

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Systemische Charakterisierung okulärer Manifestationen
der Mukopolysaccharidosen am vorderen Augenabschnitt**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anna Jill Schmelmer
aus Sacramento, CA (USA)

Mainz, 2025

Nachnutzungslizenz:

Namensnennung, Weitergabe unter gleichen Bedingungen (CC-BY-SA-4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. Juliane Matlach

2. Gutachter: PD Dr. med. Heike Elflein

Tag der Promotion: 19. November 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Mukopolysaccharidose und lysosomale Speichererkrankungen.....	3
2.1.1 Pathogenese.....	4
2.1.2 Klassifikation der Mukopolysaccharidosen	7
2.1.3 Prävalenz.....	8
2.1.4 Diagnostik	10
2.1.5 Therapiemöglichkeiten der MPS.....	11
2.2 Typen der Mukopolysaccharidosen.....	11
2.2.1 Mukopolysaccharidose Typ I	11
2.2.2 Mukopolysaccharidose Typ II	13
2.2.3 Mukopolysaccharidose Typ III	14
2.2.4 Mukopolysaccharidose Typ IV.....	15
2.2.5 Mukopolysaccharidose Typ VI.....	17
2.2.6 Mukopolysaccharidose Typ VII.....	18
2.2.7 Mukopolysaccharidose Typ IX.....	18
2.3 Ophthalmologische Symptomatik des vorderen Augenabschnitts	19
2.3.1 Visus und orthoptische Befunde	19
2.3.2 Cornea und vorderer Augenabschnitt.....	20
2.3.3 Kammerwinkel	22
2.3.4 Linse	22
2.3.5 IOD und Glaukom	23
2.3.6 Perimetrie	24
2.3.7 Sehnerv	25

2.3.8	Retina	26
2.4	Therapiemöglichkeiten bei MPS	27
2.4.1	Enzyersatztherapie	27
2.4.2	Hämatopoetische Stammzelltherapie	28
2.4.3	Weitere Therapieansätze.....	29
2.4.4	Symptomatische Therapien	29
2.4.5	Okuläre Behandlung	30
2.5	Patienten und Methoden	31
2.6	Studienart	31
2.7	Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.7.1	Patientenrekrutierung, Aufklärung und Einholung der Einwilligung	32
2.7.2	Patientenkollektiv	32
2.7.3	Kontrollgruppe	32
2.7.4	Datenerhebung	33
2.8	Untersuchungsmaterial.....	34
3	Untersuchungsmethoden	36
3.1.1	Lebensqualitätsfragebogen	36
3.1.2	Visus	36
3.1.3	Orthoptischer Status	37
3.1.4	Ophthalmologische Untersuchung.....	37
3.1.5	IOD-Messung.....	37
3.1.6	OCT	38
3.1.7	Pentacam.....	39
3.1.8	IOL-Master	40
3.1.9	Perimetrie	41
3.1.10	Statistische Analyse.....	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Deskriptive Statistik	43
4.2	Orthoptik	45

4.3	Refraktion und Visus	48
4.4	Intraokularer Druck	51
4.5	Stromale Hornhauttrübung	53
4.6	Linsentrübung und Vorderkammertiefe	55
4.7	Übersicht der IOL- und Pentacam Messdaten	57
4.8	Augenhintergrund	61
4.9	Lebensqualitätsfragebogen	64
4.10	Gesichtsfelddefekte	71
4.11	Papillenbeurteilung	74
4.12	Assoziationsanalysen	76
4.12.1	Assoziationsanalysen der orthoptischen Werte sowie von intraokularem Druck, Visus und sphärischem Äquivalent (SEQ)	76
4.12.2	Assoziationsanalysen von IOL- und Pentacam-Messdaten	77
4.12.3	Assoziationsanalyse der Perimetrie und der peripapillären RNFL	79
4.12.4	Assoziationsanalyse von Kammerwinkelgröße und Winkelöffnungsdistanz ..	79
5	Diskussion	81
5.1	Visus und Organbefunde	81
5.1.1	Visusminderung bei MPS-Literaturüberblick und Studienvergleich	81
5.1.2	Methodik der Visuserhebung und altersentsprechende Testverfahren	82
5.1.3	Visusverteilung und Amblyopieverdacht in der Studienkohorte.....	82
5.1.4	Hornhauttrübung und Visus nach MPS-Subtyp	83
5.1.5	Retinale Veränderungen und Visusrelevanz	84
5.2	Orthoptische Befunde	85
5.2.1	Refraktionsfehler.....	85
5.2.2	Augenstellung bei MPS-Patienten	86
5.2.3	Stereopsis und Motilität	86
5.3	Vorderer Augenabschnitt und Glaukom	87
5.3.1	MPS I	87
5.3.2	MPS II	88

5.3.3	MPS III	89
5.3.4	MPS IV.....	89
5.3.5	MPS VI.....	90
5.3.6	Eingeschränkte Signifikanz trotz klinischer Unterschiede	91
5.4	Visuelle Lebensqualität bei MPS- Relevanz und Limitationen der Patientensicht..	91
5.5	Limitationen der Studie.....	92
6	Zusammenfassung.....	94
7	Literaturverzeichnis	96
8	Anhang	101
9	Danksagung	110
10	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	adenoassoziierte Viren
ACA	Öffnungswinkel des Kammerwinkels
AOD	Winkelöffnungsdistanz des Kammerwinkels
AR	autosomal-rezessiv
(AS)-OCT	anterior segment OCT (Deutsch: optischen Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts)
ASM	SPECTRALIS Anterior Segment Modul
CCT	zentrale Hornhautdicke
cDNA	complementary DNA (Deutsch: komplementäre Desoxyribonukleinsäure)
CS	Chondroitinsulfat
dB	Dezibel
dpt	Dioptrie
DS	Dermatansulfat
EET	Enzymersatztherapie
ELM	Membrana limitans externa
ERG	Elektroretinographie
GAG	Glykosaminoglykan
GALNS	Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase
GUSB	β -Glucuronidase
HA	Hyaluronat
HS	Heparansulfat
HSCT	Haematopoietic Stem Cell Transplantation (Deutsch: hämatopoetische Stammzelltherapie)
IDUA	α -L-Iduronidase
IDS	Iduronate 2-Sulfatase
IOD	Intraokulärer Druck
IS/OS	Innensegment/ Außensegment der Photorezeptoren
KI	Konfidenzintervall
KS	Keratansulfat
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Deutsch: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkel)
LSD	Lysosomale Speichererkrankung
MD	Mittlerer Defekt

MPS	Mukopolysaccharidose
NIHF	nicht immuner Hydrops fetalis
ONH-RC	Optic nerve head radial circle (Deutsch: Radialer Kreis des Sehnervenkopfes)
ONL	Stratum nucleare externum
RPE	Retinales Pigmentepithel
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer (Deutsch: retinale Nervenfaserschicht)
SD	Standard deviation (Deutsch: Standardabweichung)
(SD)-OCT	(Spectral Domain) - Optische Kohärenztomographie
SEQ	sphärisches Äquivalent
sLV	Square root loss of variance (Deutsch: quadratischer Wurzelverlust der Varianz)
VEP	Visuell evozierte Potenziale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Molekularstrukturelle Darstellung des Pathomechanismus zur Ansammlung Heparansulfatan	5
Abbildung 2: Molekularstrukturelle Darstellung des Pathomechanismus zur Ansammlung von Dermatansulfatan	6
Abbildung 3: Molekularstrukturelle Darstellung des Pathomechanismus zur Ansammlung von Keratansulfatan	7
Abbildung 4: Phänotypische Veränderungen bei MPS-Typ II	14
Abbildung 5 : Phänotypische Veränderungen bei MPS-Typ IVa.....	16
Abbildung 6: Übersichtsfotografien unterschiedlicher Trübungsgrade der Hornhaut bei MPS-Patienten	21
Abbildung 7: Gründe für die Entstehung eines Glaukoms bei MPS.....	23
Abbildung 8: Papillenschwellung bei MPS VI.....	25
Abbildung 9: Retinale Veränderungen bei MPS II.....	26
Abbildung 10: Vorderabschnittsbefund vor und nach perforierender Keratoplastik	30
Abbildung 11: Pentacam Scheimpflugbilder Übersichtsaufnahme der Hornhaut	39
Abbildung 12: Aufbau der Scheimpflug-Kamera Pentacam® HR	40
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der MPS-Subtypen	43
Abbildung 14: Gegenüberstellung - systemische Organbeteiligung	44
Abbildung 15: Gegenüberstellung- Enzymersatztherapie	44
Abbildung 16: Gegenüberstellung- Schielform in der Ferne	46
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Schielform in der Nähe	46
Abbildung 18: Boxplot der Refraktion als sphärisches Äquivalent	49
Abbildung 19: Boxplot: Verteilung des logarithmischen Visus	50
Abbildung 20 : Boxplot des intraokularen Drucks (IOD).....	52
Abbildung 21: Übersichtsfotografie unterschiedlicher Schweregrade der stromalen Hornhauttrübung bei MPS-Patienten	53
Abbildung 22 : Häufigkeitsverteilung -vorhandene Stromatrübung der jeweiligen MPS-Typen	54
Abbildung 23 : Gegenüberstellung und Häufigkeitsverteilung: Linsentrübung.....	55
Abbildung 24 : Boxplot der gemessenen Achslänge (AL).....	58

Abbildung 25 : Boxplot der gemessenen Linsendicke (LD)	58
Abbildung 26 : Boxplot der gemessenen Vorderkammertiefe (VKT).....	59
Abbildung 27 : Boxplot der gemessenen zentralen Hornhautdicke	59
Abbildung 28 : Boxplot der gemessenen Keratometerwerte	60
Abbildung 29 : Boxplot der gemessenen Keratometerwerte	60
Abbildung 30 : Boxplot des gemessenen Astigmatismus.....	61
Abbildung 31 : Papillenbefund bei MPS-Patientengruppe	62
Abbildung 32 : Netzhautbefund bei MPS-Patientengruppe.....	62
Abbildung 33 : Makulabefunde bei MPS-Patientengruppe	62
Abbildung 34 : Degenerative Pigmentretinopathie eines 60-jährigen MPS-Typ II Patienten .	63
Abbildung 35 : Boxplot des Fragebogenitems: Allgemeiner Gesundheitszustand.....	65
Abbildung 36 : Boxplot des Fragebogenitems: Allgemeine Sehkraft	65
Abbildung 37 : Boxplot des Fragebogenitems: Augenschmerzen	66
Abbildung 38 : Boxplot zum Vergleich des Fragebogenitems: Nahsicht.....	66
Abbildung 39 : Boxplot des Fragebogenitems: Fernsicht.....	67
Abbildung 40 : Boxplot des Fragebogenitems: Soziale Funktionsfähigkeit.....	67
Abbildung 41 : Boxplot des Fragebogenitems: Psychisches Befinden	68
Abbildung 42 : Boxplot des Fragebogenitems: Ausübung sozialer Rollen.....	68
Abbildung 43 : Boxplot des Fragebogenitems: Abhängigkeit von Anderen	69
Abbildung 44 : Boxplot des Fragebogenitems: Probleme mit dem Autofahren.....	69
Abbildung 45 : Boxplot des Fragebogenitems: Peripheres Sehen.....	70
Abbildung 46 : Boxplot der perimetrisch ermittelten Mean Deviation.....	71
Abbildung 47 : Vergleich von Perimetriebefunden	72
Abbildung 48 : Vergleich perimetrischer Krankheitsverläufe bei MPS II	73
Abbildung 49 : Boxplot der globalen retinalen Nervenfaserschicht-Dicke der Papille.....	74
Abbildung 50 : Vergleich retinaler Nervenfaserschicht (RNFL)-Dicken.....	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Mukopolysaccharidose.....	9
Tabelle 2: Verteilung der okulären Merkmale der MPS-Typen	19
Tabelle 3: Klinische Einstufung der Hornhauttrübungen	20
Tabelle 4: Übersicht der Schielform in Ferne und Nähe bei MPS-Formen	47
Tabelle 5: Verteilung der Refraktionsfehler von Kontrolle zu den jeweiligen MPS-Typen	48
Tabelle 6: Vergleich der Parameter:Sehschärfe und sphärisches Äquivalent der beiden Gruppen	50
Tabelle 7: Übersicht der Parameter: Sehschärfe in Dezimal- und logMAR-Werten, sphärisches Äquivalent der MPS-Subtypen	51
Tabelle 8 : Verteilung des Intraokularen Drucks bei MPS-Subtypen	52
Tabelle 9 : Schweregradeinteilung der Hornhauttrübung der jeweiligen MPS-Subtypen	54
Tabelle 10 : Linsentrübung der jeweiligen MPS-Subtypen	56
Tabelle 11 : Übersicht der Verteilung aller erhobenen Messwerte der Hornhauteigenschaften, Vorderkammerbeschaffenheit und Linsendicke der MPS-Patienten zu der Kontrollgruppe ..	57
Tabelle 12: : Skalenwertergebnisse des NEI-VFQ-25 zur visusassoziierten Lebensqualität im Gruppenvergleich	64
Tabelle 13 : Vergleich der Gesichtsfeldparameter	71
Tabelle 14 : Vergleich der globalen RNFL- Dicken- Messung der Papille	74
Tabelle 15: Assoziationsanalysen von IOD, Visus, SEQ und orthoptischen Parametern zwischen MPS- und Kontrollgruppe	76
Tabelle 16: Assoziationsanalysen der Messergebnisse des IOL-Masters und der Pentacam zwischen MPS- und Kontrollgruppe	78
Tabelle 17 : Assoziationsanalysen der Messergebnisse aus Perimetrie und optischer Kohärenztomographie (OCT) zwischen MPS- und Kontrollgruppe.....	79
Tabelle 18: Reliabilitätsanalyse des Kammer- Öffnungswinkels (ACA) und der Winkelöffnungsdistanz (AOD)	80
Tabelle 19: Assoziationsanalysen der Messergebnisse des Kammeröffnungswinkels (ACA) und der Winkelöffnungsdistanz (AOD) zwischen MPS- und Kontrollgruppe.....	80

1 Einleitung

Die Mukopolysaccharidosen (MPS) sind eine Gruppe seltener, erblich bedingter progredienter Speicherkrankheiten, die zu den lysosomalen Speicherkrankheiten zählen und in Deutschland eine Prävalenz von 3,51 pro 100.000 Lebendgeburten aufweisen (1). Die Diagnosestellung gestaltet sich häufig schwierig und führt nicht selten zu einer Verzögerung des Therapiestarts. Erforderlich ist neben klinischen Verdachtsmomenten der Nachweis der erhöhten Sezernierung von Mukopolysacchariden im Urin (2). Die therapeutische Anbindung erfolgt in ausgewählten Stoffwechszentren, wie unter anderem an der Universitätsmedizin Mainz in der Villa Metabolica. Dort werden MPS-Patienten in einem interdisziplinären Rahmen betreut und behandelt.

Die Erkrankung selbst wird durch einen genetisch bedingten Defekt saurer Hydrolasen hervorgerufen. Die Funktion der sauren Hydrolasen ist die Spaltung und der intralysosomale Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG). Glykosaminoglykane sind komplexe Kohlenhydratketten aus Uronsäuren, Aminosäuren und Neutralzuckern. Zu den wichtigsten zählen Chondroitin-4-sulfat, Chondroitin-6-sulfat, Heparansulfat, Dermatansulfat, Keratansulfat sowie Hyaluronan (2). Ein Enzymdefekt oder -verlust führt auf zellulärer Ebene zu Funktionsstörungen, die letztendlich in einer Apoptose der Zellen resultieren. Ferner kommt es zu einer vermehrten Speicherung verschiedener Abbauprodukte in unterschiedlichen Geweben. Abhängigkeit vom Ort der gespeicherten Abbauprodukte können entweder ähnliche oder unterschiedliche Krankheitsbilder aus dem hier diskutierten Formenkreis der Erkrankung auftreten. Die Mehrheit der MPS-Subtypen wird autosomal-rezessiv vererbt, eine Ausnahme bildet Typ II mit einem x-chromosomalen Erbgang (3).

Häufige klinische Merkmale aller MPS-Typen sind Kleinwuchs, skelettale Veränderungen, Hernien sowie Entwicklungsverzögerung, grobe Gesichtszüge, Hepatosplenomegalie und kardiopulmonale Pathologien (4). In der Mehrheit der Fälle kommt es zu einer komplexen okulären Beteiligung. In einer Übersichtsarbeit fassen Tomatsu et al. die in der Literatur dokumentierten Augenveränderungen der verschiedenen MPS-Typen zusammen (5). Sie umfassen stromale Hornhauttrübungen, Glaukom und Veränderungen des Sehnervs sowie degenerative Pigmentretinopathien. So umfassen Augenmanifestationen bei MPS-Typ I-III und Typ VI typischerweise Hornhauttrübungen, Veränderungen des Nervus opticus (Schwellung oder Atrophie), sowie sekundäre degenerative Pigmentretinopathien (6, 7). Retinopathien treten bei MPS-Typ VI, anders als bei den Typen I-III, nicht auf (6). Bei MPS-Typ IV wird neben eher milden stromalen Hornhauttrübungen und Retinopathien häufig ein Pseudoexophthalmus beobachtet (6). Dem selten auftretenden MPS-Typ VII werden in einzelnen Fallberichten corneale Trübungen beschrieben, die mit Photophobie und Visusminderung einhergehen. Ein entsprechender Fall wurde unter anderem von Oldham et.

Einleitung

al veröffentlicht (8). In einer vorherigen Studie von Montaña et al. konnten ähnliche Befunde bei ca. 60% der MPS VII Patienten festgestellt werden (9). Bei dem noch seltener auftretenden oder diagnostizierten MPS-Typ IX, der erstmalig 1996 in einem Fallbericht von Natowicz et al. erwähnt wurde (10), sind bisher keine okulären Auffälligkeiten beschrieben (6). In der Literatur wird zudem das Auftreten von okulärer Hypertension und Glaukom Erkrankungen wie dem Offenwinkelglaukom als auch dem Engwinkelglaukom bei MPS I, II, IV und VI beschrieben (11, 12). Diese phänotypischen Ausprägungen resultieren aus Veränderungen in der Anatomie des vorderen Augenabschnitts, wie beispielsweise einem veränderten Trabekelmaschenwerk, einer verringerten Vorderkammertiefe und einer veränderten Hornhautrigidität (11, 12).

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung der Veränderungen im vorderen Augenabschnitt der jeweiligen MPS-Subtypen, unter Berücksichtigung orthoptischer Befunde und der subjektiv empfundenen visuellen Lebensqualität. Darüber hinaus soll sekundär der Zeitpunkt morphologischer Veränderungen der jeweiligen MPS-Subtypen festgehalten werden, ebenso wie der Einfluss neuer Therapien, etwa der Enzyersatztherapie. Der hintere Augenabschnitt wurde im Rahmen einer parallel durchgeführten Arbeit auf Grundlage desselben Patientenkollektivs analysiert.

Die Arbeit zielt darauf ab, Unterschiede in Struktur und Funktion des vorderen Augenabschnitts zwischen MPS-Patienten und einer altersähnlichen, gesunden Kontrollgruppe zu erfassen. Primäres Ziel ist es, Hornhauttrübungen anhand von Pentacam- und OCT-Daten entsprechend der MPS-Form zuzuordnen sowie die Vorderkammertiefe, einschließlich der Kammerwinkelstruktur im Zusammenhang mit möglichen Glaukom Erkrankungen zu analysieren. Dabei sollen auch Hornhautdicke, Augeninnendruck, Gesichtsfeld und das Papillen-OCT berücksichtigt sowie die visuell empfundene Lebensqualität in diesem Kollektiv erstmals erhoben und ausgewertet werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Mukopolysaccharidose und lysosomale Speichererkrankungen

Die Familie der lysosomalen Speicherkrankheiten (LSDs) beinhaltet über 50 hereditäre Krankheiten, welche alle durch einen gestörten lysosomalen Stoffwechsel mit anschließender vermehrter Akkumulation verschiedener Substrate einhergehen (13). Dem von dem Wissenschaftler C.R. de Duve und seinen Mitarbeitern in den 1950er Jahren entdeckten Zellorganell, dem Lysosom, schreibt man unterschiedliche Funktionen, wie immunologische, phagozytotische sowie inflammatorischer Art zu (14). Die fehlerhafte oder unzureichende Funktion, der im Lysosom enthaltenen sauren Hydrolasen, kann eine Vielzahl von genetischen Mutationen haben. Dabei ist der Erbgang der LSDs überwiegend autosomal-rezessiv; einige wenige werden x-chromosomal vererbt. Die genetischen Defekte führen zu einer reduzierten, wenn nicht sogar sistierenden Aktivität des Enzyms. Dieses hat die Anreicherung von Substraten und Zwischenprodukten innerhalb der Lysosomen zur Folge. Es kommt so zu einer Akkumulation von Sphingolipiden bzw. von Mukopoly- oder Oligopolysacchariden. Diese wiederum resultiert in Funktionsstörungen in unterschiedlichen Organsystemen. Oft schon im frühen Kindesalter zeigen sich neurologische, okuläre und viszerale Manifestationen, oder auch Veränderungen im muskuloskelettalen System (13).

In der Häufigkeit der LSD-Gruppen sind die Sphingolipidosen und an zweiter Stelle die Mukopolysaccharidosen (MPS) zu nennen (15). Die Entdeckung der MPS-Erkrankung geht auf Dr. Charles Hunter zurück, der 1917 das Krankheitsbild bei Geschwistern aus Kanada erstmalig beschrieb (16).

2.1.1 Pathogenese

Mukopolysaccharide, auch saure Glykosaminoglykane (GAG) genannt, sind lange unverzweigte Ketten von repetitiven Disaccharid-Einheiten ohne Proteinanteil und starker negativer Ladung. Die Disaccharid-Einheiten bestehen dabei jeweils aus einer Hexuronsäure (Glucuronsäure oder Iduronsäure), Hexosamin (N-Acetylglukosamin oder N-Acetylgalaktosamin) und ein bis zu mehreren negativen Ladungen, die meist in sulfatierter Form und kovalent an ein Protein gebunden vorliegen (17).

Generell können GAGs in folgende Hauptgruppen eingeteilt werden, die sich in ihrer Benennung auf den entsprechenden Gewebefundort beziehen (18). Diese sind:

- Hyaluronat (**HA**) Ubiquitäres Vorkommen
- Chondroitinsulfat (**CS**) Knorpel, Sehnen, Bänder
- Heparansulfat (**HS**) Bestandteil der Basalmembran
- Keratansulfat (**KS**) Knochen, Knorpel, Cornea
- Dermatansulfat (**DS**) Bindegewebe, Haut, Knochen, Knorpel, Sehnen, Hornhaut

Bis auf das Hyaluronat, welches ein reines Glykan ohne Proteinbindung ist, sind alle angegebenen GAGs an einem Proteinkern gebunden. Somit sind sie Bestandteil von Proteoglykanen. Proteoglykane entstehen im rauen endoplasmatischen Retikulum. Anschließend werden sie am Golgi-Apparat mit Monosacchariden in alpha- oder betaglykosidischer Bindung verknüpft. Danach werden sie durch Exozytose sezerniert. Sie haben eine Vielzahl von Funktionen und kommen ubiquitär wie beispielsweise im interstitiellen Raum, in Binde- und Stützgewebe, an Zelloberflächen oder auch als Bestandteil der Basallamina vor. Sie haben Einfluss auf die zwischen den Zellen stattfindende Informationsvermittlung, auf das Zellwachstum sowie inflammatorische Prozesse (17, 19).

Folgenreich und vielseitig sind somit Enzymdefekte, die für den lysosomalen Abbau von Glykosaminoglykanen bzw. Proteoglykanen verantwortlich sind. Ein Gendefekt dieser Art führt zum Krankheitsbild der MPS (19). Folgende Abbildungen sollen einen Überblick darüber geben, wie es zu den Heparan-, Dermatan- und Keratan-Sulfatansammlungen kommen kann:

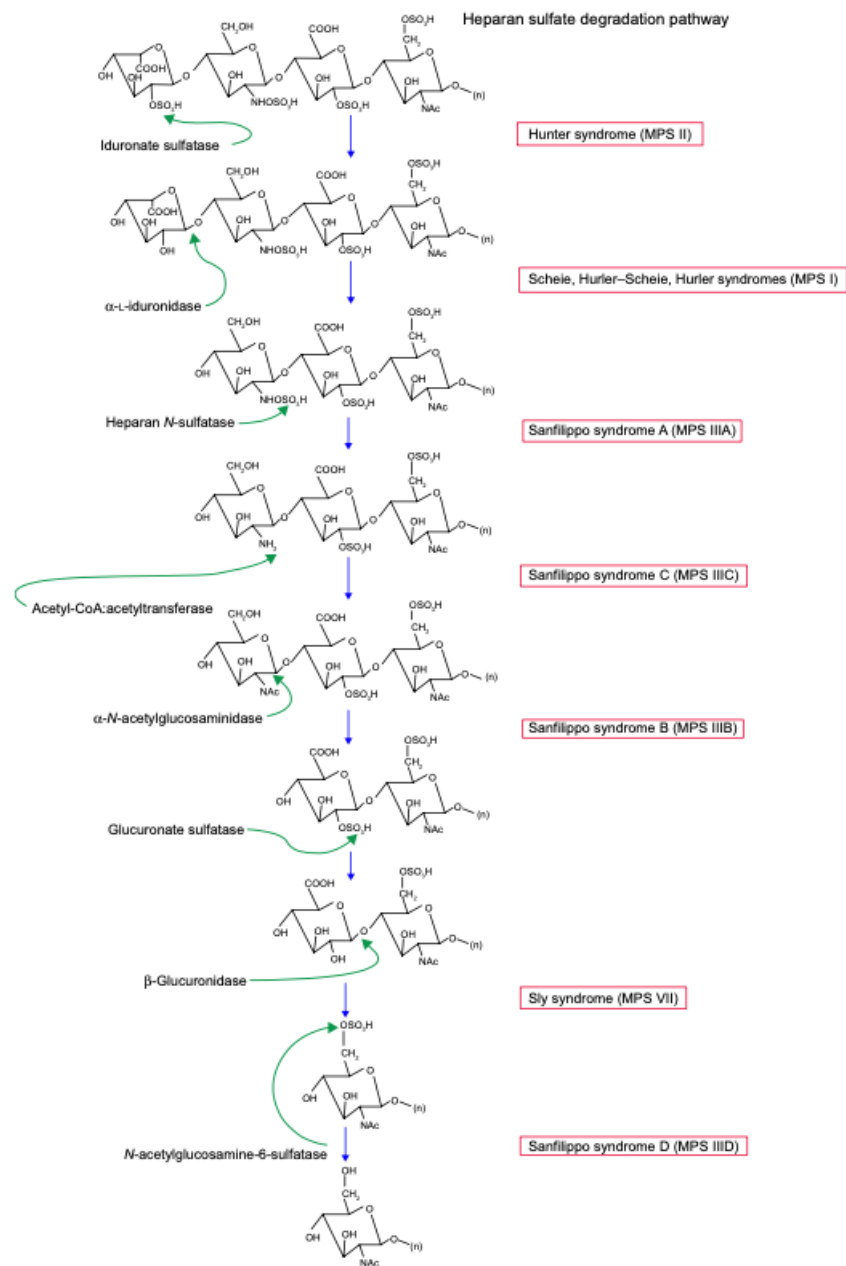


Figure 2 Heparan sulfate degradation pathway.
Note: Modified with permission of themedicalbiochemistrypage, LLC.¹⁹
Abbreviation: MPS, mucopolysaccharidosis.

Abbildung 1: Molekularstrukturelle Darstellung des Pathomechanismus zur Ansammlung Heparansulfatan

Pathomechanismus bei MPS-Typ I, II, III, VII (6) [Gemäß Copyright 2015 Fenzl et al. aus Creative Commons Attribution-Non Commercial License].

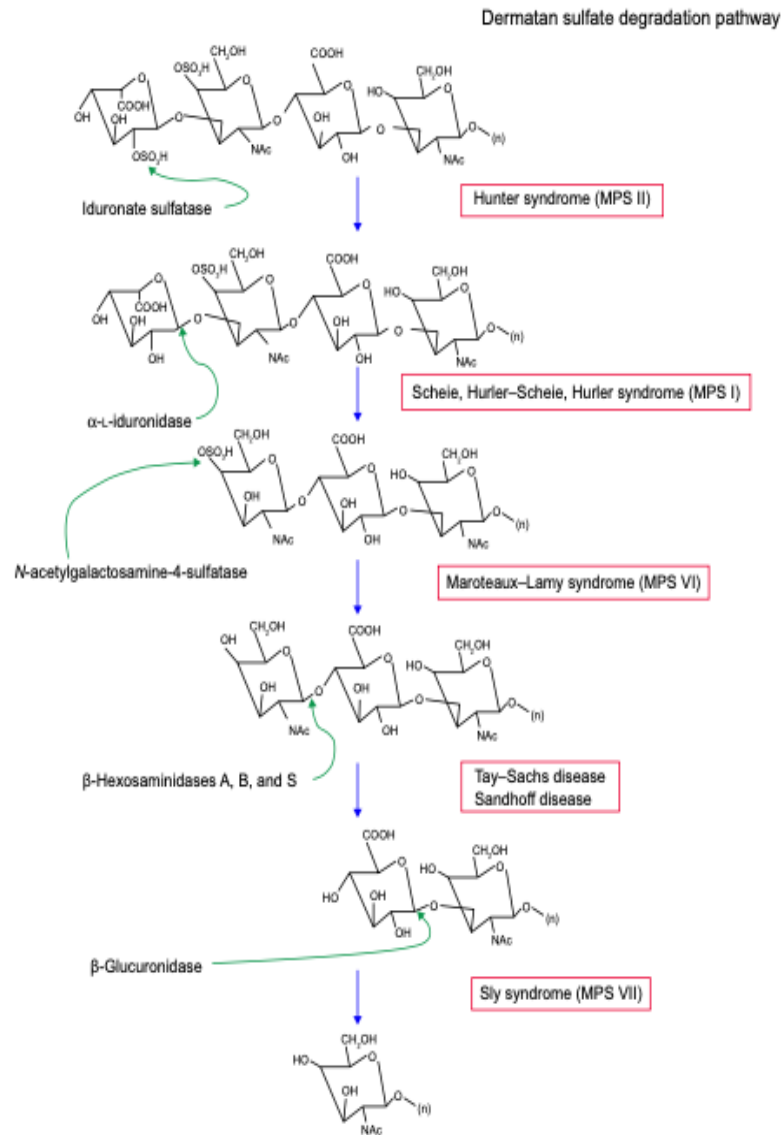


Figure 3 Dermatan sulfate degradation pathway.
Note: Modified with permission of themedicalbiochemistrypage, LLC.¹⁹
Abbreviation: MPS, mucopolysaccharidosis.

Abbildung 2: Molekularstrukturelle Darstellung des Pathomechanismus zur Ansammlung von Dermatan sulfatan

Pathomechanismus bei MPS-Typ I, II, VI, VII (6) [Gemäß Copyright 2015 Fenzl et al. aus Creative Commons Attribution – Non Commercial License].

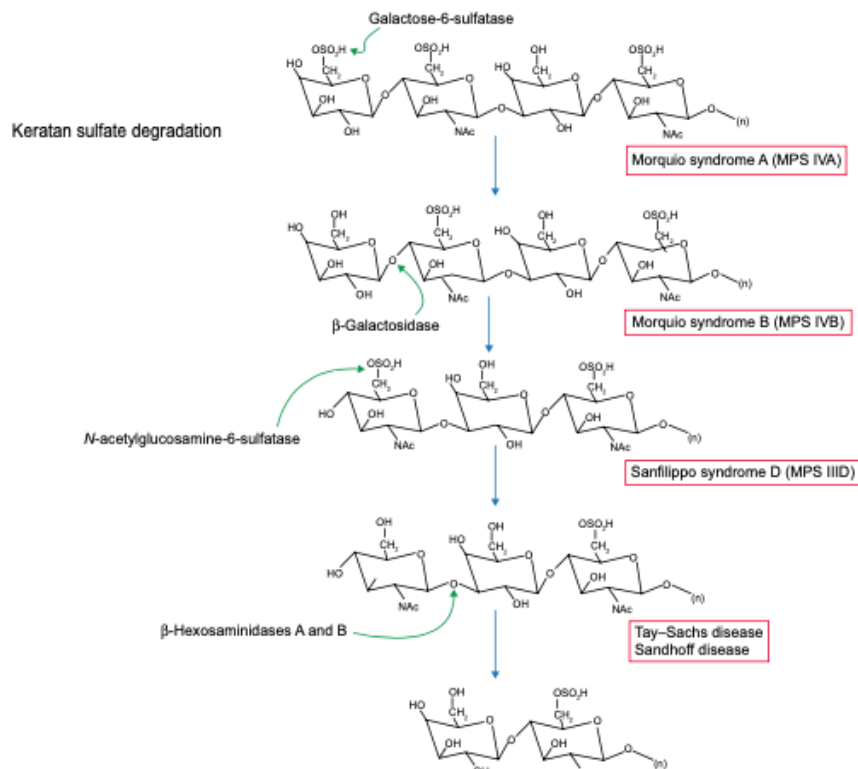


Figure 5 Keratan sulfate degradation pathway.
Note: Modified with permission of themedicalbiochemistrypage, LLC.¹⁹
Abbreviation: MPS, mucopolysaccharidosis.

Abbildung 3: Molekularstrukturelle Darstellung des Pathomechanismus zur Ansammlung von Keratansulfatan

Pathomechanismus bei MPS-Typ III, IV (6) [Gemäß Copyright 2015 Fenzl et al. aus Creative Commons Attribution - Non Commercial License].

2.1.2 Klassifikation der Mukopolysaccharidosen

Momentan sind 11 spezifische lysosomale Enzymdefekte bekannt, anhand deren eine Kategorisierung in 7 Typen der MPS vorgenommen werden kann. Sie werden bis auf den MPS II Typ mit x-chromosomaler Vererbung alle autosomal-rezessiv vererbt (20).

Die 7 MPS-Typen umfassen die Formen MPS-Typ I, II, III, IV, VI, VII und IX. Die Bezeichnungen MPS-Typ V und VIII werden heute nicht mehr verwendet.

Die anfängliche Einteilung der Subtypen erfolgte ohne standardisierte Kriterien. Dieses hatte zur Folge, dass Bezeichnungen wie A und B verschiedene Bedeutungen annehmen konnten, wie etwa A für eine milde Form der Erkrankung oder einen anderen Enzymdefekt. Mit zunehmendem Wissen wurde diese Klassifikation überarbeitet und vereinfacht. So wurde Typ V in Typ I-S (Scheie-Syndrom) umbenannt, nachdem der zugrundeliegende Enzymdefekt

vollständig identifiziert worden war. MPS-Typ VIII wurde aufgrund fehlender klarer Abgrenzung aus der Klassifikation entfernt (21). Muenzer et al. vermuteten, dass die unterschiedlichen Schweregrade der Symptome durch verbleibende Enzymaktivität, Umwelteinflüsse, spezifische Mutationsarten oder andere bislang unbekannte genetische Faktoren bedingt sein könnten (22).

Die Klassifikation der verschiedenen MPS-Formen ist in *Tabelle 1* als Übersicht gemäß den Angaben von Zhou und Fenzl et al. dargestellt (4, 6).

2.1.3 Prävalenz

Die Prävalenz der MPS-Erkrankungen variiert je nach Region. So wurden bisher in unterschiedlich großen retrospektiven Studien länderspezifisch die jeweiligen Subtypen deutlich unterschiedlich häufig registriert. Ein epidemiologischer Rückschluss auf das weltweit vorkommende Auftreten der MPS und seinen Unterformen ist jedoch durch unterschiedliche Methodik zur Identifikation der MPS sowie einer hohen Dunkelziffer kaum möglich (20).

Im Rahmen einer Übersichtsarbeit von Celik et al., die auf 189 Publikationen basiert und epidemiologische Daten aus 33 Ländern und 23 Regionen zu MPS aufarbeitet, wurde für Deutschland über den Zeitraum von 16 Jahren (1980–1995) eine Prävalenz von 3,51 Fällen pro 100.000 Lebendgeburten ermittelt. Der MPS-Typ III wies dabei mit 1,57 pro 100.000 Geburten die höchste Prävalenz auf, gefolgt von den Formen MPS I, II, IVA und VI (1).

Die mit Abstand höchste Prävalenz eines Landes wurde für Saudi-Arabien ermittelt. Sie betrug 16,9 pro 100.000 Lebendgeburten. Hohe Prävalenzen wurden ebenfalls für Portugal, Brasilien, die Niederlande und Australien dokumentiert. Celik et al. führen die hohe Prävalenz in Saudi-Arabien auf einen kleineren Genpool, dem so genannten Founder-Effekt und auf eine höhere Konsanguinität zurück. Polen hingegen zeigt mit 0,04 pro 100.000 Lebendgeburten die geringste Prävalenz.

MPS-Form	Subtyp	Enzymdefekt	GAG Akkumulation	Genlocus	Erbgang
MPS IH	Hurler	α -L-Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat	IDUA (4p16)	AR
MPS IH/S	Hurler/Scheie	α -L-Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat	IDUA (4p16)	AR
MPS I S	Scheie	α -L-Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat	IDUA (4p16)	AR
MPS II	Hunter	Iduronate-2-Sulfatase	Dermatansulfat, Heparansulfat	IDS (Xq28,Xq29)	X-chr.
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan-N-Sulfatase	Heparansulfat	SGSH (17q25,3)	AR
MPS IIIB	Sanfilippo B	α -N-Acetyl-Glucosaminidase	Heparansulfat	NAGLU (17q21,2)	AR
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetyl-CoA: α -Glucosaminide- Acetyltransferase	Heparansulfat	HGSNAT (8p11,21-p11,1)	AR
MPS IIID	Sanfilippo D	N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	Heparansulfat	GNS (12q14,3)	AR
MPS IVA	Morquio A	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase	Keratansulfat	GALNS (16q24,3)	AR
MPS IVB	Morquio B	β -Galactosidase	Keratansulfat	GLB1 (3p22,3)	AR
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatase	Dermatansulfat	ARSB (5q13-14)	AR
MPS VII	Sly	β -Glucuronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitinsulfat	GUSB (7q11,21)	AR
MPS IX	Natowicz	Hyaluronidase	Hyaluron, Chondroitinsulfat	HYAL1 (3p21,3)	AR

Tabelle 1: Klassifikation der Mukopolysaccharidose

Legende: AR: autosomal-rezessiv; X-chr: X-chromosomal, Klassifikation nach Zhou et al. und Fenzl et al. (4, 6).

2.1.4 Diagnostik

Eine frühe Diagnostik ist oftmals schwierig, aber entscheidend für ein schnelles Handeln und frühzeitigen Therapiestart der MPS. Durch den schleichenden, progressiven Verlauf der generell seltenen Erkrankung wird oftmals in den ersten Lebensmonaten noch kein Verdacht geschöpft. Durch eine auffällige Familienanamnese in Kombination mit dem Wissen, dass die MPS-Typen autosomal-rezessiv oder x-chromosomal vererbt werden, ist jedoch besondere Aufmerksamkeit geboten. In Hochrisikopopulationen können daher verschiedene Kombinationen von Symptomen und Anzeichen in Screening-Tools hilfreich sein. Ein Beispiel hierfür ist das Hunter Outcome Survey (HOS), welches speziell für die MPS-II-Form entwickelt wurde. Klinische Anzeichen wie Hernien, Hörverlust, kraniofasziale Auffälligkeiten, Obstruktionen der oberen Atemwege aber auch Hepato- und Splenomegalie können somit häufig spezifisch mit dem Hunter-Syndrom in Verbindung gebracht werden (23). Aber auch Entwicklungsverzögerungen und osteoartikuläre Manifestationen können relevant und richtungsweisend sein.

Bei postnatalem Verdacht auf MPS ist ein mehrstufiger quantitativer und qualitativer Untersuchungsprozess gängig. Quantitativ wird der GAG-Spiegel im 24-Stundenurin bestimmt und dieser anschließend qualitativ mittels Elektrophorese oder Massenspektrometrie analysiert. Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass die GAG-Zusammensetzung im Urin stark entsprechend Alter der Patienten variiert. Auch kann sie durch Medikamente und/oder Verunreinigungen von Blut verfälscht werden. Sind sowohl quantitative als auch qualitative Auffälligkeiten zu verzeichnen, ist die enzymatische Aktivitätsmessung der jeweiligen GAG abbauenden Enzyme zu bewerten (24). Die enzymatische Bestimmung wird am häufigsten im Plasma und beweisend an Leukozyten und Fibroblasten durchgeführt. Pränatal wird die Enzymaktivität an Chorionzotten und Fruchtwasser untersucht.

Um die MPS-Erkrankung besser zu charakterisieren und eine eventuelle Phänotypisierung durchführen zu können, ist die molekulare Untersuchung von entscheidender Bedeutung. Denn obwohl eine reduzierte Enzymaktivität hinweisend auf die Erkrankung ist, steht sie in keinem Zusammenhang mit dem Phänotyp. Dabei stellt die Sanger-Sequenzierung weiterhin den Goldstandard zur Identifizierung genetischer Vielfalt dar; diese Methode ist aber auch zeit- und kostenintensiv. Neue Technologien wie Next-Generation-Sequenzierung (NGS) liefern hingegen schnelle Ergebnisse bezüglich der genetischen Heterogenität der MPS-Erkrankung. Sie sind eine kostengünstige, effektive Methode für spezifische Genabschnittsanalysen, die mit MPS assoziiert werden.

In einigen Ländern wie beispielsweise in den Vereinigten Staaten, Taiwan oder auch Italien wird bereits bei Neugeborenen auf einzelne MPS-Subtypen gescreent. So ist in den USA seit 2016 eine flächendeckende Prävention für den MPS-Typ I möglich (1).

2.1.5 Therapiemöglichkeiten der MPS

Im Hinblick auf eine erfolgreiche Therapie ist eine enge Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen und die Anwendung unterschiedlicher Behandlungsansätze von entscheidender Bedeutung. Sie bilden zusammen mit einer frühzeitigen Erkennung der Krankheit und dem Beginn der spezifischen Enzyersatztherapie (EET) sowie der hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSCT) die Eckpfeiler der bisher etablierten Therapien (25). Es soll jedoch betont werden, dass nicht allen Patienten mit MPS der Zugang zur EET oder HSCT gewährt wird. Weitere Therapieansätze wie die Substratreduktionstherapie und Gentherapien befinden sich derzeit noch im experimentellen Stadium. Details zu den jeweiligen Therapiemöglichkeiten für verschiedene MPS-Subtypen werden im Abschnitt *Therapiemöglichkeiten bei MPS* beschrieben.

2.2 Typen der Mukopolysaccharidosen

2.2.1 Mukopolysaccharidose Typ I

Die MPS-Typ I Erkrankung lässt sich in 3 Krankheitsformen einteilen. Sie wurden nach ihren Entdeckern benannt und sie unterscheiden sich in ihrem Schweregrad. Man unterscheidet zwischen dem Hurler-Syndrom, dem Hurler-Scheie-Syndrom und dem Scheie-Syndrom (20). Um hierbei zwischen den jeweiligen Unterformen der MPS-Typ I differenzieren zu können, ist neben dem klinischen Bild der Laborbefund entscheidend. Dabei ist insbesondere Augenmerk auf die α -L-iduronidase (IDUA) im Zusammenspiel mit der Gesamt-GAG-Ansammlung zu werfen. Im Normalfall sorgt die IDUA, eine Glykosidase, während des lysosomalen Abbaus für die Entfernung der terminalen, nicht reduzierenden α -L-Iduronreste von Dermatansulfat und Heparansulfat. Bei MPS-Typ I gibt es jedoch durch genetische Veränderungen eine unzureichende oder auch völlig fehlende Enzymaktivität. MPS-Typ I wird mithilfe von molekulargenetischen Tests nachgewiesen. Herbeigeführt werden diese zahlreichen Veränderungen durch Insertionen, Deletionen, oder auch Nonsense-/Missense- Mutationen, sowie Splice-Varianten (26). Der zusätzliche Nachweis eines erhöhten GAG-Spiegels zur Diagnosesicherung erfolgt durch die GAG-Konzentration im Urin.

