten- und Klinikkontakte zuständig ist.

Die Firma Pixium Vision wurde 2011 gegründet, wobei sie das Knowhow und das Personal der Firma IMI übernahm.

IMI hatte zuvor das epiretinale Retinaimplantat IRIS1 entwickelt, das bereits über 50 Elektroden verfügte.

Die Firma Pixium Vision hat seit Ihrer Gründung ihren Sitz in Paris, wo sie durch öffentliche Gelder finanziert wird und zur Zeit 40 Mitarbeiter beschäftigt. Dort werden die Implantate auch entwickelt und hergestellt.

Im Jahr 2016 erhielt das Implantat IRIS2 seine CE Zulassung.

Bereits ein Jahr später im Jahr 2017 erhielt die Firma für Deutschland den Innovationsstatus, wodurch die Transplantation durch öffentliche Gelder finanziert werden kann und der Patient nicht die Kosten tragen muss. Da das Implantat circa 120.000 € kostet, wäre diese Summe kaum für Patienten aufzubringen gewesen.

Die Operation wird unter Vollnarkose durchgeführt und dauert 4 Stunden.

Wie Herr Benninghofen mitteilte, können sich Interessenten gerne an ihn wenden. Er stellt dann den Kontakt zu einer entsprechenden Klinik in der Nähe her.

Für wen ist das IRIS Implantat eventuell sinnvoll?

Das IRIS Implantat kann Patienten mit der Diagnose Retinitis Pigmentosa helfen, die bereits erblindet sind und nicht mehr über eine Lichtwahrnehmung verfügen. Ist noch ein geringer zentraler Sehrest vorhanden, kann das IRIS Implantat nicht zu einer Verbesserung beitragen. Auch Patienten mit einer Makuladegeneration sind nicht für diese Behandlung geeignet, weil das äußere Gesichtsfeld über eine viel größere Sehleistung verfügt, als das Implantat.

Welche Ausschlusskriterien gibt es?

Das Auge darf nicht zu stark vom Geradeausblick entfernt sein oder durch einen starken Nystagmus hin und her wandern, da dadurch der Empfang gestört ist. Darüber hinaus müssen die Patienten mindestens 25 Jahre alt sein.

Wie Herr Benninghofen mitteilt, gibt es eventuell auch Informationen über die Anwendung bei ZSD Patienten. Er wird sich diesbezüglich erkundigen und demnächst eine Rückmeldung geben.

Aus welchen Komponenten besteht das IRIS Implantat?

Zu nennen wäre hier als erstes der Empfänger für die Energiezufuhr, der direkt unter die Lederhaut des Auges geschoben wird.

Eine weitere Komponente ist der Retinachip, der mit 150 Elektroden bestückt ist und einen Durchmesser von 4 mm hat. Damit er auf der dem Glaskörper zugewandten Seite der Netzhaut befestigt werden kann, wird zuerst in der Mitte der Netzhaut ein Nagel implantiert. Auf diesen Nagel wird später der Chip geschoben und durch einen Ring fixiert.

Eine weitere Komponente ist eine Brille mit einem Infrarotsender, einer kleinen Antenne für die Energiezufuhr und einer Kamera.

Mithilfe der Kamera wird die Umgebung aufgenommen und an eine weitere Komponente, den Mini Computer, weitergeleitet.

In ihm werden die Signale mit einer speziellen Software verarbeitet, wodurch Bewegungen und Kontraste besser wahrgenommen werden.

Von dort gehen die Signale wieder über ein Kabel an die Brille zurück, die drahtlos via Infrarot diese weiter an den Chip im Auge sendet.

Problematisch ist zurzeit der Tragekomfort der Hightechbrille. Da es sich hierbei um ein Medizinprodukt handelt, dass eine aufwändige Zulassung erfordert, wären Designveränderungen immer mit einer Neuzulassung verbunden. Zurzeit lässt sich das Brillengestell nicht an die unterschiedlichen Kopfformen anpassen, wodurch der Tragekomfort für die Patienten eingeschränkt ist.

Da die Brille auch relativ schwer ist, kann das Tragen über mehrere Stunden als unangenehm empfunden werden.

Was geschieht nach der Operation?

Nach erfolgter Implantation wird der Patient noch einige Tage im Krankenhaus beobachtet und es werden dort bereits erste Systemeinstellungen vorgenommen, die schätzungsweise 5-6 Stunden in Anspruch nehmen. Danach folgt eine Rehabilitationsphase, in der mit dem Benutzer die Anwendung zu Hause durchgeführt und trainiert wird.

Die Lebensdauer des Chips ist zurzeit auf drei Jahre begrenzt. Es wird aber davon ausgegangen, dass die Zeitspanne durchaus überschritten werden kann.

