

**Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz**

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

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

Vorgelegt von

**Lucas Wipprecht
aus Bad Salzungen**

Mainz, 2025

Nachnutzungslizenz:

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

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

PD Dr. med. Juliane Matlach

2. Gutachter:

PD Dr. med. Heike Elflein

Tag der Promotion:

18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Übersicht der Mukopolysaccharidosen.....	3
2.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie.....	3
2.1.2 Klassifikation der Mukopolysaccharidosen	3
2.1.3 Prävalenz, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Mukopolysaccharidose5	
2.1.4 Okuläres Erscheinungsbild der Mukopolysaccharidosen	6
2.2 Typen der Mukopolysaccharidose.....	7
2.2.1 Mukopolysaccharidose Typ I	7
2.2.2 Mukopolysaccharidose Typ II	8
2.2.3 Mukopolysaccharidose Typ III	9
2.2.4 Mukopolysaccharidose Typ IV.....	10
2.2.5 Mukopolysaccharidose Typ VI.....	12
2.2.6 Mukopolysaccharidose Typ VII.....	12
2.2.7 Mukopolysaccharidose Typ IX.....	13
2.2.8 Mukopolysaccharidose Typ X.....	13
2.3 Okuläre Befunde bei Mukopolysaccharidose	14
2.3.1 Visus und orthoptische Befunde	14
2.3.2 Intraokularer Druck und Glaukom.....	15
2.3.3 Funduskopie.....	16
2.3.4 Perimetrie.....	17
2.3.5 Optische Kohärenztomographie	17
2.3.5.1 Makula und retinales Pigmentepithel	17
2.3.5.2 Sehnerv.....	18
2.3.5.3 OCT-Angiografie	19
2.3.5.4 High Magnification Module Bilder	19
2.3.6 Fundusfotografie	19
2.3.7 Weitere Untersuchungen.....	20
2.4 Okuläre Therapiemöglichkeiten bei Mukopolysaccharidose	20
2.4.1 Enzymersatztherapie.....	20
2.4.2 Hämatopoetische Stammzelltherapie	20
2.4.3 Symptomatische Therapien.....	21
3 Material und Methoden	22
3.1 Zusammensetzung der Studiengruppen.....	22
3.2 Datenerhebung	22
3.3 Untersuchungsmethoden	23

3.3.1	Orthoptischer Status.....	23
3.3.2	Ophthalmologischer Status	23
3.3.3	Refraktion.....	23
3.3.4	Pachymetrie	24
3.3.5	Perimetrie.....	24
3.3.6	Optische Kohärenztomographie	25
3.4	Auswertungsmethoden	26
4	Ergebnisse	28
4.1	Deskriptive Statistik.....	28
4.2	Visus und Refraktion.....	29
4.3	Augeninnendruck	30
4.4	Orthoptische Befunde	31
4.5	Organische Befunde des hinteren Augenabschnitts.....	31
4.6	Gesichtsfelddefekte	32
4.7	OCT-Ergebnisse des hinteren Augenabschnitts.....	33
4.7.1	Netzhautdicke der Makula	33
4.7.2	Nervenfaserschichtdicke der Papille.....	35
4.7.3	Angiografie-OCT und High Magnification Module	39
4.8	Zusammenhänge zwischen Untersuchungsergebnissen.....	41
5	Diskussion	42
5.1	Visus und Organbefunde	42
5.2	Orthoptische Befunde	44
5.3	Gesichtsfeld	45
5.4	Augeninnendruck.....	47
5.5	Netzhautdicke der Makula in der Optischen Kohärenztomographie	49
5.6	Peripapilläre Nervenfaserschichtdicke in der Optischen Kohärenztomographie	51
5.7	Sonstige Befunde.....	52
5.8	Perspektive für die Zukunft.....	53
6	Zusammenfassung	54
7	Literaturverzeichnis.....	56
8	Danksagung	62
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	63