Die Differenzierung der MPS-I-Formen anhand molekulargenetischer Unterschiede ist aufgrund klinischer Überlappungen schwer. Deshalb wird mittlerweile die Einteilung in die Phänotypen „schwere“ und „milde“ Form bevorzugt (22).

Sowohl bei der schweren Form, dem Hurler Syndrom, als auch bei den mildereren Formen, Hurler-Scheie- bzw. Scheie-Syndrom sind bei anfänglich normaler Entwicklung bereits unspezifische Zeichen wie inguinale und umbilikale Hernien, Obstruktionen der oberen Atemwege und Rhinitiden mit folgender Schlafapnoe schon in den ersten Lebensmonaten

häufig. Des Weiteren sind Wirbelsäulenveränderungen innerhalb des ersten Lebensjahres in Form einer Kyphosierung und Gibbusbildung, sowie eine allgemeine, progressive skelettale Fehlentwicklung typisch (26). Klauen- oder Tatzenhände, Gelenkontrakturen und Beckenveränderungen sind weitere Folgen der Dysostosis multiplex (27). Bei unspezifischen Symptomen erfolgt meist keine frühzeitige Diagnose, sodass die MPS-I-Form (Hurler-Syndrom) oft erst zwischen dem 10. und 18. Lebensmonat und die Formen Hurler-Scheie-Syndrom sowie Scheie-Syndrom erst zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr diagnostiziert werden (26). Weitere typische phänotypische Merkmale beider Formen ist ein disproportionierter Kleinwuchs, Herzklappenerkrankungen mit Betonung der Mitralklappe und Kardiomyopathien. Hepatosplenomegalien sind durch die dortige GAG-Ansammlungen ebenfalls Merkmal der MPS-I-Formen. Ein Hörverlust tritt bei den Formen 'schwer' oder 'mild' durch häufige Mittelohrentzündungen und der Dysfunktion der Eustachischen Röhre durch auch dortige GAG-Anlagerungen im Bereich des Oropharynx auf. Ophthalmologische Veränderungen, insbesondere Hornhauttrübungen, sind für die MPS-I-Form pathognomonisch. Diese werden durch den molekularen Aufbau des Corneastromas erklärt (Kollagenen, Keratozyten und Proteoglykanen mit Keratan (KS) und DS-Seitenketten. (28). Hierbei kann es sich um einen Makrocephalus, einen Skaphocephalus, einen breiten Nasenrücken, markante supraorbitale Wülste, eine verdickte Lippe oder eine Makroglossie handeln. Zusätzlich besteht ein Hirsutismus (29). Ein frühzeitiger Stopp innerhalb der psychomotorischen und kognitiven Entwicklung ist ebenfalls eine typische phänotypische Ausprägung der schweren Form. Im Unterschied zur 'schweren' Form sind die Formen Scheie und Hurler-Scheie weniger von einer sich stark entwickelnden kognitiven Einschränkung betroffen. Lernschwierigkeiten sind dennoch häufig. Auch kraniale Dysmorphien sind weniger prominent. Die Körpergröße liegt trotz multiplexer skelettaler Dystosis im unteren Normbereich.

2.2.2 Mukopolysaccharidose Typ II

Die MPS-II-Form, auch als „Hunter Syndrom“ nach seinem kanadischen Entdecker Charles Hunter bekannt seit Anfang des 20. Jahrhunderts, wird anders als die anderen MPS-Formen x-chromosomal vererbt. Sie gehört somit zu den lysosomalen Speichererkrankungen, die primär das männliche Geschlecht betrifft. Es ist allerdings auch in seltenen Fällen das weibliche Geschlecht durch eine ausbleibende X-Chromosom Inaktivierung betroffen (24). Anders als bei der MPS-I-Form ist nicht die α -L-Iduronidase, sondern das Enzym Iduronate-2-Sulfatase (IDS) in seiner Aktivität reduziert oder gänzlich funktionslos. Grund dafür ist laut D'Avonzo et al. bei bisher 658 gefundenen IDS-Genvarianten in knapp der Hälfte aller Fälle eine Missense- oder eine Nonsense-Mutation (24). Bei reduzierter Aktivität oder Ausfall der IDS akkumulieren genau wie bei der MPS-I-Form die GAGs: Dermatansulfat und Heparansulfat. Folglich ähneln sich auch die Phänotypen beider Subtypen. So sind skelettale Veränderungen, disproportionierter Kleinwuchs, Gelenkkontrakturen, inguinale und umbilikale Hernien, Hepatomegalie, Splenomegalie, kraniofaziale Dysproportionen, Herzklappenerkrankungen aber auch gehäufte obere Atemwegsinfektionen mit folgender Schlafapnoe und Otitiden mit möglichen Hörverlust phänotypisch für die MPS-II-Form. Ein weiteres Symptom beim Hunter-Syndrom sind die variabel auftretenden Verhaltens- und kognitiven Auffälligkeiten. Laut Hampe et al. sind diese Symptome durch die erhöhten HS-Konzentrationen im ZNS zu erklären (28). Da Heparansulfat unter anderem von Neuronen und Astrozyten produziert wird und eine wichtige Funktion in der Zellkommunikation aufweist, führen abnorm hohe HS-Spiegel im ZNS zu einer gestörten neuronalen Differenzierung und Neurotransmission. Dieses erfolgt im Schnitt meist ab dem vierten Lebensjahr und zeigt sich in einer hohen Variabilität. Nichtsdestotrotz wird dieses Kriterium verwendet um zwischen der abgeschwächten Form (ohne wesentliche kognitive Einschränkung) und der schwereren Form zu unterscheiden, da weitere neuronale Probleme wie Rückenmarkskompressionen bei der Mehrheit der MPS-Patienten gleichermaßen auftreten (24). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem MPS-I-Syndrom ist das häufig frühe Auftreten hypopigmentierter Papeln und Knötchen, die auf Rücken, Brust, Hals, Armen und Oberschenkeln bei MPS-Typ II vorkommen. Diese werden in Zusammenhang mit einer erhöhten HS-Konzentration und vermehrter FGF1-Bindung gesehen, was die Proliferation von Fibroblasten anregt. Bezogen auf okuläre Veränderungen sind corneale Trübungen selten, was durch die Beschaffenheit der stromalen Schicht der Hornhaut zu erklären ist. Während das Stroma vor allem aus Kollagen, Keratozyten und Proteoglykanen besteht, welche Keratansulfat und Dermatansulfat tragen, spielt Heparansulfat eine untergeordnete Rolle. Vielmehr kommt es durch die Ablagerung von Heparansulfat zu degenerativen, retinalen und papillomatösen Veränderungen (28). Die *Abbildung 4* illustriert charakteristische phänotypische Merkmale von MPS-Typ II.



Abbildung 4: Phänotypische Veränderungen bei MPS-Typ II

links: Kraniofaziale Disproportionen eines 32-jährigen Patienten mit MPS-Typ II; rechts: Phänotypische Veränderungen mit klassischen skelettalen Veränderungen und Kleinwuchs desselben Studienteilnehmers (eigene Fotografie).

2.2.3 Mukopolysaccharidose Typ III

Die MPS-III-Form, auch Sanfilippo-Syndrom genannt, gehört auch wie die anderen MPS-Formen zu den lysosomalen Speichererkrankungen, denen ein Enzymdefekt/-mangel vorliegt mit autosomal—rezessiver Vererbung und vier Untergruppen (Typen A, B, C und D). Die Untergruppeneinteilung erfolgt nach dem jeweiligen Enzymmangel, die alle für den Abbau von Heparansulfat (HS) mit verantwortlich sind. Folgende Enzymmängel sind in diesem Zusammenhang zu nennen: Heparan-N-sulfatase (Typ IIIA), N-Acetyl- α -Glucosaminidase (Typ IIIB), α -Glucosaminidase N-Acetyltransferase (Typ IIIC) und N-Acetylglucosamine 6-Sulfatase (Typ IIID) (30).

Der Umfang und das Fortschreiten der Erkrankung ist sowohl zwischen den einzelnen Untergruppen als auch innerhalb derselben Untergruppe sehr verschieden. Hauptmerkmal aller MPS-III-Formen ist eine progressive Degeneration des zentralen Nervensystems mit

Entwicklungsregression, Verhaltensauffälligkeit und Schlafstörungen, die sich meist erstmalig im Alter zwischen 2 und 4 Jahren, spätestens aber vor dem 10. Lebensjahr zeigen. So steigern sich anfängliche Symptome, meist erstmalig ab dem 2. bis 3. Lebensjahr auftretende Verzögerungen innerhalb der Sprachentwicklung und Motorik, in einem späteren kompletten Sprachverlust, einem Verlernen motorischer Fähigkeiten, früher Demenz und nicht selten auch epileptischen Anfällen.

Weiterhin charakteristisch ist eine medikamentös schlecht einstellbare Hyperaktivität, übermäßiges Oralisieren, ein aggressives ungehemmtes Verhalten, sowie Schlafstörungen, die in späteren Jahren durch die fortschreitende Neurodegeneration allerdings wieder nachlassen (31). Somatische Manifestationen wie wiederkehrende Otitiden oder gastrointestinale Beschwerden, aber auch physische Manifestationen wie muskuloskelettaler, kardiovaskulärer, dentogener und ophthalmologischer Genese, Hirsutismus und schließlich Leisten- bzw. Nabelhernien werden beobachtet. Ihre Ausprägungen sind im Gegenteil zur progressiven Neurodegeneration häufig milder (30, 31).

Die Lebenserwartung variiert. Meist tritt der Tod in der 2. oder 3. Lebensdekade auf. In seltenen Fällen erreichen Betroffene bei milden Verläufen mit allumfänglicher medizinischer Behandlung auch ein Erwachsenenalter von 40 bis 50 Jahren.

Die häufigste und schwerwiegendste Form, sowohl innerhalb der Typ-III-Untergruppen als auch weltweit, ist das Krankheitsbild des MPS-Typ IIIA. Diese Form ist gekennzeichnet durch einen schnellen und fortschreitenden Krankheitsverlauf für den trotz intensiver Bemühungen bisher keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten identifiziert wurden. Eine umfassende Betreuung durch ein multidisziplinäres Team, einschließlich einer angemessenen palliativen Versorgung zur Linderung von Symptomen und zur Entlastung der Angehörigen, verbleibt als einzige Therapieoption (30, 31).

2.2.4 Mukopolysaccharidose Typ IV

Das Morquio A-Syndrom, oder auch MPS-IV-Syndrom genannt, wurde von L. Morquio und J. F. Brailsford zeitgleich und unabhängig voneinander Anfang des letzten Jahrhunderts erstmalig beschrieben. Es wird ebenso wie die anderen MPS-Formen (bis auf MPS-Typ II) autosomal-rezessiv vererbt, und lässt sich molekulargenetisch in Typ IVA und Typ IVB unterteilen. Durch den Mangel an sauren Hydrolasen, Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase (Genlocus *GALNS*) bei Typ IVA und β -Galaktosidase (Genlocus *GLB1*) bei Typ IVB kommt es zum verminderten Abbau von Keratansulfat (KS) und Chondroitinsulfat (CS). Da KS vorwiegend im Knorpel produziert wird, akkumulieren dort auch die genannten GAGs und beeinträchtigen somit das Knorpel- und Knochenwachstum. Skelettdysplasien und Knochenanomalien sind die Folge, was zu einer geringen Körpergröße, Genu valgum, Coxa

vara, Pectus carinatum und Kyphoskoliose führt (32). Ein weiteres kritisches und im ausgeprägten Stadium auch lebensgefährdende Symptomatik ist die Odontoide Hypoplasie. Sie führt durch die fehlende Verknöcherung im Dens axis in Kombination mit einer Bandlaxität, zu atlantoaxialen Subluxationen. Folge ist eine Rückenmarkskompression mit resultierender zervikaler Myelopathie und Tetraparese. Auch werden hypermobile Gelenke, Deformitäten der Handgelenke, ein Trendelenburg- Gang durch eine progressive Hüft dysplasie sowie Zahnveränderungen beobachtet (32, 33). Nicht-skelettale Manifestationen wie Atemwegskomplikationen (obere und untere Atemwegsobstruktionen), regelmäßige Otitiden mit Hörverlust, Sehbeeinträchtigungen wie Corneatrübungen und höhere Refraktionsfehler, Herzerkrankungen und im geringen Maße auch Hepatomegalien können ebenfalls auf das Krankheitsbild „Morquio A- Syndrom“ hinweisen.



Abbildung 5 : Phänotypische Veränderungen bei MPS-Typ IVa

Rechts: Ganzkörperaufnahme einer 20-jährigen Studienteilnehmerin mit MPS-Typ IVa, mit skelettaler Veränderung, Kleinwuchs und eingeschränkter Gehfähigkeit, links: prominentes Kinn erahnbar (eigene Fotografie).

Bisher wurden mehr als 220 verschiedene Mutationen im GALNS-Gen identifiziert, wie in einer Studie von Morrone et al. aus dem Jahr 2014 erwähnt (34). Die am häufigsten vorkommende Genmutation tritt jedoch bei weniger als 9% der Patienten mit Morquio-Syndrom auf. Dies führt zu einer erheblichen Variabilität hinsichtlich der klinischen Präsentation, der Schwere der Krankheit und der Geschwindigkeit, mit der die Krankheit fortschreitet (35). Eine Unterscheidung zwischen dem Morquio Typ A- und Morquio Typ B-Syndrom ist klinisch nicht möglich. Die Symptome beider Formen sind identisch, wenngleich sie beim Typ B in leichterer Ausprägung auftreten.

2.2.5 Mukopolysaccharidose Typ VI

Der MPS-Typ VI, auch Maroteaux-Lamy-Syndrom genannt, ist auf das vollständige Fehlen oder Mangel des lysosomalen Enzyms Acetylgalactosamin-4-Sulfatase (ASB) zurückzuführen. Bisher konnten mehr als 220 Varianten für das ASB-Protein kodierende ARSB-Gen gefunden werden, wobei es sich in knapp 60% um Missense-Mutationen handelt (36). Bei einem in unterschiedlichem Ausmaß vorkommenden Enzymmangel resultiert eine Akkumulation der GAGs Dermatansulfat (DS) und von Chondroitin-4-Sulfat (CS). Das Ausmaß der Manifestationen variiert bei den MPS VI-Patienten ebenso erheblich wie das Alter der Erstmanifestation. In der Regel tritt diese bereits vor Vollendung des 2. Lebensjahres auf. Entsprechende Unterschiede gibt es auch was die Progredienz der Erkrankung betrifft. Eine Unterscheidung zwischen langsam und schnell fortschreitenden Phänotypen kann durchaus getroffen werden.

Ein klassisches klinisches Merkmal der autosomal-rezessiv vererbten MPS VI-Form ist die massive Beeinträchtigung des osteoartikulären Systems, was zu Dysostosis multiplex, Kleinwuchs und motorischer Dysfunktion führt. Aber auch Hepato- und Splenomegalie), Hernien, Makrozephalie, kardiale Manifestationen und Hornhauttrübungen können bei einer MPS-Typ VI Erkrankung beobachtet werden. Die Kognition hingegen ist meist nicht beeinträchtigt.

Die Lebenserwartung bei der schnell fortschreitenden Form beträgt in etwa 20 bis 30 Jahre. Im Gegensatz dazu bleibt die langsam fortschreitende Form oft bis ins spätere Erwachsenenalter unbemerkt und wird erst im Durchschnittsalter von etwa 23 Jahren diagnostiziert. Bei dieser Gruppe von Patienten sind die Wachstumsverzögerungen weniger ausgeprägt, und die klinischen Symptome zeigen sich in milderer Form. Die Lebenserwartung liegt zwischen 40 und 50 Jahren (36, 37).

2.2.6 Mukopolysaccharidose Typ VII

Das Sly-Syndrom oder MPS-Typ VII ist im Vergleich zu anderen MPS-Formen äußerst selten. Weltweit sind weniger als 200 Patienten dokumentiert worden. Beim Sly-Syndrom handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch einen Mangel an β -Glucuronidase (GUSB) verursacht wird. Dieser Mangel führt dazu, dass Chondroitinsulfat (CS), Dermatansulfat (DS) und Heparansulfat (HS) nicht ausreichend abgebaut werden, und sich in den Lysosomen verschiedener Gewebe ansammeln. Dies führt zu Beeinträchtigungen der Zell- und Organfunktion (38).

Insgesamt zeigt die MPS-VII-Form viele Ähnlichkeiten mit MPS-Typ I und MPS-Typ II. Zu den am häufigsten auftretenden Merkmalen von MPS-Typ VII gehören die Skelettdysplasie, grobe Gesichtszüge mit einem kurzen Hals, Lungenbeteiligung, Hornhauttrübung, Herzerkrankungen, schwere geistige Beeinträchtigung und Sprachverzögerungen, sowie Hepato- und Splenomegalie.

Im Unterschied zu den bereits genannten Varianten der Erkrankung treten bei MPS VII-Patienten bereits bei der Geburt Symptome auf. Dieses lässt den Schluss zu, dass die Erkrankung bereits pränatal beginnt. So wurde in schweren Fällen ein nicht-immuner Hydrops fetalis (NIHF) bei Geburt beobachtet (8, 38). Diese Patienten leben nur wenige Monate. Andere Patienten mit Sly-Syndrom erreichen die Adoleszenz oder das junge Erwachsenenalter (6).

2.2.7 Mukopolysaccharidose Typ IX

Die MPS-IX-Form, auch Natowicz-Syndrom genannt, wurde erstmalig 1996 beschrieben und bisher erst viermal weltweit beschrieben (1). Diese äußerst seltene lysosomale Speicherkrankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. Eine sichere Methodik zur Diagnostik existiert bisher aufgrund mangelnder Daten noch nicht. Die Symptome wie vom Erstbeschreiber Natowicz beschrieben, umfassen das mehrfache Auftreten von periartikulären Weichteiltumoren, Zysten, Gelenkergüsse, Azetabulumerosionen, geringe Körpergröße, sowie Spaltbildungen im Gaumen und an der Uvula. Neurologische Auffälligkeiten liegen nicht vor. Die Symptome werden auf einen Mangel an Hyaluronidase-1 (HYAL1) zurückgeführt, was eine erhöhte Plasmakonzentrationen von Hyaluron und der pathologischen Speicherung von Hyaluron in den Lysosomen von Histiocytten und Fibroblasten bewirkt (10, 39).

2.3 Ophthalmologische Symptomatik des vorderen Augenabschnitts

Okuläre Manifestationen sind bei MPS weit verbreitet und zeigen sich in vielfältigen Erscheinungsformen, die sich sowohl im Zeitpunkt ihres Auftretens als auch in ihrer Schwere unterscheiden (3, 40). Die Anhäufung von Glykosaminoglykanen (GAG) stellt dabei die primäre Ursache für diese okulären Manifestationen dar. Augenveränderungen betreffen verschiedene Bereiche des Auges, einschließlich der Sklera, der Cornea, der Augenlinse, des trabekulären Maschenwerks sowie der Retina, der Papille und der hinteren Sehbahn (3, 40, 41). Refraktionsfehler wie hohe Hyperopie und hoher Astigmatismus, Amblyopie und Strabismus werden ebenfalls zu den klassischen okulären Manifestationen gezählt, so Ashworth et al. (3).

MPS-Typ	Trübung der Cornea	Retinopathie	Glaukom	Veränderungen der Papille	Andere okuläre Veränderungen
MPS I-S	+	++	+	+	-
MPS I-HS	++	++	++	++	-
MPS I-H	+++	++	++	+	-
MPS II	+	++	+	++	-
MPS III	+	+++	+	+	Buschige Augenbrauen, später Erblindung
MPS IV	+	++	+	+	Pseudoexophthalmus
MPS VI	+++	-	++	++	-
MPS VII	++	-	++	++	Iriskolobom
MPS IX	-	-	-	-	-

Tabelle 2: Verteilung der okulären Merkmale der MPS-Typen

Legende: + = mild, ++ = moderat, +++ = schwer, modifiziert nach Fenzl et al. (6).

2.3.1 Visus und orthoptische Befunde

Die Entwicklung des visuellen Systems ist komplex, und wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine verminderte Transparenz der dioptrischen Medien, wie es bei der MPS - Erkrankung der Fall ist, können zu refraktiven Fehlern führen. So kommt es durch die Ablagerung von Glykosaminoglykanen (GAG) in der Cornea zu veränderten Krümmungsradien der Hornhautoberfläche. GAG-Ablagerungen innerhalb der Sklera führen zu einer Reduktion der axialen Länge. Je nach Akkumulation der Stoffwechselprodukte resultieren unterschiedlich starke Hyperopien und Astigmatismus. Dieses kann im Kindesalter als Konsequenz die Ausbildung einer Refraktionsamblyopie bedeuten. Auch das häufige Auftreten von Strabismus, besonders von Exotropien, wird beobachtet (3). Dies wird unter anderem durch die Akkumulation von Glykosaminoglykanen innerhalb der extraokulären Muskeln erklärt, so Del Longo et al. (42). Das Vorkommen von Esotropien wird hingegen durch einen intrakraniellen Druckanstieg erklärt. Außerdem wurde in Fallberichten von Bradburry et al. von dem Vorkommen eines erworbenen Brown-Syndrom bei MPS-Typ I-HS (Hurler/Scheie) berichtet, wo es durch Sehnenverkürzung des Musculus obliquus superior zu

Motilitätseinschränkungen in Adduktionsbewegung und vertikalen Strabismus kommen kann (43).

2.3.2 Cornea und vorderer Augenabschnitt

Typischerweise sind stromale Hornhauttrübungen die häufigste Augenmanifestation aller MPS-Untergruppen. Besonders ausgeprägt ist sie jedoch bei den MPS-Typen I, IV und VI, wobei die MPS-Typen I-H, I-HS und VI eine besonders starke Beteiligung der Hornhaut zeigen. Im Gegensatz dazu ist die Hornhaut der MPS-Typen I-S, II, III und IX weniger stark betroffen (3, 41). Grund dafür ist die Ablagerung der Glykosaminoglykane in allen Schichten der Cornea. Bei der MPS-Form-I und -VI wird das Glykosaminoglykan Dermatansulfat und bei der MPS-Form-IV das Glykosaminoglykan Keratansulfat abgelagert. Mit Hilfe der konfokalen Mikroskopie konnten Mikroablagerungen in der Ebene des Basalepithels bis hin zur Descemet-Membran nachgewiesen werden (44, 45). Dadurch wird die regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen innerhalb des Stromas verändert, was zu einer Dickenzunahme und verminderten Transparenz der Hornhaut führt (46). Diese können, basierend auf Spaltlampenuntersuchungen, in Hornhautschweregrade nach Couprie et al. eingeteilt werden (47). Diese subjektive klinische Einteilung lässt sich aus *Tabelle 3* entnehmen. Klinische Merkmale wie Photophobie und ein langsam progredienter Verlust der Sehschärfe sind die Folgen (48).

Schweregrade der Hornhauttrübung	Klinische Merkmale
Grad 1	Fehlen jeglicher Hornhauttrübung
Grad 2	Milde Hornhauttrübung, Erkennbarkeit von Vorderkammerwinkel, Iris und Netzhaut nicht beeinträchtigt
Grad 3	Hornhauttrübung, Erkennbarkeit von Vorderkammerwinkel, Iris und Netzhaut sind eingeschränkt
Grad 4	Schwere Hornhauttrübung, vorderer Augenabschnitt und Fundus sind nicht beurteilbar

Tabelle 3: Klinische Einstufung der Hornhauttrübungen

Legende: Modifiziert nach Couprie et al. (47).

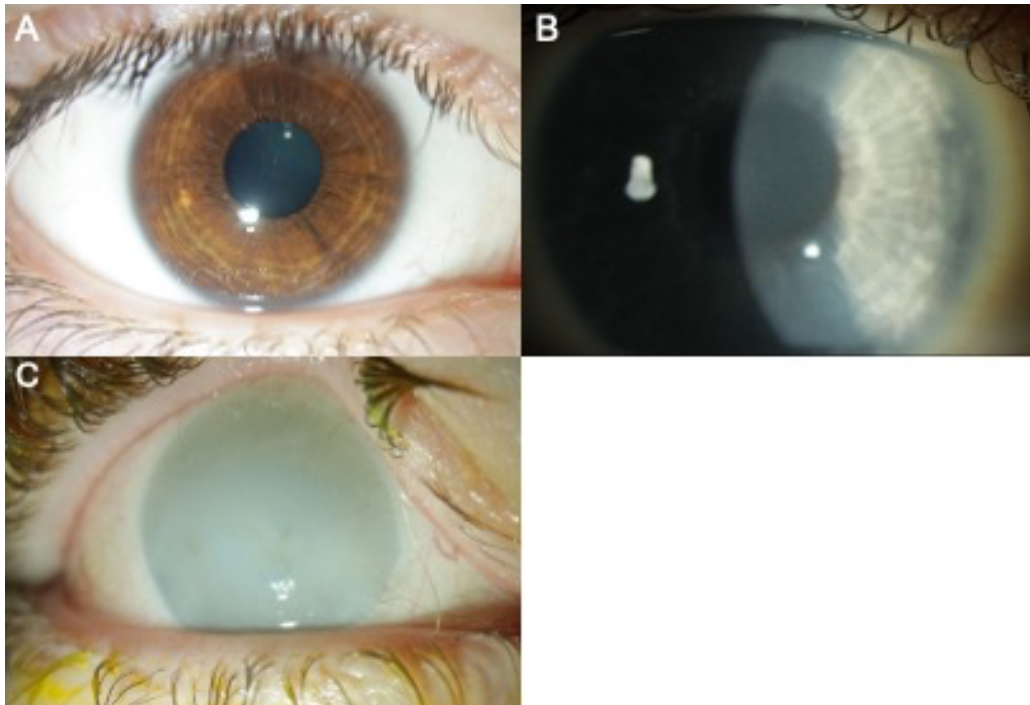


Abbildung 6: Übersichtsfotografien unterschiedlicher Trübungsgrade der Hornhaut bei MPS-Patienten

A: Grad 1: keine Hornhauttrübung

B: Grad 2: milde Hornhauttrübung, Vorderkammer, Iris & Retina weiterhin beurteilbar

C: Grad 4: Schwere Hornhauttrübung, vorderer Augenabschnitt und Fundus sind nicht beurteilbar (eigene Fotografie)

Mithilfe der Scheimpflug-Kamera (Pentacam) können im Gegensatz zur Spaltlampenuntersuchung objektive Messdaten zur Hornhautoberfläche, Hornhautdicke, Hornhautdicke, sowie der Morphologie von Vorderkammer und Linse erhoben werden. Dabei berichten mehrere Studien darüber, dass, obwohl die zentrale Hornhautdicke (CCT) bei den jeweiligen MPS-Formen stark variiert und die Durchschnittsdicke keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigt, die Dichte der Hornhaut mit dem Schweregrad der Hornhauttrübung korreliert. Diese ist im Vergleich zu Gesunden erhöht (49, 50). Ahmed et al. und Yagi-Yagouchi et al. berichteten außerdem von einer Zunahme von Aberrationsfehlern höheren Grades (HOAs) bei hereditären Hornhautdystrophien, die auch bei MPS zutrifft (11, 51). Dabei beschreiben HOAs komplexe Brechungsfehler, welche 10% der Gesamtaberration des Auges ausmachen und nicht ohne weiteres durch Refraktionsausgleich korrigiert werden können. Sie führen zusammen mit der bereits genannten Trübung des Stromas zu einer Sehbeeinträchtigung der Betroffenen (50).

Neben der Dickenzunahme und Eintrübung der Cornea sowie der HOAs, treten zusätzlich gehäuft periphere Vaskularisation der Hornhaut auf. Diese entstehen zum einem primär infolge eines chronischen Hornhautödems durch einen erhöhten intraokulären Druck (IOD), und sekundär durch einen möglicherweise bestehenden Pseudoexophthalmus, in welcher die Hornhaut vermehrt Umwelteinflüssen ausgesetzt ist. Auch der Zustand nach erfolgter Keratoplastik kann die Gefäßneubildungen der Cornea begünstigen (3, 52).

2.3.3 Kammerwinkel

Neben Hornhautdickenzunahme kommt es ebenso innerhalb des Trabekelwerks, der Iris als auch innerhalb des Ziliarkörpers und Sklera durch GAG-Einlagerungen zur einer Dickenzunahme, was den Kammerwinkel verengt und somit zu einer Abflusshinderung des Kammerwassers führt. Ein erhöhter Augeninnendruck und Glaukom sind die Folge (53). Nach den Ergebnissen von Zhang et al. (54) wurden mithilfe der optischen Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (engl. anterior segment OCT, AS-OCT) bei MPS-Typ I in 80% ihrer Studienpatienten ein enger oder fast geschlossener Kammerwinkel festgestellt werden, ebenfalls bei MPS-Typ VI jedoch in schwächerer Ausprägung als bei MPS-Typ I. Die Neigung zu einer Plateau-Iris-Konfiguration wurde bei MPS-Typ II festgehalten, wohingegen Patienten vom MPS-Typ VI eher einen offenen Kammerwinkel besitzen (54).

2.3.4 Linse

Ashworth et al. berichtete von subkortikalen Linsentrübungen, die bei drei MPS-Typ IV Patienten zu sehen waren, sowie von dem Auftreten bilateraler Katarakte bei MPS-Typ IIID. Allgemein scheinen Linsenveränderungen jedoch in der klinischen Zusammenschau bei MPS-Patienten eher weniger bedeutend zu sein (3).

2.3.5 IOD und Glaukom

Allgemein ist die Entstehung eines Glaukoms multifaktoriell bedingt. Ethnische Zugehörigkeit, Lebensalter und positive Familienanamnese spielen eine wichtige Rolle. Allerdings ist bisher der einzig nachweislich beeinflussbare Risikofaktor der intraokuläre Druck (55). Die Höhe des IOD ist für Patienten mit Offenwinkelglaukom ein entscheidender Prognoseparameter (56, 57). Die Prävalenz eines erhöhten IOD mit glaukomatösen Veränderungen bei MPS-Patienten liegt zwischen 2,1% und 12,5%. In Deutschland wird die Prävalenz auf 4,7% geschätzt. Allgemein sind besonders die MPS-Subtypen I, II, IV und VI betroffen. Über ein Glaukom bei MPS-Patienten mit Subtyp VII und IX wurde hingegen noch nicht berichtet (12). Sowohl das Offenwinkel- als auch das Auftreten eines Winkelverschlussglaukoms sind bei MPS-Patienten möglich. Die Gründe der Entstehung sind vielfältig. Sie gehen bei den MPS-Patienten jedoch immer auf die Akkumulation von nicht degradierten Stoffwechselprodukten der GAG im vorderen Augenabschnitt zurück (58, 59), die in Tabelle 4 aufgelistet sind.

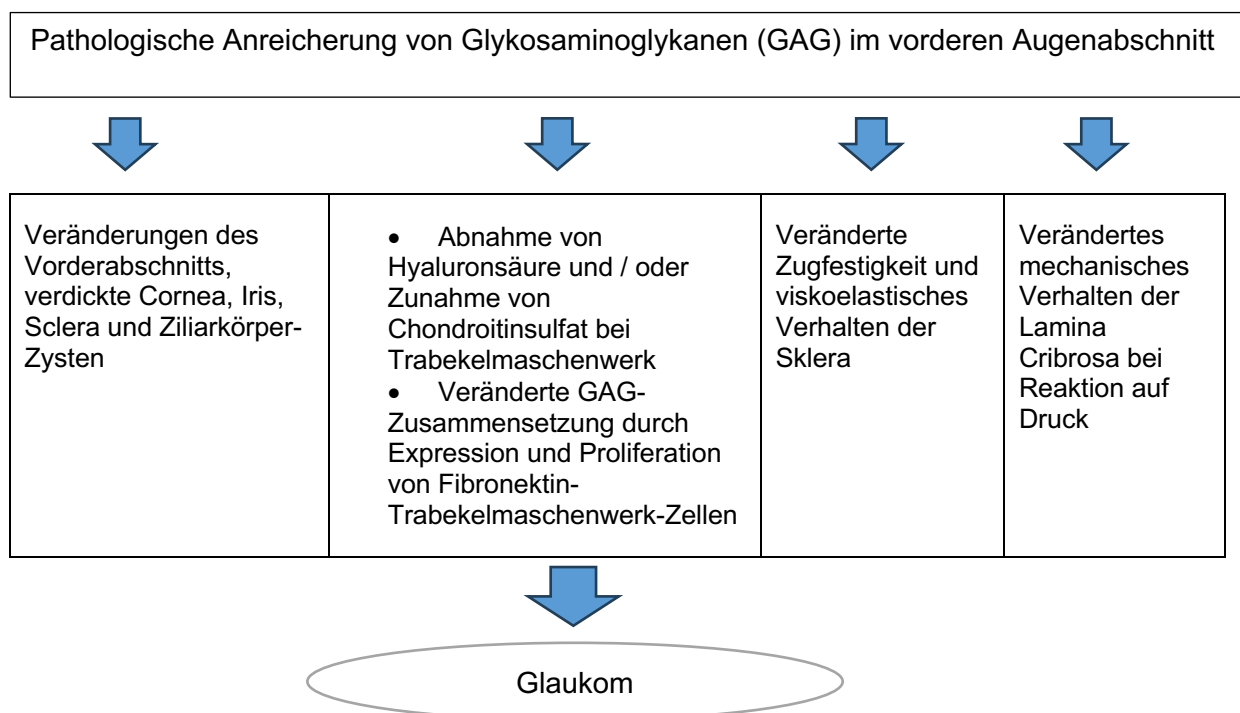


Abbildung 7: Gründe für die Entstehung eines Glaukoms bei MPS

Legende: Abbildung modifiziert nach Bhakthaganesh et al. (53).

So werden in der Literatur GAG-Ansammlungen, die zu einer Dickenzunahme der Cornea, Retina, Choroidea und Sklera führen, in Kombination mit einer flachen Vorderkammer, für das Auftreten eines Winkelverschlussglaukoms verantwortlich gemacht (53). Es wird außerdem davon ausgegangen, dass durch die Akkumulation von nicht degradierten Stoffwechselprodukten, den GAGs, und durch Zunahme von Chondroitinsulfat oder die Abnahme der Hyaluronsäure im Trabekelmaschenwerk in einer Verengung des Kammerwinkels resultiert. Dieses hat die Bildung eines Winkelblockglaukoms zur Folge. Zusätzlich kommt durch eine erhöhte Proliferation und Expression von Fibronectin im Trabekelmaschenwerk zu einer veränderten GAG-Zusammensetzung, was wiederum Einfluss auf die Porengröße des Trabekelmaschenwerks besitzt. Ein sekundäres Offenwinkelglaukom kann die Folge sein (60, 61). Es kommt ebenfalls zu einer Beeinflussung der viskoelastischen Eigenschaft der Sklera. Auch dies kann zu einem Glaukom führen (62). Downs J.C. et al. äußert außerdem, dass die Papille stark vom IOD und den mechanischen Eigenschaften der Lamina cribrosa, wo die Nervenfasern der Papille hindurchtreten und eher instabil ist, abhängt. Diese wölbt sich bei chronisch erhöhten IOD nach außen und führt zu einer axonalen Schädigung der Sehnervenfasern (63). Dennoch ist das Glaukom schwer zu diagnostizieren, denn die Messung des IOD ist, wie oben schon berichtet, unter anderem stark abhängig von der Beschaffenheit und der zentralen Dicke der Cornea. So fällt der IOD durch eine vermehrte Hornhautsteifigkeit (Hysterese) fälschlicherweise hoch aus, so Fahnehjelm et al. (40). Vor allem bei Kindern werden häufig falsch hohe Werte gemessen. Daher müssen bei der Bewertung des Glaukoms, neben dem IOD-Messwert, immer Gesichtsfelddefekte und eine Erweiterung der Papillenexkavation miteinbezogen werden (42). Zusätzlich ist die Gonioskopie zur besseren Beurteilung des Kammerwinkels nützlich (64).

2.3.6 Perimetrie

Eine valide Methode zur Beurteilung der subjektiven Funktion von Retina und Papille ist die Durchführung von Gesichtsfelduntersuchungen (40). Diese können mithilfe verschiedener Methoden und Geräte sowohl in statistischer als auch in kinetischer Form erfolgen. Welche Untersuchungsart angewendet wird, sollte stets dem Alter und den kognitiven Fähigkeiten der Patienten angepasst werden. Typische Veränderungen des Gesichtsfelds treten bei Retinopathie, Glaukom und Papillenatrophie auf. Darüber hinaus können relative Defekte, die durch Trübungen der Hornhaut oder Linse verursacht werden, durch die Perimetrie erfasst werden. Laut Del Longo et al. sollte bei Patienten mit geringer Adhärenz zumindest eine einfache Frontalperimetrie durchgeführt werden, um so signifikante Defekte erkennen zu können (42).

2.3.7 Sehnerv

Zur Beurteilung der Papille werden neben der Perimetrie und Funduskopie die optische Kohärenztomographie (OCT) verwendet. Durch die ubiquitäre GAG-Ablagerung kommt es zu einer Dickenzunahme der Sklera, wodurch die Vortexvenen auf Höhe der Lamina cribrosa komprimiert werden. Funduskopisch sichtbar sind die Sehnervschwellung und spätere Papillenatrophie, die auch als sekundäre Erscheinung eines erhöhten intrakraniellen Drucks auftreten können (65). Ashworth et al. stellte bei 50% des MPS-Subtyps VI eine leichte bis mittelschwere Papillenschwellung fest, während eine Papillenatrophie nur bei 14% vorlag. Ähnliche Prozentangaben wurden in einer Studie von Collins et al. publiziert. Bei Patienten mit MPS-Typ VI beschrieben Collins et al. eine Papillenschwellung in 42% der Fälle und eine Papillenatrophie in 8% der Fälle. Beim Subtyp MPS I H trat eine Papillenschwellung in 57% der Fälle auf, während eine Papillenatrophie in 14% der Fälle beobachtet wurde. Beim Subtyp MPS I H/S wurde eine Papillenschwellung in 43% der Fälle und eine Papillenatrophie in 19% der Fälle festgestellt (66). Die Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (retinal nerve fiber layer, RNFL) mittels OCT ist ebenfalls eine hilfreiche Methode, um den Verlauf eines Glaukoms im Verlauf zu beurteilen (67). Bisher liegen allerdings nur einzelne Fallberichte und keine quantitativen Studien vor. In Berichten von Yoon et al. zeigten sich beim Hunter-Syndrom normale Dicken der RNFL, während Kim et al. mithilfe von kreisförmigen SD-OCT-Scans eine leichte Dickenzunahme der peripapillären RNFL feststellen konnte (68, 69).

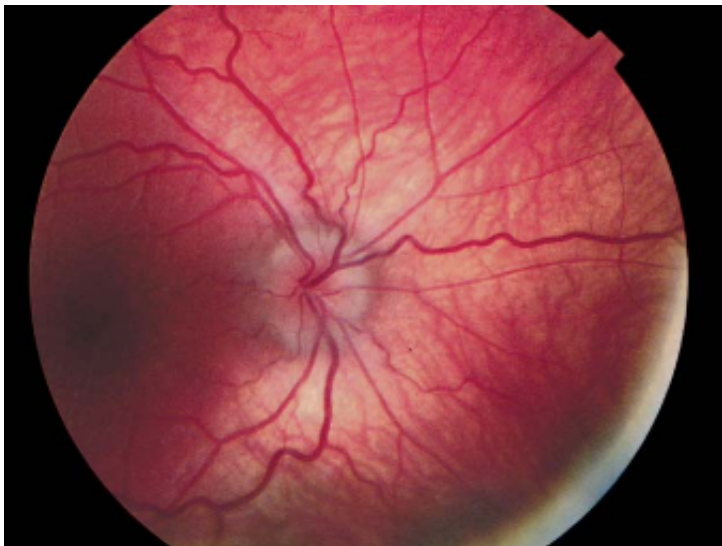


Abbildung 8: Papillenschwellung bei MPS VI

*Papillenschwellung einer 15-jährigen Patientin mit MPS VI, ohne erhöhten intrakraniellen Druck
Fotografie entnommen von Ashworth et al. (3).*

2.3.8 Retina

Die MPS-assoziierte Retinopathie entsteht durch die Akkumulation der Glykosaminoglykane innerhalb der retinalen Pigmentepithelzellen und der Inter-Photorezeptor-Matrix. Die zeigt sich initial im Auftreten verdünnter Arteriolen, später in fortgeschrittenen Stadien im Verlust der Photorezeptoren und Degeneration sowie Funktionsstörung der chorioretinalen Strukturen (42, 65). Photophobie, Hemeralopie und Gesichtsfeldeinschränkungen, einhergehend mit einer Visusreduktion sind die Folge. Klinisch zeigen sich dieselben Veränderungen wie bei der Retinitis pigmentosa (41). Funduskopisch zeigen sich eine Atrophie des retinalen Pigmentepithels, Blässe der Papille und ein verschwommener Fovea-Reflex mit Pigmentablagerungen (siehe *Abbildung 9*).

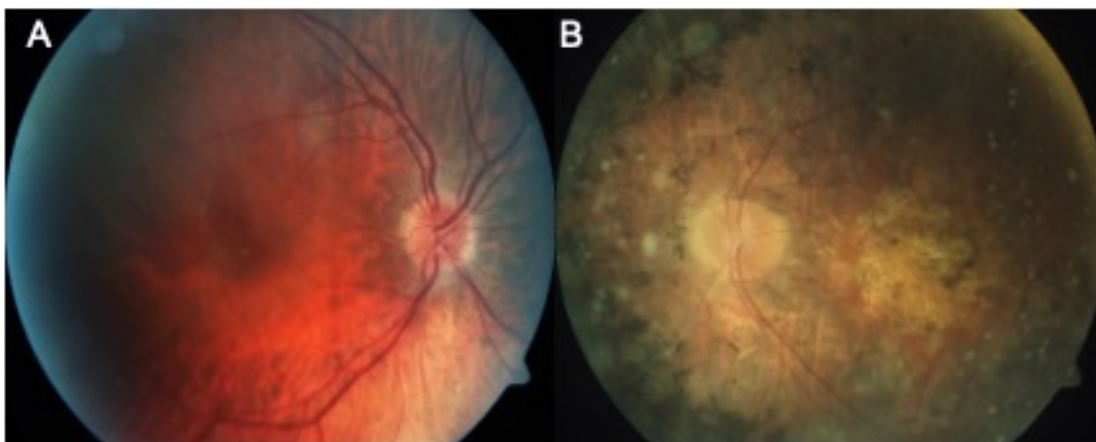


Abbildung 9: Retinale Veränderungen bei MPS II

A: Fundusbild einer 30-Jährigen MPS-II-Patientin mit konzentrischen Knochenbälkchen-Pigmentveränderungen, Papille farbbarm, Arteriolen nicht verengt.

B: Fundusbild eines 59-Jährigen MPS-II-Patienten mit verengten Arteriolen, schräger Sehnerveneintritt, Papille farbbarm, Synchisis scintillans, konzentrisch verlaufende Knochenbälkchen-Pigmentveränderungen sichtbar, degenerative Veränderung der Makula.

(eigene Fotografien)

Retinale Veränderungen sind laut Ferrari et. al und Ashworth et al. besonders stark beim MPS-Typ III ausgeprägt. Sie kommen aber auch bei den Typen I, II und IV mit variablem Ausmaß vor. Makulaödem und Makulopathien werden bei den MPS-Typen II und IS beobachtet (3, 41). Fahnehjelm et al. hielt fest, dass mithilfe der Fundusfotografie bei dilatierter Pupille neben der Verlaufsdokumentation teils bessere Beurteilungen stattfinden können (40). Dennoch ist die alleinige funduskopische Beurteilung nicht ausreichend, um die Beteiligung der Netzhaut bei MPS auszuschließen. So können unterschiedliche Grade einer bestehenden Retinopathie mithilfe der OCT und des Elektroretinogramms (ERG) bereits vor Ihrem funduskopischen Nachweis ermittelt werden. So berichten Suppiej et al. von ERG-Nachweisen einer leichten bis starken retinalen Dystrophien bei MPS-Patienten mit Typ I, II und III, wohingegen Patienten mit Typ IV und VI keine aufweisen (70). In einem Fallbericht von Dangel, M. E. et al. wird dies

allerdings durch einem 43-jährigen Patienten mit MPS IV mit dem elektrophysiologischen Nachweise einer milden, progressiven Retinopathie, die erst später im Leben sichtbar wird, widerlegt (71).