Ein großer Vorteil des Systems ist der mögliche Austausch des Retina Chips. Hierzu kann verhältnismäßig einfach der Haltering im Auge entfernt werden um den alten Chip durch einen neuen zu ersetzen. Voraussichtlich kann die Anzahl der Elektroden auch in neueren Modellen nicht erhöht werden, um eine bessere Sehwarnnehmung zu erzielen.

Dies liegt an der sehr unspezifischen Stimulierung der Netzhautzelle. Da der Chip nicht direkt die Sehzellen, sondern die weiterleitenden Ganglienzellen stimuliert, ist eine verhältnismäßig hohe Stromintensität erforderlich, um eine Wahrnehmung auszulösen. Weil sich eine hohe Stromintensität nicht auf eine einzelne Ganglienzelle begrenzen lässt, kommt es zwangsläufig zu unerwünschten Überlappungen. Darüber hinaus verträgt die Netzhaut nur ein gewisses Maß an Stromzufuhr. Wird diese Menge überschritten, kommt es zu einer Schädigung der Zellen.

Wie arbeitet der Patient mit dem System?

Wenn man einen Gegenstand wahrnehmen möchte, wie zum Beispiel eine Tasse, die auf einem Tisch steht, muss der Nutzer zuerst durch Kopfbewegungen den Tisch systematisch scannen. Hat er die Tasse gefunden, muss er in dieser Position verharren, damit das Bild der Tasse für ca. 6-10 Sekunden wahrgenommen werden kann. Danach erlischt das Bild von selbst. Erst wenn der Kopf erneut leicht bewegt wird, wird auch die Stimulation der Netzhaut erneut aufgefrischt.

Als nächstes gab uns Herr Benninghofen einen Überblick über Retinaimplantate die in Deutschland zur Verfügung stehen.

Diese sind:

IRIS2, Argus2 und Alpha AMS

Bei den Retinaimplantaten IRIS2 (Pixium Vision) und Argus2 (Second Sight) handelt es sich um epiretinale Netzhautchips. Das bedeutet, dass sich die Implantate auf der dem Licht zugewandten Seite der Netzhaut befinden und dort die Ganglienzellen stimulieren.

Beide Systeme versorgen den Chip kabellos mit Energie, in dem sie über eine Antenne magnetische Wellen an einen Empfänger im Auge senden.

Das Alpha AMS der Firma Retina Implant dagegen platziert seinen Retinachip auf der dem Licht abgewandten Seite der Netzhaut wo er direkt die Zellen stimuliert, die normalerweise die Signale der Sehzellen erhalten. Bei dem Alpha AMS erfolgt die Stromzufuhr über ein dünnes Kabel, das vom Auge unter der Haut bis hinter das Ohr verläuft. Dort

befindet sich eine kleine Batterie, die in Abständen durch Induktion aufgeladen wird.

Das sich in der Entwicklung befindliche Prima Implantat der Firma Pixium Vision

Die Firma Pixium Vision entwickelt zurzeit ein subretinales Implantat, von dem eventuell Patienten mit einer Makuladegeneration oder einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie profitieren werden.

Bei dieser Neuentwicklung wird ebenfalls eine Brille benötigt, jedoch ist diese im Gegensatz zum IRIS2 Implantat durchsichtig. Dadurch ist es möglich, dass der Patient das äußere Sehvermögen weiterhin nutzen kann und der Chip als Ergänzung fungiert.

Um dies zu ermöglichen muss die Kamera exakt den Bereich aufnehmen, der von dem Patienten gerade anvisiert wird. Ermöglichen soll dies die sogenannte Eyetracking Funktion, bei der eine zweite Kamera die Stellung des Auges mit der Ausrichtung der Kamera abgleicht, die die Bilder an den Netzhautchip sendet.

Ein großer Vorteil dieser neuen Technologie ist auch die Flexibilität. Zusätzlich zu einem zentralen Chip können auch weitere Implantate in anderen Bereichen der Netzhaut positioniert werden. Hierfür werden sehr kleine Implantate entwickelt, die über 7 Elektroden verfügen. Möglicherweise könnten diese auch bei RP Patienten zum Einsatz kommen, in dem sie ringförmig im äußeren Bereich angeordnet werden.

Nach den interessanten Ausführungen von Herrn Benninghofen eröffnete Herr Emmerich die abschließende Feedbackrunde.

Die vielen Neuigkeiten, persönlichen Gespräche und das offene miteinander, hatten in drei Tagen ein unsichtbares Band der Zusammengehörigkeit wachsen lassen.

Alle waren sich einig, dass der Austausch wichtiger denn je ist und sich zukünftig jeder dafür einsetzen sollte.

Mit diesem Antrieb und dem Wissen im Gepäck, dass die Therapieforschung gerade riesige Fortschritte zu verzeichnen hat und eine Behandlung der ZSD immer realistischer wird, war dieses Treffen ein gelungenes Event, aus dem Kraft und Zuversicht gewonnen werden konnte.