Abkürzungsverzeichnis

DS	Dermatansulfat
EDI	Enhanced Depth Imaging Mode (Deutsch: erweiterter Tiefenabbildungsmodus)
ERT	Enzym Replacement Therapy (Deutsch: Enzymersatztherapie)
ERG	Elektroretinographie
GAG	Glykosaminoglykane
HMM	„High Magnification Module™“ (Deutsch: Modul für hohe Vergrößerung)
HS	Heparansulfat
HSCT	Haematopoietic Stem Cell Transplantation (Deutsch: hämatopoetische Stammzelltherapie)
INL	Inner Nuclear Layer (Deutsch: Innere Körnerschicht)
IOD	Intraokularer Druck
IS/OS	Inner Segment/ Outer Segment (Deutsch: Innensegment/ Außensegment der Photorezeptoren)
KS	Keratansulfat
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Deutsch: Logarithmus des minimalen Auflösungswinkel)
M	Mittelwert
MD	Mittlerer Defekt
MPS	Mukopolysaccharidose
OCT	Optical coherence tomography (Deutsch: Optische Kohärenztomographie)
OCT-A	OCT-Angiography (Deutsch: OCT-Angiografie)
OLM	Outer Limiting Membran (deutsch: äußere Grenzmembran)
ONH-RC	„Optic nerve head radial circle“ (Deutsch: Radialer Kreis des Sehnervenkopfes)
ONL	Outer Nuclear Layer (Deutsch: Äußere Körnerschicht)
RPE	Retinales Pigmentepithel
pRNFL	Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (Deutsch: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht)
SD	Standard Deviation (Deutsch: Standardabweichung)
SD-OCT	Spectral Domain-OCT (Deutsch: Spektralbereich-OCT)
sLV	Square root loss of variance (Deutsch: quadratischer Wurzelverlust der Varianz)
VEP	Visuell evozierte Potenziale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typischer Phänotyp eines MPS Typ II Patienten in milder Ausprägung. Eigene Aufnahme eines Studienteilnehmers mit MPS II	9
Abbildung 2: Typischer Phänotyp einer MPS Typ IV Patientin. Eigene Aufnahme einer Studienpatientin mit MPS IV	11
Abbildung 3: Fundusfotografie eines MPS-Typ II Patienten ohne retinale Pathologie (linkes Bild= rechtes Auge, rechtes Bild= linkes Auge)	16
Abbildung 4: Fundusautofluoreszenz-Aufnahme eines MPS-Typ II Patienten mit retinaler Pigmentatrophie*	18
Abbildung 5: Horizontaler SD-OCT Scan eines gesunden Kontrollprobanden mit den in der Studie definierten Zonen*	26
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der einzelnen MPS-Typen	28
Abbildung 7: Verteilung des logarithmischen Visus	29
Abbildung 8: Verteilung der Fehlsichtigkeiten der Kontrollgruppe und der MPS-Typen	30
Abbildung 9: Boxplots des IOD von MPS-Patienten und Kontrollen	30
Abbildung 10: Verteilung der Augenstellung für die Ferne	31
Abbildung 11: Verteilung der organischen Befunde von Papille, Makula und Netzhaut der MPS-Patienten	32
Abbildung 12: Vergleich der Gesichtsfelder von einem gesunden Kontrollprobanden (A) und einem MPS-Typ I Patienten mit konzentrischer Einschränkung (B)	33
Abbildung 13: Vergleich zwischen einem Kontrollprobanden (A) und einem MPS-Typ II Patienten mit Netzhautatrophie (B)*	34
Abbildung 14: Netzhautdicke der Makula in den definierten Zonen	34
Abbildung 15: Netzhautdicke der Makula von Kontrollgruppe und MPS-Typen in der parafovealen und perifovealen Zone	35
Abbildung 16: pRNFL eines gesunden Kontrollprobanden*	36
Abbildung 17: Vergleich zwischen einem gesunden Kontrollprobanden (A) und einem MPS-Typ II Patienten mit Optikusatrophie (B)*	37
Abbildung 18: Dicke der pRNFL	38
Abbildung 19: pRNFL der Kontrollgruppe und der MPS-Typen	38
Abbildung 20: OCTA-Scans: (A) Linkes Auge Kontrollproband mit normaler Perfusion und Vaskularisation der Aderhaut; (B) Linkes Auge MPS-Typ IVa Patient mit verminderter Perfusion und Vaskularisation der Aderhaut (mit * markiert)	39
Abbildung 21: HMM Scans: (A) Rechtes Auge Kontrollproband mit unauffälliger Verteilung der Photorezeptoren; (B) Rechtes Auge MPS-Typ II Patient mit artifizieller Rarefizierung der Photorezeptoren (mit * markiert)*	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Klassifikation der MPS nach Zhou et al.(5)	5
Tabelle 2: Überblick der okulären Merkmale der MPS und ihre früheste Manifestation, modifiziert nach Tomatsu et al und Del Longo et. al(6, 10).....	14
Tabelle 3: Zusammenhang der OCT-Parameter mit dem Visus, dem IOD und dem Gesichtsfeld (r-Wert entspricht je nach Vorzeichen dem positiven oder negativen Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Parameter)	41