2.4 Therapiemöglichkeiten bei MPS

2.4.1 Enzymersatztherapie

Die Enzymersatztherapie (EET) ist für viele MPS-Subtypen eine wichtige Therapiemöglichkeit, um das Auftreten somatischer Merkmale zu verlangsamen und die Lebensqualität und Lebenserwartung zu verbessern. Sie wird derzeit bei den MPS-Formen I, II, IVA und VI und VII eingesetzt. Das Hinzuführen der benötigten extern produzierten Enzyme wird durch den lysosomalen Transportweg mit Hinzugabe von Manose-6-Phosphat bewerkstelligt. Durch regelmäßige Infusionen, die in der Regel wöchentlich oder zweiwöchentlich die notwendigen Enzyme intravenös zuführen, können die auftretenden GAG-Konzentrationen reduziert werden. Bisher zugelassene Medikamente sind Aldurazyme® mit dem zu ersetzenden Enzym Iaronidase für MPS-Typ I (72), Elapraxe® mit Idursulfatase für die MPS-Form-II (73), Vimizim® mit dem Enzym Elosulfase alfa, eine rekombinante Form der N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase für den MPS-Typ IVA (74) und Naglazyme® mit dem Enzym Galsulfase, eine Kopie des menschlichen Enzyms N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase für MPS-Typ VI (75). Somit kann beispielsweise die Zahl der Atemwegserkrankungen deutlich reduziert werden, sowie das Ausmaß der Gelenksteifigkeit oder auch der Organomegalien. Wenig Einfluss hingegen hat die EET auf Skelettmanifestationen und Herzklappenerkrankungen, da die EET keine Wirksamkeit in Knochen oder dichtem Bindegewebe zeigt. Eine weitere Limitation innerhalb der EET zeigt sich in der Therapie von ZNS-Manifestationen. Neurokognitive, progressive Defizite können nicht durch die Enzymersatztherapie aufgehalten werden, was insbesondere für die Behandlung des Sanfilippo-Syndroms von Nachteil ist. Die intravenös verabreichten Enzyme sind zu groß, um die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Versuche, die Blut-Hirn-Schranke durch intrazerebroventrikuläre oder intrathekale Injektion zu umgehen, zeigten in kleinen Studien bisher keinen ausreichenden Nutzen (25, 76). Der Einfluss der EET auf okuläre Veränderungen wie corneale Stromatrübungen oder Retinopathien konnte bisher nicht gezeigt werden (3).

Gewohnte und häufig auftretende Nebenwirkungen der EET umfassen Fieber, Urtikaria und in schweren Fällen sogar anaphylaktische Reaktionen. Diese können jedoch durch geeignete vorbeugende Maßnahmen und eine Verlangsamung der Infusionsrate minimiert werden. Es ist ebenfalls häufig zu beobachten, dass neutralisierende Antikörper gegen die verabreichten Enzyme gebildet werden, was die Wirksamkeit der Therapie beeinträchtigen kann. Um dem entgegenzuwirken, werden oft Immunmodulatoren eingesetzt (25).

2.4.2 Hämatopoetische Stammzelltherapie

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (engl. Haematopoetic Stem Cell Transplantation, HSCT), die eine etablierte Methode zur Behandlung lysosomaler Speichererkrankungen ist, gehört zur Erstlinientherapie der MPS-I-Form, und zeigt zumindest in Japan auch gute Wirksamkeit beim MPS-Typ II (77). Sie wird vor dem zweiten Lebensjahr begonnen. Die HSCT basiert auf der Hypothese, dass transplantierte Zellen aus dem Knochenmark, dem peripheren Blut oder dem Nabelschnurblut eines HLA-kompatiblen Spenders in der Lage sind, geschädigte Gewebe und Organe zu durchdringen und dort die benötigten Enzyme zu produzieren. Somit können somatische Manifestationen, ähnlich wie bei der EET, aufgehalten und verzögert werden. Ob die hämatopoetische Stammzelltransplantation auch positiven Einfluss auf okuläre Veränderungen hat, ist umstritten. So wurde in älteren prospektiven Studien von Summers et al. (78), sowie Gullingsrud et al. (79) ein anfänglicher Rückgang der stromalen Hornhauttrübung, ein Abschwellen der Papille sowie eine Stabilisierung der Netzhautfunktion mit Verbesserung des Elektretinogramms (ERG) gesehen werden, die fünf Jahre später wieder eine progressive Verschlechterung zeigte. Keinen Einfluss hat sie auf skelettale Manifestationen und Herzklappenerkrankungen, ähnlich wie die EET (3, 25, 76). Ein weiterer Vorteil der HSCT ist der positive Effekt auf das zentrale Nervensystem (77). Zellen von Spendern, die zu der Monozyten- bzw. Makrophagen-Linie gehören, haben die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und notwendige Enzyme im zentralen Nervensystem zu produzieren. Dies kann positive Auswirkungen auf neurologische Symptome haben, wie die Verhinderung von kognitivem Abbau und die Vermeidung eines Hydrocephalus. Auf den MPS-Typ III und VII hat die HSCT laut bisherigen Erkenntnissen keine Wirkung.

Allgemeine Nebenwirkungen und Risiken der HSCT sind toxische Konditionierungsregime, die als Kombination aus Chemotherapie und Radiatio im Vorfeld einer Stammzelltransplantation zu verstehen sind, Knochenmarksablationen und Transplantationsabstoßungen (22).

2.4.3 Weitere Therapieansätze

Als weitere Therapieansätze werden in der Literatur die Gentherapie und die Substrat-Reduktions-Therapie vorgeschlagen. Ein vielversprechender Weg in der Gentherapie ist die Verwendung von adenoassoziierten Viren (AAV), die als Vektoren dienen, um die komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) der verantwortlichen Gene zu übertragen. Die AAV sind bislang nicht mit menschlichen Erkrankungen in Zusammenhang zu bringen und können teils - wie bei der Behandlung der spinalen Muskelatrophie bereits gezeigt - effizient die Blut-Hirn-Schranke überwinden. So wäre eine mögliche, erfolgsversprechende Behandlung von MPS IIIA mit einer systemischen AAV9-Applikation denkbar (25). Eine andere Therapieoption stellt die Substrat-Reduktions-Therapie dar. Sie soll die Synthese einzelner GAGs durch die Wirkung als Tyrosinkinase-Inhibitor unterbinden und somit den GAG Spiegel niedrig halten (25). Beide Verfahren sind noch Bestandteil der Forschung und noch nicht mit genügend Evidenz in der Klinik etabliert.

2.4.4 Symptomatische Therapien

Neben den zwei bewährten Methoden und den weiteren Therapieansätzen zur Behandlung der MPS ist die multidisziplinäre Behandlung verschiedener Fachdisziplinen essenziell. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, nicht nur supportive Therapien wie psychiatrische und psychosomatische Betreuung anzubieten, sondern auch eine umfassende Begleitung im Bereich der Schmerztherapie und Infektionsprophylaxe sicherzustellen. In fortgeschrittenen Stadien der MPS-III-Form spielt die Betreuung von Angehörigen und die palliative Pflege eine bedeutende Rolle. Therapieansätze zur Unterstützung von aggressivem Verhalten, insbesondere bei MPS III, sind komplex, da herkömmliche Behandlungen wie Antipsychotika, Angstlöser und sogar gängige Ansätze zur Bewältigung von Hyperaktivitätsstörungen wie Methylphenidat oft keine Wirkung zeigen.

Darüber hinaus sind weitere symptomatische Therapieansätze unerlässlich. Dazu gehören die nächtliche Sauerstoffversorgung zur Behandlung obstruktiver Schlafapnoen, Adenotonsillektomien, Hörgeräte bei Taubheit, die medikamentöse Therapie von Herzerkrankungen sowie chirurgische Eingriffe zur Behandlung von thorakolumbalen Kyphosen, Hüftluxationen und Carpal tunnel-Dekompressionen. Die Physiotherapie bei Gelenkversteifungen spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle und trägt zusammen mit Hilfsmitteln wie Tretrollern und den genannten Therapien zur Steigerung der Lebensqualität bei (3, 25).

2.4.5 Okuläre Behandlung

Die Behandlung der verschiedenen augenbezogenen Symptome bei MPS erfordert eine umfassende therapeutische Strategie. Hierzu gehören eine optimal angepasste und regelmäßig aktualisierte refraktive Korrektur, eine Okklusionstherapie zur Behandlung der Amblyopie, die medikamentöse Prophylaxe und Therapie des Sicca-Syndroms sowie eine antiglaukomatöse Therapie (42). Zu einer Verbesserung der Photophobie können Kantenfilter beitragen, so Fahnehjelm et al. (80).

Insbesondere beim Glaukom ist eine frühzeitige Intervention entscheidend, um irreversible Schäden zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Die durch die Akkumulation von Glykosaminoglykanen (GAG) veränderten Strukturen des Kammerwinkels, der Hornhaut und der Bulbuslänge erschweren jedoch die Glaukomdiagnostik und verzögern dessen Therapiebeginn. Es ist bekannt, dass durch die veränderte Hornhautrigidität der intraokuläre Druck fälschlicherweise erhöht sein kann (81). Dennoch sollten Patienten mit MPS und erhöhtem Augeninnendruck initial mit topischen Antiglaukomatosa behandelt werden. Falls auch diese Maßnahmen, nach medikamentöser Eskalationsstrategie nicht ausreichend sind, kommen chirurgische Eingriffe wie Trabekulotomie, Goniotomie, Iridektomie oder Lasertherapie zum Einsatz. Bei MPS-Patienten mit signifikanter Sehbeeinträchtigung aufgrund von Hornhauttrübung besteht die Möglichkeit einer perforierenden oder tiefen anterioren lamellären Keratoplastik. Dabei wird meist das zweit genannte Verfahren bevorzugt, um die intakte Descemet-Membran, bei meist noch nicht betroffenem Endothel erhalten zu können. Somit kann das Risiko einer Transplantatabstoßung zu reduzieren werden (82).

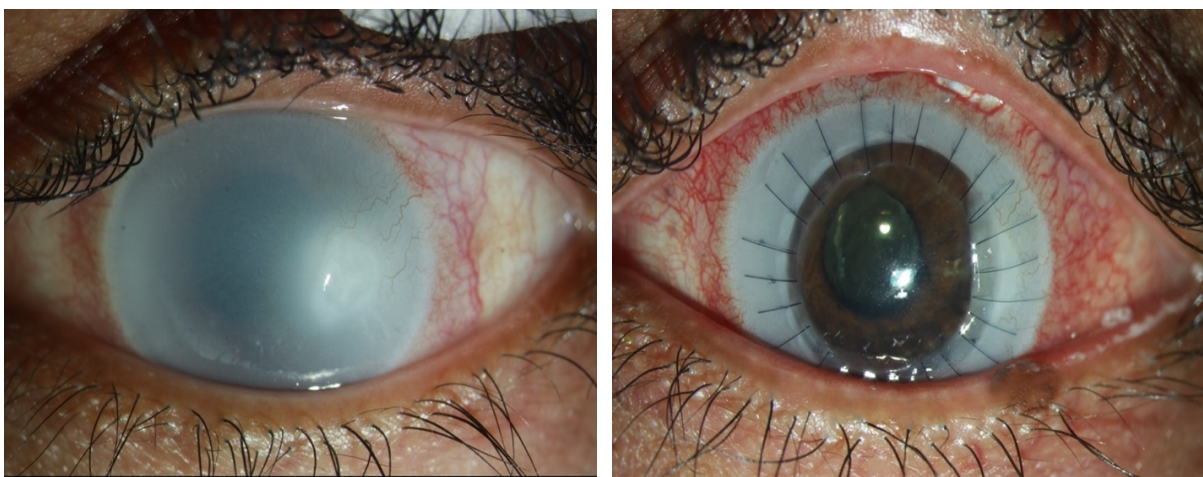


Abbildung 10: Vorderabschnittsbefund vor und nach perforierender Keratoplastik

Links: Auge mit schwerer Hornhauttrübung, Ulkus und temporaler Gefäßeinsprossung eines 35-jährigen Studienteilnehmer mit MPS-Typ VI.

Rechts: Z. n. perforierender Keratoplastik mit Versorgung von Einzelknopfnähten desselben Patienten (eigene Fotografie).

2.5 Patienten und Methoden

2.6 Studienart

Im Rahmen dieser Dissertation wurden anhand einer fallkontrollierten prospektiven, monozentrischen, explorativen und deskriptiven Studie, multiple Daten zu verschiedenen okulären Manifestationen bei Patienten mit molekulargenetisch gesicherter MPS-Diagnose (Fallgruppe) und gesunden Probanden (Kontrollgruppe) erhoben und ausgewertet.

Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von 18 Monaten (April 2021 bis Oktober 2022). Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 58 Teilnehmer, darunter 29 genetisch und enzymatisch diagnostizierte MPS-Patienten sowie 29 gesunde, altersähnliche Kontrollprobanden.

Die klinischen Untersuchungen, und die damit verbundene Datenerhebung erfolgte in der Augen- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, gemeinsam mit dem Stoffwechszentrum, der Villa Metabolica, einem anerkannten Zentrum für Diagnostik, Therapie und wissenschaftlicher Erforschung lysosomaler Speichererkrankungen.

Die Durchführung der Studie erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz (positives Votum, Antrag 2021-15589, eingereicht am 27.11.2020), nach Einholung der Einwilligung der Probanden und der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien.

2.7 Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für Fall- und Kontrollgruppe waren:

- (a) Studienteilnehmer und Probanden ab 6 Jahren unabhängig vom Geschlecht
- (b) Kontrollgruppe: normaler Augenbefund, Refraktionswerte -3,00 bis +3,00 sphärisches Äquivalent, keine ophthalmologischen Vorerkrankungen, gute Mitarbeit, altersähnliches Matching
- (c) Fallgruppe: gesicherte Mukopolysaccharidose (genetisch und enzymatisch diagnostiziert, unabhängig von MPS-Form und Schwere der Augenmanifestation)

Nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden mögliche Studienteilnehmer innerhalb der Kontrollgruppe mit schwerer mentaler Retardierung mit unzureichender Adhärenz, klinisch relevanten Augenerkrankungen wie beispielsweise manifester Strabismus, Amblyopie, Netzhaut- und Optikusaffektionen, sowie Hornhauterkrankungen mit und ohne Trübungen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden potenziell Teilnehmende in der Kontrollgruppe mit angeborenen Anomalien und mehrfachen okulären Voroperationen. Eine länger als sechs

Monate zurückliegende unkomplizierte Katarakt- oder Lidoperation wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

2.7.1 Patientenrekrutierung, Aufklärung und Einholung der Einwilligung

2.7.2 Patientenkollektiv

Der Einschluss der MPS-Patienten in diese Studie erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Villa Metabolica. Nach Überprüfung hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien eines Studienarztes in der Villa Metabolica erfolgte eine Kontaktaufnahme zu den MPS-Patienten in schriftlicher oder telefonischer Form. Das Informationsschreiben wurde bei dokumentiertem Interesse an der Studienteilnahme an die Patienten verschickt. Nach Zusage zur Teilnahme und erfolgter Terminfindung, erfolgte am Untersuchungstag eine umfängliche schriftliche und mündliche Aufklärung durch die Studienärzte in der Augenklinik. Es wurde die Möglichkeit gegeben, Fragen zu beantworten und den genauen Untersuchungsablauf darzulegen. Ein Exemplar der unterzeichneten Aufklärungs- und Einwilligungserklärung wurden den Teilnehmern ausgehändigt.

Die klinische Untersuchung der MPS-Patienten erfolgte in der Augen- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Die Patienten, welche sich im Rahmen von Verlaufskontrollen mit oder ohne stationären Aufenthalt in der Villa Metabolica aufhielten, wurden nach Absprache mit einer groben Zeitspanne von drei bis vier Stunden zur klinischen Untersuchung eingeplant. Die Untersuchung konnte, je nach Verfassung des Patienten, zu dessen Entlastung auch in zwei Sitzungen erfolgen. Trotz Unterbrechungsmöglichkeiten konnte aufgrund des körperlichen und/oder geistigen Zustandes der Patienten die Adhärenz bei einigen Patienten nicht gewährleistet werden, sodass in diesen Fällen nicht wie geplant untersucht werden konnte.

Eine gleichmäßige Verteilung von Alter, Geschlecht und MPS-Subtypgruppe konnte nicht gewährleistet werden. Sie erfolgte aufgrund des seltenen Krankheitstyps zufällig, unabhängig von der Schwere der Augenmanifestation.

2.7.3 Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte in der Augenklinik oder Kinderklinik. Sie bestand aus einer heterogenen Gruppe von Teilnehmern, darunter Mitarbeitern der Augenklinik, Patienten, die aus verschiedenen medizinischen Gründen in der Augenklinik behandelt wurden, sowie Freunde und Familienangehörige. Die schriftliche und mündliche Aufklärung erfolgte in der Augenklinik durch einen Studienarzt. Mündige Teilnehmende wurden persönlich und schriftlich aufgeklärt, während bei nicht mündigen Teilnehmenden die Aufklärung sowohl mündlich als auch schriftlich durch deren Erziehungsberechtigte erfolgte. Auch hier wurde den Teilnehmenden bzw. ihren Erziehungsberechtigten eine Kopie der unterzeichneten

Aufklärungs- und Einwilligungserklärung ausgehändigt. Die Untersuchungszeit verkürzte sich in der Regel durch eine bessere Mitarbeit und weniger körperliche Einschränkungen im Vergleich zur Patientengruppe, sodass die Untersuchungen häufiger vollständig durchgeführt werden konnten.

2.7.4 Datenerhebung

Über die erhobenen Studiendaten hinaus wurden retrospektiv Krankenakten der MPS-Patienten aus der Villa Metabolica und in der Augenklinik der MPS-Patienten als Datenquelle herangezogen. Hierüber wurden die Patienten informiert (Info/Einwilligungsformular). Im Anschluss erfolgte eine orthoptische und ophthalmologischen Untersuchung, sowie zahlreiche Messungen an optischen Messgeräten. Zusätzlich wurde von allen Teilnehmenden der NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) Fragebogen erhoben (83). Grundsätzlich wurden die Untersuchungen stets unter Aufsicht der beiden Studienärzte, Frau PD Dr. med. Juliane Matlach und Frau Dr. med. Julia Stingl, sowie zweier Doktoranden der Humanmedizin, die über eine abgeschlossene Berufsausbildung zum/zur Orthoptisten/Orthoptistin verfügten, durchgeführt. Die graphische und deskriptive Auswertung erfolgte über das Statistik- und Analyseprogramm SPSS (SPSS 27.0/29.0, IBM, USA).

2.8 Untersuchungsmaterial

- Allgemein- und Augenanamnese: Diagnosen, Medikation, Voroperation, Lokaltherapie
- MPS-Anamnese (nur bei MPS-Patienten) anhand der Krankenakte der Villa Metabolica: Krankheitsbeginn, Diagnosebestätigung, Krankheitsverlauf, Organbeteiligung, Therapie
- Altersadaptierter Fragebogen zur visuellen Lebensqualität, Der NEI-VFQ Fragebogen, (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI, Bethesda, Maryland, USA)
- Refraktionsbestimmung:
 - Autorefraktometer, OCULUS/NIDEK AR-1s, (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
 - Retinomax Screen, Hand Autorefraktometer (bon Optic Vertriebsgesellschaft GmbH, Lübeck, Deutschland)
 - Plusoptix A09 (Plusoptix GmbH, Nürnberg, Deutschland)
 - Skiaskop (HEINE Optotechnik GmbH & Co, Gilching, Deutschland)
 - Skiaskopierleisten (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
 - Brillenbestimmungskasten (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
 - Messbrillen (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
- Brillenwertbestimmung:
 - Scheitelbrechwertmesser NIDEK (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
- Visus in Miosis (mit Brille und bestkorrigiert)
 - Landoltringe, Reihenoptotypen (17'2) (Prüfdistanz 5 Meter)
 - LEA-Hyvärinen Test 3M, single symbol book (Prüfdistanz 3 Meter) (LEA Test Intl, LLC, Illinois, USA)
 - CARDIFF ACUITY TEST, Cardiff University (Prüfdistanz 1 Meter oder 50 Zentimeter), (TRUSETAL Verbandstoffwerk GmbH, PA Vision Ltd., Ramsgate, Kent, Großbritannien)
 - TELLER ACUITY CARDS II (Stereo Optical Company, Inc., Chicago, USA)
 - Abdeckscheibe/Covertest schwarz (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
 - Prisma Steine (LUNEAU SAS, Pont de l'Arche, Frankreich)
 - Bagolini-Vorhalter (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
 - Fixierlampe

Literaturdiskussion

- Titmus-Test Fliege (Stereo Optical Company, Inc., Chicago, USA)
- Ophthalmologische Untersuchung
 - Spaltlampe (Haag-Streit Holding AG, Köniz, Schweiz)
 - Fundus Lupe (Volk Optical, Inc., Mentor, USA)
 - Mydriatikum Stulln® UD 5mg/ml AT, Wirkstoff: Tropicamid (Bausch & Lomb GmbH, München, Deutschland)
 - Thilorbin® AT (Wirkstoff: Oxybuprocain hydrochlorid, Fluorescein-Natrium), (OmniVision GmbH, München, Deutschland)
 - Goldmann- Applanationstonometrie
 - Palpatorische Augendruckmessung
 - Perimetrie, OCTOPUS 900-Perimeter (Haag-Streit Deutschland GmbH, Wedel, Deutschland)
 - Pachymetrie, Oculus Pentacam® HR (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
 - Optische Kohärenztomographie (OCT), Spectral-Domain OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland)
 - Optische Biometrie, IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)
- Fotodokumentation
 - Vorderabschnitts-Fotografie der Hornhaut
 - Fundusfotografie
 - Übersichtsaufnahme der Netzhaut in Mydriasis
 - Ganzkörperaufnahme einzelner MPS-Probanden

3 Untersuchungsmethoden

3.1.1 Lebensqualitätsfragebogen

Zur Erfassung alltagsrelevanter Einbußen des Sehvermögens wurde sowohl von MPS-Patienten als auch von der Kontrollgruppe der NEI-VFQ-Fragebogen (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) ausgefüllt. Der Fragebogen befindet sich im *Anhang*. Dieser beinhaltet 39 Items mit 12 analogen Skalen, die sich direkt auf Alltagshandlungen der Studienteilnehmenden beziehen. Sie beinhalten den allgemeinen Gesundheitszustand, allgemeine Sehkraft, Augenschmerzen, Nah- & Fernsicht, die soziale Funktionsfähigkeit als auch das psychische Befinden. Weitere Skalen decken das Befragen der Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Probleme beim Autofahren, Fernsehen und das periphere Sehen ab. Die Auswertung erfolgte durch die Bildung von Skalenwerten von 0 bis 100. Ein Punktescore von 100 repräsentierte dabei ein normales Sehen, ohne Einschränkung im Alltag.

3.1.2 Visus

Der Visus wurde monokular im abgedunkelten Raum für jedes Auge einzeln mit Hilfe von Landoltringen Reihenoptotypen (17,2“) in Prüfentfernung von fünf Metern geprüft. Dabei war das Tragen der eigenen Brille und die vorherige subjektive Refraktionsbestimmung zur Bestimmung der bestmöglichen Sehschärfe essenziell. Probanden, welche die vorgegebenen Optotypen in fünf Metern Entfernung nicht deuten oder diesbezüglich äußern konnten, wurde der LEA-Test mit LEA-Hyvärinen in drei Metern monokular zur Überprüfung des Fernvisus angeboten. Diese wurden dann entweder verbal oder falls nicht möglich mit Hilfe von Zeigebewegungen auf einer transparenten entsprechenden Symbolkarte überprüft und ausgewertet. War dies ebenfalls durch mangelnde Sehleistung oder Verständnisprobleme nicht prüfbar, wurde ein Visus-Äquivalent mit Hilfe der Cardiff-Acuity-Cards oder Teller-Acuity-Cards in einem Abstand von einem Meter oder 50 cm bestimmt. Dabei bieten die zwei zuletzt genannten Sehschärfen-Teste die Möglichkeit, nonverbal nach dem Preferential-Looking-Prinzip die Augenbewegung zur Motiverkennung durch den Patienten zu beobachten. Die Überprüfung der Sehschärfe ist dabei stark von der Mitarbeit und Konzentrationsfähigkeit der Probanden abhängig.

3.1.3 Orthoptischer Status

Der orthoptische Status umfasste bei allen Studienteilnehmern die Visusprüfung und den einseitigen und beidseitigen Cover-Test, zur Erfassung der Augenstellung, sowie die Augenmotilität. Zusätzlich wurde unter Ausschluss manifester Schielstellungen die Einschätzung der Tiefensehschärfe mithilfe des Titmus-Tests in 40cm durchgeführt.

Die Refraktionsbestimmung wurde unter Ausschaltung der Akkommodationsfähigkeit, durch die zweimalige Gabe zykloplegischer Augentropfen mit dem Wirkstoff Tropicamid durchgeführt.

Genutzte Refraktionsmessgeräte waren unter anderem der Autorefraktometer OCULUS NIDEK AR- 1s, der besonders von erwachsenen Probanden mit normaler Körpergröße und ruhiger Fixation genutzt werden konnte. Für eine mobilere Handhabung, bei kürzerer Fixation wie beispielsweise bei jüngeren Probanden mit oder ohne geistige Retardierung, eignete sich der Retinomax Screen Hand-Autorefraktometer. Für den geschulten Untersucher kam die präzise Methode der Skiaskopie zum Einsatz.

War der Patient Brillenträger, wurden die Werte mithilfe des Scheitelbrechwertmessers ermittelt.

3.1.4 Ophthalmologische Untersuchung

Die ophthalmologische Untersuchung wurde mithilfe der Spaltlampenuntersuchung durchgeführt. Beurteilt wurden vorderer und hinterer Augenabschnitt. Bei der Analyse des Vorderabschnitts lag der Fokus auf möglichen Hornhauttrübungen, der Beschreibung der Vorderkammertiefe sowie möglichen Linsenveränderungen.

Bei der Einschätzung und klinischen Beschreibung des hinteren Augenabschnitts lag das Interesse auf der Morphologie der Papille und möglichen retinalen Veränderungen der Probanden. Die retinalen Veränderungen konnten teilweise bei stark peripher gelegenen Lokalisationen und starker Miosis nur in Mydriasis eingesehen und beurteilt werden. Hierzu war daher teilweise die ein- bis zweimalige Gabe von Mydriatikum Augentropfen mit dem Wirkstoff Tropicamid notwendig.

3.1.5 IOD-Messung

Die Messung des IOD erfolgte mithilfe der Goldmann Applanationstonometrie. Zur Betäubung der Hornhautoberfläche wurde ein schnell wirksames Lokalanästhetikum namens Thilorbin® verwendet. War die Messung aufgrund mangelnder Mitarbeit nicht möglich, wurde der IOD palpatorisch gemessen. Alle in der Studie durchgeführten ophthalmologischen Untersuchungen mit Ermittlung der IOD erfolgte durch zwei erfahrene Studienärzte und deren subjektiven Erfahrungen.

3.1.6 OCT

Mithilfe der OCT, ein bildgebendes Verfahren, welches in zwei und dreidimensionaler Darstellung anatomische Strukturen des Auges abbildet, wurden sowohl der Vorderabschnitt als auch im Hinterabschnitt des Auges die Papille mit Beurteilung der durchschnittlichen globalen retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL-Dicke) erhoben.

Für die Untersuchungen des Vorderaugenabschnitts wurde das SPECTRALIS Anterior Segment Modul (ASM) verwendet. Um beide Kammerwinkel in einer Aufnahme gut ablichten zu können und für die spätere Interpretation wurde der 16mm SD-OCT Scan bzw. die Voreinstellung „2ACA“ in dem Modus „Angle“ verwendet. Nach Bildaufnahme konnte schließlich der Öffnungswinkel des Kammerwinkels in Grad (ACA) und die Winkelöffnungsdistanz in μm (AOD) eingezeichnet und abgelesen werden. Dabei sind Messwerkzeuge für den AOD in einem standardisierten Abstand von $500\mu\text{m}$ vom Skleralsporn zu setzen. Die corneale Dickenmessung wurde durch den Modus „Cornea“ mit der Einstellung „large scan“ (768 A-Scan) durchgeführt. Spätere Distanzmessungen innerhalb des cornealen Gewebes waren auswählbar (84).

Für Aufnahmen des hinteren Augenabschnittes wurden vorprogrammierte Modi verwendet. Der Modus „ONH-RC“ Scan (Optic Nerve Head - Retinal Choroid Scan) wurde dabei für die Vermessung der Papille und durchschnittlichen RNFL-Dicke benutzt. Von den insgesamt 3 kreisförmigen Scans wurde der Kreisscan mit einem Durchmesser von 3,5 mm gewählt, und dort die globalen RNFL-Werte erhoben.

3.1.7 Pentacam

Zur detaillierten Untersuchung des vorderen Augenabschnittes wurde die Pentacam® HR verwendet. Die Pentacam ist ein nicht-invasives ultraschallgesteuertes Untersuchungsgerät, was sich aus einer rotierenden Scheimpflug-Kamera mit Spaltbeleuchtung zusammensetzt. Durch die Spaltbeleuchtung auf dünne, intraokulare Schichten, mit unterschiedlich stark reflektierenden Zellen, werden Schnittbilder verschiedener anatomischer Strukturen erzeugt, und eine durch die Fülle der gleichzeitig erhobenen Messpunkte ein dreidimensionales Bild des Vorderabschnitts gebildet. Es ist somit möglich, folgende Daten aus der Messung der Pentacam abzuleiten: Topografie, Tomographie, Pachymetrie, Kammerwinkel, Kammervolumen, Vorderkammertiefe, Linsendensitometrie und viele andere okulare Indizes (85, 86).

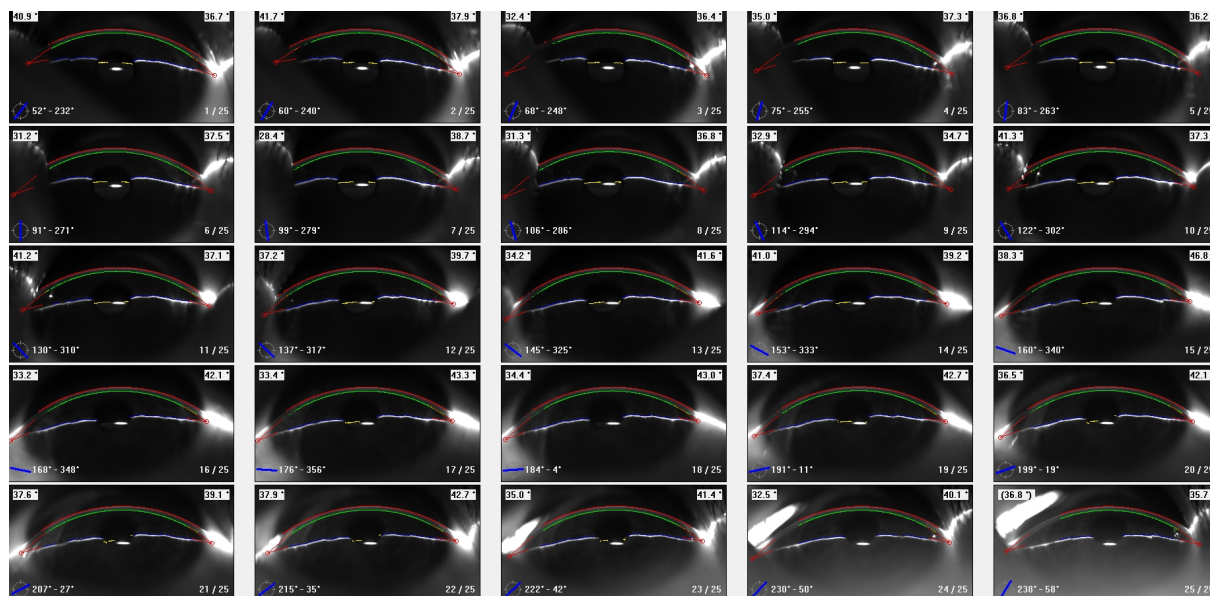


Abbildung 11: Pentacam Scheimpflugbilder Übersichtsaufnahme der Hornhaut

Legende: rot – Hornhautvorderfläche, grün – Hornhaurückfläche, gelb Vorderfläche der Linse, Quelle: Untersuchung einer Teilnehmenden mittels Pentacam® HR.

Im Rahmen der Studie wurde mittels Scheimpflug- Pachymetrie die Hornhautdicke im Pupillenzentrum und im Apex, sowie die dünnste Stelle der Hornhaut, das Kammervolumen und die Vorderkammertiefe ermittelt. Zusätzliche wurden von der Hornhautvorderfläche der flache und steile Radius sowie der daraus resultierende Astigmatismus erfasst.

Die Untersuchung der Studienteilnehmern an der Pentacam erfolgte nach standardisierten Arbeitsabläufen, um untersuchungsabhängige Abweichungen zu vermeiden. Die Untersuchung erfolgte im abgedunkelten Untersuchungsraum, stets mit dem rechten Auge beginnend, unter der Instruktion des Untersuchers, das Auge für die Dauer der Rotation der Scheimpflug -Kamera (ca. 2-3 Sekunden) ohne Bewegung offenzuhalten. Der Aufbau der

Pentacam ist in Abbildung 16 dargestellt. Bei Fehlermeldung am Gerät oder unzureichenden Messqualität wurde die Untersuchung wiederholt. Dennoch war es teilweise aufgrund mangelnder Adhärenz und starker Eintrübung der Cornea nicht möglich einen vollständigen Datensatz zu generieren.



Abbildung 12: Aufbau der Scheimpflug-Kamera Pentacam® HR

3.1.8 IOL-Master

Zur Gewinnung weiterer optisch biometrischer Parameter des vorderen Augenabschnittes wurde der IOL-Master-700 verwendet. Er bietet die Möglichkeit weitere Messwerte einschließlich Achslänge, Vorderkammertiefe, Keratometrie, zentraler Hornhautdicke (ZHD) und Dicke der kristallinen Linse zu erheben. Basierend auf der Swept-Source-OCT-Technologie, und einem abstimmbaren Lasergerät als Lichtquelle, gelangen zwei gleichwertige koaxiale Strahlen in das Auge, wo Reflexionen an den Hornhaut- und Netzhautschnittstellen stattfinden. Beim Verlassen des Auges wird der Frequenzunterschied von einem Fotorezeptor erfasst und liefert ein Voll-OCT-Bild, das anatomische Details des Auges in einem Längsschnitt durch das gesamte Auge zeigt (87). Im Rahmen der Studie wurden oben genannte Parameter mit den Auswertungen der Pentacam, zwischen den MPS-Patienten und der Kontrollgruppe verglichen.

3.1.9 Perimetrie

Zur Beurteilung des Gesichtsfeldes und möglichen Netzhautveränderungen wurde bei allen Teilnehmenden eine perimetrische Untersuchung durchgeführt. In standardisierter Weise wurden dabei die Lichtempfindlichkeiten im gesamten Gesichtsfeld und die Gesichtsaußengrenzen erfasst. Lichtempfindlichkeitsausfälle oder starke Normabweichungen korrelieren dabei mit dem Lokalisationsort und strukturellem Funktionsausfall einzelner Nervenfasern.

Im Rahmen dieser Studie wurde das OCTOPUS 900 verwendet. Innerhalb der Studie wurde ein 30° Gesichtsfeld mithilfe des statischen G-Dynamik Programm generiert. Die Untersuchung erfolgte mit Hilfe der Standard Weiss-Weiss-Perimetrie im Umfang von 30° und dem Stimulus der Goldmangröße III (88). Dabei stehen perimetrisch gemessene Ausfälle in Zusammenhang mit dem strukturellen Funktionsverlust der einzelnen Nervenfasern. Die Auswertung erfolgte anhand des mittleren Defekts (mean deviation = MD) und der Defekttiefe (square root of lost variance = sLV).

War die statische Perimetrie nicht möglich, wurde auf ein automatisch kinetisches Gesichtsfeldprogramm gewechselt, um die Außengrenzen des Gesichtsfeldes zu ermitteln. Die Weiss-Weiss-Perimetrie erfolgte standardisiert mit 24 symmetrischen Vektoren und einem zuvor den Studienteilnehmern angepassten Leuchtvektor. Diese wanderten dann in konstanter Helligkeit von peripher nach zentral, bis zu dem Erkennen des Leuchtvektors.

Allgemein erforderte die perimetrische Untersuchung von den Probanden ein hohes Maß an Konzentration, was durch intellektuelle Beeinträchtigungen, dem teils jungen Alter und der Dysotosis multiplex den MPS-Probandinnen nicht immer möglich war. *Abbildung 47* dient der beispielhaften Darstellung eines 30-Grad Gesichtsfeldes mithilfe der statischen G-Dynamik.

3.1.10 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 27.0/29.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) unter Beratung der Mitarbeiter des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz. Für die Auswertung wurde zunächst die in Microsoft Excel angelegte Datenbank in SPSS importiert. Kategoriale Merkmale wurden numerisch codiert (z.B. 1= MPS-Patient, 2= Kontrollgruppe). Stetige Variablen wurden mit den entsprechenden Messgrößen eingetragen.

Der Großteil der Daten waren nicht normalverteilt, daher wurde für die deskriptive Statistik Median und Interquartilsabstand herangezogen. Für kategoriale Merkmale wurden außerdem noch absolute und relative Häufigkeiten der Kategorien angegeben. Für den Vergleich der kategorialen Variablen zwischen den MPS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe wurde der exakte Fisher-Freeman-Halton Test verwendet, um die statistische Signifikanz der Zusammenhänge zwischen den Variablen zu überprüfen. Hierfür wurde bei ausgewerteten rechten und linken Partnerauge das rechte Auge per Zufall zur Berechnung des exakten Fisher-Tests herangezogen.

Für die Auswertung des NEI VFQ-25 Fragebogens wurde zunächst die Verteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test geprüft, welche eine Nichtnormalverteilung bestätigten. Daher wurde für die statistische Analyse der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Mithilfe des Statistikprogramms R (Version 4.5.1; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) unter Verwendung von RStudio (Version 2025.05.1; Posit Software, Boston, USA) wurden weitere statistische Analysen durchgeführt. Zur Modellierung korrelierter Messungen und zur Analyse von Gruppenunterschieden zwischen MPS-Patienten und Kontrollgruppe kamen Generalized Estimating Equations (GEE) unter Verwendung der Pakete *geepack* und *gee* zum Einsatz. Deskriptive und inferenzstatistische Auswertungen erfolgten mit den Basisfunktionen von R (*stats*). Für die Datenaufbereitung wurde das Paket *dplyr* genutzt. Das Signifikanzniveau wurde in Anbetracht der Fallzahlen im Rahmen einer explorativen Kohortenstudie auf 5 % ($p \leq 0,05$) festgelegt und deskriptiv interpretiert. Ein p-Wert von $\leq 0,01$ wurde als statistisch hochsignifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die Studie umfasste insgesamt 58 Teilnehmer, davon 29 Patienten mit gesicherter MPS-Diagnose und 29 Probanden der gesunden Kontrollgruppe. Bei insgesamt 116 ausgewerteten Augen konnten jeweils 58 Augen der MPS-Patientengruppe und 58 Augen der Probandengruppe zugeordnet werden. Bei den MPS-Patienten setzte sich die Geschlechterverteilung aus 8 weiblichen (27,6 %) und 21 männlichen Teilnehmern (72,4 %) zusammen, während in der gesunden Kontrollgruppe 19 Frauen (65,5 %) und 10 Männer (34,5 %) eingeschlossen wurden.

Das Medianalter der MPS-Patienten betrug 21,0 Jahre (IQR: 14,0–32,3 Jahre), während das Medianalter der Kontrollgruppe bei 23,0 Jahren lag (IQR: 12,5–33,8 Jahre). Mit einem p-Wert von 0,95 zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen, da gezielt nach altersähnlichen Kontrollprobanden gesucht wurde. Die Verteilung der Häufigkeiten der MPS-Subtypen der insgesamt 29 eingeschlossenen Patienten ist in *Abbildung 13* dargestellt.

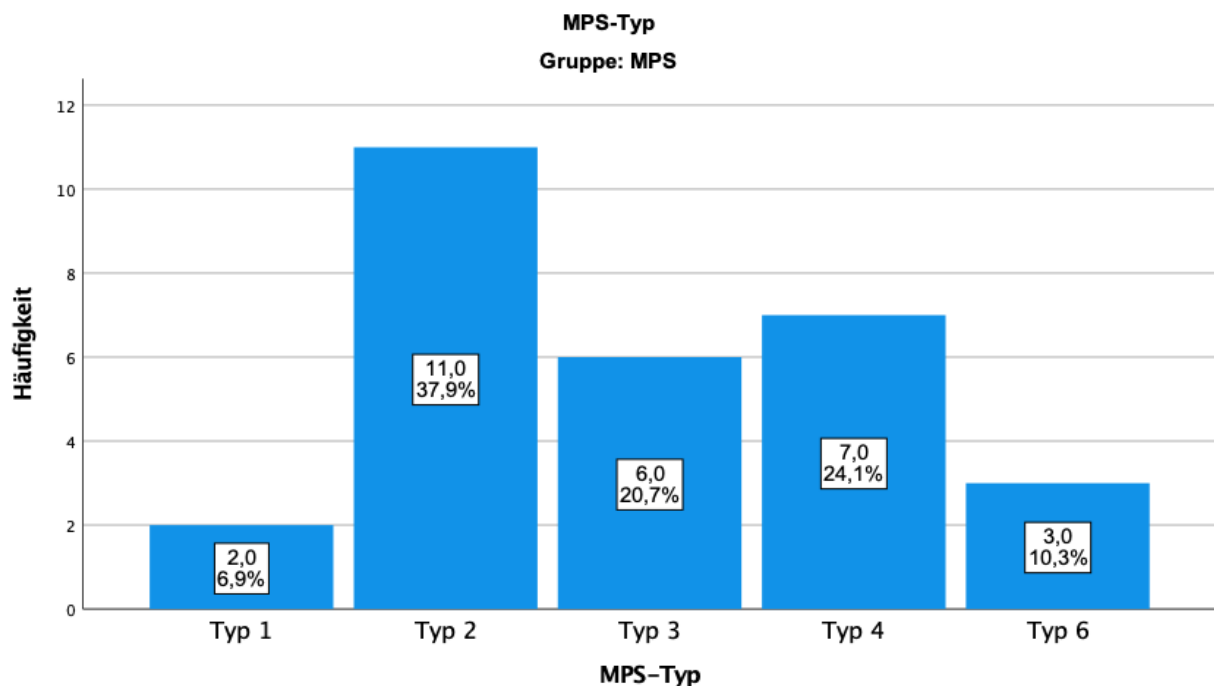


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der MPS-Subtypen

Legende: Häufigkeitsangabe in Personenzahl absolut und (%) der MPS-Typen.

Weitere erhobene, klinisch relevante Parameter und Differenzierungen der Studienteilnehmer können den Balkendiagrammen in *Abbildung 14* und *Abbildung 15* entnommen werden.

Ergebnisse

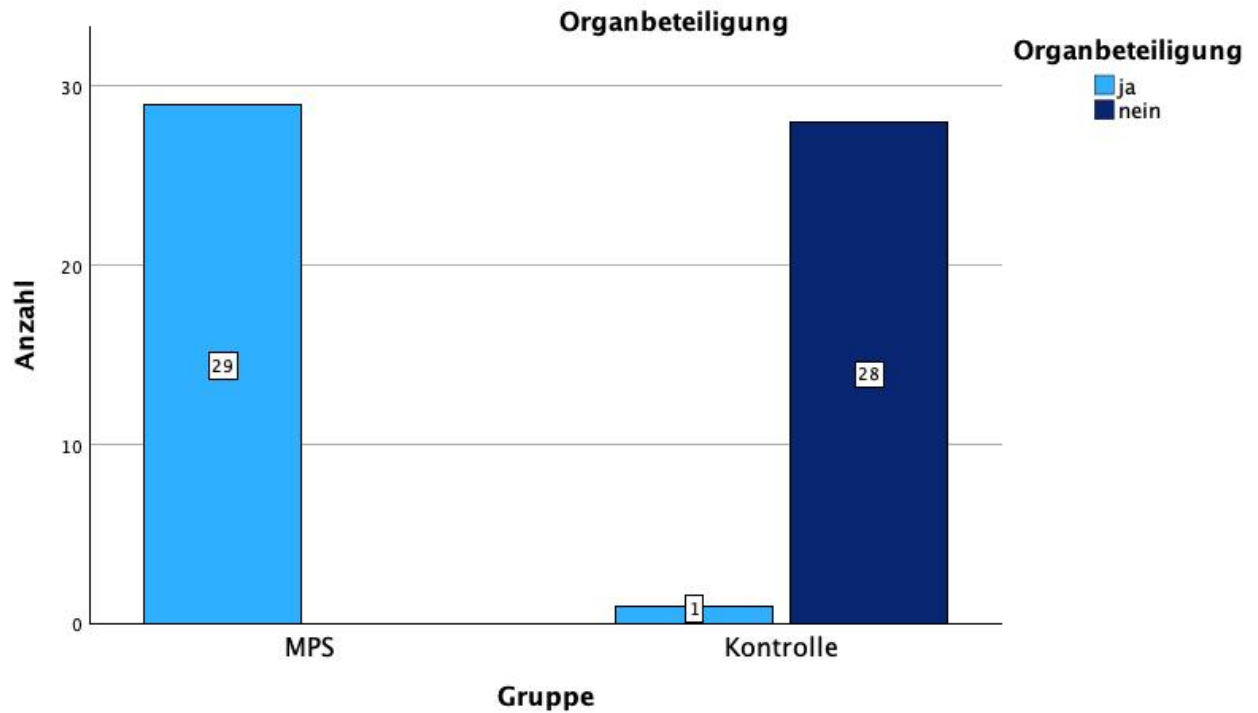


Abbildung 14: Gegenüberstellung - systemische Organbeteiligung

Legende: Gegenüberstellung von MPS-Patientengruppe und Kontrollgruppe, Angabe der Anzahl in Personenzahl absolut.

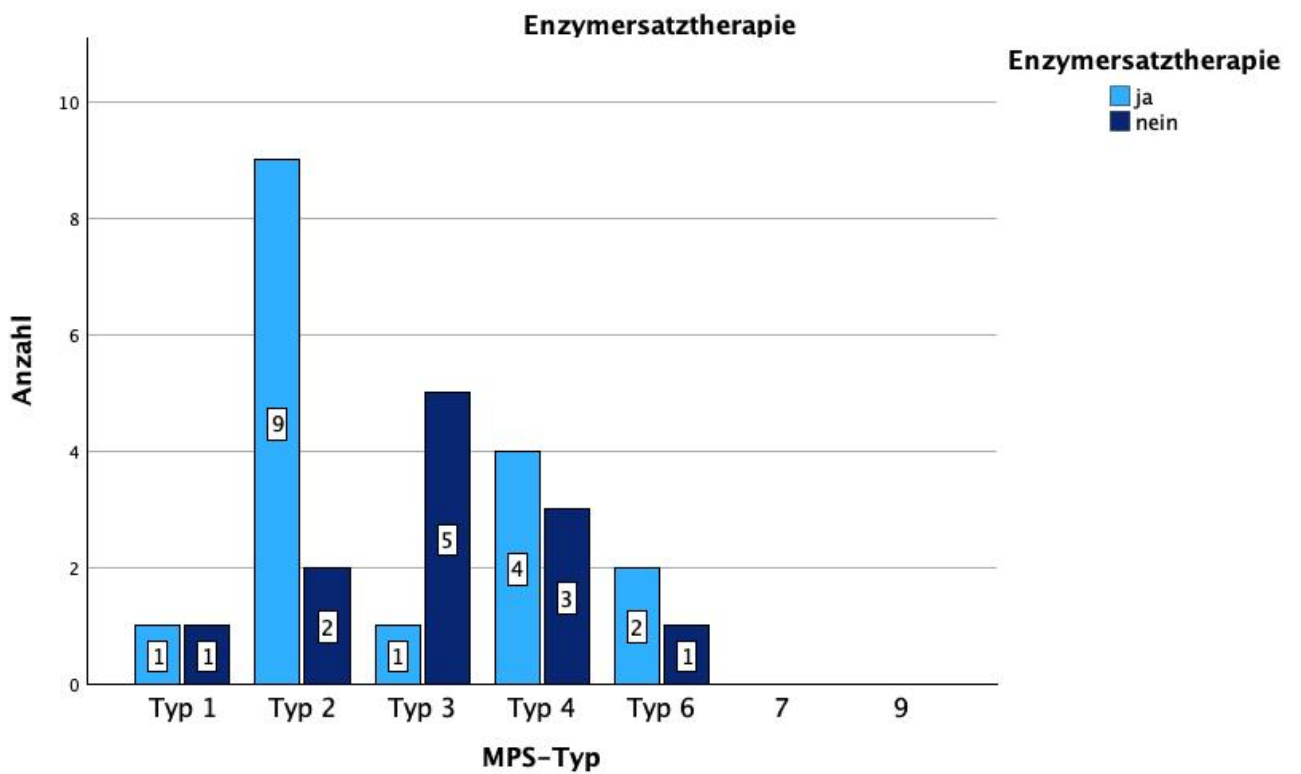


Abbildung 15: Gegenüberstellung- Enzymersatztherapie

Legende: Gegenüberstellung von MPS-Patientengruppe und Kontrollgruppe, Angabe der Anzahl in Personenzahl absolut.

Ergebnisse

Aus den Daten geht hervor, dass alle teilnehmenden MPS-Patienten eine systemische Organbeteiligung aufwiesen, einschließlich okulärer Manifestationen. Von ihnen erhielten 17 von 29 Patienten eine EET, während ein MPS-Patient vom Typ IH eine HSCT erhielt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 2 der 29 eingeschlossenen MPS-Patienten unter antiglaukomatöser Therapie. Bei 3 von 29 Patienten wurden Augenoperationen durchgeführt, darunter eine Kataraktoperation, eine Hornhauttransplantation sowie eine Dekompression des Sehnervs.

In der Kontrollgruppe lag bei einem Patienten eine systemische Grunderkrankung vor, die nicht-okuläre Organbeteiligungen einschloss und systemisch therapiert wurde. Die Grunderkrankung war Morbus Pompe, welche sich mit muskuloskelettalen und kardiologischen Manifestationen äußerte.

4.2 Orthoptik

In der MPS-Gruppe zeigten 20 Augen (34,5%) eine Orthophorie und 8 Augen (13,8%) ein manifestes Schielen in Form einer Exotropie, sowohl in der Ferne als auch in der Nähe. 30 Augen (51,7%) zeigten ein latentes Schielen. Die am häufigsten auftretende Schielform war dabei die Exophorie mit 24 Augen (41,4%) in der Ferne sowie mit 32 Augen (55,2%) in der Nähe.

In der gesunden Kontrollgruppe zeigten 58 Augen (29 Augenpaare) überwiegend eine Orthophorie – in der Ferne bei 32 Augen (55,2%), in der Nähe bei 38 Augen (65,5%). Eine Exophorie wurde deutlich seltener beobachtet: in der Ferne bei 20 Augen (34,5%), in der Nähe bei 14 Augen (24,1%).

Eine genauere Aufspaltung der jeweiligen latenten und manifesten Schielformen für die Ferne lassen sich aus *Abbildung 16* und *Abbildung 17* entnehmen.

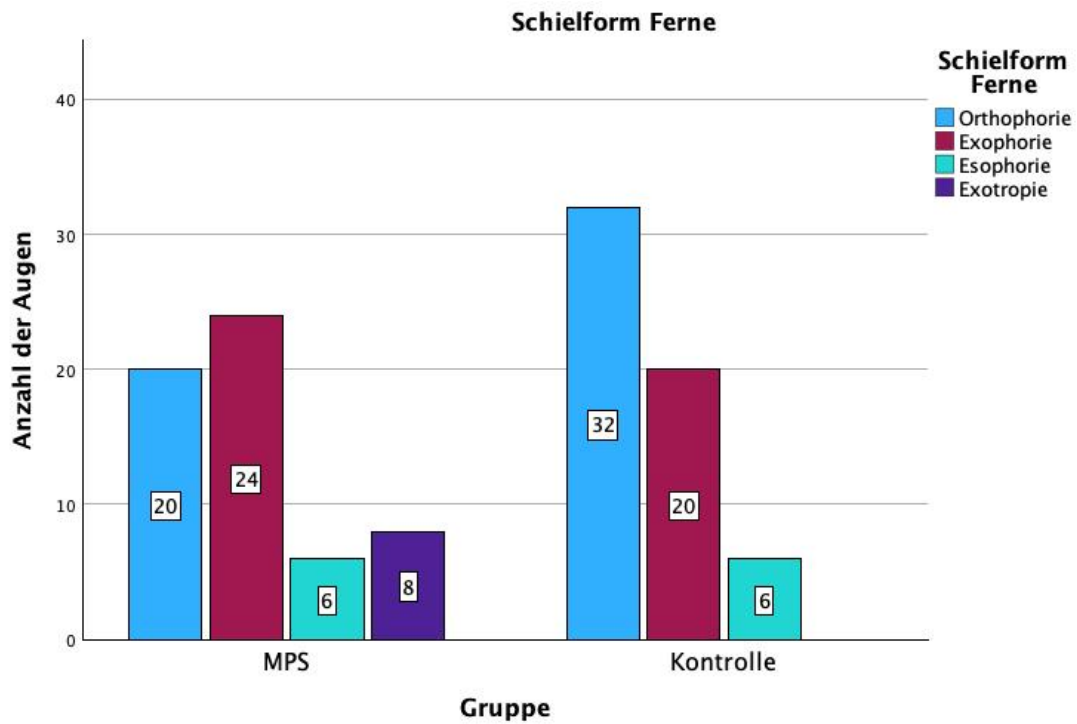


Abbildung 16: Gegenüberstellung- Schielform in der Ferne

Legende: Gegenüberstellung von MPS-Patientengruppe und Kontrollgruppe, Angabe der Anzahl in Personenzahl absolut.

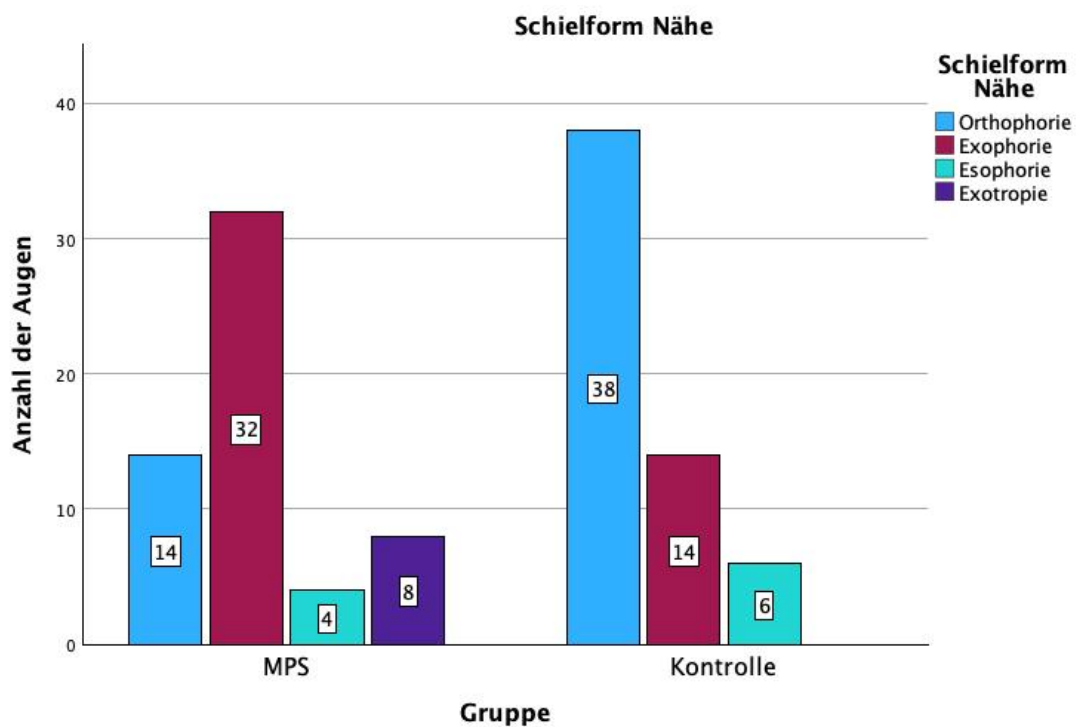


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Schielform in der Nähe

Legende: Gegenüberstellung von MPS-Patientengruppe und Kontrollgruppe, Angabe der Anzahl in Personenzahl absolut.

Ergebnisse

Der horizontale Fernschielwinkel in Grad betrug in der MPS-Gruppe im Median bei 52 gewerteten Augen (89,7 %) $-0,3^\circ$ (IQR: $-2,0^\circ - 0^\circ$), in der Kontrollgruppe mit 58 Augen (100 %) 0° (IQR: $-2,0^\circ - 0^\circ$). In der Nähe lag der horizontale Schielwinkel bei der MPS-Gruppe mit 53 Augen (91,4 %) im Median $-1,0^\circ$ (IQR: $-3,0^\circ - 0^\circ$), während er bei der Kontrollgruppe mit 58 Augen (100 %) 0° (IQR: $-0,3^\circ - 0^\circ$) betrug.

Tabelle 4: Übersicht der Schielform in Ferne und Nähe bei MPS-Formen

MPS-Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 6
Teilnehmende Augen (n)	4/58	22/58	12/58	14/58	6/58
Schielform Ferne					
Orthophorie	0 (0 %)	10 (45,5 %)	6 (50 %)	4 (28,6 %)	0 (0 %)
Manifest	2 (50 %)	2 (9,1 %)	2 (16,7 %)	0 (0 %)	2 (33,3 %)
Latent	2 (50 %)	10 (45,5 %)	4 (33,3 %)	10 (71,4 %)	4 (66,7 %)
Schielform Nähe					
Orthophorie	0 (0 %)	4 (18,2 %)	6 (50 %)	4 (28,6 %)	0 (0 %)
Manifest	2 (50 %)	2 (9,1 %)	2 (16,7 %)	0 (0 %)	2 (33,3 %)
Latent	2 (50 %)	16 (72,7 %)	4 (33,3 %)	10 (71,4 %)	4 (66,7 %)

Legende: n- Augenanzahl, Angabe als absolute Zahl, Anteil an der Gruppe in %.

Bei den MPS-Patienten zeigte sich Simultansehen bei 22 Augenpaaren (44 Augen, 75,9%). 6 Augenpaare (12 Augen, 20,7%) wiesen diese Fähigkeit nicht auf, bei einem Augenpaar (3,4%) war keine Beurteilung möglich. In der Kontrollgruppe war Simultansehen bei allen 29 Augenpaaren (58 Augen, 100%) nachweisbar.

Die Tiefensehschärfe in Bogensekunden betrug bei den MPS-Patienten einen Median von $40,0''$ (IQR: $10,0'' - 80,0''$). In der Kontrollgruppe lag der Median bei $40,0''$ (IQR: $40,0'' - 40,0''$). Hinsichtlich der Augenbeweglichkeit zeigte sich bei 54 von 58 Augen (93,1 %) der MPS-Patienten eine intakte Augenmotilität, während jeweils 2 Augen (3,4 %) eine mäßige bzw. starke Einschränkung aufwiesen. In der Kontrollgruppe war die Augenmotilität bei allen 58 Augen (100 %) intakt.

4.3 Refraktion und Visus

Der Vergleich der Refraktionswerte ist in *Tabelle 5* zu entnehmen. 3 Augen konnten in der Gruppe der MPS-Patienten aufgrund bestehender Hornhauttrübungen nicht gemessen werden. Gewertet wurden Hyperopien und Myopien ab Werten von $\pm 0,25$ dpt sph. sowie astigmatische Veränderungen ab $\pm 0,25$ dpt cyl.

Tabelle 5: Verteilung der Refraktionsfehler von Kontrolle zu den jeweiligen MPS-Typen

Gruppe	Kontrolle	MPS-Typ 1	MPS-Typ 2	MPS-Typ 3	MPS-Typ 4	MPS-Typ 6
Augen (n)	58/58	4/4	20/22	11/12	14/14	6/6
Sphäre:						
Hyperopie	19 (32,8 %)	4 (100 %)	18 (81,8 %)	6 (50 %)	14 (100 %)	6 (100 %)
Myopie	28 (48,3 %)	0 (0 %)	2 (9,1 %)	4 (33,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Emmetropie	11 (19 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Augen (n)	58/58	4/4	20/22	11/12	14/14	6/6
Zylinder:						
Ja	49 (84,5 %)	3 (75 %)	20 (90,9 %)	11 (91,7 %)	13 (92,9 %)	6 (100 %)
Nein	9 (15,5 %)	1 (25 %)	2 (9,1 %)	1 (8,3 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)

Legende: n: Anzahl, Häufigkeitsangabe in absoluter Zahl oder Anteil der Gruppe (%).

Bei den MPS-Patienten wurden Sphärenwerte von -1,0 dpt bis +17,0 dpt sowie ein Astigmatismus von bis zu -6,25 dpt gemessen, basierend auf 55 untersuchten Augen. Die Kontrollgruppe hingegen wies niedrigere Refraktionswerte auf, mit einer Sphäre zwischen -2,75 dpt und +2,25 dpt sowie einem Astigmatismus von bis zu -1,75 dpt bei 58 untersuchten Augen. Zur besseren Veranschaulichung ist in *Abbildung 18* das sphärische Äquivalent der MPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in Form eines Boxplots dargestellt. Das sphärische Äquivalent (SEQ) wurde berechnet, indem zur Sphäre die Hälfte des Zylinderwertes addiert wurde (Sphäre + $\frac{1}{2}$ Zylinder). Diese Kennzahl fasst die sphärische und zylindrische Refraktion zu einem einzelnen Parameter zusammen und ermöglicht somit eine vereinfachte, aber aussagekräftige Darstellung der Gesamtbrechkraft des Auges.

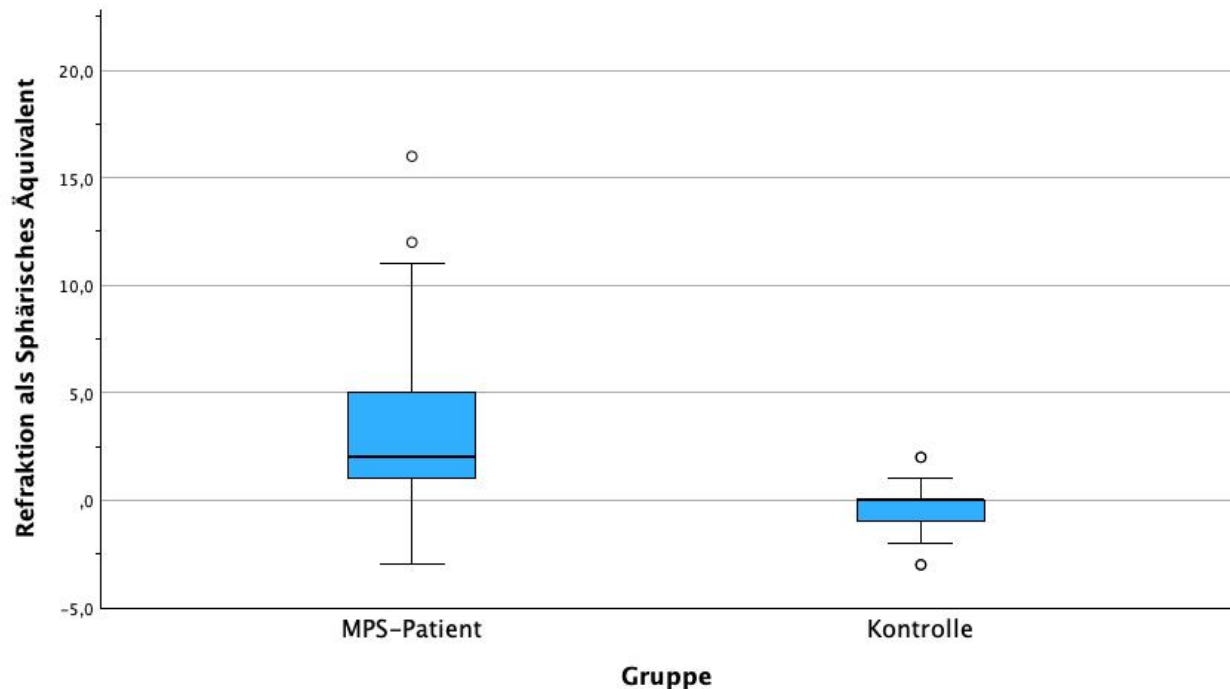


Abbildung 18: Boxplot der Refraktion als sphärisches Äquivalent

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Refraktion in Dioptrien (dpt) als sphärisches Äquivalent (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Gruppenzugehörigkeit (MPS-Patienten vs. Kontrollgruppe) und den Refraktionswerten ergab mittels des zweiseitigen exakten Fisher-Freeman-Halton-Tests eine hochsignifikante Assoziation für die Sphäre (Hyperopie, Myopie oder Emmetropie) ($p < 0,001$). In der MPS-Patientengruppe überwogen deutlich Hyperopien (87,3 %), während in der Kontrollgruppe Myopien häufiger beobachtet wurden (48,3 %). Hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Vorliegen eines Zylinders zeigte sich mit $p = 0,42$ kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Zylinderwerte wurden sowohl bei den MPS-Patienten (96,4 %) als auch in der Kontrollgruppe (84,5 %) festgestellt.

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Parameter Sehschärfe und SEQ. Die Sehschärfe wird als dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel (engl.: *logarithmic minimum angle of resolution*, logMAR) angegeben. Bei der MPS-Patientengruppe lag der Visus im Median bei 0,3 logMAR (IQR: 0,1- 0,5), entsprechend einem dezimalen Visus von 0,6 (IQR: 0,3- 0,8). Im Vergleich dazu lag der Visus bei der Kontrollgruppe im Median bei -0,1 logMAR (IQR: -0,1- 0,0), entsprechend einer Sehschärfe von 1,25 dezimal (IQR: 1,0- 1,25). Die Verteilung des Visus in logMAR ist in *Abbildung 19* als Boxplot dargestellt.

Ergebnisse

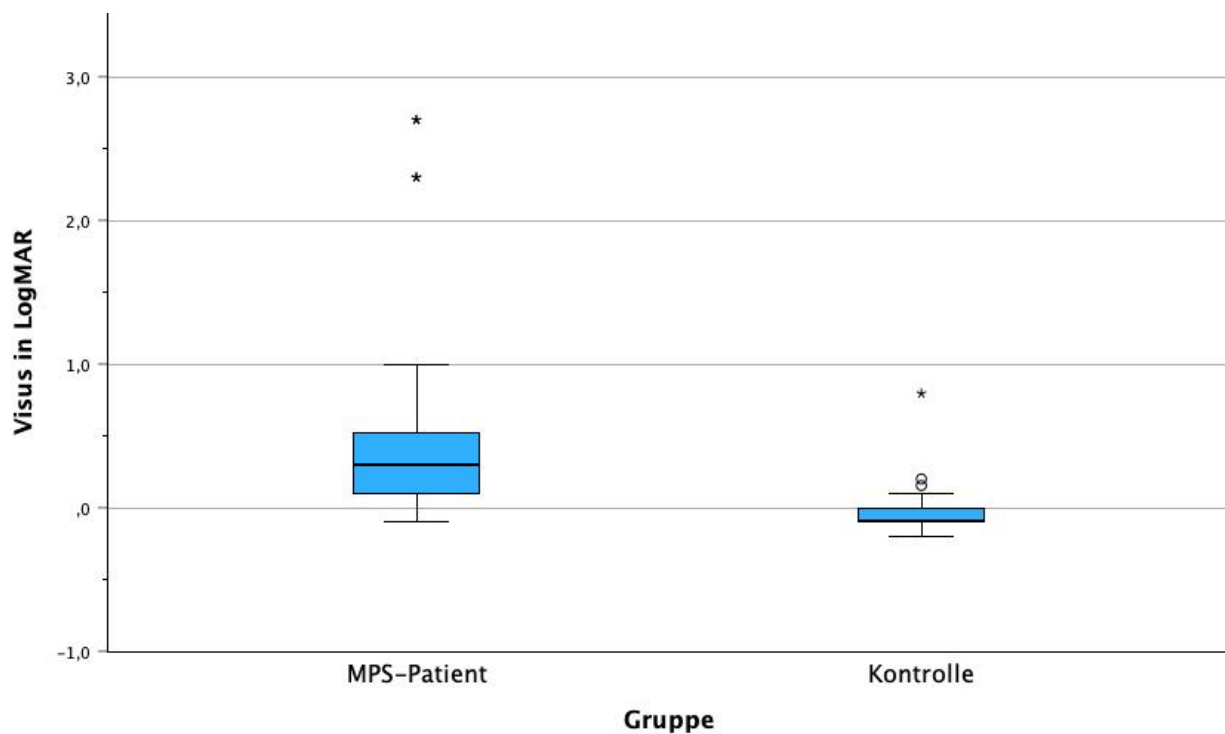


Abbildung 19: Boxplot: Verteilung des logarithmischen Visus

Studiengruppen: MPS-Patienten und Kontrolle (X-Achse); Visus als dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel (logMAR) (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Tabelle 6: Vergleich der Parameter: Sehschärfe und sphärisches Äquivalent der beiden Gruppen

Gruppe	MPS-Patienten	Kontrollgruppe
Augen (n)	58/58	58/58
Sehschärfe (logMAR)	0,3 (0,1; 0,5)	-0,1 (0,1; 0,0)
Augen (n)	55/58	58/58
Refraktion Sphäre in dpt	3,0 (1,0; 5,5)	0,0 (-0,8; 0,3)
Refraktion Zylinder in dpt	-1,3 (-2,3; -5,0))	-0,3 (-0,8; -0,3)
Sphärisches Äquivalent in dpt	2,0 (1,0; 5,0)	0,0 (-1,0; 0,0)

Legende: n: Anzahl, Sehschärfe in logMAR-dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel; dpt – Dioptrien, Angabe als absolute Zahl; Sehschärfe und sphärisches Äquivalent als Median mit 1. und 3. Quartil.

Tabelle 7: Übersicht der Parameter: Sehschärfe in Dezimal- und logMAR-Werten, sphärisches Äquivalent der MPS-Subtypen

MPS-Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 6
Augen (n)	4/4	22/22	12/12	14/14	6/6
Sehschärfe (Dezimal)	0,4 (0,1;0,5)	0,6 (0,5;0,9)	0,25 (0,25;0,4)	0,7 (0,6;1,25)	0,25 (0,2;1,25)
Sehschärfe (logMAR)	0,4 (0,3;2,1)	0,2 (0,1;0,3)	0,6 (0,5;0,6)	0,2 (-0,1;0,2)	0,7 (-0,1;1,3)
Augen (n)	4/4	20/22	11/12	14/14	6/6
Sphärisches Äquivalent (dpt)	4,5(3,25; 5,75)	3,0 (1,0; 5,75)	0,0(-2,0; 1,0)	2,0 (1,0; 3,25)	5,0 (1,0; 11,25)

Legende: n: Anzahl, Sehschärfe in Dezimal- und logMAR-Werten-dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel; dpt – Dioptrien, Angabe als absolute Zahl; Sehschärfe und sphärisches Äquivalent als Median mit 1. und 3. Quartil.

4.4 Intraokularer Druck

Innerhalb der MPS-Patientengruppe konnte der intraokulare Druck (IOD) bei 52 von 58 Augen (89,7 %) gemessen werden. Bei 6 Augen (10,3 %) konnte keine Messung durchgeführt werden. Der Median des IOD lag bei 16 mmHg (IQR: 14-20 mmHg). 7 Augen (13,3 %) zeigten einen IOD von über 21 mmHg.

In der Kontrollgruppe konnten 56 von 58 von eingeschlossenen Augen (96,6 %) gemessen werden, 2 Augen (3,4 %) konnten nicht gemessen werden. Der Median des IOD lag bei 12 mmHg (IQR: 12-14 mmHg). *Abbildung 20* zeigt die Verteilung des Augeninnendrucks zwischen den beiden Gruppen.

Ergebnisse

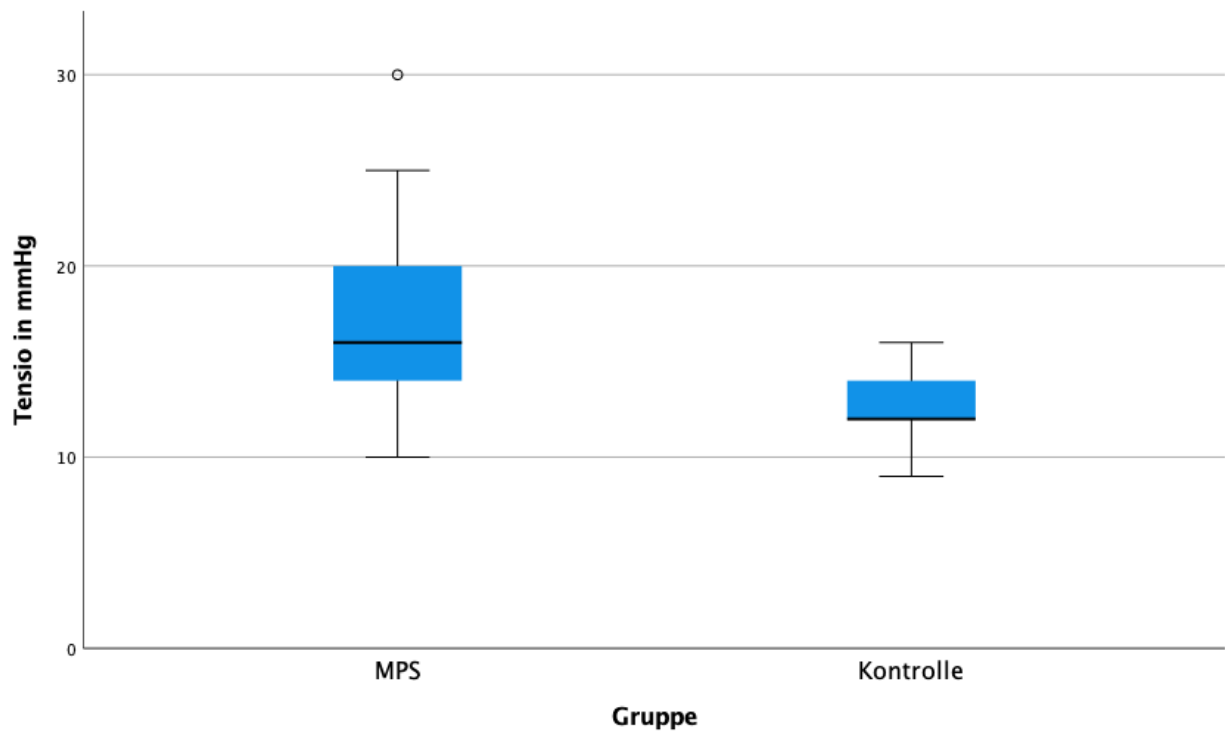


Abbildung 20 : Boxplot des intraokularen Drucks (IOD)

Studiengruppen: MPS-Patienten und Kontrolle (X-Achse); intraokularer Druck (IOD) in mmHg (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Tabelle 8 : Verteilung des Intraokularen Drucks bei MPS-Subtypen

MPS-Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 6
Augen (n)	4/4	18/22	10/12	14/14	6/6
Tensio (mmHg)	20 (16,3; 20,8)	13,5 (12; 16)	19(15; 20)	17 (15; 18,5)	21 (16; 25)
Minimum (mmHg)	15	10	15	13	16
Maximum (mmHg)	21	20	30	24	25

Legende: n: Anzahl der Augen, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, Tensio: Median mit 1. und 3. Quartil, Minimum & Maximum als absolute Werte.

4.5 Stromale Hornhauttrübung

Innerhalb der MPS-Patientengruppe wurden bei insgesamt 26 Augen (44,8 %) stromale Hornhauttrübungen beobachtet. Zur Veranschaulichung sind in *Abbildung 21* exemplarisch Vorderabschnittsaufnahmen dargestellt, die typische Ausprägungen stromaler Trübungen zeigen.

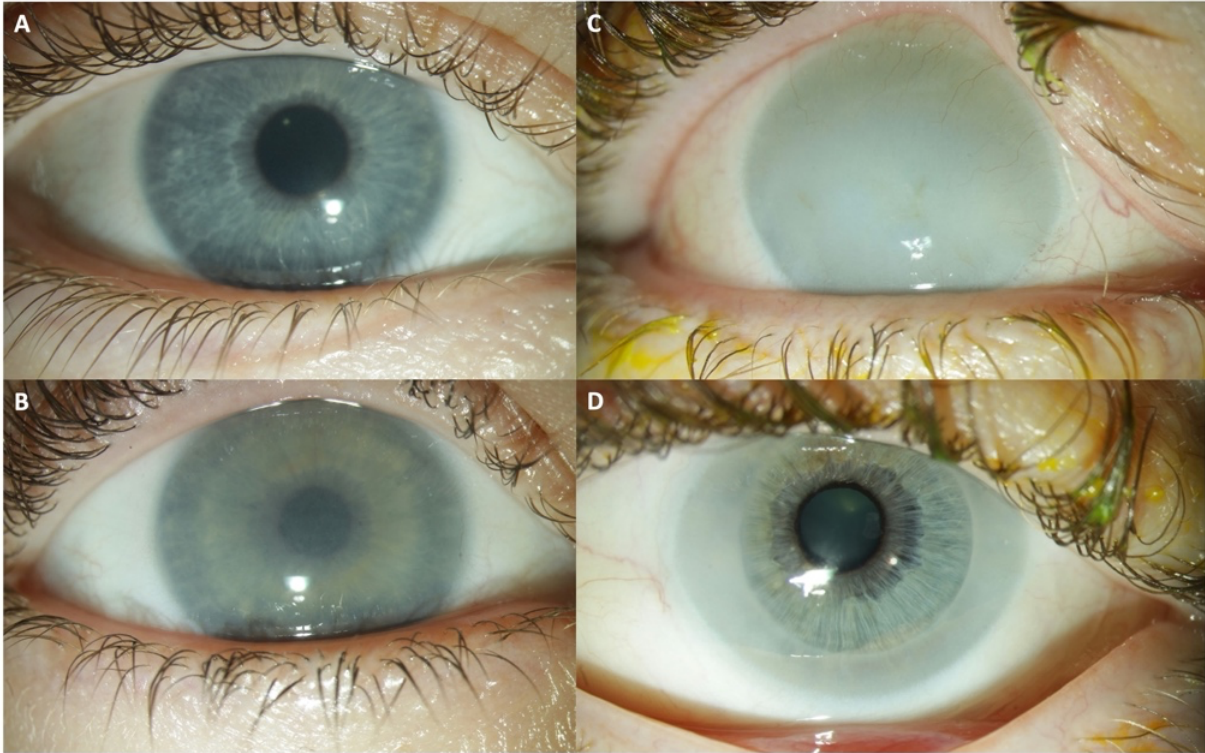


Abbildung 21: Übersichtsfotografie unterschiedlicher Schweregrade der stromalen Hornhauttrübung bei MPS-Patienten

Erläuterung: Hornhauttrübung Grad II bei einer 19-jährigen Patientin mit MPS IVA (A), Grad III bei einer 17-jährigen Patientin mit MPS I-H (B), Grad IV bei einem 46-jährigen Patienten mit MPS I-H vor (C) und nach perforierender Keratoplastik (D).

A: leichter Schweregrad
B: mittlerer Schweregrad
C: schwerer Schweregrad
D: Zustand nach Keratoplastik
(eigene Fotografie)

Ergebnisse

Anhand von *Abbildung 22* wird deutlich, dass sich die Verteilung der stromalen Trübungen signifikant zwischen den verschiedenen MPS-Subtypen unterscheidet, was durch den exakten Fisher-Freeman-Halton-Test ($p=0,003$) statistisch bestätigt wurde.

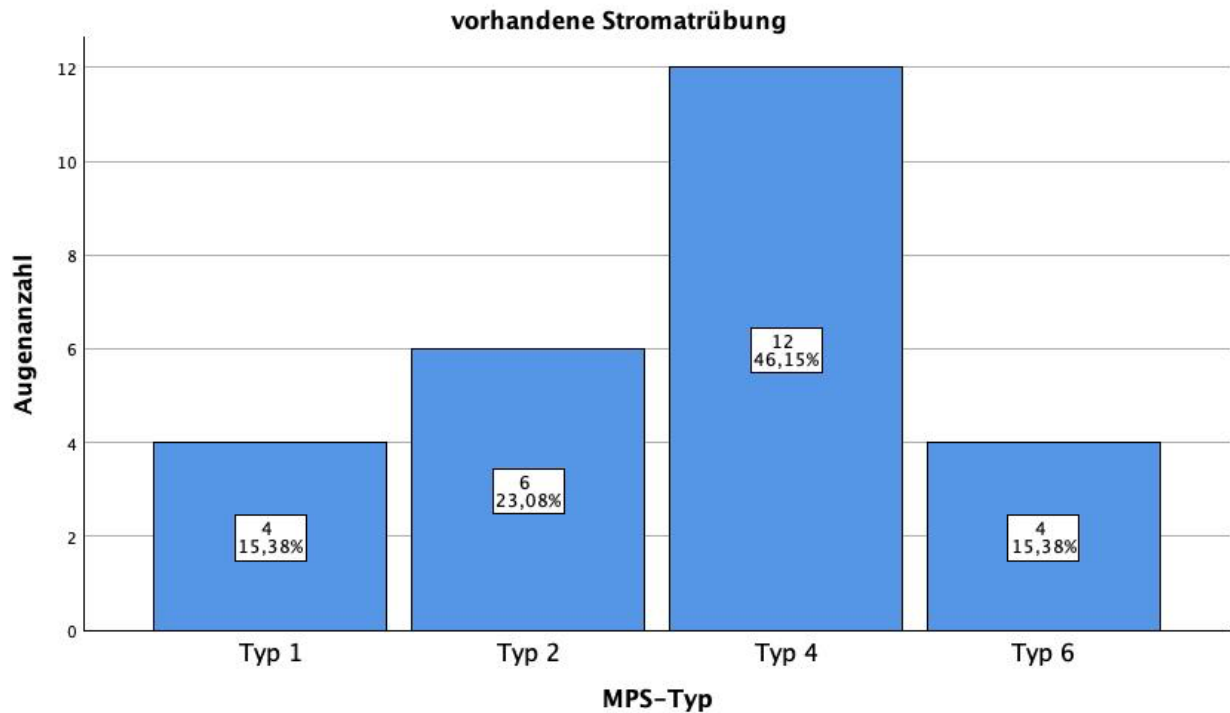


Abbildung 22 : Häufigkeitsverteilung -vorhandene Stromatrübung der jeweiligen MPS-Typen

Legende: Angabe der Anzahl in Angabe in Augenzahl absolut und (%).

Orientiert an der in der Literatur verwendeten Couprie-Skala lässt sich aus *Tabelle 9* die Schweregradeinteilung der Stromatrübungen bei den jeweiligen MPS-Typen entnehmen.

Tabelle 9 : Schweregradeinteilung der Hornhauttrübung der jeweiligen MPS-Subtypen

MPS-Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 6
Augenzahl (n)	4/4	22/22	12/12	14/14	6/6
Schweregrad:					
keine	0 (0 %)	16 (72,7 %)	12 (100 %)	2 (14,3 %)	2 (33,3 %)
leicht	1 (25 %)	6 (27,3 %)	0 (0 %)	5 (35,7 %)	0 (0 %)
mittel	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (50 %)	2 (33,3 %)
schwer	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (33,3 %)

Legende: n: Anzahl der Augen, Angabe der Schweregrade: keine, leicht, mittel, schwer in absoluter Zahl und (%).

4.6 Linsentrübung und Vorderkammertiefe

Die verschiedenen Schweregrade der Linsentrübung, die mithilfe der Spaltlampe festgestellt wurden, sind sowohl für die MPS-Patienten als auch für die Kontrollgruppe in *Abbildung 23* dargestellt.

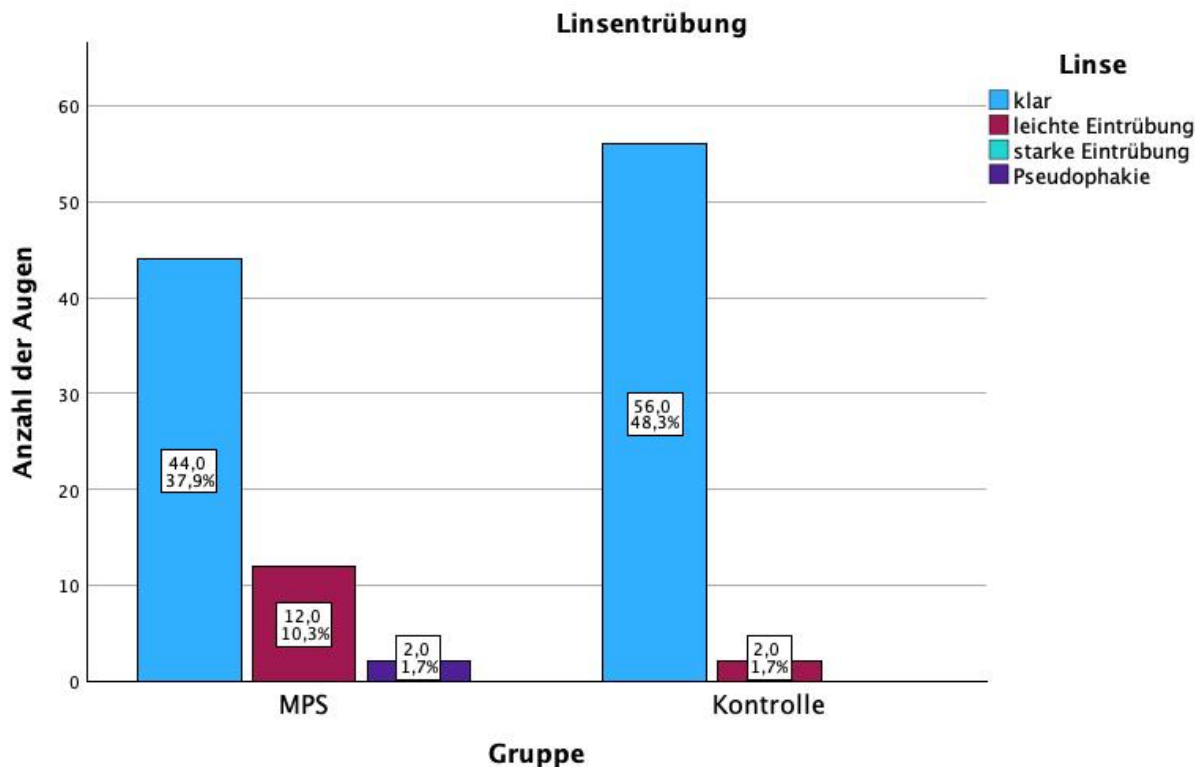


Abbildung 23 : Gegenüberstellung und Häufigkeitsverteilung: Linsentrübung

Legende: Linsentrübung: klar, leichte Eintrübung, starke Eintrübung, Pseudophakie bei MPS-Patienten und Kontrollgruppe, Angabe in Augenzahl absolut und (%).