1 Einleitung

Eine Stoffwechselstörung ist eine Abweichung von physiologischen Stoffwechselfvorgängen im Körper, die häufig durch einen Enzymdefekt oder -mangel verursacht wird. Dies kann zu einer Erhöhung von Stoffwechselzwischenprodukten, zu einem Defekt im Substanztransport oder einer Speicherung von Stoffwechselprodukten führen. Jeder Stoffwechselweg und jedes beteiligte Kompartiment im Körper, einschließlich der Lysosomen, können von einer solchen Störung betroffen sein.

Die geschätzte Inzidenz von lysosomalen Speicherkrankheiten liegt bei 1 zu 5000.(1) Die Akkumulation von nicht abgebauten Makromolekülen in den Lysosomen und später im Extrazellularraum hat vor allem pathologische Folgen für das Skelettsystem, das Nervensystem sowie für die Milz, die Leber, das Herz und andere Organsysteme.

Die Mukopolysaccharidosen (MPS) sind eine Unterform der lysosomalen Speicherkrankheiten, die durch einen Mangel oder eine Fehlfunktion von Enzymen gekennzeichnet sind, die am Metabolismus von Glykosaminoglykanen (GAG) auf lysosomaler Ebene beteiligt sind.(2) Die Krankheit wurde erstmals 1917 beschrieben, und es dauerte bis zum Jahr 1960, bis ein defekter GAG-Abbau als Ätiologie identifiziert wurde.(3) Es gibt derzeit 8 Unterformen der Erkrankung mit 12 verschiedenen Enzymdefekten, deren Häufigkeit je nach Region und ethnischen Hintergrund variiert. Die aktuelle Geburtenprävalenz der MPS in Deutschland beträgt laut Celik et al. ungefähr 3,51 pro 100.000 Lebendgeborenen.(4) Die klinischen Merkmale variieren je nach vorliegendem Enzymdefekt, jedoch treten in fast allen Fällen vergrößerte Gesichtszüge, Hepatosplenomegalie, Atemwegs- und Herzerkrankungen, Hernien und skelettale Veränderungen auf.(5)

In ganz Deutschland existieren laut der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. lediglich 6 Zentren, die die Betreuung und Behandlung von Patienten mit MPS übernehmen, darunter auch die Villa Metabolica der Universitätsmedizin Mainz. Die regelmäßigen Routineuntersuchungen der Patienten umfassen eine Vielzahl von Fachdisziplinen. Eine Konsultation bei Augenärzten ist erforderlich, da bei verschiedenen Typen auch okuläre Veränderungen auftreten können, die vom vorliegenden Enzymdefekt abhängen. Es liegen bereits einige Übersichtsarbeiten zu okulären Veränderungen bei MPS vor, wie zum Beispiel die Zusammenstellung ophthalmologischer Pathologien und Komplikationen der verschiedenen MPS-Typen durch Tomatsu et al.(6) Zu den häufigsten okulären Veränderungen gehören Hornhauttrübungen, Glaukome, Retinopathien und Veränderungen des Sehnervs. Für die seltenen MPS-Typen VII, IX und X gibt es in der Literatur kaum oder keine Aufzeichnungen über okuläre Veränderungen.

Hornhauttrübungen können bei allen MPS-Typen auftreten, wobei Typ I und VI am stärksten betroffen sind. Ähnliches gilt für Glaukome, deren Vorkommen und Schweregrad je nach MPS-Typ variieren. Retinopathien wurden bei den MPS-Typen I, II, III und IV beobachtet, wobei besonders schwere Fälle bei Typ III auftreten. Veränderungen am Sehnerv wurden bei allen MPS-Typen festgestellt, insbesondere bei den Typen I, II und VI. Veränderungen des hinteren Augenabschnitts treten bei allen MPS-Typen in unterschiedlicher Ausprägung auf, wobei die Typen II, III und IV schwerer betroffen sind. Die Typen I und VI hingegen zeigen eher stärkere Beeinträchtigungen im vorderen Augenabschnitt.

Ashworth et al. führten eine retrospektive Untersuchung der klinischen ophthalmologischen und elektrophysiologischen Daten an einer Patientengruppe von 50 MPS-Patienten durch. Besonders bei den MPS-Typen I und VI wurden Hornhauttrübungen festgestellt, die zu Diagnoseschwierigkeiten bei Glaukomen, Retinopathien und Sehnervenveränderungen führten. Diese Pathologien zeigten unterschiedliche Häufigkeiten und Schweregrade in Abhängigkeit von den untersuchten MPS-Typen. Die MPS-Typen II, III und IV waren hingegen unterrepräsentiert oder fehlten gänzlich in der Stichprobe. (7) Sornalingam et al. führten eine prospektive Kohortenstudie mit 28 MPS-Patienten der Typen I, IV und VI durch, um Veränderungen an Hornhaut, Netzhaut und Sehnerv zu untersuchen. Sie stellten fest, dass Hornhauttrübungen bei allen untersuchten MPS-Typen auftreten können, jedoch in

unterschiedlichem Ausmaß. In ihrer Studie trat eine Retinopathie nur bei MPS I auf.(8) Seok et al. nutzen die Optische Kohärenztomographie (englisch: optical coherence tomography, OCT), um die Netzhaut von MPS-Patienten der Typen I, II und VI zu untersuchen. Sie identifizierten eine Verdickung der äußeren Grenzmembran (englisch: Outer Limiting Membran, OLM) in der Fovea sowie eine Ausdünnung der Außen- und Innensegmente der Photorezeptoren (OS und IS) in der parafovealen und perifovealen Zone. Als einzige uns bekannte Studie verglichen sie die Netzhautdicke von MPS-Patienten mit der von gesunden Probanden.(9)

Del Longo et al. und Fahnehjelm et al. unternahmen den Versuch, einen klinischen Leitfaden für die ophthalmologische Untersuchung von MPS-Patienten zu entwickeln. Sie legten Standarduntersuchungen wie die Bestimmung der Sehschärfe, den orthoptischen Status, die Spaltlampenuntersuchung, die Messung des intraokularen Drucks, die Gesichtsfelduntersuchung und die Evaluation des Augenhintergrunds fest. Zusätzlich können OCT-Untersuchungen der Hornhaut und des hinteren Augenabschnitts, Hornhautvermessungen sowie elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt werden. Es wurde jedoch nicht differenziert, welche Untersuchungsmethoden für die verschiedenen MPS-Typen geeignet sind. (10, 11) In weiteren Studien wurde untersucht, welche okulären Veränderungen bei MPS-Patienten durch systemische Therapien beeinflusst werden können beziehungsweise einen positiven Effekt anzeigen. Es wurde festgestellt, dass eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (Haematopoetic Stem Cell Transplantation, HSCT) bei MPS-Patienten in der Regel zu einer Stabilisierung oder Verbesserung von Hornhauttrübungen und Sehnervenschwellungen führt, während Netzhautdegenerationen fortschreiten können. Auch die Enzym-Ersatztherapie (englisch: Enzym Replacement Therapy, ERT) wird in den meisten Berichten mit einer Stabilisierung von Hornhauttrübungen in Verbindung gebracht, wobei Auswirkungen auf andere Augenveränderungen kontrovers diskutiert werden. (12)

Bisher liegen keine Studien vor, in denen eine quantitative und qualitative Erfassung der okulären Veränderungen im hinteren Augenabschnitt bei MPS-Patienten durchgeführt wurde. Das Ziel dieser Arbeit ist daher die systematische Charakterisierung der okulären Manifestationen von MPS am hinteren Augenabschnitt. Wir wollten herausfinden, ob es eine spezifische Verteilung von Netzhaut- und Sehnervenpathologien bei den verschiedenen MPS-Typen gibt. Darüber hinaus zielt diese Arbeit darauf ab, Unterschiede in Struktur und Funktion des hinteren Augenabschnitts zwischen MPS-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe zu analysieren und zu dokumentieren. Unsere Hypothese besagt, dass MPS-Patienten im Vergleich zu okulär gesunden Probanden charakteristische Veränderungen im hinteren Augenabschnitt aufweisen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Übersicht der Mukopolysaccharidosen

Die MPS sind seltene hereditäre Stoffwechselkrankheiten, die zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten zählen. Sie wurden erstmalig von Dr. Charles Hunter bei zwei Geschwistern in Kanada beschrieben und bei ihrer Entdeckung als „Gargoylismus“ bezeichnet.