Im Hinblick auf die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit (MPS-Patienten oder Kontrollgruppe) und dem Schweregrad der Linsentrübung besteht, ergab der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton knapp keinen signifikanten Unterschied ($p=0,051$), jedoch eine Tendenz.

Die Analyse der Differenzierung und Häufigkeitsverteilung der MPS-Subtypen in Bezug auf die Linsentrübung (siehe *Tabelle 10*) mithilfe desselben Tests ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,98$). Demnach lässt sich keine Präferenz eines bestimmten MPS-Subtyps für eine spezifische Merkmalsausprägung der Linsentrübung feststellen.

Ergebnisse

Tabelle 10 : Linsen­trübung der jeweiligen MPS-Subtypen

MPS-Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 6
Augenzahl (n)	4/4	22/22	12/12	14/14	6/6
Linsenbeschaffenheit:					
klar	4 (100 %)	14 (63,3 %)	10 (83,3 %)	12 (85,7 %)	4 (66,7 %)
Leichte Eintrübung	0 (0 %)	6 (27,3 %)	2 (16,7 %)	2 (14,3%)	2 (33,3 %)
Pseudophakie	0 (0 %)	2 (9,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Legende: n: Anzahl der Augen, Angabe der Linsenbeschaffenheit: klar, leichte Eintrübung, Pseudophakie, in absoluter Zahl und (%).

In Bezug auf die Vorderkammerbeschaffenheit wiesen von den 58 ausgewerteten Augen der MPS-Patienten 8 Augen (13,8 %) eine mitteltiefe Vorderkammer auf, während die restlichen 50 Augen (86,2 %) ebenso wie alle 58 Augen der Kontrollgruppe eine tiefe Vorderkammer zeigten. Bei der weiteren Unterteilung wurden mitteltiefe Vorderkammern bei jeweils 4 Augen (6,9 %) von Patienten mit MPS-Typ II, 2 Augen (3,4 %) mit MPS-Typ III und 2 Augen (3,4 %) mit MPS-Typ VI festgestellt. Der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton zeigte mit $p = 0,11$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den MPS-Subtypen.

4.7 Übersicht der IOL- und Pentacam Messdaten

Zur visuellen Vergleichsdarstellung wurden die in *Tabelle 11* erhobenen Daten der MPS-Patienten parallel zu denen der Kontrollgruppe in Form von Boxplots dargestellt. Ein Vergleich der Gruppen hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede wurde anhand eines GEE-Modells durchgeführt (siehe Abschnitt 4.12.2).

Tabelle 11 : Übersicht der Verteilung aller erhobenen Messwerte der Hornhauteigenschaften, Vorderkammerbeschaffenheit und Linsendicke der MPS-Patienten zu der Kontrollgruppe

Gruppe	Teilnehmende MPS-Augen (n)	MPS-Patienten	Teilnehmende Kontroll-Augen (n)	Kontrollgruppe
IOL-Master: AL in mm	39/58	21,6 (20,9; 23,3)	44/58	23,4 (22,7; 24,2)
IOL-Master: VKT in mm	39/58	3,0 (2,8; 3,4)	44/58	3,5 (3,3; 3,7)
IOL-Master: ZHD in μm	38/58	554,0 (515,3; 577,0)	40/58	558,5 (533,5; 568,0)
IOL-Master: R1 in mm	37/58	8,4 (8,0; 8,5)	44/58	7,9 (7,6; 8,1)
IOL-Master: R2 in mm	37/58	7,9 (7,7; 8,3)	44/58	7,7 (7,4; 7,9)
IOL-Master: Cyl in dpt	35/58	1,4 (0,8; 3,1)	44/58	0,9 (0,5; 1,3)
IOL-Master:Linsendicke in mm	38/58	3,8 (3,7; 4,1)	44/58	3,6 (3,5; 3,9)
Pentacam: VKT in mm	39/58	3,0 (2,8; 3,4)	58/58	3,2 (3,0; 3,5)
Pentacam: Apex-Dicke in μm	41/58	549,0 (513,0; 578,5)	58/58	552,0 (530,8; 565,8)
Pentacam: Cornea Vorderfläche Radius flach in mm	41/58	8,4 (8,0; 8,5)	58/58	7,9 (7,6; 8,0)
Pentacam: Cornea Vorderfläche Radius steil in mm	41/58	7,9 (7,7; 8,3)	58/58	7,7 (7,4; 7,9)
Pentacam: Vorderfläche cyl. in dpt	40/58	1,3 (0,8; 2,7)	58/58	1,0 (0,6; 1,2)

Legende: (n): Anzahl der Augen, Übersicht von Daten des IOL-Masters und der Pentacam bei MPS- und Kontrollgruppe: Median, 1. und 3. Quartil, AL-Achslänge, VKT-Vorderkammertiefe, ZHD-zentrale Hornhautdicke, R1-Hornhautradius Vorderfläche flach, R2-Hornhautradius Vorderfläche steil, cyl-Cylinder, Apex-Dicke-zentrale Hornhautdicke.

Zur visuellen Vergleichsdarstellung wurden die in *Tabelle 11* erhobenen Daten der MPS-Patienten parallel zu denen der Kontrollgruppe in Form von Boxplots dargestellt.

Ergebnisse

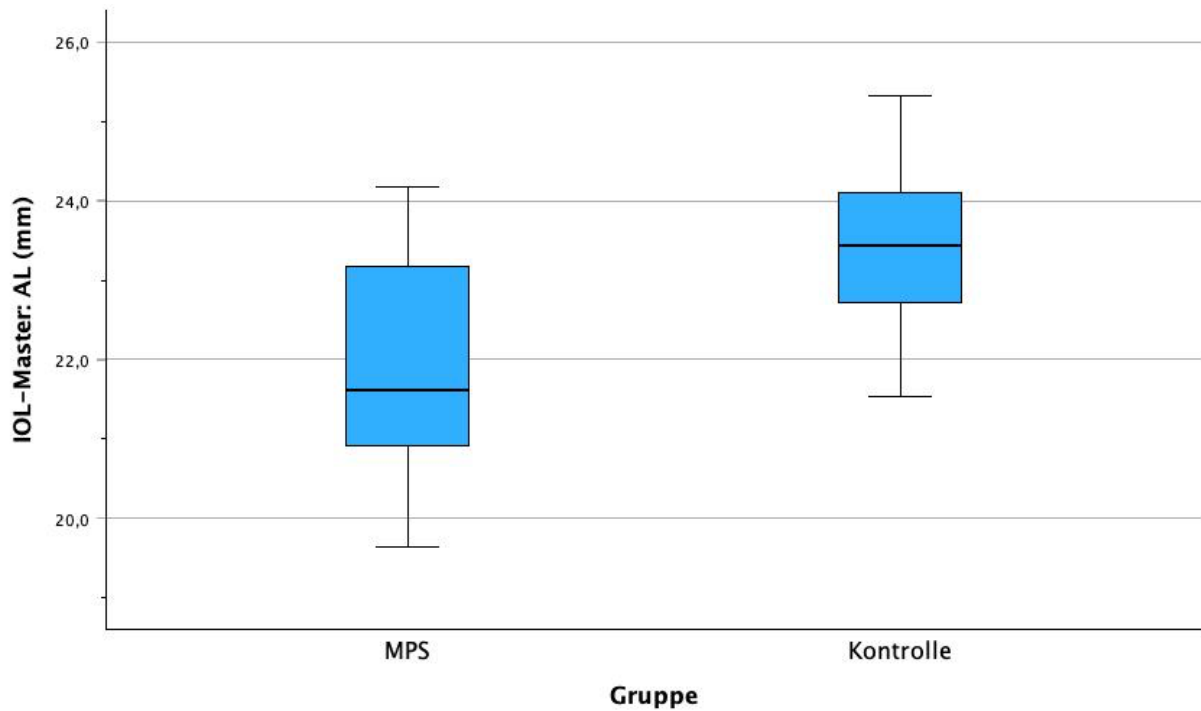


Abbildung 24 : Boxplot der gemessenen Achslänge (AL)

Studiengruppe MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Achslänge (AL) in mm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

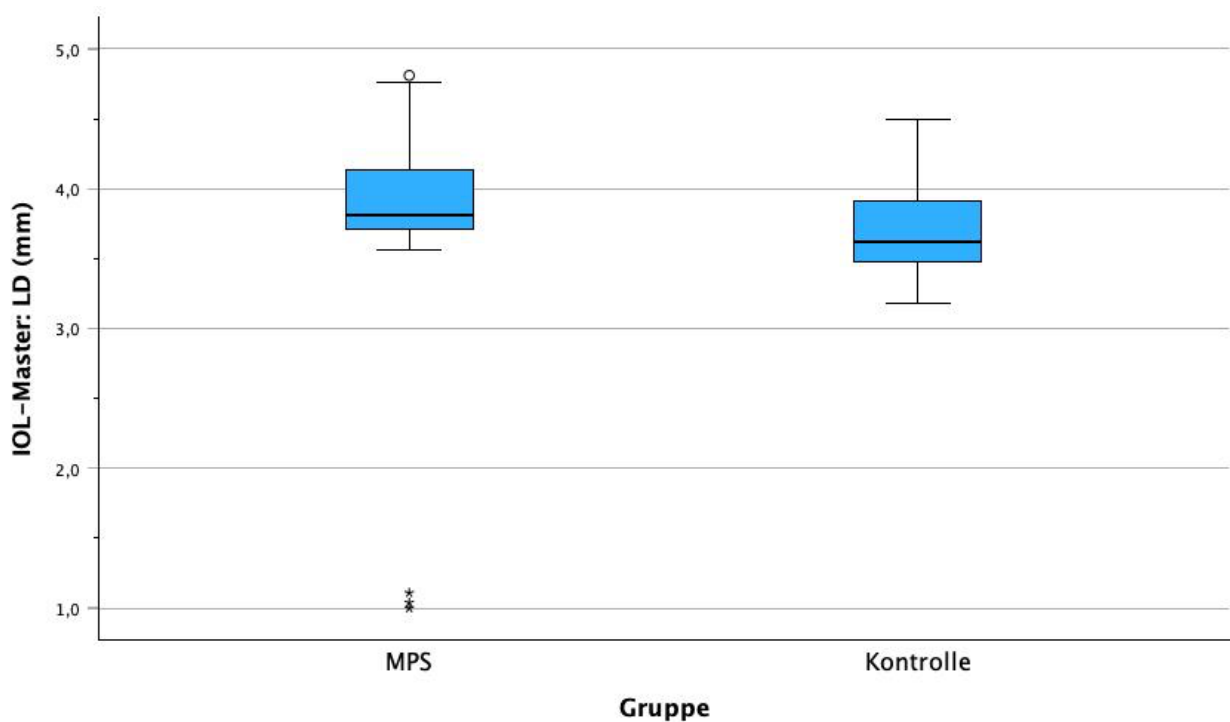


Abbildung 25 : Boxplot der gemessenen Linsendicke (LD)

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); LD in mm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

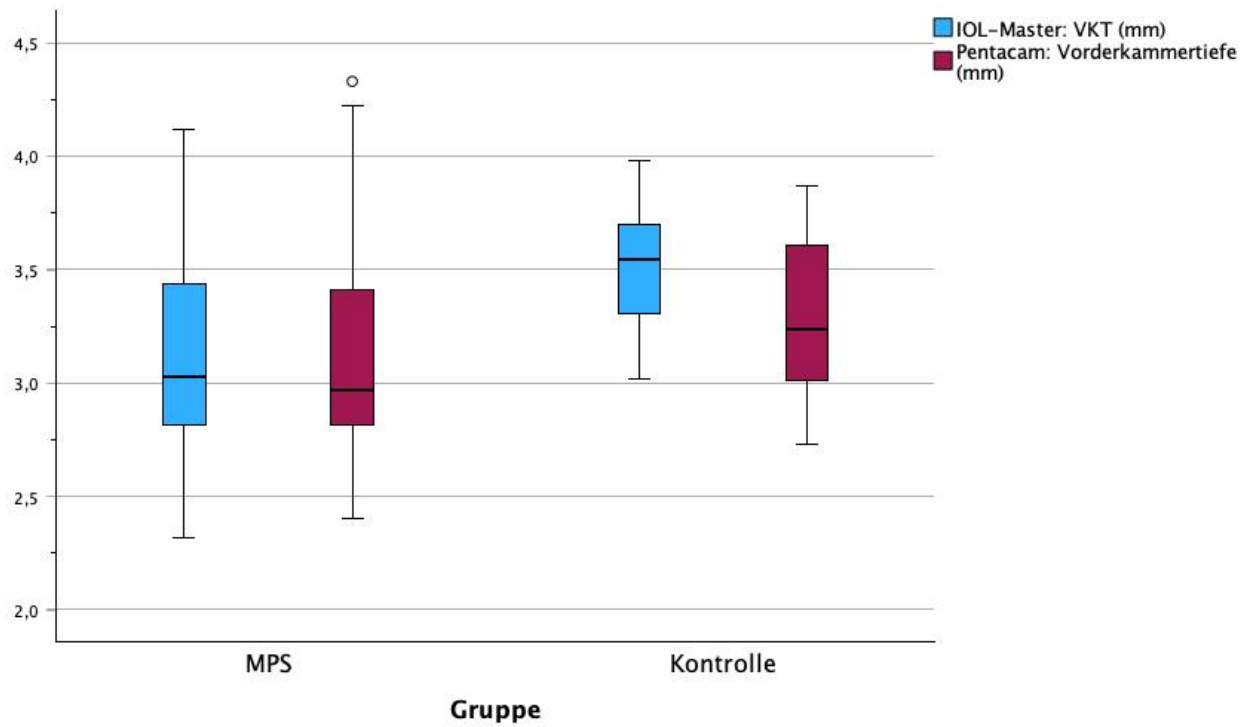


Abbildung 26 : Boxplot der gemessenen Vorderkammertiefe (VKT)

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); VKT in mm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

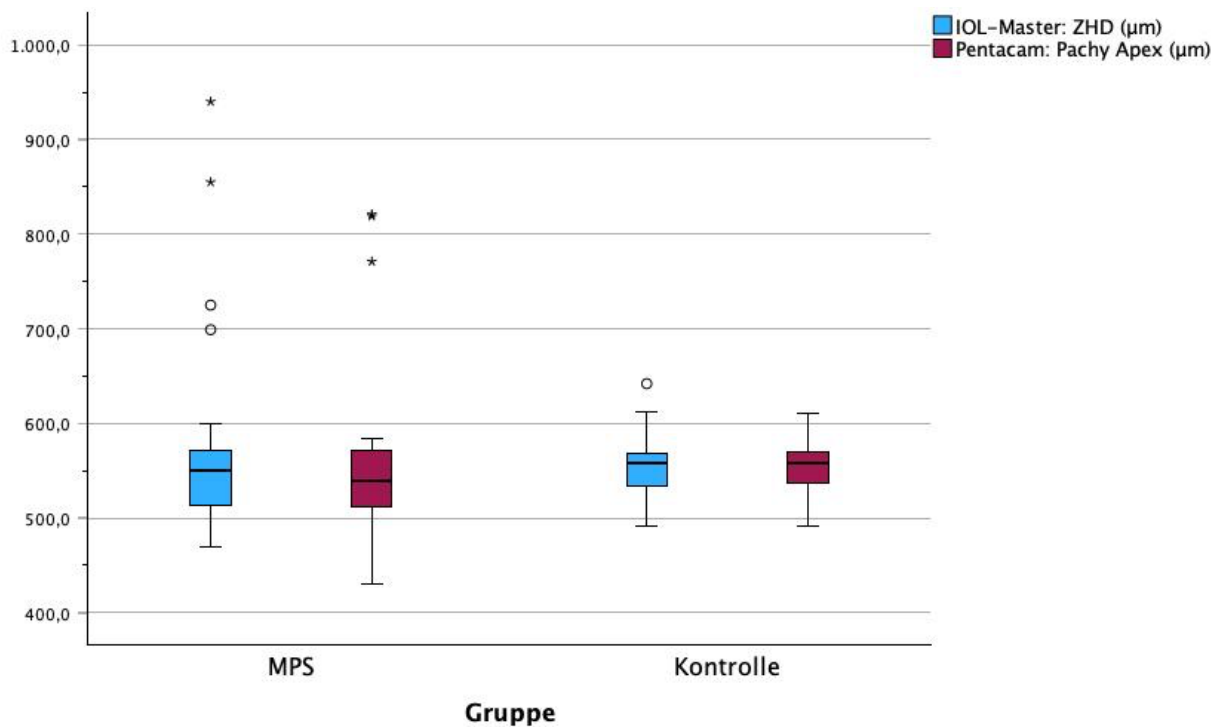


Abbildung 27 : Boxplot der gemessenen zentralen Hornhautdicke

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Zentrale Hornhautdicke (ZHD, Pachy Apex) in μm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

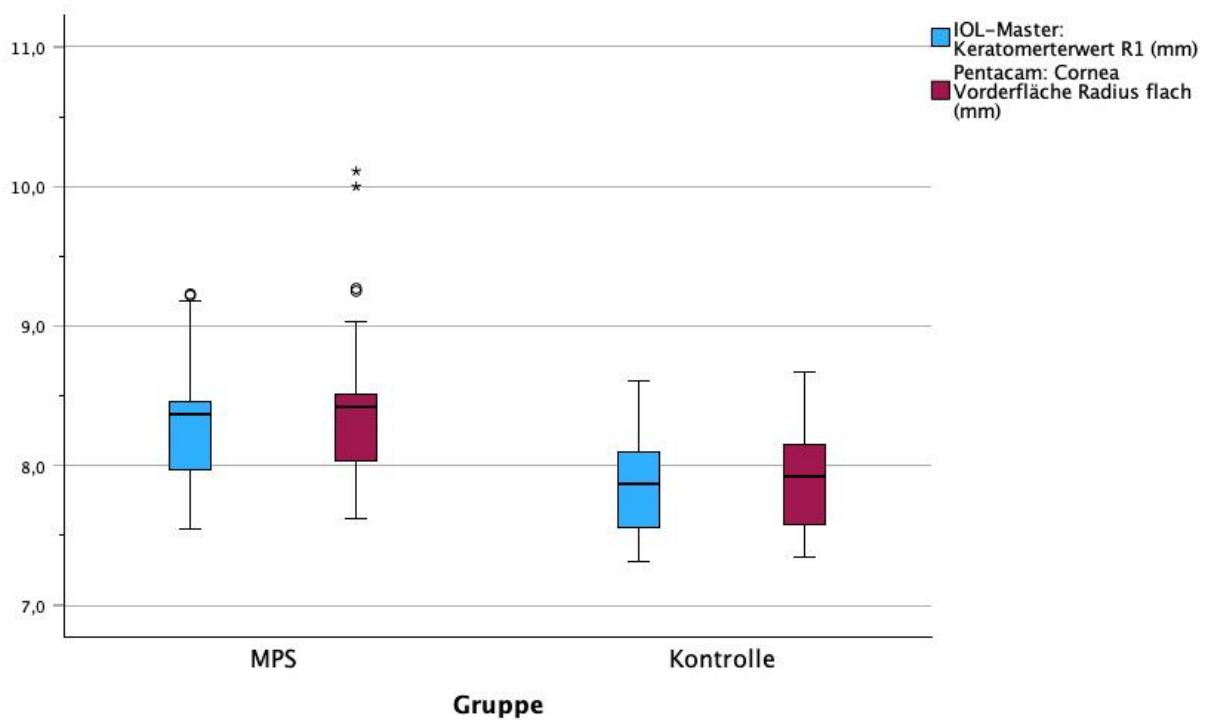


Abbildung 28 : Boxplot der gemessenen Keratometerwerte

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Keratometerwerte (R1 und Cornea Vorderfläche Radius flach) in mm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

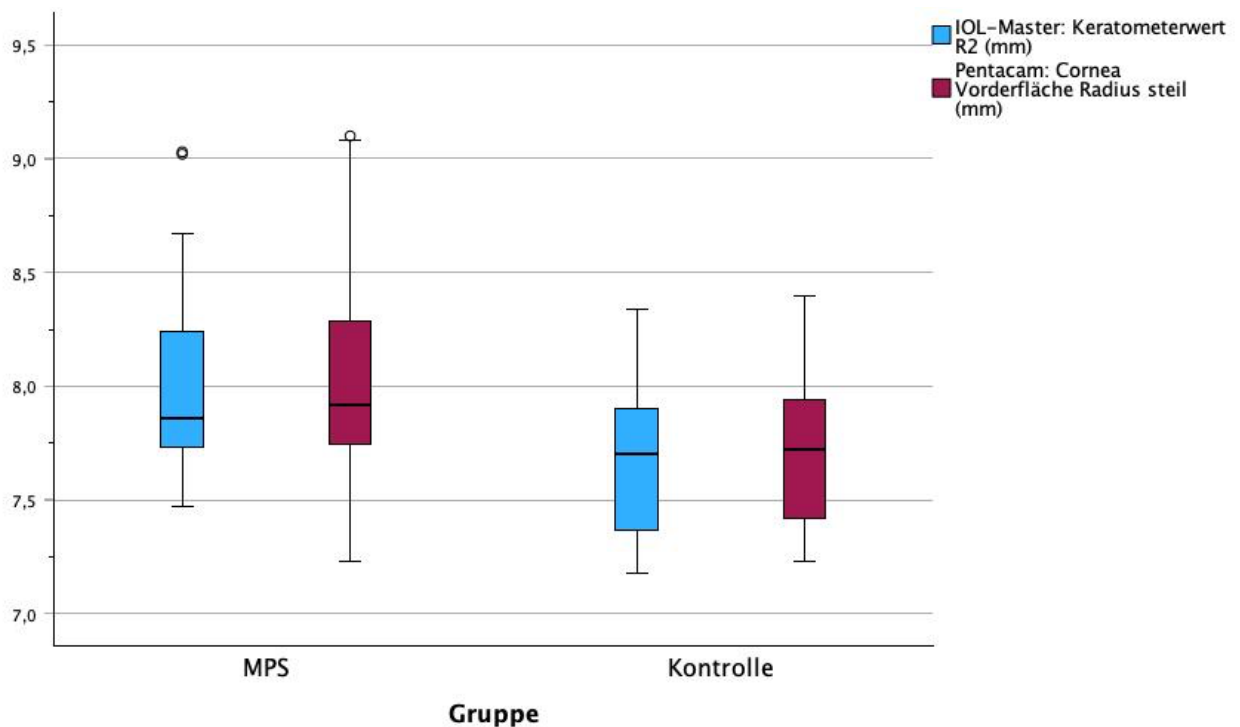


Abbildung 29 : Boxplot der gemessenen Keratometerwerte

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Keratometerwerte (R2 und Cornea Vorderfläche Radius steil) in mm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

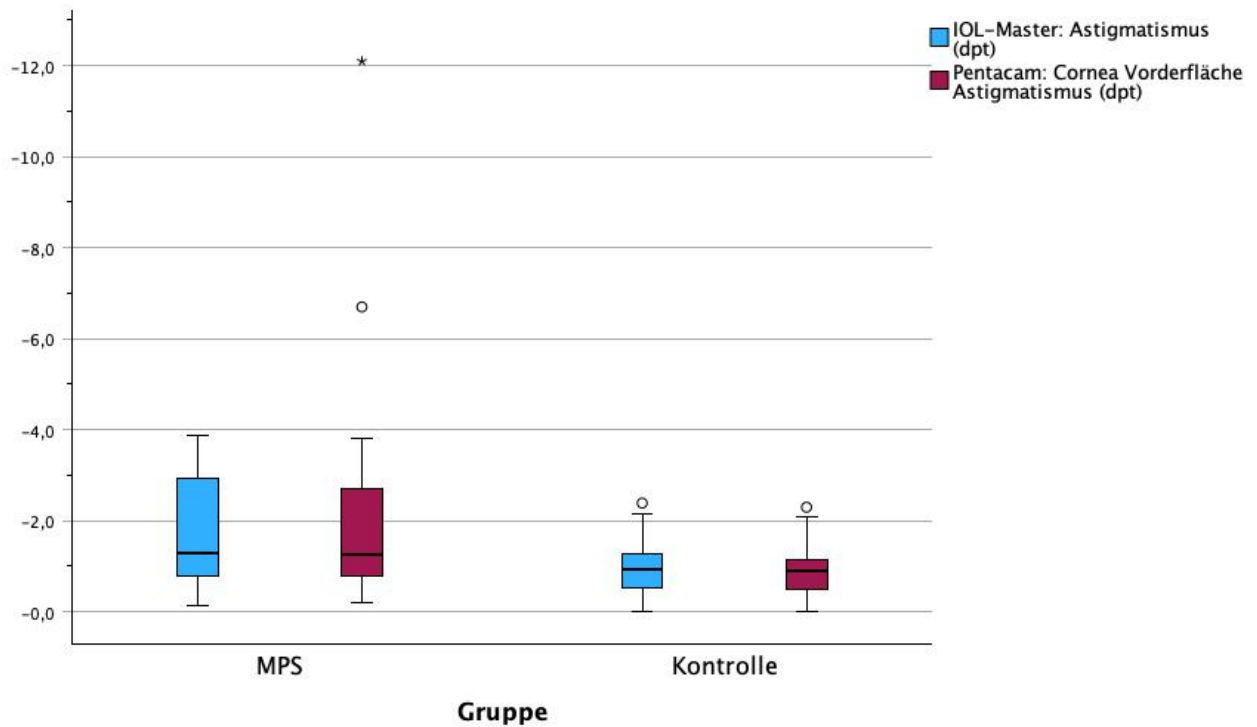


Abbildung 30 : Boxplot des gemessenen Astigmatismus

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Astigmatismus in Dioptrien (dpt) (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

4.8 Augenhintergrund

Im Hinblick auf den Augenhintergrund konnten mittels Funduskopie Beobachtungen und Unterscheidungen in Bezug auf Papille, Makula und peripher Netzhaut zwischen den MPS-Patienten und der Kontrollgruppe vorgenommen werden. Diese sind in den Balkendiagrammen der

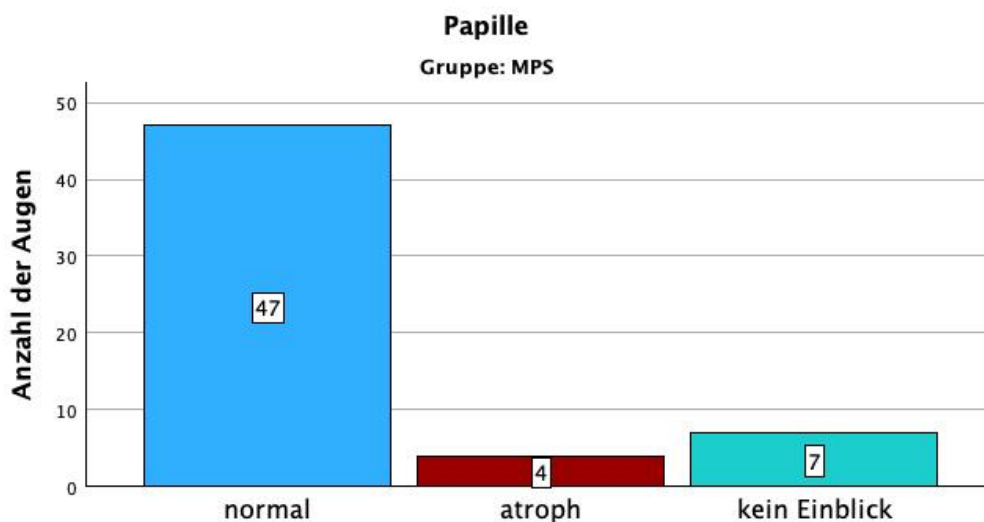


Abbildung 31, 32 und 33 dargestellt.

Abbildung 31 : Papillenbefund bei MPS-Patientengruppe

Legende: Häufigkeitsverteilung funduskopischer Papillenbefunde: normal, atroph, kein Einblick, Angabe in Augenzahl absolut.

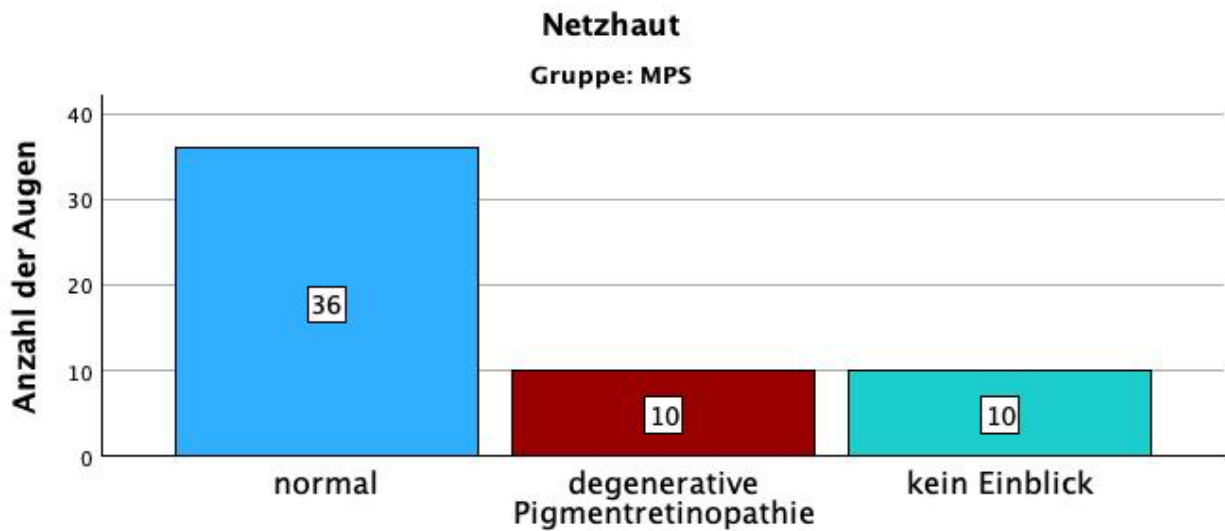


Abbildung 32 : Netzhautbefund bei MPS-Patientengruppe

Legende: Häufigkeitsverteilung funduskopischer Netzhautbefunde: normal, degenerative Pigmentretinopathie, kein Einblick, Angabe in Augenzahl absolut.

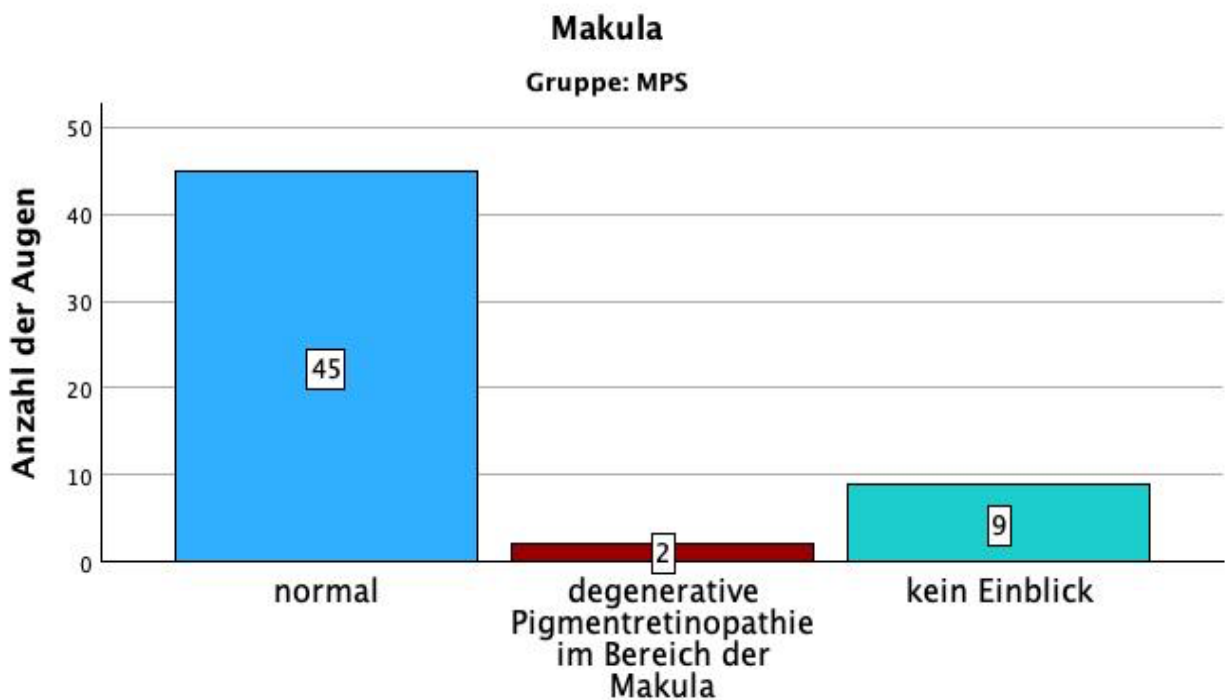


Abbildung 33 : Makulabefunde bei MPS-Patientengruppe

Legende: Häufigkeitsverteilung funduskopischer Makulabefunde: normal, degenerative Pigmentretinopathie mit Atrophie der äußeren Netzhautschichten der Makula, kein Einblick, Angabe in Augenzahl absolut.

Ergebnisse

Trotz pupillenerweiternder Maßnahmen war es bei 7 Augen (12,1 %) der MPS-Patienten nicht möglich, die Papille, bei 9 Augen (15,5 %) die Makula und bei 10 Augen (17,2 %) die Netzhaut aufgrund starker Hornhauttrübung oder unzureichender Adhärenz zu beurteilen. Bei 2 Augen (3,4 %) konnten aufgrund fehlender Daten keine Angaben zu Makula und Retina gemacht werden. Besonders hervorzuheben ist, dass bei MPS-Typ II bei 4 ausgewerteten Augen (6,9 %) eine Papillenatrophie festgestellt wurde. Degenerative Veränderungen der Makula traten bei 2 Augen (3,6 %) mit MPS-Typ II auf. Eine Pigmentretinopathie wurde bei 6 Augen (10,7 %) mit MPS-Typ II und bei 4 Augen (7,1 %) mit MPS-Typ IV beobachtet.

In *Abbildung 34* sind die Veränderungen am hinteren Augenabschnitt exemplarisch anhand eines Patientenfalls dargestellt.

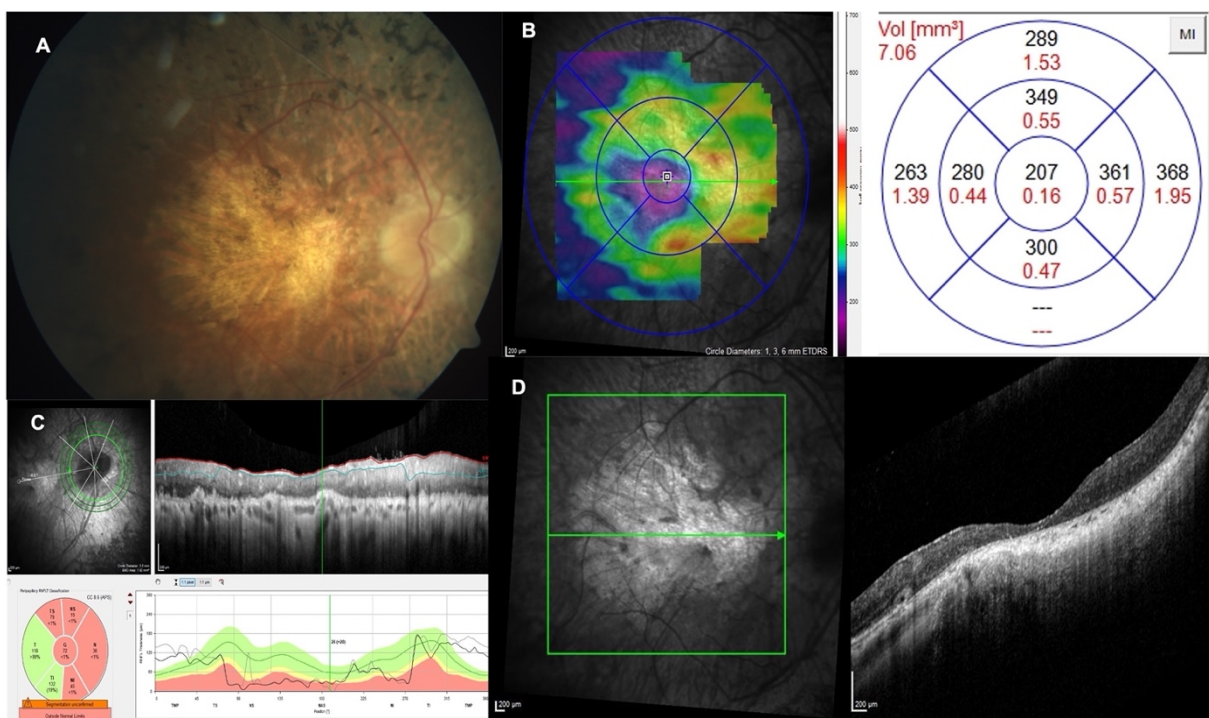


Abbildung 34 : Degenerative Pigmentretinopathie eines 60-jährigen MPS-Typ II Patienten

Erläuterung: Fundusfoto mit farbarmer Papille, degenerativen Veränderungen der Makula und Netzhautatrophie mit einzelnen Knochenbälkchen („Pigmentretinopathie“) (A), Makula-OCT mit perifovealer Atrophie der äußeren Netzhautschichten (B) und Übersichts-OCT-Bild der Makula (D), Papillen-OCT mit Unregelmäßigkeiten und Abweichungen der mittleren pRNFL-Dicke (grüne Linie) (C).

4.9 Lebensqualitätsfragebogen

Nach Berechnung der Skalenwerte für die 39 Items des NEI-VFQ-25 Fragebogens und der Überprüfung auf Normalverteilung ergaben sich die in Tabelle 12 dargestellten Werte. Diese wurden 12 thematisch analogen Skalen zugeordnet (vgl. *Tabelle 12*) und als Punktescores im Bereich von 0-100 dargestellt.

Tabelle 12: : Skalenwertergebnisse des NEI-VFQ-25 zur visusassoziierten Lebensqualität im Gruppenvergleich

Fragebogen-Items	n (MPS-Patienten)	MPS-Patienten	n (Kontrollgruppe)	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand	28/29	57,5 (44,4; 72,5)	29/29	82,5 (75; 97,5)	665,0	<0,001
Allgemeine Sehkraft	28/29	70 (55; 80)	29/29	90 (80; 100)	679,5	<0,001
Augenschmerzen	28/29	50 (40,6; 59,4)	29/29	50 (50; 62,5)	473,5	0,233
Nahsicht	28/29	85,4 (70,8; 99)	29/29	100 (95,4; 100)	637,5	<0,001
Fernsicht	28/29	87,5 (76; 95,8)	29/29	100 (95,8; 100)	654,5	<0,001
Soziale Funktionsfähigkeit	27/29	91,7 (75; 100)	29/29	100 (100; 100)	579,5	<0,001
Psychisches Befinden	27/29	91,7 (75; 100)	29/29	100 (100; 100)	579,5	<0,001
Ausübung sozialer Rollen	28/29	71,9 (39,1; 87,5)	29/29	100 (87,5; 100)	658,5	<0,001
Abhängigkeit von Anderen	28/29	87,5 (64,1; 100)	29/29	100 (100; 100)	652,5	<0,001
Probleme mit dem Autofahren	4/29	62,5 (12,5; 93,8)	29/29	100 (75; 100)	53,0	0,250
Farbensehen	28/29	100 (56,3; 100)	29/29	100 (100; 100)	594,5	<0,001
Peripheres Sehen	27/29	100 (75; 100)	29/29	100 (100; 100)	565,5	<0,001

Legende: n-Teilnehmeranzahl, Angabe der Fragebogenitems als Median mit 1. und 3. Quartil; Punktescore 0-100 (0=schlechtester, 100=bester Zustand der visusassoziierten Lebensqualität); statistischer Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test; p-Wert: Signifikanzniveau, $p < 0,05$.

Zur visuellen Darstellung der in *Tabelle 12* enthaltenen Ergebnisse wurden die Werte der MPS-Patienten und der Kontrollgruppe ergänzend in Form von Boxplots gegenübergestellt.

Ergebnisse

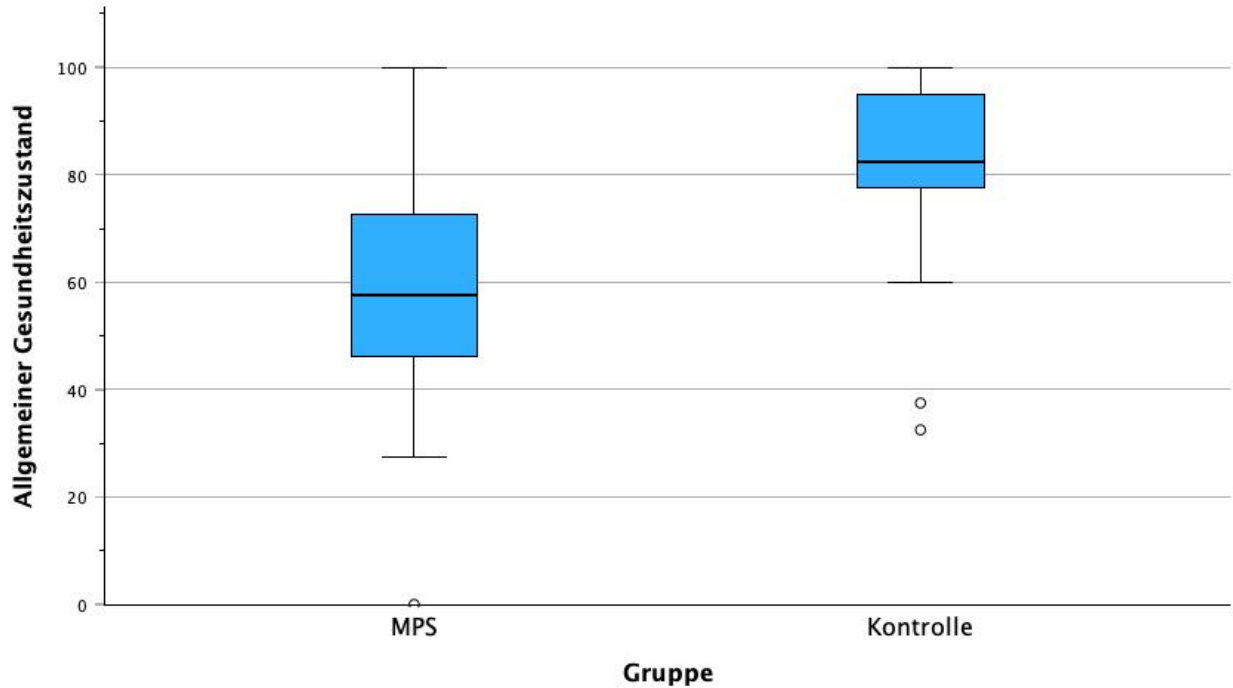


Abbildung 35 : Boxplot des Fragebogenitems: Allgemeiner Gesundheitszustand

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Allgemeiner Gesundheitszustand, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand der visusassoziierten Lebensqualität. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

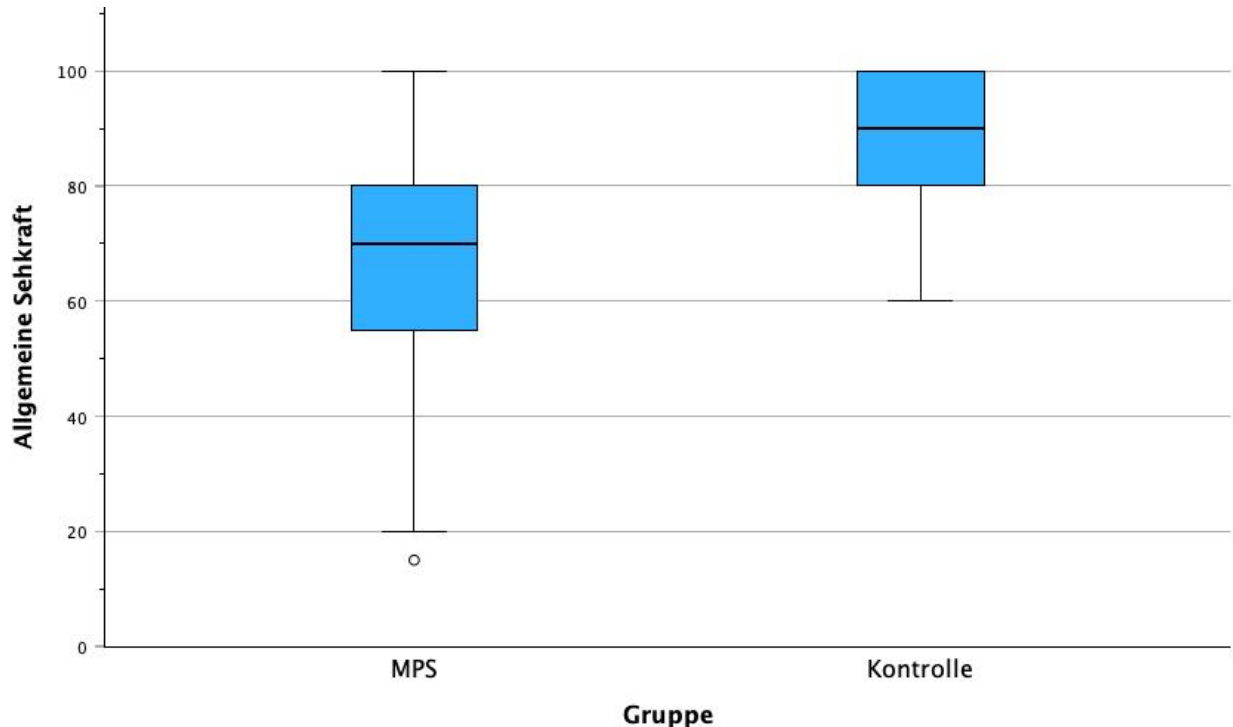


Abbildung 36 : Boxplot des Fragebogenitems: Allgemeine Sehkraft

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Allgemeine Sehkraft, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise Ausreißer.