2.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Durch eine vererbte (genetische) Mutation fehlt den Patienten ein Enzym, das für den Abbau von GAGs notwendig ist. Diese GAGs sind wichtige Bestandteile der extrazellulären Matrix des Bindegewebes. Biochemisch betrachtet bestehen sie aus Estern einer Uronsäure, welche 1-3-glykosidisch mit einem Aminozucker, wie N-Acetylglucosamin, verbunden sind und durch entsprechende Seitengruppen eine negative Ladung erhalten. Eine Sulfatierung der Seitenketten führt zur Bildung verschiedener GAGs: Hyaluronat, Chondroitinsulfat A, Chondroitinsulfat C, Dermatansulfat (DS), Keratansulfat (KS), Heparin und Heparansulfat (HS). Diese kommen in verschiedenen Geweben wie dem Glaskörper, der Hornhaut, dem Knorpel, den Blutgefäßen, den Herzklappen, der Lunge, der Basallamina oder der Epithelienoberfläche vor. Physiologisch werden die Zuckereinheiten über 10 Enzyme schrittweise lysosomal abgebaut. Ein Defekt dieser Enzyme führt zum Krankheitsbild der MPS.

Verschiedene Mechanismen der Pathophysiologie/Zelldysfunktion:

1. Einlagerung des primären Speichermaterials (GAG)*
2. Einlagerung des sekundären Speichermaterials (Ganglioside)
3. Störung der Funktion von Endosomen und Autosomen
4. Mitochondriale Dysaggregation
5. Immunologische Reaktionen u.a.

**GAG Einlagerungen nicht nur in Lysosomen, sondern auch in anderen Strukturen, wie Plasmamembranen, ER etc.*

Abhängig vom MPS-Typ akkumulieren GAG zu verschiedenen Anteilen in den Zellkompartimenten und haben variierende Auswirkungen auf bestimmte Organe. Die pathologischen Konsequenzen dieser Verteilung werden in den Krankheitsbildern von MPS III und VI verständlicher. Bei MPS-Typ III Patienten kommt es ausschließlich zu einer Akkumulation von HS. Da HS ein wichtiger Faktor für die Entwicklung und Differenzierung von Nervenzellen ist, hat dies vor allem kognitive und neurologische Auffälligkeiten zur Folge. Darüber hinaus reichern sich sekundär Ganglioside, Ceramide, Galactosylceramide und Sphingomyelin in lysosomalen und nicht-lysosomalen Kompartimenten des Gehirns an.(13) Der gestörte Katabolismus dieser akkumulierten Produkte führt zur Neuroinflammation, oxidativem Stress mit Fehlfaltung von Proteinen, defekten zellulären Signalwegen und beeinträchtigt die Autophagie, was ebenfalls zur Dysfunktion und zum Verlust von Neuronen beiträgt.(14, 15) Klinisch äußert sich dies durch Neurodegeneration, Krampfanfällen und Diarrhoe. Vergrößerte Gesichtszüge, Hepatomegalie und Knochendeformationen sind in abgeschwächter Form vorhanden. Im Gegensatz dazu sammelt sich bei MPS-Typ VI Patienten ausschließlich DS an, was zu schwerwiegenden skelettalen Veränderungen, Gelenkversteifungen, Hornhauttrübungen, vergrößerten Gesichtszügen und keiner Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung führt. Es kann daher geschlossen werden, dass DS für ausgeprägte viszerale und skelettale Manifestationen verantwortlich ist, während HS eine Störung des zentralen Nervensystems hervorruft.(16)

2.1.2 Klassifikation der Mukopolysaccharidosen

Die Klassifikation der MPS wurde erstmals im Jahr 1969 von McKusick durchgeführt. Basierend auf klinischen Beschreibungen von Patienten durch die namensgebenden Ärzte

und der chemischen Zusammensetzung der GAGs im Urin wurden 6 verschiedene Entitäten identifiziert. McKusick erkannte bereits zu diesem Zeitpunkt, dass sich die Typen nach Hurler und Hunter aufgrund unterschiedlicher Vererbungsmuster als eigenständige Formen definieren lassen.(17) Die molekulargenetische Identifikation aller Genloci begann 1987 durch Oshima et al.(18) und wurde erst 2006 von Fan et al.(19) abgeschlossen. Eine detaillierte Auflistung der Genloci und der zugehörigen Enzymdefekte ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Bisher wurden 12 Gendefekte und ihre Lokalisation entschlüsselt, was zur Unterteilung der MPS in acht Typen führte: MPS Typ I, II, III, IV, VI, VII, IX und X. Historisch betrachtet gab es zwei weitere Typen: Typ V, der phänotypisch als eigenständig angesehen wurde, aber den milden Typ I Scheie repräsentiert, sowie Typ VIII, der auf fehlerhaft analysierten Daten basierte.(20)