Ergebnisse

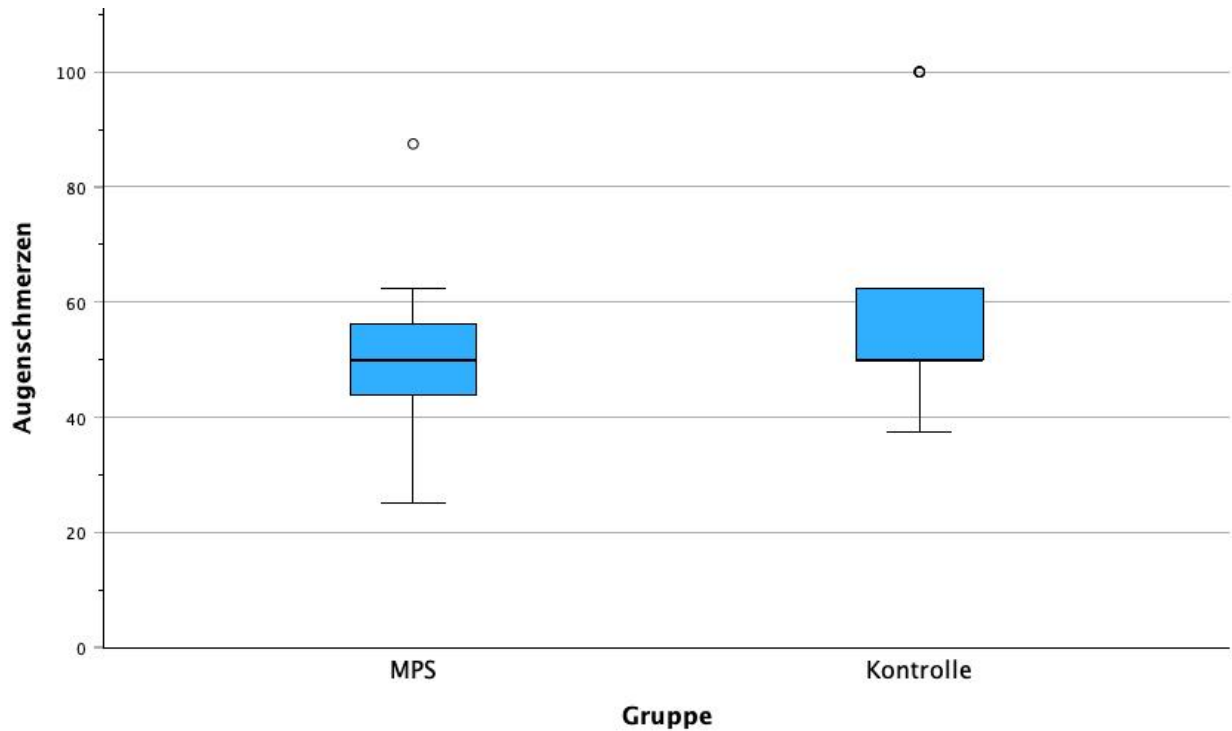


Abbildung 37 : Boxplot des Fragebogenitems: Augenschmerzen

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Augenschmerzen, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

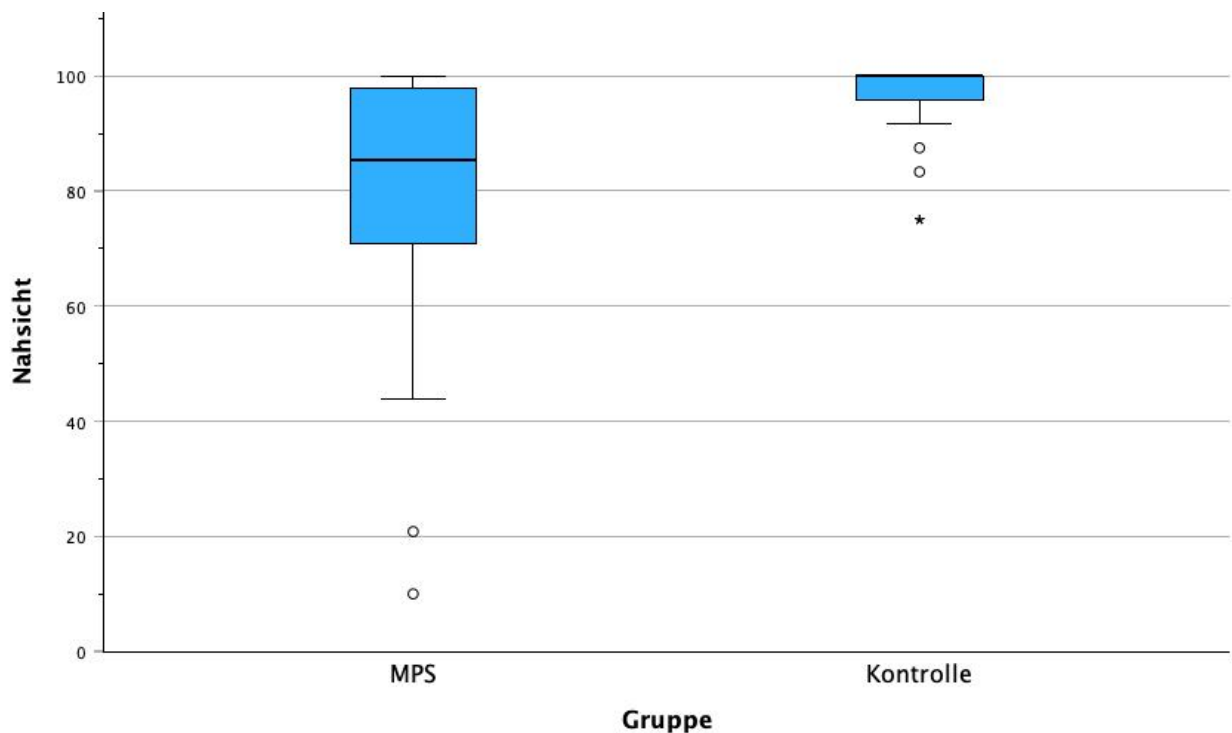


Abbildung 38 : Boxplot zum Vergleich des Fragebogenitems: Nahsicht

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Nahsicht, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

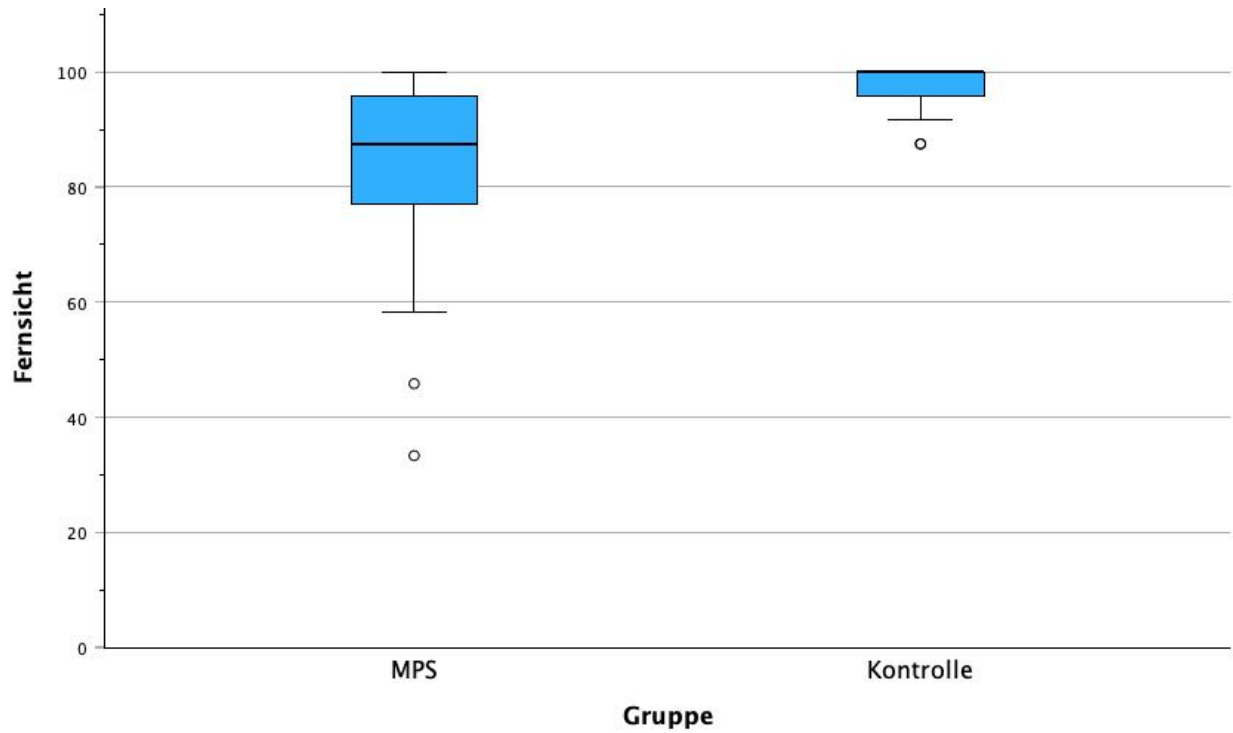


Abbildung 39 : Boxplot des Fragebogenitems: Fernsicht

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Fernsicht, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

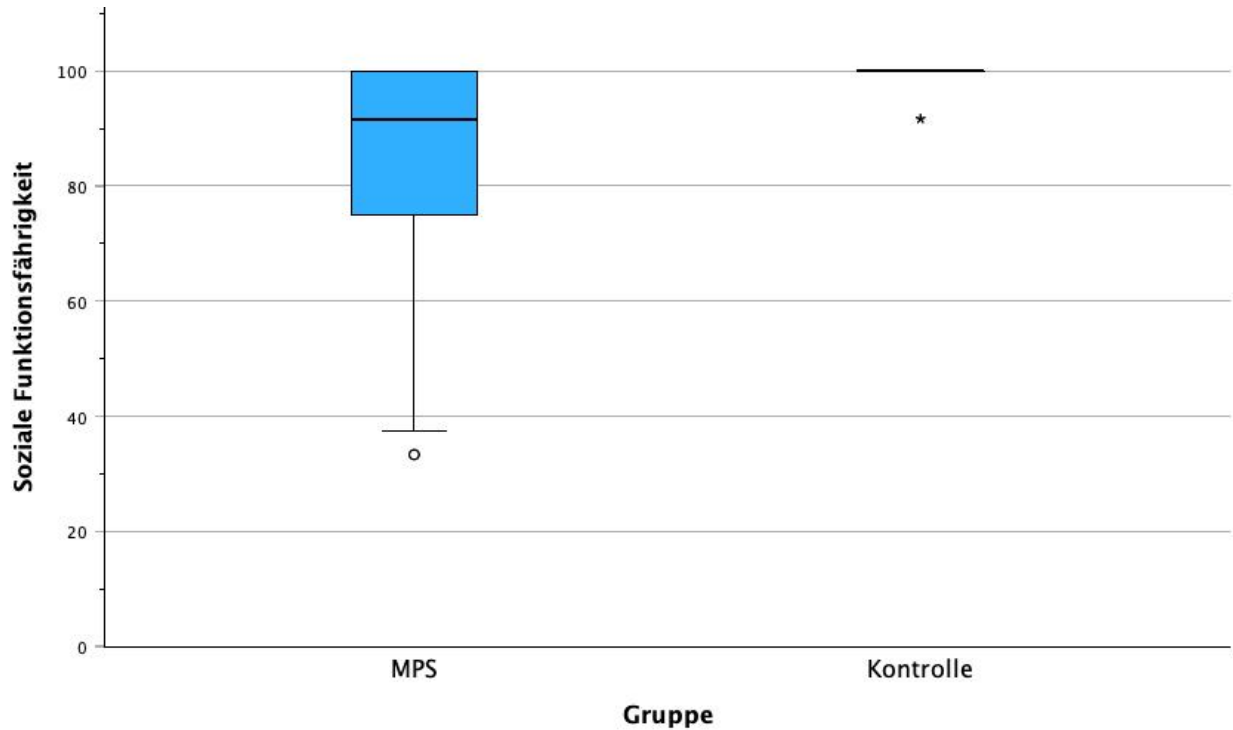


Abbildung 40 : Boxplot des Fragebogenitems: Soziale Funktionsfähigkeit

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Soziale Funktionsfähigkeit, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

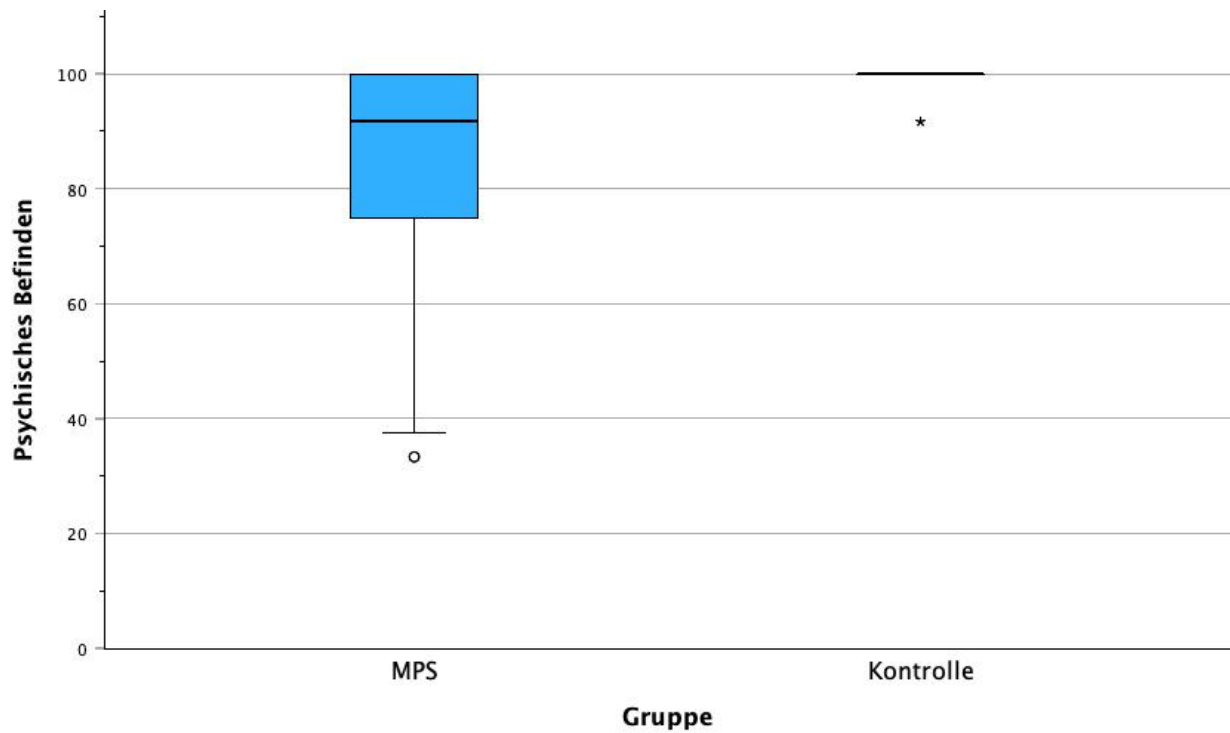


Abbildung 41 : Boxplot des Fragebogenitems: Psychisches Befinden

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Psychisches Befinden, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

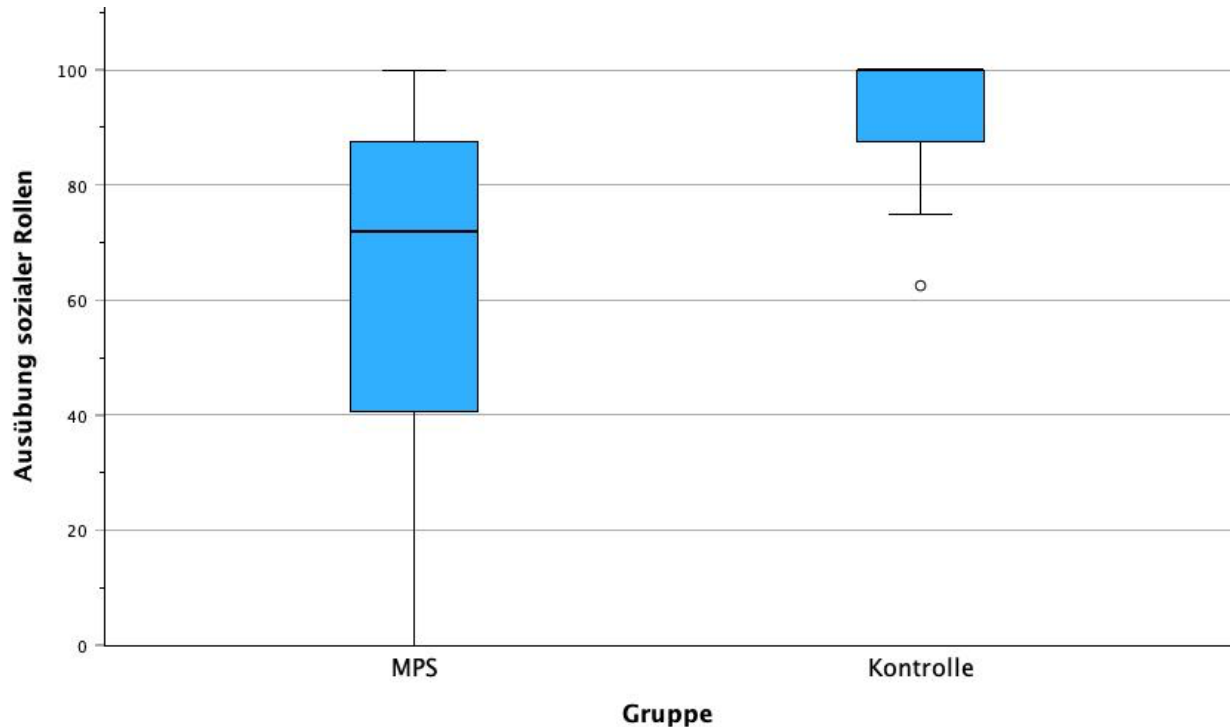


Abbildung 42 : Boxplot des Fragebogenitems: Ausübung sozialer Rollen

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Ausübung sozialer Rollen, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

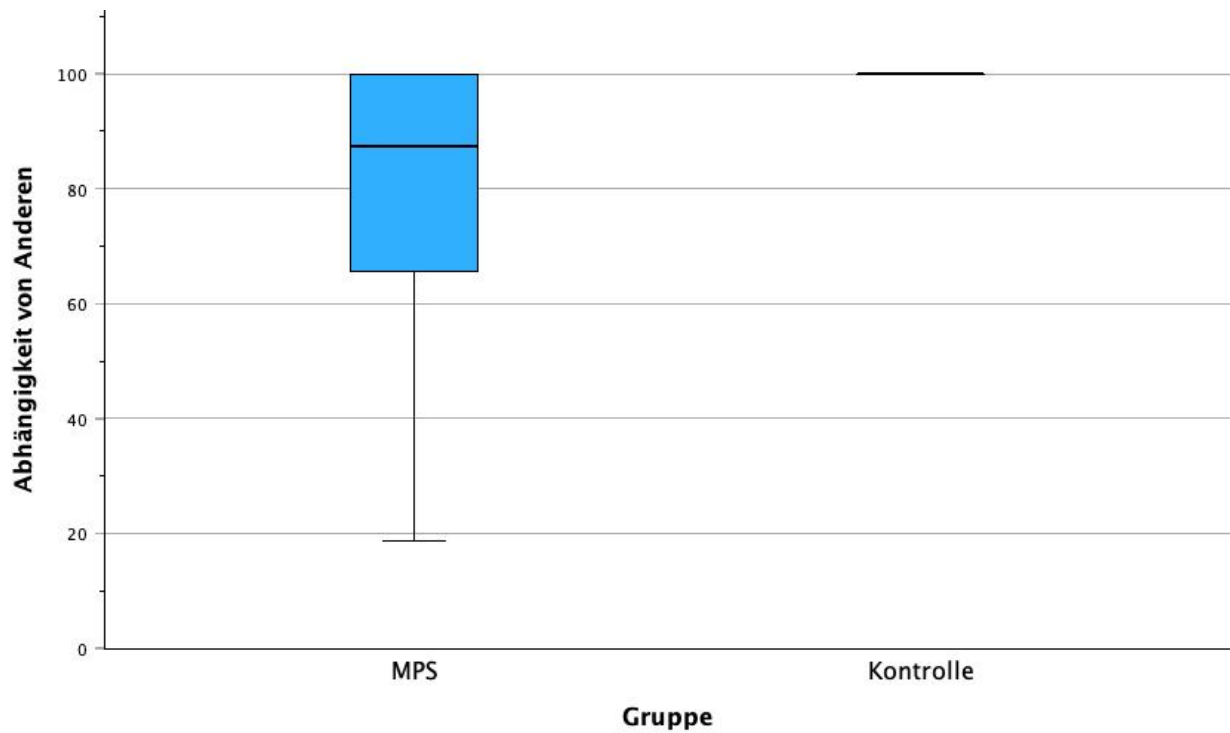


Abbildung 43 : Boxplot des Fragebogenitems: Abhängigkeit von Anderen

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Abhängigkeit von Anderen, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

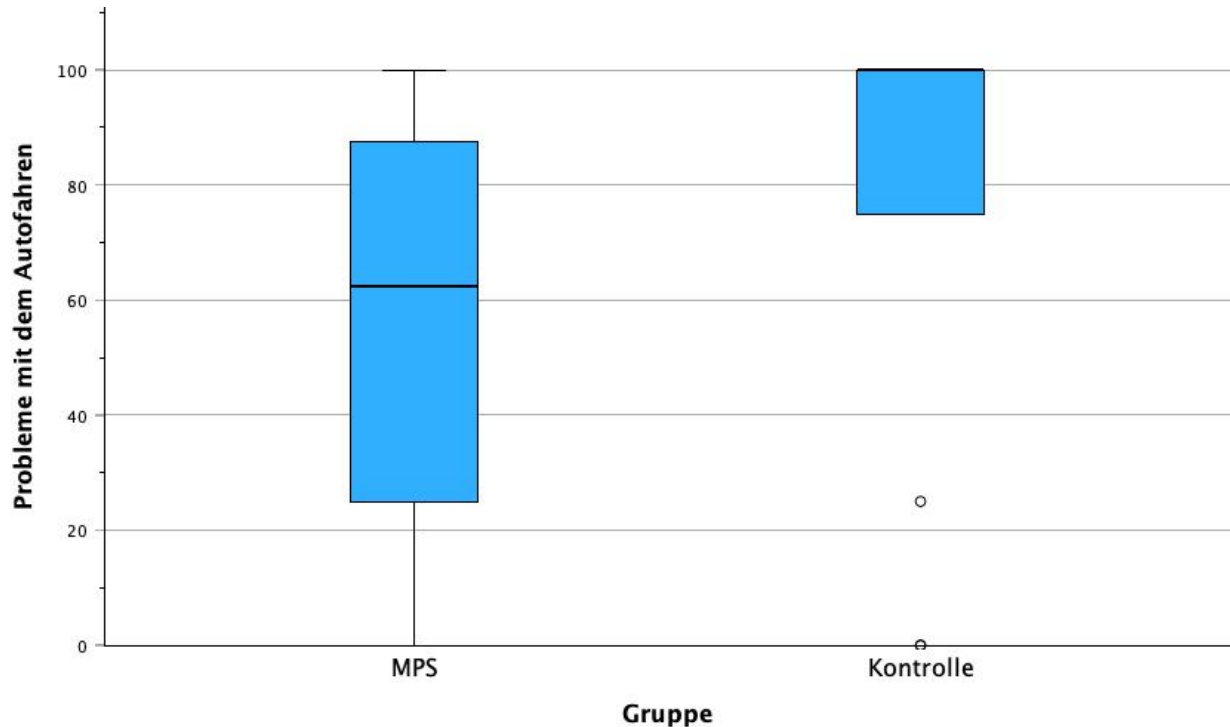


Abbildung 44 : Boxplot des Fragebogenitems: Probleme mit dem Autofahren

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Probleme mit dem Autofahren, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

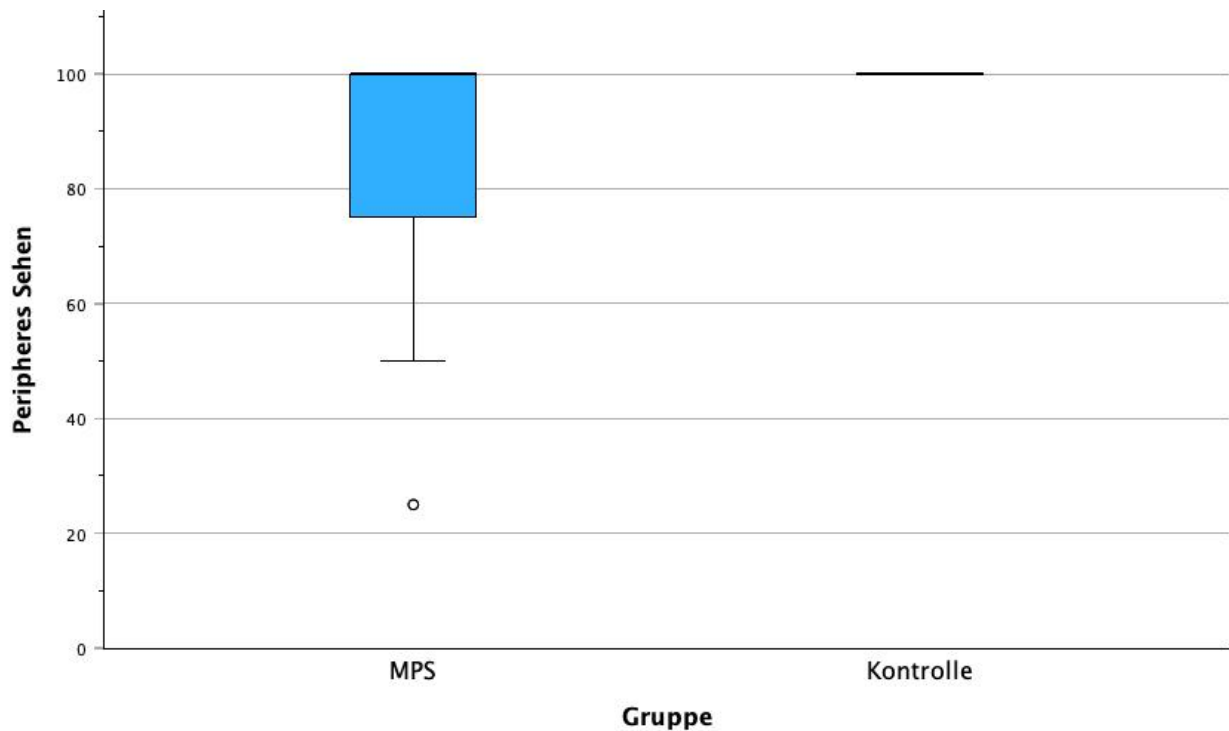


Abbildung 45 : Boxplot des Fragebogenitems: Peripheres Sehen

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Item: Ausübung sozialer Rollen, Punktescore 0-100 (Y-Achse), 0=schlechtester, 100=bester Zustand. Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Da die Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk eine Nichtnormalverteilung der Daten bestätigten, wurde für die statistische Analyse der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Mit Ausnahme der Items: *Augenschmerzen* und *Probleme beim Autofahren* zeigten sich bei allen übrigen Fragen signifikante Unterschiede zwischen den MPS-Patienten und der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Dies deutet darauf hin, dass die MPS-Patientengruppe ihre Lebensqualität in den meisten Bereichen signifikant anders und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe schlechter einschätzten.

4.10 Gesichtsfelddefekte

Zur Bewertung der Gesichtsfelddefekte wurden die Parameter 'Mean Deviation' (MD) und der 'Square Root Loss of Variance' (sIV) herangezogen. Die MD beschreibt die herabgesetzte Wahrnehmung für jeden einzeln geprüften Punkt im Vergleich zur altersentsprechenden Normalverteilung. Der Normbereich liegt zwischen -2 und +2 dB (89). Die sIV entspricht mathematisch der Standardabweichung des MDs. Kleine sIV-Werte deuten auf diffuse Defekte hin, während große sIV-Werte auf lokale Defekte schließen lassen. In *Tabelle 13* sind der Median und IQR dieser beiden Parameter dargestellt.

Tabelle 13 : Vergleich der Gesichtsfeldparameter

Gruppe	Teilnehmende MPS-Augen (n)	MPS-Patienten	Teilnehmende Kontroll-Augen (n)	Kontrollgruppe
GF MD in dB	26/58	9,4 (4,2; 20,5)	50/58	1,8 (0,5; 3,0)
GF sIV in dB	26/58	5,8 (3,5; 6,9)	50/58	3,0 (2,2; 4,2)

Legende: n (Teilnehmeranzahl) in absoluter Zahl, Gesichtsfeld (GF) Mean Deviation (MD) und square root loss of Variance (sIV) in Dezibel (dB) als Median; 1. und 3. Quartil.

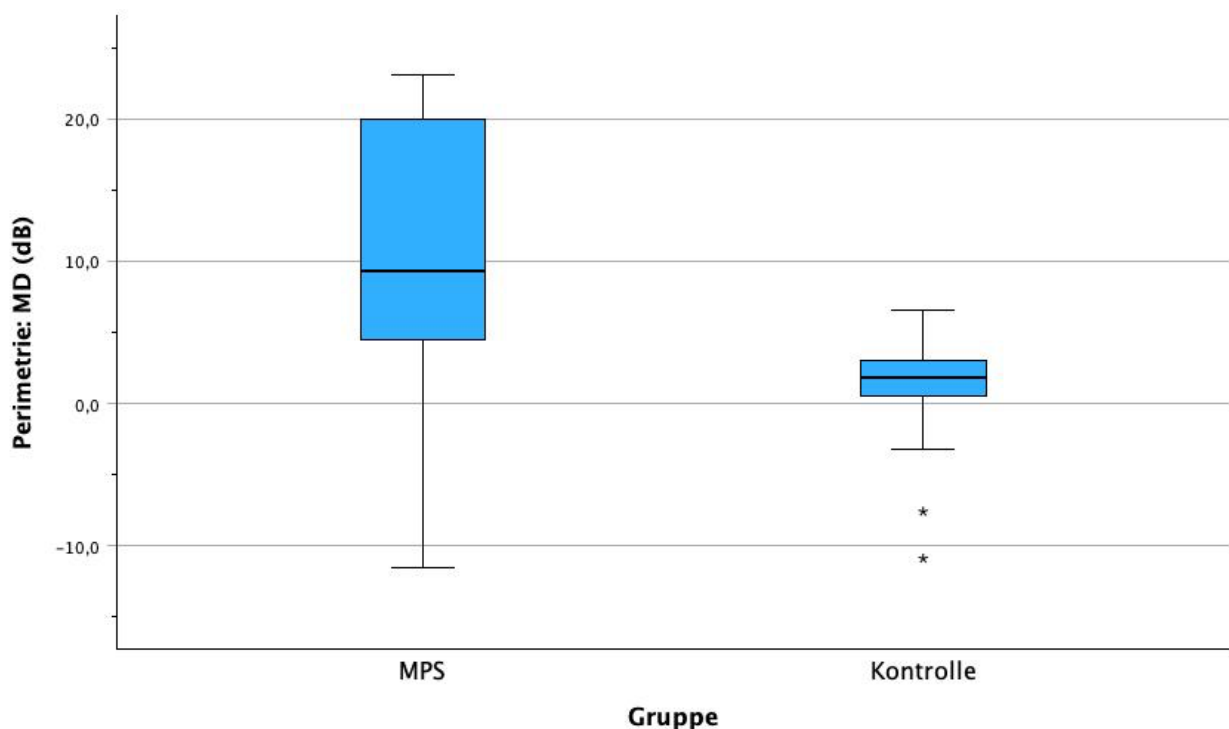


Abbildung 46 : Boxplot der perimetrisch ermittelten Mean Deviation

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); Mean Deviation (MD) in Dezibel (dB) (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

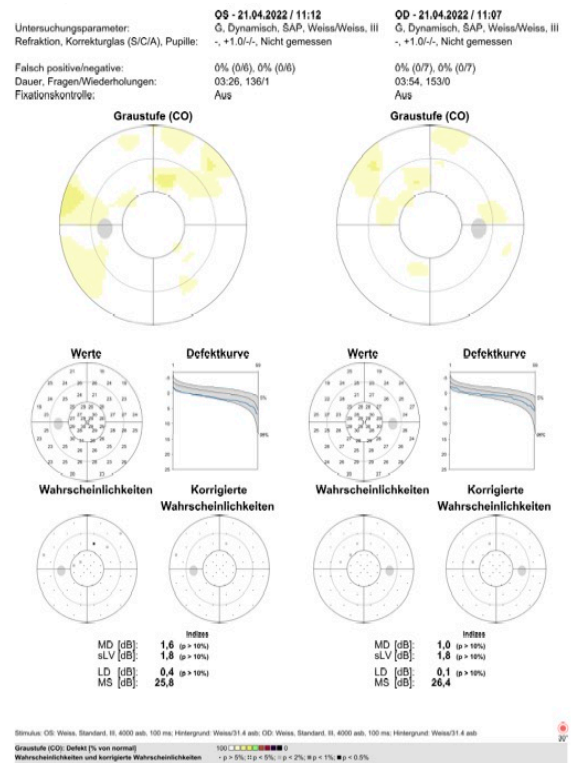
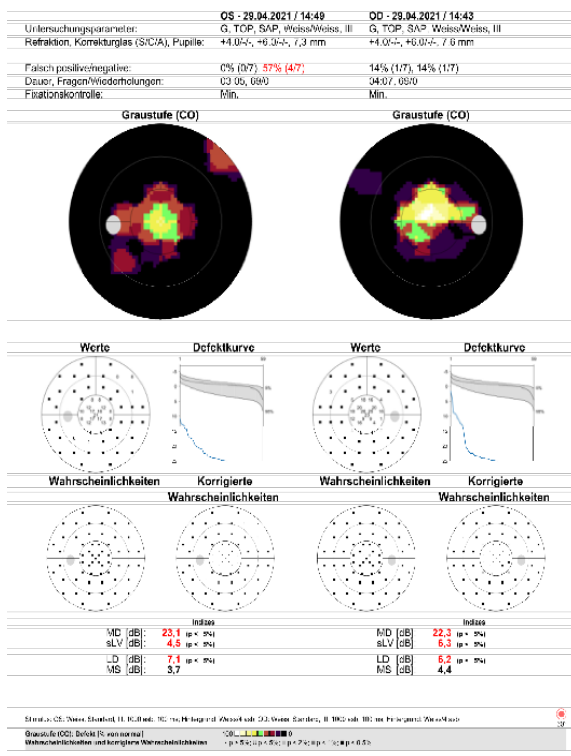
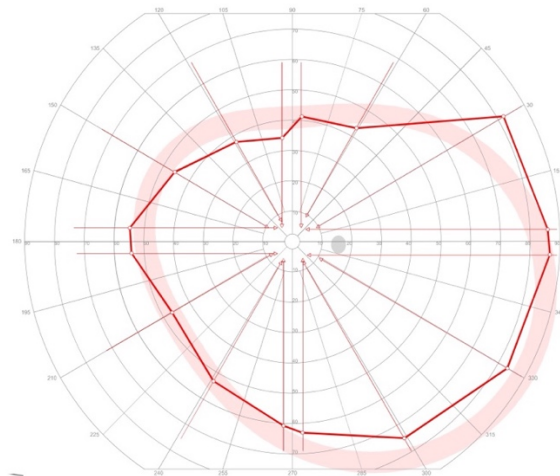
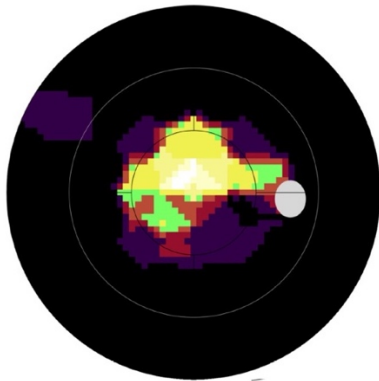


Abbildung 47 : Vergleich von Perimetriebefunden

Erläuterung: Exemplarischer Vergleich von 30°-Perimetriebefunden: Patient mit MPS I (links) mit konzentrischer Gesichtsfeldeinschränkung, gesunder Kontrollproband (rechts) mit unauffälligem Gesichtsfeld.

A

OD



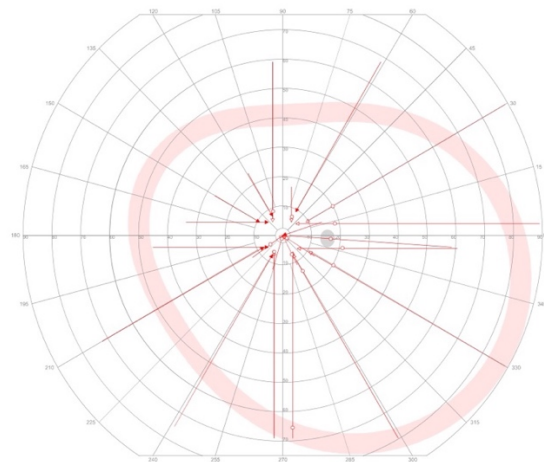
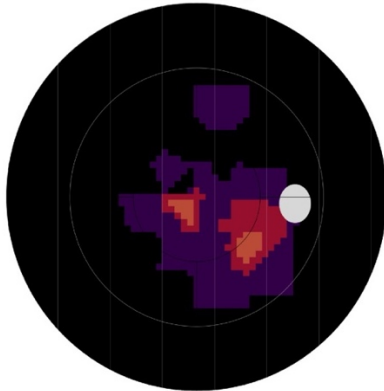
Indizes III 4e 5/s

MD [dB]:	22,3	(p < 5%)
sLV [dB]:	6,3	(p < 5%)
LD [dB]:	6,2	(p < 5%)
MS [dB]:	4,4	

B

OD

Graustufe (VA)



Indizes III 4e 5/s

MD [dB]:	24,6	(p < 5%)
sLV [dB]:	2,5	(p < 5%)
DD [dB]:	20,6	(p < 5%)
LD [dB]:	5,0	(p < 5%)
MS [dB]:	1,3	

30°

Stimulus: Weiss, Standard, III, 4000 asb, 100 ms
Hintergrund: Weiss/31,4 asb
Graustufe (VA): Schwellenwert [dB] 40 □ □ □ □ □ □ □ □ 0

Abbildung 48 : Vergleich perimetrischer Krankheitsverläufe bei MPS II

Erläuterung: 45-jähriger Patient mit MPS II mit konzentrischer Gesichtsfeldeinschränkung in der 30°-Perimetrie bei noch intakten Außengrenzen in kinetischer Perimetrie, rechtes Auge (A). 60-jähriger Patient mit MPS II mit konzentrischer Gesichtsfeldeinschränkung sowohl in der 30°-Perimetrie als auch in der kinetischen Perimetrie, Außengrenzen nicht mehr intakt, rechtes Auge (B).

4.11 Papillenbeurteilung

Im Rahmen der SD-OCT Aufnahmen erfolgte ein Vergleich der globalen RNFL-Dicke zwischen MPS-Patienten und der Kontrollgruppe, um einen Nervenfaserverlust sowie eine daraus resultierende, Optikusatrophie zu erfassen.

Tabelle 14 : Vergleich der globalen RNFL- Dicken- Messung der Papille

Gruppe	Teilnehmende MPS-Augen (n)	MPS-Patienten	Teilnehmende Kontroll-Augen (n)	Kontrollgruppe
OCT Papille RNFL in μm	33/58	104,0 (92,5; 112,0)	56/58	101,0 (92,3; 106,0)

Legende: n (Teilnehmeranzahl) in absoluter Zahl, Median; 1. und 3. Quartil. OCT: Optische Kohärenztomographie, RNFL: retinale Nervenfaserschicht in μm .

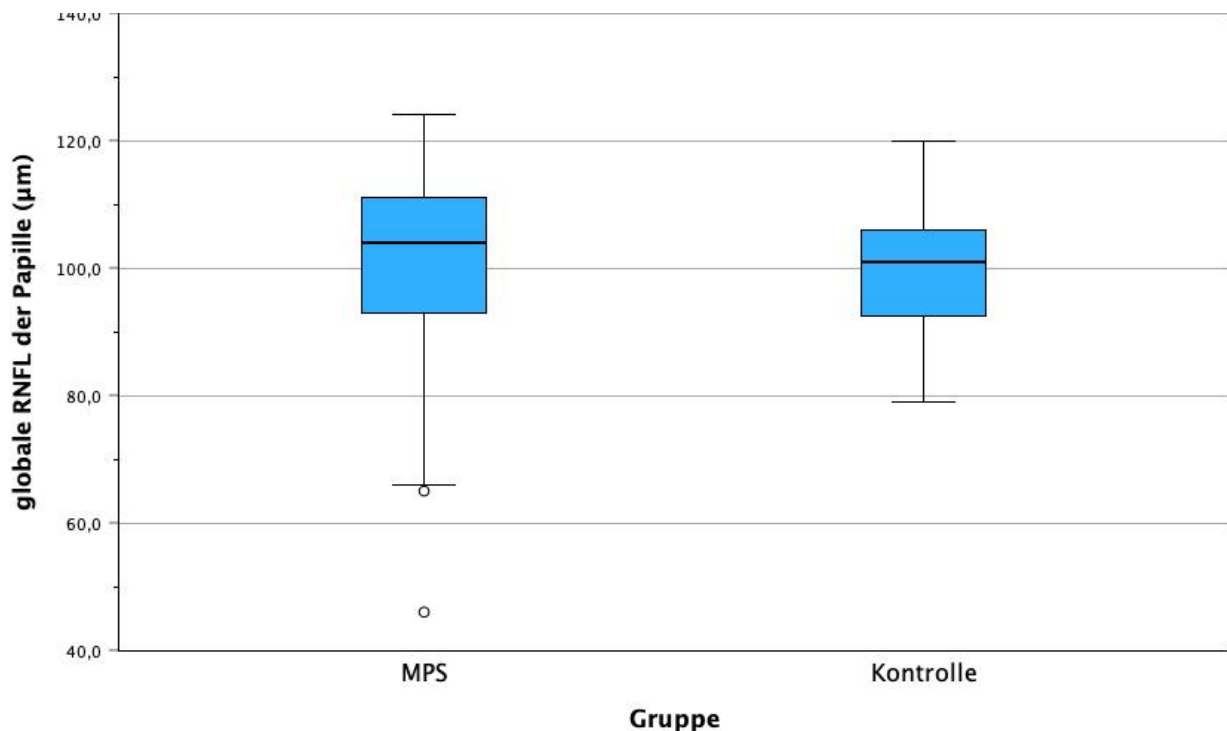


Abbildung 49 : Boxplot der globalen retinalen Nervenfaserschicht-Dicke der Papille

Studiengruppe: MPS-Gruppe und Kontrollgruppe (X-Achse); globale retinale Nervenfaserschicht (RNFL)-Dicke in μm (Y-Achse). Box: Interquartilsabstand (IQR); schwarze Linie: Median; Whisker: bis 1,5 IQR; Kreise: Ausreißer.

Ergebnisse

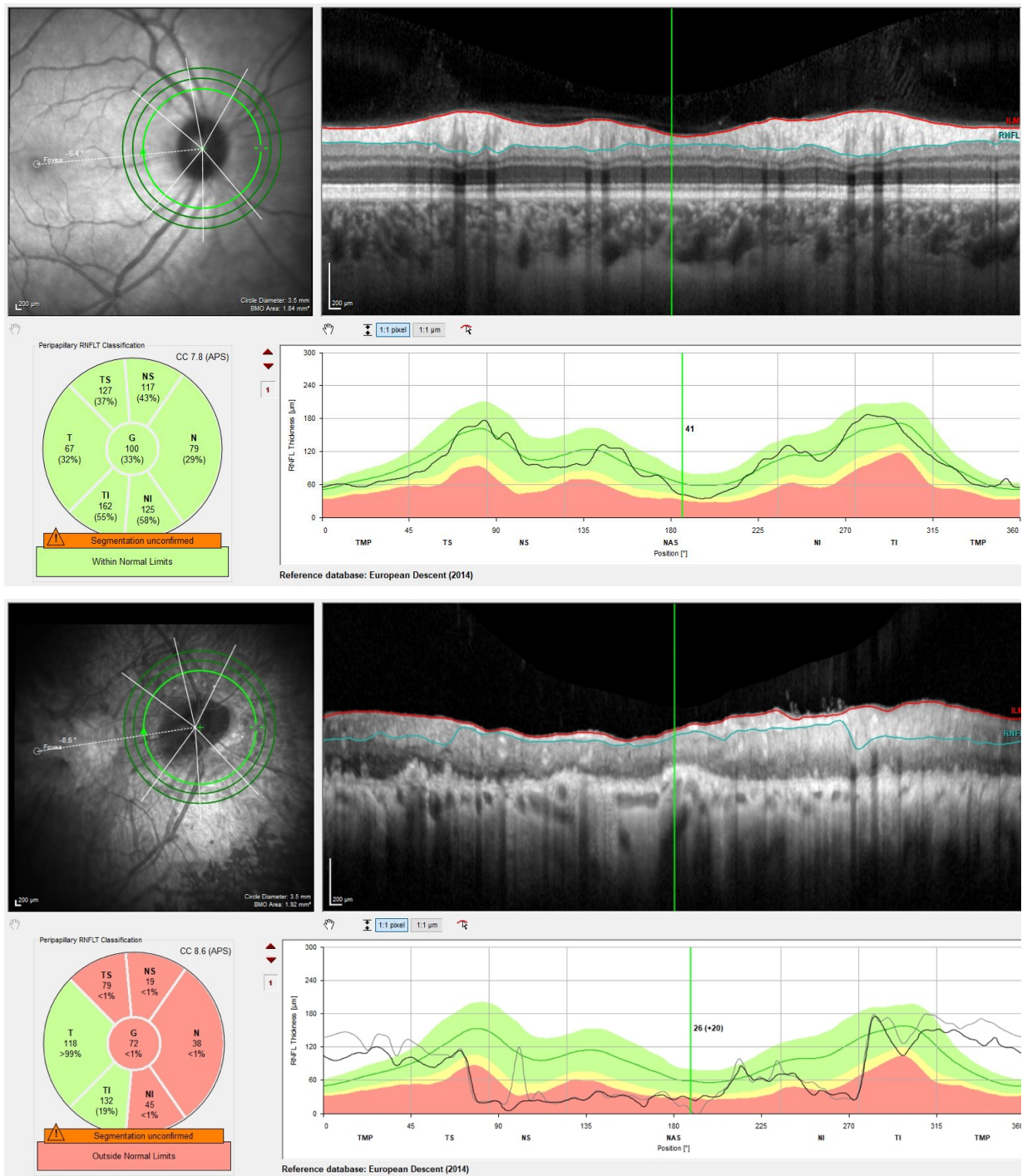


Abbildung 50 : Vergleich retinaler Nervenfaserschicht (RNFL)-Dicken

Vergleich eines gesunden Kontrollprobanden mit intakter retinaler Nervenfaserschicht (RNFL)-Dicke (**obere Abbildung**) und eines Patienten mit MPS-Typ II und Optikusatrophie (**untere Abbildung**).

4.12 Assoziationsanalysen

4.12.1 Assoziationsanalysen der orthoptischen Werte sowie von intraokularem Druck, Visus und sphärischem Äquivalent (SEQ)

In der Assoziationsanalyse zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikant niedrigerer intraokularer Druck von etwa 4 mmHg im Vergleich zur MPS-Patientengruppe ($\beta = -4,39$ mmHg, 95 % -KI [-5,9; -2,85], $p < 0,001$). Auch bei der Assoziationsanalyse der Sehschärfe in logMAR zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und MPS-Patientengruppe ($\beta = -0,46$, 95 % -KI [-0,66; -0,26], $p < 0,001$). Die Kontrollgruppe wies somit eine um etwa 0,56 Dezimalstufen bessere Sehschärfe auf als die MPS-Patienten. Das sphärische Äquivalent war in der Kontrollgruppe mit etwa 3,5 Dioptrien signifikant niedriger als in der MPS-Patientengruppe ($\beta = -3,47$, 95 % -KI [-4,83; -2,11], $p < 0,001$). Im Rahmen der orthoptischen Untersuchung zeigte sich bei der Auswertung des horizontalen Schielwinkels in der Ferne ein schwach signifikanter Unterschied: Der Schielwinkel der MPS-Patientengruppe war um etwa 2 Grad höher als der der Kontrollgruppe ($\beta = 1,67$, 95 % -KI [0,04; 3,30], $p = 0,04$). Auch in der Nähe war der horizontale Schielwinkel bei der MPS-Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe um etwa 2 Grad höher ($\beta = 2,34$, 95 % -KI [0,86; 3,83], $p < 0,01$). Die Tiefensehschärfe war in der Kontrollgruppe um 99 Bogensekunden kleiner als in der MPS-Patientengruppe, was eine höhere Stereopsis anzeigt ($\beta = -99,0$, 95 % -KI [-197,8; -0,1], $p = 0,05$). Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,05 jedoch gerade noch signifikant.

Tabelle 15: Assoziationsanalysen von IOD, Visus, SEQ und orthoptischen Parametern zwischen MPS- und Kontrollgruppe

Variable	Mittelwert (MPS-Patienten)	Mittelwert (Kontrollgruppe)	β	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
IOD (mmHg)	17,00	12,61	-4,39	-5,94	-2,85	<0,001
Visus (logMAR)	0,43	0,03	-0,46	-0,66	-0,26	<0,001
SEQ (dpt)	2,89	0,57	-3,47	-4,83	-2,11	<0,001
Horizontaler Schielwinkel Ferne (Grad)	-1,71	-0,38	1,67	0,04	3,30	0,04
Horizontaler Schielwinkel Nähe (Grad)	-2,23	-0,12	2,34	0,86	3,83	<0,01
Tiefensehschärfe (Bogensekunden)	140,00	41,03	-99,0	-197,8	-0,1	0,05

Legende: Mittelwert; β -Schätzer; KI - Konfidenzintervall, p-Wert: Signifikanzniveau, $p < 0,05$;

IOD: Intraokularer Druck in mmHg; logMAR: dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel; SEQ= sphärisches Äquivalent in Dioptrien (dpt), Analysen mittels gemischten Modells mit Generalized Estimating Equations (GEE).

4.12.2 Assoziationsanalysen von IOL- und Pentacam-Messdaten

Bei Betrachtung der Assoziationsanalysen der erhobenen Werte des IOL-Masters und der Pentacam ergaben sich folgende Auswertungen: Die Achslänge des Auges war in der Kontrollgruppe um 1,39 mm länger ($\beta = 1,39$, 95 % -KI [0,71; 2,07], $p < 0,001$), was einen signifikanten Unterschied darstellt. Dieser Unterschied steht im Einklang mit den deskriptiv beschriebenen höheren Dioptrienwerten in der MPS-Gruppe (im Rahmen einer Hyperopie) und den eher myopen bis emmetropen Werten in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 6). Bei der Messung der Vorderkammertiefe mithilfe des IOL-Masters zeigte sich in der Kontrollgruppe eine um etwa 0,4 mm signifikant tiefere Vorderkammer im Vergleich zur MPS-Patientengruppe ($\beta = 0,39$, 95 % -KI [0,18; 0,66], $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu zeigten die Messergebnisse der Pentacam für die Vorderkammertiefe mit ($\beta = 0,13$, 95 % -KI [-0,11; 0,37], $p < 0,29$) keinen signifikanten Unterschied. Bei der Bewertung der Hornhautradien und Zylinderwerte (*R1*, *R2* und *Cyl.*) wies die Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte auf als die MPS-Patientengruppe (siehe Tabelle 17). Auch die Messdaten der Pentacam zeigten für die Hornhautradien R1 und R2 in der Kontrollgruppe signifikant niedrigere Millimeterwerte. Eine Ausnahme bildete die Zylindermessung der Hornhautvorderfläche mit der Pentacam ($\beta = -1,05$, 95%-KI [-1,81; -0,29], $p = 0,1$), bei der kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurde.

Bei der Betrachtung der gemessenen zentralen Hornhautdicke zeigten sich weder beim IOL-Master ($p = 0,37$) noch bei der Pentacam-Apex-Dicke ($p = 0,11$) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Auch bei der Linsendicke konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der MPS-Patientengruppe festgestellt werden ($\beta = -0,01$, 95%-KI [-0,38; 0,36], $p = 0,98$).

Ergebnisse

Tabelle 16: Assoziationsanalysen der Messergebnisse des IOL-Masters und der Pentacam zwischen MPS- und Kontrollgruppe

Variable	Mittelwert (MPS-Patienten)	Mittelwert (Kontrollgruppe)	β	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
IOL-Master: AL (mm)	21,99	23,36	1,39	0,71	2,07	<0,001
IOL-Master: VKT (mm)	3,13	3,52	0,39	0,18	0,66	<0,001
IOL-Master: R1 (mm)	8,38	7,86	-0,56	-0,85	-0,27	<0,001
IOL-Master: R2 (mm)	8,01	7,70	-0,33	-0,55	-0,11	<0,01
IOL-Master: Cyl. (dpt)	1,84	0,91	-0,97	-1,66	-0,27	<0,01
IOL-Master: Linsendicke (mm)	3,73	3,74	-0,01	-0,38	0,36	0,98
IOL-Master: ZHD (μm)	579,92	556,35	-23,6	-74,7	27,6	0,37
Pentacam: Apex-Dicke (μm)	634,10	550,19	-82,3	-184	19,0	0,11
Pentacam: VKT (mm)	3,14	3,26	0,130	-0,11	0,37	0,29
Pentacam: Cornea Vorderfläche Radius flach (mm)	8,40	7,85	-0,57	-0,79	0,34	<0,001
Pentacam: Cornea Vorderfläche Radius steil (mm)	8,00	7,67	-0,33	-0,53	-0,14	<0,001
Pentacam: Vorderfläche Cyl. (dpt)	2,00	0,96	-1,05	-1,81	-0,286	<0,1

Legende: Mittelwert; β -Schätzer; KI – 95% Konfidenzintervall, p-Wert: Signifikanzniveau, $p < 0,05$;

AL-Achslänge, VKT-Vorderkammertiefe, ZHD-zentrale Hornhautdicke, R1-Hornhautradius Vorderfläche flach, R2-Hornhautradius Vorderfläche steil, Cyl-Cylinder, Apex-Dicke-zentrale Hornhautdicke, Analysen mittels gemischten Modells mit Generalized Estimating Equations (GEE).

4.12.3 Assoziationsanalyse der Perimetrie und der peripapillären RNFL

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung zeigte sich bei der Kontrollgruppe ein hochsignifikant niedrigerer MD als in der MPS-Gruppe ($\beta = -9,68$, 95 % -KI [-13,67; -5,68], $p < 0,001$). Der Mittelwert der Kontrollgruppe liegt mit 1,45 dB im Normalbereich, während der Mittelwert der MPS-Patientengruppe ($M = 11,13$ dB) moderate bis schwere Gesichtsfeldverluste zeigt. Auch für den sIV-Wert wurden in der MPS-Gruppe höhere Werte beobachtet ($M = 5,44$). In der Assoziationsanalyse lag der sIV-Wert der Kontrollgruppe ($M = 3,27$) um 2,17 dB niedriger und zeigte somit einen signifikanten Unterschied zur MPS-Patientengruppe ($\beta = -2,17$, 95% -KI [-3,27; -1,07], $p < 0,001$). Bei Auswertung der gemessenen RNFL-Dicke der peripapillären Zone zeigte sich in der Kontroll- und der MPS-Patientengruppe kein signifikanter Unterschied ($\beta = 0,32$, 95% -KI [-8,24; 8,88], $p = 0,94$).

Tabelle 17 : Assoziationsanalysen der Messergebnisse aus Perimetrie und optischer Kohärenztomographie (OCT) zwischen MPS- und Kontrollgruppe

Variable	Mittelwert (MPS-Patienten)	Mittelwert (Kontrollgruppe)	β	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
GF MD (dB)	11,13	1,46	-9,68	-13,67	-5,68	<0,001
GF sIV (dB)	5,44	3,27	-2,17	-3,27	-1,07	<0,001
OCT Papille RNFL (μm)	99,45	99,73	0,323	-8,24	8,88	0,94

Legende: Mittelwert; β -Schätzer; KI -95% Konfidenzintervall, p-Wert: Signifikanzniveau, $p < 0,05$;

GF: Gesichtsfeld; MD: Mean Deviation; dB: Dezibel; OCT: Optische Kohärenztomographie; RNFL: retinale Nervenfaserschicht, Analysen mittels gemischtem Modell mit Generalized Estimating Equations (GEE).

4.12.4 Assoziationsanalyse von Kammerwinkelgröße und Winkelöffnungsdistanz

Aufgrund der Art der Datenerhebung wurden die Messdaten des Öffnungswinkels (ACA: temporal und nasal) sowie der Winkelöffnungsdistanz (AOD: temporal und nasal) des Vorderabschnitts der OCT (ACA500T, ACA500N, AOD500T, ACA500N) von zwei unabhängigen Beurteilern wiederholt erfasst. Von den insgesamt 116 eingeschlossenen Augen konnten bei 70 Augen (60,3%) die Kammeröffnungswinkel (ACA) sowie die Winkelöffnungsdistanz (AOD) im temporalen Bereich und bei 74 Augen (63,8%) im nasalen Bereich gemessen und in die Analyse einbezogen werden. Es zeigte sich eine signifikante Übereinstimmung der Messwerte zwischen den Ratern (siehe *Tabelle 18*).

Tabelle 18: Reliabilitätsanalyse des Kammer- Öffnungswinkels (ACA) und der Winkelöffnungsdistanz (AOD)

Variable	ICC	95 % Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
ACA500 Temporal (Grad)	0,99	0,98	0,99	<0,001
ACA500 Nasal (Grad)	0,98	0,97	0,99	<0,001
AOD500 Temporal (µm)	0,97	0,96	0,98	<0,001
AOD500 Nasal (µm)	0,96	0,93	0,97	<0,001

Legende: ICC – Intraklassen-Korrelationskoeffizienten; KI – 95% Konfidenzintervall, p-Wert: Signifikanzniveau, $p < 0,05$, ACA500: Kammer-Öffnungswinkel gemessen 500 µm vom Skleralsporn entfernt in Grad; AOD500: Winkelöffnungsdistanz gemessen 500 µm vom Skleralsporn entfernt in µm.

In der Assoziationsanalyse zeigte sich der ACA sowohl nasal als auch temporal bei der Kontrollgruppe signifikant größer als bei der MPS-Patientengruppe. Im temporalen Bereich betrug der Unterschied 16,65° (95%-KI:10,0-23,3), im nasalen Bereich 12,92° (95%-KI:6,34-19,5; jeweils $p < 0,001$; siehe Tabelle 20). Auch der AOD war in der Kontrollgruppe signifikant größer, mit einem Unterschied von: 267,1 µm temporal (95%-KI: 162-372) und 177,8 µm nasal (95%-KI:74-282; jeweils $p < 0,001$; siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Assoziationsanalysen der Messergebnisse des Kammeröffnungswinkels (ACA) und der Winkelöffnungsdistanz (AOD) zwischen MPS- und Kontrollgruppe

Variable	Mittelwert (MPS-Patienten)	Mittelwert (Kontrollgruppe)	β	Konfidenzintervall		p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze	
ACA500 Temporal (Grad)	21,96	38,43	16,65	10,0	23,3	<0,001
ACA500 Nasal (Grad)	25,04	37,88	12,92	6,34	19,5	<0,001
AOD500 Temporal (µm)	296,63	538,39	267,1	162	372	<0,001
AOD500 Nasal (µm)	345,17	513,68	177,8	74	282	<0,001

Legende: Mittelwert; β-Schätzer; KI -95% Konfidenzintervall, p-Wert: Signifikanzniveau, $p < 0,05$;

ACA500: Kammer-Öffnungswinkel gemessen 500 µm vom Skleralsporn entfernt in Grad; AOD500: Winkelöffnungsdistanz gemessen 500 µm vom Skleralsporn entfernt in µm; Analysen mittels gemischten Modells mit Generalized Estimating Equations (GEE).

5 Diskussion

Die hier vorliegende Arbeit untersuchte im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven und explorativen Kohortenstudie insgesamt 29 Patienten mit verschiedenen MPS-Subtypen systematisch im Hinblick auf pathologische Veränderungen des vorderen Augenabschnitts. Ergänzend wurde die visusbezogene Lebensqualität mittels des standardisierten Fragebogens NEI-VFQ-25 erfasst. Die erhobenen Befunde wurden einer altersähnlichen, gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Primäres Ziel der Untersuchung war es, charakteristische ophthalmologische Veränderungen bei MPS-Patienten zu identifizieren, subtypspezifische Merkmale und deren funktionelle Bedeutung herauszuarbeiten und generelle Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe zu analysieren. Darüber hinaus sollte der Zeitpunkt erfasst werden, an dem sich typische Morphologien der einzelnen MPS-Formen entwickeln. Ergänzend sollte der Einfluss neuer Therapien, insbesondere der Enzymersatztherapie, berücksichtigt werden. Die Gesamtschau der gewonnenen Ergebnisse soll die Diagnostik ophthalmologischer Fragestellungen bei MPS-Patienten verbessern und damit langfristig zu einer Optimierung der visuellen Lebensqualität dieser Patientengruppe beitragen.

5.1 Visus und Organbefunde

5.1.1 Visusminderung bei MPS-Literaturüberblick und Studienvergleich

Bei der Betrachtung des Visus im Zusammenhang mit den vorliegenden organischen okulären Veränderungen bei MPS-Patienten, die sowohl den vorderen als auch den hinteren Augenabschnitt betreffen können, ergeben sich verschiedene Überlegungen.

Wie bereits in der Literatur von Ashworth et al. und Fahnehjelm et al. beschrieben, treten bei MPS-Patienten eine Vielzahl ophthalmologischer Veränderungen auf, darunter Refraktionsanomalien, stromale Hornhauttrübungen, okuläre Hypertension, Glaukom, degenerative Retinopathie, Optikusatrophie, Amblyopie sowie Strabismus (40, 65).

Es ist für die vorliegende Studie allgemein zu beachten, dass die in der Referenzliteratur (54, 65) berichteten Daten überwiegend als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt werden, während in unserer Studie zur besseren Abbildung der Verteilung Median und Interquartilsabstand verwendet wurden.

So konnte Ashworth et al. bei einem Großteil der Patienten einen Visus unter 0,5 Dezimal auf dem besser sehenden Auge dokumentieren. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Summers et al. überein (90). Für MPS-Typ IV wird dabei nur eine milde

Visusminderung beschrieben, während für MPS-Typ II eine relevante Visusreduktion als untypisch gilt, und für MPS-Typ III kaum Daten vorliegen (3, 47, 65).

Auch unsere Untersuchung zeigt vergleichbare Ergebnisse: In der Gesamtgruppe der MPS-Patienten lag der Visus im Median bei 0,3 logMAR (0,6 Dezimal), während dieser in der Kontrollgruppe bei -0,1 logMAR (1,25 Dezimal) lag. Die stärkste Visusreduktion unter den MPS-Subtypen wurde bei MPS-Typ III mit einem Median von 0,6 logMAR (0,25 Dezimal) sowie bei MPS-Typ VI mit einem Median von 0,7 logMAR (0,25 Dezimal) festgestellt. Bei MPS-Typ II lag der Median bei 0,2 logMAR (0,6 Dezimal), ebenso wie bei MPS-Typ IV, was mit der in der Literatur beschriebenen nur geringen Visusminderung übereinstimmt.

Unklar bleibt, ob die bei uns beobachtete Visusminderung bei MPS-Typ III (insgesamt 6 MPS-Patienten) tatsächlich auf organische Ursachen zurückzuführen ist oder durch eine verminderte Mitarbeit bedingt war, die sich im Vergleich zu anderen MPS-Subtypen subjektiv unterschied.

5.1.2 Methodik der Visuserhebung und altersentsprechende Testverfahren

In einer Übersichtsarbeit von Fahnehjelm et al., die klinische Leitlinien zur Diagnostik und zum Management von MPS-Patienten insbesondere im Kindesalter formuliert, wird die Erhebung des bestmöglich korrigierten Visus in Ferne und Nähe mit einem altersentsprechenden Testverfahren empfohlen (40). Genannt werden unter anderem Teller Acuity Cards (basierend auf dem Prinzip des „preferential looking“), LEA-Symbole im Vorschulalter sowie Einzeloptotypen, ohne jedoch bei diesem genaue Testtypen zu benennen.

In unserer Studie wurde der bestkorrigierte Visus mittels Reihenoptotypen (Landolt-Ringen) erhoben. Bei jüngeren oder kooperationsschwachen Patienten kamen je nach Alter und Verständnissniveau LEA-Hyvärinen-Optotypen, Cardiff Acuity Cards oder Teller Acuity Cards zum Einsatz. Die Visusprüfung erfolgte stets mit dem subjektiv besser sehenden Auge, wobei die Reihenfolge der dargebotenen Optotypen randomisiert variiert wurde.

5.1.3 Visusverteilung und Amblyopieverdacht in der Studienkohorte

Insgesamt wiesen in unserer MPS-Gruppe 36,2 % der Augen einen Visus von unter 0,5 Dezimal auf, was auf das mögliche Vorliegen einer Amblyopie hinweist. Eine Differenzierung hinsichtlich der Amblyopieform (Refraktions-, Strabismus- oder Deprivationsamblyopie) wurde jedoch nicht vorgenommen. Alternativ könnten auch eine fortgeschrittene degenerative Retinopathie oder ein Glaukom ursächlich für die Visusminderung sein.

Ashworth et al. berichtet über einen Visus < 0,5 Dezimal auf dem besser sehenden Auge bei 79 % der Patienten mit MPS-Typ IH, 44 % mit Typ IH/S und 25 % mit Typ VI (65). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Beobachtungen für MPS-Typ I (75 %) weitgehend überein,

wobei in unserer Studie keine Differenzierung zwischen Morbus Hurler und Hurler/Scheie vorgenommen wurde. Abweichungen zeigten sich jedoch beim Auftreten einer Amblyopie bzw. organisch bedingte Visusminderung bei MPS-Typ VI: Während Ashworth et al. hierfür eine Prävalenz von 25 % angaben, lag sie in unserer Studie bei 60 %. Mögliche Ursachen für diese Diskrepanz könnten unterschiedliche Altersverteilungen, Stichprobengrößen oder Messmethoden sein.

In einer retrospektiven Übersichtsarbeit von Lin et al. zeigten 34 % der insgesamt 44 untersuchten MPS-Patienten einen Visus $< 0,5$ Dezimal im besser sehenden Auge. Dabei erreichten 29 % der MPS-Patienten mit Typ-I, 14 % mit Typ-II, 38 % mit Typ-IV und 71 % mit Typ-VI diese Schwelle (91). Diese Werte entsprechen weitgehend unseren Ergebnissen (36,2 % gesamt, MPS II: 22,7 %, MPS VI: 60 %). Deutliche Unterschiede ergaben sich hingegen bei MPS-Typ I (75 % in unserer Studie) und Typ IV (7 %). Ein neuer Befund stellt die in unserer Studie erhobene Visusangabe für MPS-Typ III dar. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist dieser Subtyp in der Literatur bislang nur unzureichend dokumentiert. Mit 6 untersuchten Augen konnte in unserer Untersuchung erstmals ein medianer Visuswert von 0,6 logMAR (entsprechend 0,25 Dezimal) angegeben werden.

5.1.4 Hornhauttrübung und Visus nach MPS-Subtyp

In diesem Abschnitt wurde der Zusammenhang zwischen stromaler Hornhauttrübung und Visus isoliert betrachtet, ohne dabei weitere möglich okuläre Veränderungen wie retinale oder optikusbedingte oder orthoptische Pathologien einzubeziehen. Die positive Korrelation zwischen Hornhauttrübung und Visusminderung, wie sie unter anderem Ashworth et al, Fahnejhelm et al. und Lin et al beschrieben haben, konnte auch in unserer Untersuchung beobachtet werden. Insgesamt zeigten 44,8% der untersuchten Augen von MPS-Patienten stromale Hornhauttrübungen. Dabei waren insbesondere die Typen MPS I und MPS VI sowie in geringerem Ausmaß MPS IV betroffen, was im Einklang mit den genannten Studien steht (65, 91).

Bei MPS-Patienten mit MPS-Typ I wiesen alle untersuchten Augen stromale Hornhauttrübungen auf. In 50% der Fälle lag eine mittelschwere Trübung vor, in 25 % eine hochgradige Hornhauttrübung. Bei einem Patienten mit hochgradiger Hornhauttrübung war im weiteren Verlauf eine perforierende Keratoplastik erforderlich. Alle betroffenen Patienten wiesen am besser sehenden Auge eine Visusreduktion auf $< 0,5$ (Median: 0,4 Dezimal) auf. Auch bei MPS-Typ VI fanden sich bei 66,6 % der Augen mittel- bis hochgradige Hornhauttrübungen und eine Visusminderung $< 0,5$ Dezimal auf dem besser sehenden Auge in 60 % der Fälle (Median: 0,25 Dezimal). Bei Patienten mit MPS-Typ IV zeigten 85,7 % der untersuchten Augen leichte bis mittelgradige stromale Hornhauttrübungen.

Eine Visusminderung unterhalb der amblyopierelevanten Schwelle von $<0,5$ im besser sehenden Auge wurde nur bei 7 % der MPS-Typ IV-Patienten festgestellt. Der überwiegende Anteil erreichte einen Visus im Median von 0,7 Dezimal. Unsere Daten bestätigen damit, dass MPS-Typ IV trotz bestehender Hornhauttrübungen nur in geringem Maße mit einer funktionellen Visusminderung einhergeht. Bei MPS-Typ II wurden in 27,3 % der untersuchten Augen leichte stromale Hornhauttrübungen festgestellt, ebenfalls in Kombination mit nur leicht reduzierter Visusreduktion (Median: 0,6 Dezimal). Bei MPS-Typ III konnten keine Hornhauttrübungen nachgewiesen werden.

5.1.5 Retinale Veränderungen und Visusrelevanz

Neben den bereits besprochenen Veränderungen können auch Pathologien des hinteren Augenabschnitts wie Netzhautdegenerationen oder Optikusatrophien die Sehschärfe bei MPS-Patienten beeinträchtigen.

In unserer Untersuchung konnte jedoch kein klarer deskriptiver Zusammenhang zwischen Visusminderung und dem Vorliegen einer Makulopathie festgestellt werden. Auffällig war vielmehr, dass eine Visusreduktion häufig bei Patienten bestand, bei denen der Fundus aufgrund eingeschränkter Einsicht nicht beurteilt werden konnte, insbesondere bei MPS-Typ I, III, und VI. Während bei Patienten mit MPS-Typ III die fehlende Funduseinsicht überwiegend durch mangelnde Kooperation während der Untersuchung bedingt war, schränkten bei den MPS-Typen I und VI stromale Hornhauttrübungen die Einsehbarkeit des Fundus ein. Für eine fundierte Beurteilung potenzieller retinaler Pathologien bei MPS-Typ III wären weiterführende Untersuchungen, etwa unter Sedierung oder Narkose, erforderlich. Insgesamt fanden wir keinen Zusammenhang zwischen Visusminderung und retinaler Degeneration oder Optikusatrophie. Ashworth et al. berichtete von RPE-Atrophien ausschließlich bei MPS-Typ I, während unspezifische retinale Atrophien bei Typ III und VI nur elektrophysiologisch nachgewiesen wurden. Optikusveränderungen z.B. in Form von Atrophien oder Schwellungen wurden bei allen MPS-Typen beschrieben, mit besonderer Häufung bei Typ VI. Bemerkenswert ist dabei, dass Veränderungen der Papille nicht gleichzeitig mit Netzhautpathologien auftraten.

Summers et al. ordneten die Retinopathien bei MPS-Typ I und II einem moderaten Schweregrad zu, bei Typ IV galten sie als mild. Retinale Veränderungen seien typischerweise bei MPS-Typ III zu erwarten, bei MPS-Typ VI hingegen selten oder gar nicht vorhanden. Bei MPS-Typ I und II zeigten sich Papillenveränderungen in milder bis moderater Ausprägung, bei Typ III und VI wurden keine Papillenveränderungen festgestellt.

In unserer Studie konnten nur vereinzelt strukturelle Auffälligkeiten der Netzhaut dokumentiert werden: Atrophien der Papille fanden sich in 6,9 % der MPS-Patienten, Makulatrophen in

3,4 % und degenerative Retinopathien in 17,2%. Eine Papillenatrophie (18,2%) und der Degeneration der Makula (9,1%) wurden nur bei MPS-Typ II festgestellt. Degenerative Retinopathien waren bei 27,3% der Augen mit MPS-Typ II und bei 28,6% der Augen mit MPS-Typ IV vertreten.

In unserer Studie bestand keine Korrelation zwischen degenerativen Retinopathien und Visusminderung. Im Vergleich zu Ashworth et al. und Summers et al. traten Retinopathien sowie Papillen- und Makulaveränderungen seltener auf und zeigten keine typische Verteilung auf die MPS-Typen (65, 90).

5.2 Orthoptische Befunde

5.2.1 Refraktionsfehler

Im Rahmen der Refraktionsmessung unter Zykloplegie zeigten sich in unserer Studie ähnliche Refraktionsfehler wie bei Lin et al., insbesondere Hyperopien und Astigmatismus. In der genannten Studie wurden bei 80 MPS-Augen folgende Verteilungen festgestellt: Myopie ($\leq -0,5$ dpt) bei 14 %, Hyperopie ($\geq +0,5$ dpt) bei 69 % und Astigmatismus ($\geq -1,5$ dpt) ebenfalls bei 69 % der MPS-Patienten. Eine differenzierte Betrachtung nach MPS-Subtypen ergab bei Lin et al. eine Hyperopie bei 92 % der MPS-I-Patienten, bei 100 % der MPS-VI-, bei 69 % der MPS-II- und bei 53 % der MPS-IV-Patienten. Myopien wurden bei MPS IV (25 %) und MPS II (11 %) beobachtet. Ein Astigmatismus lag bei 83 % der MPS-I-, 72 % der MPS-IV-, 63 % der MPS-VI- und 61 % der MPS-II-Patienten vor. Unsere Ergebnisse bestätigen weitgehend diese Beobachtungen, zeigen jedoch einen noch höheren Anteil hyperoper Patienten in den Gruppen MPS I (100 %), MPS II (81,8 %) und MPS IV (100 %). Zusätzlich konnten wir erstmals auch Daten für MPS III erheben: Hier zeigten 50 % eine Hyperopie und 33,3 % eine Myopie. Die Häufigkeit des Astigmatismus war in beiden Studien vergleichbar. Zur genaueren Beurteilung der Gesamtbrechkraft wurde das SEQ bestimmt. Dieser zeigte die höchsten Medianwerte bei MPS VI (5,0 dpt), gefolgt von MPS I (4,5 dpt), MPS II (3,0 dpt), MPS IV (2,0 dpt) und MPS III (0,0 dpt), Letzteres deutet eher auf eine Tendenz zur Myopie hin. Insbesondere bei MPS I und VI, sowie möglicherweise auch bei MPS III, könnte die beobachtete Refraktionsveränderung mit der stromalen Hornhauttrübung oder der eingeschränkten Beurteilbarkeit (bei MPS III) zusammenhängen. Dies korreliert auch mit der bei MPS I und VI dokumentierten Visusminderung. Bei MPS III könnten zusätzlich eine eingeschränkte Kooperation oder andere, bisher nicht geklärte Faktoren eine Rolle spielen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen und regelmäßigen Überprüfung der Refraktion und Korrektur, um eine altersgerechte Sehentwicklung bei MPS-Patienten zu fördern.

5.2.2 Augenstellung bei MPS-Patienten

In der Studie von Ashworth et al. wurde das vermehrte Auftreten eines manifesten Strabismus bei MPS-Patienten, insbesondere Exotropien, seltener auch Esotropien beschrieben (3, 65). Bereits zuvor berichtete Bradbury et al. in einem Fallbericht über das Auftreten eines Brown-Syndroms beim Hurler-Scheie-Syndrom, verursacht durch eine entzündlich oder mechanisch bedingte Einschränkung des M. obliquus superior (43). Del Longo et al. vermuteten als Ursache eine GAG-Akkumulation in den extraokulären Muskeln oder einen erhöhten intrakraniellen Druck (42). In unserer Studie wurden verschiedene Schielformen analysiert und differenziert. Ähnlich den Ergebnissen von Ashworth et al. konnten wir ein gehäuftes Auftreten von manifestem Strabismus bei MPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Neben Exophorien trat manifest ausschließlich der Strabismus divergens auf; andere Strabismusformen, insbesondere der Strabismus convergens, wurden nicht beobachtet. Explorativ stellten wir bei schielenden Patienten häufig einen reduzierten Visus, bzw. den Verdacht einer Amblyopie fest. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnostik und Behandlung von Schielstellungen bei MPS-Patienten, um Schielamblyopien vorzubeugen und die Visusentwicklung zu fördern.

5.2.3 Stereopsis und Motilität

Ergänzend wurden auch die Stereopsis sowie die Motilität untersucht. Trotz vorhandener Hornhauttrübung oder Pigmentretinopathie, wie häufig bei MPS IV zeigte sich beim Großteil der Patienten eine normale Tiefensehschärfe (Median: 40"), vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Dies verdeutlicht, dass eine Hornhauttrübung oder Netzhautveränderung nicht zwangsläufig mit einem Verlust der Tiefensehschärfe einhergeht.

Ob dieser Befund im Zusammenhang mit einer GAG-Ablagerung in den extraokulären Muskeln steht, wie von Del Longo et al. vermutet, konnte in unserer Studie nicht abschließend geklärt werden. Für eine belastbare Aussage wären weiterführende diagnostische Verfahren wie Bildgebung (z.B. Ultraschall oder MRT mit Muskeldickenmessung) oder histologische Untersuchungen, sowie eine größere Fallzahl erforderlich.

5.3 Vorderer Augenabschnitt und Glaukom

5.3.1 MPS I

Wie bereits von Zhang et al. unter Bezugnahme auf mehrere früheren Studien zusammenfassend dargestellt, kann ein Glaukom bei Patienten mit MPS I-S, MPS I-H/S, MPS I-H, MPS-Typ II, MPS-Typ IV und MPS-Typ VI auftreten (54). Diese Beobachtungen sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da der IOD durch eine erhöhte Hornhautdicke und -steifigkeit fälschlich erhöht erscheinen kann, wie unter anderem von De Longo et al. und Fahnehjelm et al. aufgezeigt wurde (40, 42, 81). Darüber hinaus können gonioskopische und weitere ophthalmologische Untersuchungen durch Hornhauttrübungen erheblich erschwert sein und die Gesichtsfeldprüfung ist aufgrund eingeschränkter Mitarbeit häufig nicht zuverlässig interpretierbar (52, 54)

Im Rahmen unserer Studie war es im Gegensatz zu Zhang et al. aufgrund fehlender Daten nicht möglich, bei MPS-Typ I (n=2) Aussagen zum nasalen und temporalen Kammeröffnungswinkel (ACA) sowie zur Winkelöffnungsdistanz (AOD) zu treffen. Zhang et al. konnten hingegen bei 80 % ihrer Patienten TIA-Werte (trabekulärer Iriswinkel) temporal (OD: $6,71 \pm 11,50^\circ$, OS: $7,30 \pm 10,53^\circ$) sowie nasal (OD: $7,17 \pm 14,34^\circ$, OS: $7,41 \pm 14,71^\circ$) erfassen. Dabei ist zu beachten, dass Zhang et al. den Winkel zwischen Iris und Trabekelmaschenwerk (TIA in Grad) bestimmten – ein Parameter, der mit dem ACA vergleichbar ist. Anstelle des AOD wurde die Fläche zwischen Iris, Kornea und einer gedachten Linie vom Skleralsporn (ARA in mm^2) verwendet. Ein direkter Vergleich ist somit nur zwischen TIA und ACA sinnvoll.

Bezüglich der zentralen Hornhautdicke fanden Zhang et al. bei Patienten mit MPS-Typ I Werte von durchschnittlich $539 \pm 36,22 \mu\text{m}$. Dabei ist jedoch nicht angegeben, mit welcher Methode diese Messungen durchgeführt wurden, noch ist das Alter der Patienten in dieser Untergruppe oder generell bei den übrigen MPS-Typen beschrieben. Diese Informationen sind jedoch entscheidend für die Beurteilung des Krankheitsstadiums und der ophthalmologischen Veränderungen.

In unserer Untersuchung konnten wir bei MPS-I-Patienten mithilfe des IOL-Masters eine CCT von $712 \mu\text{m}$ und mittels Pentacam einen Pachymetriewert am Apex (Pachy Apex) von $1135,0 \mu\text{m}$, jeweils als Median feststellen. Diese Werte liegen deutlich über den in der Literatur berichteten Normwerten und betragen ab dem 11. Lebensjahr typischerweise etwa $573 \mu\text{m}$ bei weißen und hispanischen Kindern (92). Die von uns beobachteten erhöhten Hornhautdicken könnten Ausdruck des natürlichen Krankheitsverlaufs sein, da unsere MPS-I-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt bereits über 18 Jahre alt waren (18 und 47 Jahre) und die Hornhautveränderungen mit einer erhobenen Schwere der Hornhauttrübung von 75 % (mittel bis schwer) korrelierten.

Im Gegensatz zur Vergleichsstudie von Zhang et al. wurde der IOD in unserer Studie nicht korrigiert, sondern mittels Goldmann-Appplanationstonometrie oder palpatorisch erhoben. Dabei ergab sich ein IOD von 20 mmHg (Median; IQR: 16,25–20,75 mmHg). Ein Patient befand sich unter antiglaukomatöser Lokalthherapie. Zhang et al. berichten hingegen bei 12 von 13 untersuchten Augen von IOD-Werten über 20 mmHg (korrigiert nach Hornhautdicke bei über 50 % sogar >30 mmHg) (54).

Daher können wir im Unterschied zur Zhang et al. keine Aussage über enge oder verschlossene Kammerwinkel mit daraus resultierendem Winkelblockglaukom und erhöhtem IOD auf Basis von ACA oder AOD treffen. Gleichwohl konnten wir das Vorliegen von Glaukom Erkrankungen sowie eine ausgeprägte Hornhautverdickung nachweisen. Trotz des klinischen Eindrucks einer tiefen Vorderkammer in der Spaltlampenuntersuchung zeigten sich bei objektiver Messung mit dem IOL-Master ein Median der VKT von 2,94 mm und mit der Pentacam von 2,71 mm – geringer als bei der Kontrollgruppe (IOL-Master: 3,55 mm; Pentacam: 3,23 mm). Diese Werte entsprechen den in der Literatur berichteten Normdaten (93).

Diese Befunde könnten auf ein Winkelblockglaukom im Sinne der Literatur hindeuten, auch wenn eine gonioskopische Beurteilung in unserer Studie nicht durchgeführt wurde. Die perimetrische Auswertung ergab im Median einen MD-Wert von über –15 dB, was einer deutlichen Gesichtsfeldeinschränkung entspricht. Ein glaukomtypischer Papillenschaden konnte jedoch, auch bei MPS-I-Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck, nicht festgestellt werden.

5.3.2 MPS II

Vergleicht man die Patientengruppe mit MPS-Typ II (n=11), so zeigen sich hinsichtlich der zentralen Hornhautdicke ähnliche Werte (54) (Median in unserer Studie vs. Mittelwerte in der Referenzliteratur). Zhang et al. ermittelten bei insgesamt 8 Augen eine CCT von $561 \pm 26,99$ μm , während in unserer Studie bei 20 von 22 untersuchten Augen ein Median von $542,67$ μm (IQR: 518,5–560,25 μm) für die CCT sowie $539,5$ μm (IQR: 521,75–557,0 μm) für den Pachy Apex festgestellt wurde.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der klinischen Beurteilung der Schwere der Stromatrübung, bei der bei uns über 70 % der Fälle keine Stromatrübung zeigten und 27,3 % lediglich eine leichte Ausprägung. Auch hinsichtlich der VKT ergaben sich nahezu identische Werte: In unserer Untersuchung lag der Median bei Messung mit dem IOL-Master bei 2,82 mm (IQR: 2,74–3,32 mm) und mit der Pentacam bei 2,84 mm (IQR: 2,76–3,37 mm), während Zhang et al. einen Mittelwert von $3,08 \pm 0,83$ mm berichteten. Differenzen zeigten sich hingegen beim ACA: Zhang et al. dokumentierten temporale Werte von $22,04 \pm 14,54^\circ$ (OD) und $24,22 \pm 10,59^\circ$ (OS) sowie nasale Werte von $12,42 \pm 9,29^\circ$ (OD) und $21,04 \pm 2,57^\circ$ (OS).

In unserer Studie hingegen betragen die temporalen ACA-Werte (OD und OS zusammengefasst) im Median $13,5^\circ$ (IQR: $7,25\text{--}20,0^\circ$), die nasalen Winkel $19,5^\circ$ (IQR: $12,0\text{--}23,75^\circ$). Diese im Vergleich engeren Kammerwinkel bei gleichzeitig erhaltener VKT entsprechen dem typischen morphologischen Muster einer Plateau-Iris-Konfiguration, wie sie auch bei unseren Patienten mit normwertigem Augeninnendruck und ohne zusätzliche gonioskopische Befunde oder Untersuchung mittels Ultraschallbiomikroskopie festgestellt werden konnte. Die Plateau-Iris-Konfiguration gilt als anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines Winkelblockglaukoms (94). Unsere Befunde legen somit nahe und bestätigen die Literatur, dass bei Patienten mit MPS-Typ II trotz normwertiger VKT ein enger Kammerwinkel im Sinne einer Plateau-Iris Konfiguration bestehen kann, was eine subtile, aber relevante Glaukomgefährdung darstellen könnte.