Die klinischen Merkmale der einzelnen MPS-Typen werden durch ihre Anreicherung von Abbauprodukten in verschiedenen Geweben verursacht, je nachdem welches Enzym in der GAG-Abbauskaskade defekt ist. Die Variabilität in der Schwere der Symptome könnte durch Restenzymaktivität, Umwelteinflüsse, die Art der Mutation oder andere noch unbekannte genetische Faktoren erklärt werden, wie von Muenzer et al. diskutiert.(21)

MPS-Typ	Subtyp	Enzymdefekt	Genmutation	Genlocus	Akkumuliertes GAG
MPS I	Hurler	α -L-Iduronidase	IDUA	4p16,3	Dermatansulfat, Heparansulfat
	Scheie				
	Hurler-Scheie				
MPS II	Hunter (schwere Form)	Iduronatsulfatase	IDS	Xq28	Dermatansulfat, Heparansulfat
	Hunter (attenuierte Form)			Xq29	
MPS III	Sanflippo A	Heparan-N-Sulfatase	SGSH	17q25,3	Heparansulfat
	Sanflippo B	α -N-Acetyl-Glucosaminidase	NAGLU	17q21,2	Heparansulfat
	Sanflippo C	Acetyl-CoA- α -Glucosamin-Acetyltransferase	HGSNAT	8p11,21-p11,1	Heparansulfat
	Sanflippo D	N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	GNS	12q14,3	Heparansulfat
MPS IV	Morquio A	Galactose-6-Sulfatase	GALNS	16q24,3	Keratansulfat, Chondroitin-6-sulfat
	Morquio B	β -Galaktosidase	GLB1	3p22,3	Keratansulfat
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase	ARSB	5q13-14	Dermatansulfat, Chondroitin-4-sulfat
MPS VII	Sly	β -Glukuronidase	GUSB	7q11,21	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitin-6-sulfat, Chondroitin-4-sulfat
MPS IX		Hyaluronidase	HYAL1	3p21,3	Hyaluron
MPS X		Arylsulfatase K	ARSK	5q15	Heparansulfat, Chondroitinsulfat

Tabelle 1: Klassifikation der MPS nach Zhou et al. (5)

2.1.3 Prävalenz, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Mukopolysaccharidose

Die Prävalenz der MPS variiert je nach geographischer Region. Sowohl die Studie von Khan et al. aus dem Jahr 2017 als auch das Update von Celik et al. aus dem Jahr 2021 zeigen eine Prävalenz von 3,14 auf 100.000 Einwohner in Europa. In Deutschland wurde die Prävalenz laut Khan et al. im Jahr 2017 auf 3,51 pro 100.000 Einwohner geschätzt, während Celik et al. im Jahr 2021 bereits eine Prävalenz von 3,53 pro 100.000 Einwohner angibt. Die weltweit höchste Prävalenz von 16,9 pro 100.000 Einwohner wurde in Saudi-Arabien festgestellt. Als Ursachen werden in diesem Zusammenhang die hohe Konsanguinität und der Founder-Effekt angenommen, bei dem genetische Variationen aufgrund einer begrenzten Anzahl von Allelen in einer Population häufiger auftreten. Die unterschiedlichen ethnischen Hintergründe der Regionen beeinflussen ebenfalls die Prävalenz der Krankheit. (4, 22)

Die frühzeitige Diagnose von MPS stellt eine bedeutende Herausforderung dar. Aufgrund des schleichenden Beginns der Krankheit manifestieren sich die klinischen Symptome oft erst spät und viele verfügbare Tests sind nicht ausreichend sensitiv, was zur Verzögerung beim Therapiebeginn führen kann. Bei Verdacht auf MPS aufgrund entsprechender klinischer Anzeichen wird die GAG-Ausscheidung im Urin quantifiziert. Die qualitativ nachzuweisenden GAGs können Hinweise auf den MPS-Typ geben, jedoch nicht auf spezifische Subtypen, wie in Tabelle 1 aufgeführt. Die Gesamt-GAG-Konzentration im Urin gibt keine Auskunft über die Schwere der Erkrankung, da die Ausscheidungsmenge mit dem Alter abnimmt. (2) Parallel dazu muss eine differentialdiagnostische Abklärung erfolgen, um andere Enzymdefekte oder