5.3.3 MPS III

In der Literatur finden sich zu ophthalmologischen Vorderabschnittsveränderungen bei MPS III nur begrenzte Angaben. Wir konnten 6 Patienten mit MPS III untersuchen. Lediglich leichte stromale Trübungen wurden beschrieben (3, 46). Auch in unserer Studie waren weiterführende Untersuchungen wie CCT, VKT, ACA oder Gesichtsfeldmessung aufgrund mangelnder Kooperation nicht möglich. Objektiv war in allen 12 untersuchten Augen (100 %) keine Stromatrübung nachweisbar. Tensiwerte über 20 mmHg wurden palpatorisch bei 5 Augen (41,6 %) gemessen, wobei die geringe Genauigkeit dieser Methode zu beachten ist. Die eingeschränkte Untersuchbarkeit lässt sich mit der bei MPS III typischen Verhaltenssymptomatik erklären. Mushol et al. beschreiben Unruhe, Reizbarkeit und enthemmtes Verhalten, die im Verlauf zunehmen (30). Auch in unserer MPS-III-Patientengruppe erschwerte dies die Befunderhebung erheblich. Ob die auffälligen Verhaltensweisen durch visuelle Beeinträchtigung und subjektives Unwohlsein zusätzlich verstärkt wurden, bleibt eine offene, jedoch plausible Überlegung.

5.3.4 MPS IV

Bei Betrachtung der Patientengruppe mit MPS IV (n=7) zeigen sich vergleichbare Befunde zur Literatur (vgl. Zhang et al.). In unserer Studie fanden sich bei insgesamt 14 Augen leichte bis mäßige stromale Hornhauttrübungen. Die zentrale Hornhautdicke betrug im Median $523,50\ \mu\text{m}$ (IQR: $484,0\text{--}572,50\ \mu\text{m}$), der Pachy-Apex-Wert lag bei $511,50\ \mu\text{m}$ (IQR: $466,25\text{--}783,0\ \mu\text{m}$). Die VKT war sowohl im IOL-Master mit $3,24\ \text{mm}$ (IQR: $3,03\text{--}3,49\ \text{mm}$) als auch in der Pentacam-Messung mit $3,32\ \text{mm}$ (IQR: $3,02\text{--}3,49\ \text{mm}$) normwertig. Der applanatorisch gemessene, unkorrigierte IOD lag im Median bei $17,0\ \text{mmHg}$ (IQR: $15,0\text{--}18,50\ \text{mmHg}$); lediglich ein Auge zeigte mit $24\ \text{mmHg}$ einen leicht erhöhten Wert.

Die Auswertung der OCT ergab im Einklang mit den Ergebnissen von Zhang et al. normale, teils gering reduzierte Kammeröffnungswinkel mit einem ACA temporal im Median von $33,5^\circ$

(IQR: 20,0–40,0°) und nasal von 29,5° (IQR: 24,75–34,75°) (54). Die perimetrisch festgestellte mäßige Gesichtsfeldeinschränkung (Median–MD-Wert: –6,15 dB) ist eher auf die bei 4 Augen beobachtete Pigmentretinopathie zurückzuführen als auf glaukomatöse Schäden.

5.3.5 MPS VI

Bei der MPS-VI-Patientengruppe (n=3) zeigten sich bei 4 Patientenaugen (66,6 %) milde bis ausgeprägte stromale Hornhauttrübungen. Dies spiegelt sich in den deutlich erhöhten Werten der zentralen Hornhautdicke (Median: 798,50 µm; IQR: 567,25–917,50 µm) und des Pachy Apex (Median: 994,50 µm; IQR: 571,50–1.437,0 µm) wider, die im Vergleich zu Zhang et al. deutlich höher waren (54). Ein erhöhter applanatorisch gemessener IOD > 21 mmHg wurde bei 3 Augen (50 %) festgestellt, wobei – im Gegensatz zu Zhang et al. – kein Wert über 30 mmHg lag. Die VKT war bei 66,7 % der Augen tief und bei 33,3 % mitteltief. Im Median lag sie bei 3,09 mm (IQR: 2,85–3,53 mm) (IOL Master) bzw. 3,07 mm (IQR: 2,97–3,07 mm) (Pentacam) und damit über den Werten von Ahmed et al. (2,05 ± 0,27 mm) (11).

Beim Vergleich der Kammeröffnungswinkel zeigte sich in unserer MPS-VI-Gruppe ein ACA temporal von 24,50° im Median (IQR: 21,0–24,5°) und nasal von 42,0° (IQR: 36,0–42,0°). Diese Werte liegen über den von Zhang et al. berichteten TIA-Werten (temporal OD: 18,95 ± 6,67°; OS: 13,35 ± 8,11°; nasal OD: 11,07 ± 7,95°; OS: 17,15 ± 9,52°), jedoch weiterhin unterhalb der Werte unserer Kontrollgruppe (ACA temporal: Median 39,0°; IQR: 35,0–41,0°; nasal: 37,0°; IQR: 32,0–43,0°).

Zusammenfassend deuten die bei MPS VI beobachteten Veränderungen, insbesondere die strukturellen Hornhautverdickungen, die teils mitteltiefe Vorderkammer sowie eine Tendenz zur okulären Hypertension, auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms hin, wie es in der Literatur ebenfalls beschrieben wird (6, 65). Anders als bei MPS II, wo ein Pupillarblock die Pathogenese dominiert, wird das Engwinkelglaukom bei MPS VI und MPS I durch strukturelle Hornhautveränderungen und eine Verlegung des Trabekelmaschenwerks durch GAG erklärt. Unsere Ergebnisse deuten ebenfalls auf diesen Mechanismus hin (54). Ein zusätzlich erhobener Median-MD-Wert von –2,65 dB bei unauffälligem oder nur teilweise einsehbarem Fundus spricht allenfalls für eine leichte funktionelle Einschränkung.

Abschließend lässt sich sagen, dass besonders die differenzierte Einordnung von Zhang et al. – mit engen bis geschlossenen Kammerwinkeln bei MPS I, Plateauiris-Konfiguration bei MPS II, offenen Winkeln bei MPS IV sowie mäßig verengten Winkeln bei MPS VI – sich mit den Ergebnissen unserer Studie deckt und unterstreicht die Bedeutung einer subtypspezifischen ophthalmologischen Beurteilung bei MPS-Patienten.

5.3.6 Eingeschränkte Signifikanz trotz klinischer Unterschiede

Angesichts der zuvor dargestellten Unterschiede in den Vorderabschnittsparametern zwischen den einzelnen MPS-Subtypen sowie im Vergleich zur Kontrollgruppe ist es auffällig, dass in den Regressionsanalysen lediglich der ACA temporal und nasal, der MD-Wert der Perimetrie sowie die VKT in der IOL-Master-Messung signifikante Unterschiede zwischen MPS-Patienten und Kontrollen aufwiesen. Für die CCT (IOL-Master), den Pachy Apex (Pentacam) sowie für die VKT (Pentacam)-Messung ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Mögliche Erklärungen hierfür sind die hohe interindividuelle Streuung innerhalb der MPS-Gruppe sowie die Heterogenität der Subtypen mit unterschiedlichen ophthalmologischen Befunden. Auch messtechnische Unterschiede zwischen IOL-Master und Pentacam, insbesondere bei ausgeprägten Hornhauttrübungen, könnten die Aussagekraft einzelner Parameter beeinflusst haben. Zusätzlich dürfte die begrenzte Fallzahl die Power reduziert und damit die Nachweisbarkeit signifikanter Unterschiede erschwert haben. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass klinisch relevante Veränderungen nicht zwangsläufig in statistisch signifikanten Gruppenunterschieden resultieren. Dieser Aspekt sollte bei der Interpretation insbesondere seltener Erkrankungen mit heterogenen Phänotypen berücksichtigt werden sollte.

5.4 Visuelle Lebensqualität bei MPS- Relevanz und Limitationen der Patientensicht

In den Referenzarbeiten von Fahnjehelm et al. und Summers et al. wird wiederholt auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität durch frühzeitige ophthalmologische Diagnostik und Intervention hingewiesen (40, 90). Angesichts dieser klinischen Relevanz erscheint es umso überraschender, dass das subjektive Erleben der visuellen Lebensqualität bei MPS-Patienten bislang kaum systematisch untersucht wurde. Ergebnisse zu Lebensqualitätsfragebögen bei MPS-Patienten finden sich in der bisherigen Literatur nicht.

Im Rahmen unserer Studie erhielten sowohl MPS-Patienten als auch die gesunde Kontrollgruppe den NEI-VFQ-25-Fragebogen. Damit konnten erstmals signifikante Unterschiede in nahezu allen Items im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Die MPS-Patienten berichteten insbesondere in den Bereichen allgemeiner Gesundheitszustand, allgemeine Sehkraft, Nah- und Fernsicht, Augenschmerzen, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Befinden, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Farbsehen und peripheres Sehen signifikant schlechtere Ergebnisse. Lediglich bei den Items „Augenschmerzen“ und „Probleme mit dem Autofahren“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der fehlende Unterschied beim Item „Probleme mit dem Autofahren“ ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren: Nur 4 von 29 MPS-Patienten beantworteten diesen Punkt, während alle Teilnehmenden der Kontrollgruppe eine Angabe

machten. Dieses Ungleichgewicht deutet auf eine erhebliche Selektionsverzerrung hin, da Autofahren für viele MPS-Patienten keine alltagsrelevante Tätigkeit darstellt – sei es aufgrund visueller, kognitiver oder körperlicher Einschränkungen oder des jungen Alters (unter 18 Jahren). Die wenigen Antworten stammen vermutlich von weniger stark betroffenen Personen, was zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Einschränkungen führen kann. Ein valider Gruppenvergleich ist somit nicht möglich. Auch beim Item „Augenschmerzen“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Möglicherweise liegt das daran, dass Augenschmerzen bei MPS-Patienten, trotz häufiger struktureller Augenveränderungen wie Hornhauttrübungen, degenerativen Retinopathien oder ausgeprägten Refraktionsfehlern, kein vordergründiges Symptom darstellen. Dies könnte mit dem meist langsam progredienten Verlauf sowie der Tatsache zusammenhängen, dass diese Veränderungen primär zu Visusverschlechterungen und weniger zu Schmerzen führen. Eine weitere mögliche Erklärung liegt in einer eingeschränkten Ausdrucksfähigkeit, insbesondere bei jüngeren oder kognitiv beeinträchtigten MPS-Patienten sowie einer damit verbundenen reduzierten Kommunikationsfähigkeit. Darüber hinaus könnte auch die relativ unspezifische Formulierung der Items innerhalb der Subskala „Augenschmerzen“ des NEI-VFQ-25 dazu beigetragen haben, dass vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen nicht adäquat erfasst wurden.

5.5 Limitationen der Studie

Im Rahmen der Datenerhebung und -auswertung zeigten sich, analog zu vergleichbaren Studien, mehrere methodische Einschränkungen. Aufgrund der unterschiedlichen Prävalenz der einzelnen MPS-Subtypen konnte keine homogene Gruppenzusammensetzung erreicht werden, was die Vergleichbarkeit innerhalb der Subtypen erschwerte. Darüber hinaus bestand eine unausgewogene Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten Studiengruppen.

Während frühere Arbeiten von Zhang et al., Ashworth et al. und Lin et al. auf größere Fallzahlen zurückgreifen konnten, war die Zahl der eingeschlossenen Patienten in unserer vorliegenden Studie mit 29 MPS-Patienten geringer (54, 65, 91). Zudem war die Durchführung spezifischer ophthalmologischer Untersuchungen bei einzelnen Studienpatienten durch körperliche oder kognitive Einschränkungen erschwert oder nicht möglich. Insbesondere führten eine geringe Körpergröße sowie kognitive Beeinträchtigungen in mehreren Fällen zu Limitationen bei der Verwendung der Spaltlampe, OCT, Pentacam, IOL-Master und Perimetrie.

Die Beantwortung der sekundären Fragestellung, zu welchem Zeitpunkt morphologische Veränderungen der jeweiligen MPS-Subtypen gehäuft auftreten, war aufgrund des Querschnittsdesigns der Studie nicht möglich. Hierfür wären longitudinale Follow-up-Studien mit wiederholten Untersuchungen über klar definierte Zeiträume erforderlich gewesen.

Auch der Einfluss neuer Therapien, wie etwa der Enzymersatztherapie, auf die okulären Veränderungen konnte in dieser Arbeit nicht untersucht werden. Die systematische Untersuchung dieses Zusammenhangs sollte jedoch künftig ein zentrales Anliegen bleiben, um die nachweislich eingeschränkte visuelle Lebensqualität von MPS-Patienten verbessern zu können.

6 Zusammenfassung

Mukopolysaccharidosen sind seltene, hereditäre, progrediente Erkrankungen aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Bisher sind 7 verschiedene MPS-Typen bekannt. Die deutschlandweite Prävalenz liegt bei etwa 3,51 Fällen pro 100.000 Einwohner. Ursächlich sind Enzymdefekte, die zu einem gestörten oder ausbleibenden Abbau von Glykosaminoglykanen führen. Klinisch manifestieren sich MPS-Patienten durch Kleinwuchs, Skelettdysplasien, Organdysfunktionen sowie neurokognitive Auffälligkeiten. Okuläre Veränderungen umfassen Refraktionsanomalien, Strabismus, Hornhauttrübungen, Glaukom und retinale Veränderungen im Sinne von Pigmentretinopathien und Optikusatrophien.

Im Rahmen dieser explorativen, prospektiven Studie wurden 29 Patienten mit verschiedenen MPS-Subtypen (I, II, III, IV, VI) hinsichtlich okulärer Manifestationen untersucht und mit einer altersähnlichen, gesunden Kontrollgruppe verglichen. Aufgrund der unterschiedlichen kognitiven und physischen Möglichkeiten war nicht bei allen MPS-Patienten eine vollständige Untersuchung durchführbar. Der Fokus lag auf der Analyse des vorderen Augenabschnitts, ergänzt durch orthoptische Befunde sowie die Erhebung der subjektiv empfundenen visuellen Lebensqualität mittels NEI-VFQ-25-Fragebogen. In einer anderen Promotionsarbeit erfolgte die Untersuchung des hinteren Augenabschnitts, insbesondere der retinalen Veränderungen.

Die Studienergebnisse zeigen, dass MPS-Patienten signifikant schlechtere Visuswerte als die Kontrollgruppe aufwiesen. Knapp 40% erreichten einen Visus von unter 0,5 dezimal, was die Selbstständigkeit im Alltag und die soziale Teilhabe erheblich beeinträchtigen kann. Refraktionsfehler traten signifikant häufiger auf und sollten daher frühzeitig diagnostiziert und regelmäßig korrigiert werden, während ein manifester Strabismus nur vereinzelt und ohne Bezug zu bestimmten Subtypen beobachtet wurde. Im Hinblick auf die Veränderungen des Vorderabschnitts fielen vor allem stromale Hornhauttrübungen auf, die insbesondere bei den Subtypen I, IV und VI gehäuft auftraten. Während die meisten Patienten mit einer milden bis moderaten Hornhauttrübung weiterhin einen akzeptablen Visus von >0,5 dezimal hatten, machten ausgeprägte Veränderungen mitunter eine perforierende Keratoplastik erforderlich. Darüber hinaus zeigte sich bei den Subtypen I und VI eine erhöhte zentrale Hornhautdicke, die sich jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht als signifikant unterschiedlich erwies.

Weitere Auswertungen der Vorderabschnittsparameter zeigten bei den MPS-Patienten insgesamt eine signifikant reduzierte Vorderkammertiefe sowie kleinere Kammerwinkelparameter, die je nach Subtyp unterschiedlich ausgeprägt waren. Auch der Augeninnendruck war in der MPS-Patientengruppe signifikant erhöht, sodass in einzelnen Fällen (Typ I und VI) eine antiglaukomatöse Therapie erforderlich wurde. In weiteren funktionellen Untersuchungen wie der Perimetrie zeigte sich, dass Gesichtsfeldausfälle bei MPS-Patienten signifikant häufiger auftraten. Ergänzend ließ sich in den strukturellen

Analysen bei Patienten mit funduskopisch nachweisbarer Papillenatrophie eine Ausdünnung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke in der OCT feststellen, die sich im Gesamtkollektiv jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied.

Für die Einschätzung, ob ein Glaukom vorliegt, ist bei MPS-Patienten ein multimodaler Ansatz erforderlich: Neben der Augeninnendruckmessung (idealerweise unter Berücksichtigung der Hornhautdicke) sollten Kammeröffnungswinkel, Winkelöffnungsdistanz, Vorderkammertiefe sowie funduskopische Befunde berücksichtigt werden. Eine Gonioskopie wurde in dieser Studie nicht durchgeführt, wäre jedoch für eine differenzierte Winkelanalyse empfehlenswert. Die eingesetzten Methoden (Vorderabschnitts-OCT, Pentacam, IOL-Master, Perimetrie) erwiesen sich als geeignet zur Dokumentation glaukomatöser Veränderungen. Diese Studie stellt die erste systematische Erhebung der visuellen Lebensqualität bei MPS-Patienten dar und bestätigt die vermutete Beeinträchtigung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Damit spiegeln die funktionellen und strukturellen Befunde die deutlichen Sehbeeinträchtigungen wider, die sich schließlich auch in den subjektiven Angaben zur visuellen Lebensqualität wiederfinden. In nahezu allen Bereichen des NEI-VFQ-25 empfanden MPS-Patienten, mit Ausnahme der Themen „Augenschmerzen“ und „Probleme beim Autofahren“, signifikante Einschränkungen. Somit konnte erstmals die subjektive visuelle Beeinträchtigung bei MPS-Patienten systematisch erfasst und quantifiziert werden, die über objektiv messbaren Parameter hinausgeht und das subjektive Erleben der Sehfunktion widerspiegelt. Insgesamt konnten typische okuläre Veränderungen der verschiedenen MPS-Subtypen im Bereich des vorderen und hinteren Augenabschnitts, identifiziert und differenziert beschrieben werden. Die Studienergebnisse stehen weitgehend im Einklang mit bisherigen Literaturdaten, erweitern diese jedoch um neue Aspekte, vor allem im Bereich der subjektiven Krankheitswahrnehmung und Lebensqualität.

Abschließend lässt sich festhalten, dass ophthalmologische Untersuchungen bei MPS-Patienten individuell an deren kognitive und physische Möglichkeiten angepasst und mit ausreichend Zeit durchgeführt werden sollten. Frühzeitige und regelmäßige augenärztliche Kontrollen ab Diagnosestellung sind entscheidend, um eine optimale Visusentwicklung zu fördern und eine hohe Lebensqualität mit visueller Teilhabe über das gesamte Leben zu sichern. Fragestellungen, etwa zum Einfluss von Enzyersatztherapien oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf okuläre Befunde, bleiben weiterhin bestehen und wurden in dieser Studie nicht beantwortet. Zukünftige prospektive Studien mit umfassenderer Diagnostik sind erforderlich, um pathophysiologische Zusammenhänge weiter aufzuklären. Die vorliegende Arbeit kann somit als fundierte Basis für weiterführende Untersuchungen zur okulären Beteiligung bei MPS und deren Einflussfaktoren dienen.

7 Literaturverzeichnis

1. Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2).
2. Spranger J. Mukopolysaccharidosen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 783-91.
3. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(1):1-17.
4. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(1):1-9.
5. Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med*. 2019;8(9).
6. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1633-44.
7. Villas-Bôas FS, Fernandes Filho DJ, Acosta AX. [Ocular findings in patients with mucopolysaccharidosis]. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(6):430-4.
8. Oldham A, Oxborrow NJ, Woolfson P, Jenkins P, Gadepalli C, Ashworth J, et al. MPS VII - Extending the classical phenotype. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100922.
9. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016;53(6):403-18.
10. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1029-33.
11. Ahmed TY, Turnbull AM, Attridge NF, Biswas S, Lloyd IC, Au L, et al. Anterior segment OCT imaging in mucopolysaccharidoses type I, II, and VI. *Eye (Lond)*. 2014;28(3):327-36.
12. Ashworth J, Flaherty M, Pitz S, Ramlee A. Assessment and diagnosis of suspected glaucoma in patients with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(2):e111-e7.
13. Tamò R, Rohrbach M, Baumgartner M, Beuschlein F, Nowak A. [The basics of lysosomal storage diseases]. *Ther Umsch*. 2018;75(4):199-207.
14. Boustany RM. Lysosomal storage diseases--the horizon expands. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):583-98.
15. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145-57.
16. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol*. 2012;35(4 (suppl)):924-31.
17. Lüllmann-Rauch AE. *Taschenlehrbuch Histologie 2019*.
18. Lampe C, Bellettato CM, Karabul N, Scarpa M. Mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):431-55.
19. Rassow J NR, Hauser K. *Duale Reihe Biochemie 2022*.
20. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227-40.
21. Susanne Gerit Kircher MB, Elke Miebach, Michael Beck. *Mucopolysaccharidoses- A Guide for Physicians and Parents 2007*.
22. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004;144(5 Suppl):S27-34.
23. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3).
24. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).

25. McBride KL, Flanigan KM. Update in the Mucopolysaccharidoses. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100874.
26. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 2002; Updated 2021.

27. Link B, Miebach E, Vetter T, Schmitt D, Beck M, Meurer A. [Mucopolysaccharidoses]. *Orthopade.* 2008;37(1):24-30.
28. Hampe CS, Yund BD, Orchard PJ, Lund TC, Wesley J, McIvor RS. Differences in MPS I and MPS II Disease Manifestations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15).
29. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, Orchard PJ, Swietlicka M, Wesley J, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells.* 2020;9(8).
30. Muschol N, Giugliani R, Jones SA, Muenzer J, Smith NJC, Whitley CB, et al. Sanfilippo syndrome: consensus guidelines for clinical care. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):391.
31. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 2019.

32. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
33. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12 Suppl 1(0 1):141-51.
34. Morrone A, Tylee KL, Al-Sayed M, Brusius-Facchin AC, Caciotti A, Church HJ, et al. Molecular testing of 163 patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 novel GALNS mutations. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):160-70.
35. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167a(1):11-25.
36. D'Avanzo F, Zanetti A, De Filippis C, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type VI, an Updated Overview of the Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
37. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22(3):385-406.
38. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):8-34.
39. Kiykim E, Barut K, Cansever MS, Zeybek CA, Zubarioglu T, Aydin A, et al. Screening Mucopolysaccharidosis Type IX in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *JIMD Rep.* 2016;25:21-4.
40. Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, Olsson M, Törnquist AL, Lindahl P, et al. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmologica.* 2012;90(7):595-602.
41. Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, Fahnehjelm KT, Summers CG, Harmatz PR, et al. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(5):613-9.
42. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):125.
43. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(4):305-8.
44. Grupcheva CN, Craig JP, McGhee CN. In vivo microstructural analysis of the cornea in Scheie's syndrome. *Cornea.* 2003;22(1):76-9.

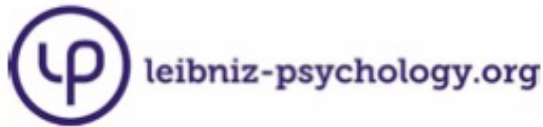
45. Mocan MC, Eldem B, Irkeç M. In vivo confocal microscopic findings of two siblings with Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea*. 2007;26(1):90-3.
46. Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp Eye Res*. 1999;68(5):523-30.
47. Couprie J, Denis P, Guffon N, Reynes N, Masset H, Beby F. [Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV)]. *J Fr Ophtalmol*. 2010;33(9):617-22.
48. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet*. 2004;66(3):208-13.
49. Wasielica-Poslednik J, Politino G, Schmidtmann I, Lorenz K, Bell K, Pfeiffer N, et al. Influence of Corneal Opacity on Intraocular Pressure Assessment in Patients with Lysosomal Storage Diseases. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168698.
50. Wasielica-Poslednik J, Schuster AK, Politino G, Marx-Gross S, Bell K, Pfeiffer N, et al. Corneal topometric, aberrometric and biomechanical parameters in mucopolysaccharidosis patients. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218108.
51. Yagi-Yaguchi Y, Yamaguchi T, Okuyama Y, Satake Y, Tsubota K, Shimazaki J. Corneal Higher Order Aberrations in Granular, Lattice and Macular Corneal Dystrophies. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161075.
52. Cantor LB, Disseler JA, Wilson FM, 2nd. Glaucoma in the Maroteaux-Lamy syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(4):426-30.
53. Bhakthaganesh K, Manumuraleekrishna, Vanathi M, Ahmed S, Gupta N, Tandon R. Mucopolysaccharidosis. *Taiwan J Ophthalmol*. 2023;13(4):443-50.
54. Zhang JR, Wang JH, Lin HZ, Lee YC. Anterior Chamber Angles in Different Types of Mucopolysaccharidoses. *Am J Ophthalmol*. 2020;212:175-84.
55. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):366-75.
56. Coleman AL, Gordon MO, Beiser JA, Kass MA. Baseline risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(4):684-5.
57. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*. 2008;53 Suppl1:S3-10.
58. Nowaczyk MJ, Clarke JT, Morin JD. Glaucoma as an early complication of Hurler's disease. *Arch Dis Child*. 1988;63(9):1091-3.
59. Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH, Young-Ramsaran J, Matalon R, Green WR. Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;28(4):342-9.
60. Knepper PA, Goossens W, Palmberg PF. Glycosaminoglycan stratification of the juxtacanalicular tissue in normal and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(12):2414-25.
61. Osmond MJ, Krebs MD, Pantcheva MB. Human trabecular meshwork cell behavior is influenced by collagen scaffold pore architecture and glycosaminoglycan composition. *Biotechnol Bioeng*. 2020;117(10):3150-9.
62. Hatami-Marbini H, Pachenari M. The contribution of sGAGs to stress-controlled tensile response of posterior porcine sclera. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227856.
63. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):113-9.
64. Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(5):379-88.
65. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)*. 2006;20(5):553-63.
66. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1445-9.
67. Javed A, Aslam T, Ashworth J. Use of new imaging in detecting and monitoring ocular manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e676-e82.

68. Yoon MK, Chen RW, Hedges TR, 3rd, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, et al. High-speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography of the retina in Hunter syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38(5):423-8.
69. Kim S, Yoo YJ, Woo SJ, Yang HK. Early Retinal Changes in Hunter Syndrome According to Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2016;30(2):151-3.
70. Suppiej A, Rampazzo A, Cappellari A, Traverso A, Tormene AP, Pinello L, et al. The role of visual electrophysiology in mucopolysaccharidoses. *J Child Neurol*. 2013;28(10):1203-9.
71. Dangel ME, Tsou BH. Retinal involvement in Morquio's syndrome (MPS IV). *Ann Ophthalmol*. 1985;17(6):349-54.
72. Agency EM. Aldurazyme 2009 [updated 06.10.2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aldurazyme>].
73. Agency EM. Elapraxe 2009 [updated 15.12.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elapraxe#overview-section>].
74. Agency EM. Vimizim 2014 [updated 16.06.2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimizim>].
75. Agency EM. Naglazyme 2009 [updated 26.04.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/naglazyme>].
76. Scarpa M, Orchard PJ, Schulz A, Dickson PI, Haskins ME, Escolar ML, et al. Treatment of brain disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;122s:25-34.
77. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1795-803.
78. Summers CG, Purple RL, Krivit W, Pineda R, 2nd, Copland GT, Ramsay NK, et al. Ocular changes in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. A preliminary report. *Ophthalmology*. 1989;96(7):977-84; discussion 84-5.
79. Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1099-105.
80. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Malm G, Winiarski J. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(6):781-5.
81. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Winiarski J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). *Acta Ophthalmol*. 2012;90(3):287-90.
82. Ohden KL, Pitz S, Ashworth J, Magalhães A, Marinho DR, Lindahl P, et al. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: an international perspective. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):909-12.
83. Franke G.H, Esser, J., Voigtländer, A. & Mähner, N. NEI-VFQ. National Eye Institute Visual Function Questionnaire-deutsche Adaptation [Verfahrensdokumentation, Autorenbeschreibung und Fragebogen]. In Leibniz-Institut für Psychologie (ZPID) (Hrsg.), Open Test Archive. Trier: ZPID. [updated 06.09.2025. Available from: <https://doi.org/10.23668/psycharchives.4571>]
84. Asam JS, Polzer M, Tafreshi A, Hirnschall N, Findl O. Anterior Segment OCT. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 285-99.
85. Motlagh MN, Moshirfar M, Murri MS, Skanchy DF, Momeni-Moghaddam H, Ronquillo YC, et al. Pentacam(R) Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery Candidates: A Review of the Literature, Part I. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(3):177-203.
86. Ambrósio Rea. Pentacam Interpretation Guideline [Available from: www.oculus.de].
87. Rajabi S, Asharlous A, Riazi A, Khabazkhoob M, Moalej A. Differences and Limits of Agreement among Pentacam, Corvis-ST, and IOL-Master 700 Optical Biometric Devices regarding Central Corneal Thickness Measurements. *J Curr Ophthalmol*. 2022;34(1):44-9.

88. AG H-S. VISUAL FIELD DIGEST, A guide to perimetry and the Octopus perimeter. 2022.
89. Weijland A, et al. visual field digest. 2004.
90. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v34-40.
91. Lin HY, Chan WC, Chen LJ, Lee YC, Yeh SI, Niu DM, et al. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(5):e00617.
92. Bradfield YS, Melia BM, Repka MX, Kaminski BM, Davitt BV, Johnson DA, et al. Central corneal thickness in children. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1132-8.
93. Fernández-Vigo JI, Fernández-Vigo J, Macarro-Merino A, Fernández-Pérez C, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijó J. Determinants of anterior chamber depth in a large Caucasian population and agreement between intra-ocular lens Master and Pentacam measurements of this variable. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(2):e150-5.
94. Salmon JF. Kanski's clinical ophthalmology e-book: a systematic approach: Elsevier Health Sciences; 2024.

8 Anhang

NEI-VFQ-25 Fragebogen



www.testarchiv.eu

Open Test Archive

Repositorium für Open-Access-Tests

NEI-VFQ National Eye Institute Visual Function Questionnaire - deutsche Adaptation

Franke, G. H., Esser, J., Voigtländer, A. & Mähner, N. (2009)

Franke, G. H., Esser, J., Voigtländer, A. & Mähner, N. (2009). NEI-VFQ. National Eye Institute Visual Function Questionnaire [Verfahrensdokumentation, Autorenbeschreibung und Fragebogen]. In Leibniz-Institut für Psychologie (ZPID) (Hrsg.), Open Test Archive. Trier: ZPID. <https://doi.org/10.23668/psycharchives.4571>

Alle Informationen und Materialien zu dem Verfahren finden Sie unter:
<https://www.testarchiv.eu/de/test/9004023>

Verpflichtungserklärung

Bei dem Testverfahren handelt es sich um ein Forschungsinstrument, das der Forschung, Lehre und Praxis dient. Es wird vom Testarchiv online und kostenlos zur Verfügung gestellt und ist urheberrechtlich geschützt, d. h. das Urheberrecht liegt weiterhin bei dem/den Autor/en.

Mit der Nutzung des Verfahrens verpflichte ich mich, die Bedingungen der [Creative Commons Lizenz CC BY-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) zu beachten. Ich werde nach Abschluss meiner mit dem Verfahren zusammenhängenden Arbeiten mittels des [Rückmeldeformulars](#) die TestautorInnen über den Einsatz des Verfahrens und den damit erzielten Ergebnissen informieren.

Terms of use

The test instrument is a research instrument that serves research, teaching and practice. It is made available online and free of charge by the test archive and is protected by copyright, i.e. the copyright remains with the author(s). By using this test, I agree to abide by the terms of the [Creative Commons License CC BY-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/). After completion of my work with the measure, I will inform the test authors about the use of the measure and the results I have obtained by means of the [feedback form](#).

Fragebogen zur Sehkraft

Bitte markieren Sie das Feld, das die Frage für Sie am besten beantwortet.

1. Wie würden Sie im allgemeinen ihren Gesundheitszustand beschreiben:

Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Mittelmäßig	Schlecht
1	2	3	4	5

2. Wie würden Sie heute Ihre Sehkraft bewerten, die sie mit Brille oder Kontaktlinsen haben?

Ausgezeichnet	Gut	Mittelmäßig	Schlecht	Sehr schlecht	Vollständig blind
1	2	3	4	5	6

3. Wie oft sorgen Sie sich um ihre Sehkraft?

Niemals	Selten	Manchmal	Meistens	Immer
1	2	3	4	5

4. In welchem Ausmaß hatten Sie in der Vergangenheit Schmerzen oder Beschwerden in und um Ihre Augen?

Gar keine	Leichte	Mittelmäßige	Starke	Sehr starke
1	2	3	4	5

5. Wie groß sind Ihre Schwierigkeiten beim Lesen einer normal gedruckten Zeitung? Haben Sie...

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen der Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

6. Wie stark sind Ihre Schwierigkeiten, wenn Sie auf Ihrer Arbeit oder beim Ausüben von Hobbies in der Nähe gut sehen müssen, z.B. beim Kochen, Nähen, bei der Hausarbeit, beim Benutzen von Werkzeug. Würden Sie sagen:

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

7. Haben sie aufgrund Ihrer Sehkraft Probleme, etwas in einem unübersichtlichen Regal zu finden?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

8. Wie groß sind Ihre Schwierigkeiten, Straßenschilder oder die Namen von Geschäften zu lesen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

9. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft bei Dämmerung oder in der Nacht Schwierigkeiten, Stufen, Treppen oder den Bordstein herabzusteigen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

10. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Dinge neben sich zu sehen, wenn Sie irgendwo entlang gehen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

11. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten zu sehen, wie andere auf das reagieren, was Sie gerade gesagt haben?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

12. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Ihre eigene Kleidung farblich zusammenzustellen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

13. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, neue Bekannte in deren Wohnung zu besuchen oder auf Partys oder im Restaurant zu erkennen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

14. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, ins Kino oder Theater zu gehen oder Sportveranstaltungen zu besuchen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

15. Nun möchte ich Fragen zum Auto fahren stellen. Fahren Sie zur Zeit, oder wenigstens manchmal, Auto?

Ja	Nein
1	2

15.a. Wenn NEIN. Sind Sie bisher nie Auto gefahren oder haben Sie das Auto fahren aufgegeben?

Bin nie Auto gefahren	Habe das Auto fahren aufgegeben
1	2

15.b. Wenn Sie das AUTO FAHREN AUFGEGBEN HABEN. War es hauptsächlich wegen der Sehkraft, gab es andere Gründe, oder war es sowohl wegen Ihrer Sehkraft als auch aus anderen Gründen?

Hauptsächlich wegen der Sehkraft	Hauptsächlich wegen anderer Gründe	Sowohl wegen der Sehkraft als auch aus anderen Gründen
1	2	3

15.c. Wenn Sie AUTO FAHREN. Wie starke Schwierigkeiten haben Sie beim Auto fahren, wenn Sie am Tag durch bekannte Gegenden fahren?

Keine	Wenig	Ziemlich	Starke
1	2	3	4

16. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, nachts Auto zu fahren?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

Die nächsten Fragen behandeln Dinge, die Sie vielleicht aufgrund Ihrer Sehkraft tun, z.B. bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten im Haushalt, bei der Kinderpflege, in der Schule oder bei gesellschaftlichen Aktivitäten. Bei jeder Frage antworten Sie bitte, ob dies für sie immer zutrifft, meistens, manchmal, selten oder nie.

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie					
1	2	3	4	5					
17.	Bringen Sie weniger zustande, als Sie sich vorgenommen haben?				1	2	3	4	5
18.	Können Sie nicht so lange arbeiten oder andere Aktivitäten durchführen wie Sie gerne möchten?				1	2	3	4	5

19. Wie stark hindern Sie Schmerzen oder Beschwerden in und um Ihre Augen, wie z.B. Brennen der Augen, Jucken, Schmerzen, daran, das zu tun, was Sie tun möchten? Würden Sie sagen:

Niemals	Manchmal	Die Hälfte	Die meiste Zeit	Immer
1	2	3	4	5

Die nächsten Fragen behandeln Ihr Umgehen mit Ihrem Sehvermögen. Bitte markieren Sie für jede Aussage, ob sie für Sie absolut richtig ist, meistens richtig ist, ob sie nicht sicher sind, ob sie meistens falsch ist oder absolut falsch ist

Absolut richtig	Meistens richtig	Weiß nicht	Meistens falsch	Absolut falsch
1	2	3	4	5
20.	Wegen meiner Sehkraft	bleibe ich die meiste Zeit zu Hause		1 2 3 4 5
21.	Wegen meiner Sehkraft	bin ich die meiste Zeit gehemmt		1 2 3 4 5
22.	Wegen meiner Sehkraft	habe ich sehr wenig Kontrolle über das, was ich tue		1 2 3 4 5
23.	Wegen meiner Sehkraft	muß ich mich zu sehr auf andere Menschen verlassen		1 2 3 4 5
24.	Wegen meiner Sehkraft	benötige ich viel Hilfe von Anderen		1 2 3 4 5

Bei der folgenden Aussage markieren Sie bitte, ob sie für Sie absolut richtig ist, meistens richtig ist, ob sie nicht sicher sind, ob sie meistens falsch oder absolut falsch ist

Absolut richtig	Meistens richtig	Weiß nicht	Meistens falsch	Absolut falsch
1	2	3	4	5
25.	Ich mache mir Sorgen darüber, daß ich wegen meiner eingeschränkten Sehkraft mir oder anderen Probleme bereiten werde			1 2 3 4 5

A1. Wie würden Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala bewerten, bei der 0 die schlechteste mögliche und 10 die bestmögliche Gesundheit bezeichnet.

Schlechteste											Beste
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

A2. Wie würden Sie Ihre heutige Sehkraft auf einer Skala bewerten, bei der 0 die schlechteste mögliche und 10 die bestmögliche Sehkraft bezeichnet.

Schlechteste											Beste
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

A3. Wenn Sie Ihre Brille oder Kontaktlinsen tragen, wie stark sind Ihre Schwierigkeiten, wenn Sie die kleine Schrift im Telefonbuch, auf einer Arzneiflasche oder auf einem Formular lesen wollen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A4. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten herauszufinden, ob die Rechnung, die man Ihnen ausstellt, korrekt ist?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A5. Haben sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, sich vor dem Spiegel zu rasieren, oder Ihr Haar zu frisieren, oder sich zu schminken?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A6. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Menschen, die Sie kennen, in einem Raum wiederzuerkennen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A7. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten zu joggen oder spazieren zu gehen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A8. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, das Fernsehprogramm zu sehen und sich daran zu erfreuen?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A9. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, Freunde und Familienangehörige bei Ihnen zu Hause zu bewirten und zu unterhalten?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

A10. Haben Sie aufgrund Ihrer Sehkraft Schwierigkeiten, unter schlechten Bedingungen Auto zu fahren, wie bei schlechtem Wetter, in der Hauptverkehrszeit, auf der Autobahn oder im Stadtverkehr?

Keine Schwierigkeiten	Wenig Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Starke Schwierigkeiten	Wegen Ihrer Sehkraft aufgehört	Aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse
1	2	3	4	5	6

Die nächsten Fragen behandeln Dinge, die Sie vielleicht aufgrund Ihrer Sehkraft tun, z.B. bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten im Haushalt, bei der Kinderpflege, in der Schule oder bei gesellschaftlichen Aktivitäten. Bei jeder Frage antworten Sie bitte, ob dies für sie immer zutrifft, meistens, manchmal, selten oder nie.

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie					
1	2	3	4	5					
A11a.	Benötigen Sie mehr Hilfe von anderen?				1	2	3	4	5
A11b.	Sind Sie in den Dingen, die Sie tun wollen, eingeschränkt?				1	2	3	4	5

Die nächsten Fragen behandeln Ihr Umgehen mit Ihrem Sehvermögen. Bitte markieren Sie für jede Aussage, ob sie für Sie absolut richtig ist, meistens richtig ist, ob sie nicht sicher sind, ob sie meistens falsch ist oder absolut falsch ist

Absolut richtig	Meistens richtig	Weiß nicht	Meistens falsch	Absolut falsch					
1	2	3	4	5					
A12.	Wegen meiner Sehkraft bin ich oft gereizt				1	2	3	4	5
A13.	Wegen meiner Sehkraft gehe ich nicht alleine aus dem Haus				1	2	3	4	5

Untersuchungsprotokoll

Datum:	Studienpatienten ID:
--------	----------------------

Anamnese

Diagnosen: Diagnosebestätigung, Krankheitsbeginn und –verlauf, Organbeteiligung etc.

Systemische Medikation/Augentropfen:

Voroperationen: Auge

	RA	LA
Visus		
Brille		
Refraktion		
Tensio		

Orthoptischer Status

Augenstellung

Schielwinkel

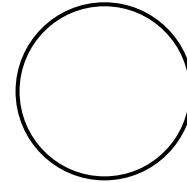
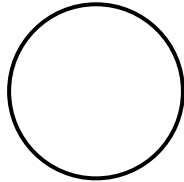
Binokularsehen

Motilität

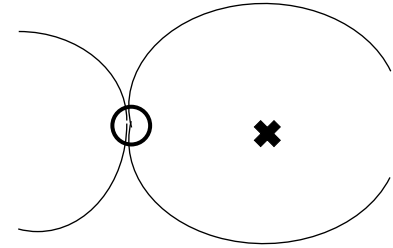
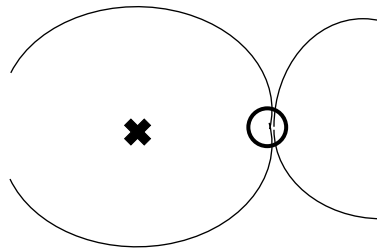
Datum:

Studienpatienten ID:

Vorderer Augenabschnitt



Hinterer Augenabschnitt



Spezielle Untersuchungen:

- Autorefraktor
- Pentacam
- IOL-Master

- 30° Gesichtsfeld

- OCT-Vorderabschnitt
- OCT-Makula PPole
- OCT-Papille
- OCT-Angiografie Makula und Papille
- HMM Makula

- Vorderabschnittsfoto
- Fundusfoto
- Fragebogen LG

9 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle meine aufrichtige Dankbarkeit allen aussprechen, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und damit maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Ohne ihre wertvolle Hilfe und das beständige Zusprechen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Dir, liebe Frau PD Dr. med. habil. Juliane Matlach. Du hast mir nicht nur die Möglichkeit gegeben, diese wissenschaftliche Arbeit durchzuführen, sondern mich während des gesamten Prozesses mit großem Engagement, wertvollen Ideen, immer offenem Ohr und viel Geduld begleitet. Deine unermüdliche Unterstützung, Dein Vertrauen und Deine Geduld haben mich in jeder Phase der Arbeit getragen. Dafür danke ich Dir von Herzen.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Julia Stingl, die mir insbesondere bei der statistischen Auswertung gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik umfassend zur Seite stand. Ihre Zuversicht, ihre positive Energie und ihre ermutigenden Worte haben mir stets Kraft für die Fertigstellung der Dissertation gegeben.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinem langjährigen Weggefährten, Kommilitonen und Kollegen Lucas Wipprecht, mit dem eine stets zuverlässige und vertrauensvolle Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und -auswertung möglich war.

Mein tief empfundener Dank gilt meiner gesamten Familie. Besonders danke ich meinem Vater Dr. med. Holger Borchers, der mich mit großem Engagement bei Korrekturen unterstützen konnte. Von Herzen danke ich meinem Mann, Lukas Schmelmer, der mich während der gesamten Zeit der Dissertation mit unerschütterlicher Geduld, Liebe und Vertrauen begleitet hat und niemals den Glauben an mich verloren hat. Eure Unterstützung war für mich in jeder Phase der Arbeit unersetzlich.

Weiterhin danke ich allen Personen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ohne ihre Geduld und die Bereitschaft, ihre Zeit einzubringen, wäre die Datenerhebung nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich auch den Kolleginnen und Kollegen der Augen- und Poliklinik des Universitätsklinikums Mainz sowie den Kolleginnen und Kollegen der Villa Metabolica unter der Leitung von Frau Univ.-Prof. Dr. med. Julia B. Hennermann danken, die maßgeblich zur Rekrutierung und Betreuung der teilnehmenden MPS-Patienten beigetragen haben.

10 Lebenslauf