-mängel auszuschließen. Die definitive Diagnose wird durch die Identifizierung des defekten Enzyms mittels Enzym-Aktivitäts-Essay in kultivierten Fibroblasten oder Leukozyten gestellt. Die Identifikation des defekten Genlocus ist für die Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich, kann jedoch in der pränatalen Diagnostik hilfreich sein, um Prognosen über den Phänotyp zu treffen oder um den Träger des Gens zu ermitteln. Insbesondere für den X-chromosomal vererbten Typ II kann dies von Relevanz sein.(3)

Zur Therapie der Stoffwechselerkrankung sind bisher zwei etablierte Methoden ausreichend erprobt und zugelassen: die HSCT und die ERT. Ein früher Therapiebeginn innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ist entscheidend, da sich nicht-abgebaute GAGs in dieser Zeit bereits irreversibel in Organen und Geweben ablagern.(23) Die HSCT zeigt nur für den MPS-Typ I einen positiven Therapieeffekt, indem transplantierte Zellen die fehlenden Enzyme produzieren und so die Symptome und das Fortschreiten der Erkrankung lindern. Dies hat vor allem einen positiven Effekt auf die kognitive Entwicklung der Patienten. Die Methode ist jedoch durch genetische Übereinstimmung von Spender und Empfänger sowie Transplantatabstoßung limitiert. Bei der ERT werden fehlenden Enzyme direkt per Infusion verabreicht, um die akkumulierte GAG-Menge zu reduzieren oder zu normalisieren. Bisher sind die Medikamente Laronidase (Aldurazyme®) für MPS I, Idursulfase (Elaprase®) für MPS II, Elosulfase alfa (Vimizim®) für MPS IV A, Galsulfase (Naglazyme®) für MPS VI und für Vestronidase alfa (Mepsevii®) MPS VII zugelassen. Die ERT zeigt keinen Effekt auf die Kognition der Patienten in Organen mit natürlichen Barrieren, wie dem Gehirn, das durch die Blut-Hirn-Schranke nicht erreicht wird. Aktuell werden auch Gentherapie- und Substrat-Reduktions-Therapieansätze erforscht, um die Behandlungsmöglichkeiten zu erweitern. Die Gentherapie ermöglicht die Bildung der inaktiven oder defekten Enzyme im Körper durch Einführung rekombinanter Gene in die Zellen, ohne eine genetische Übereinstimmung von Spender und Empfänger zu benötigen. Die Substrat-Reduktions-Therapie verringert die GAG-Synthese durch Inhibition der Substrate mittels oral zugeführter Moleküle, die als Tyrosinkinase-Inhibitor wirken und infolge der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke neurologische Symptome lindern kann.(5, 20)

2.1.4 *Okuläres Erscheinungsbild der Mukopolysaccharidosen*

Bei allen MPS-Typen sind okuläre Veränderungen zu beobachten, die häufig als erste Symptome vor der Diagnose auftreten und für Augenärzte ein Hinweis auf eine mögliche MPS sein können. Die klinischen Bilder variieren je nach MPS-Typ und betreffen Strukturen wie die Hornhaut, Lederhaut, Trabekelmaschenwerk, Netzhaut, den Sehnerv und die hintere Sehbahn. Typische okuläre Auffälligkeiten wurden bisher vor allem bei den Typen I (Hurler und Hurler-Scheie), VI und VII beobachtet. Diese Pathologien entstehen durch intra- und extraokuläre Ablagerung von GAG, was die Gewebestruktur beeinträchtigt. Zu den resultierenden Krankheitsbildern gehören unter anderem Hornhauttrübung, Glaukom, Retinopathie und Netzhautdystrophie, Sehnervenschwellung und -atrophie, Hyperopie und Strabismus. Sie treten in unterschiedlicher Ausprägung bei den verschiedenen MPS-Typen auf.(10, 11)

2.2 Typen der Mukopolysaccharidose

2.2.1 Mukopolysaccharidose Typ I

MPS Typ I wurde erstmals 1919 von Dr. Hurler bei zwei nicht verwandten Jungen beschrieben, wobei vor allem die Viszeromegalie und die skelettalen Deformationen auffielen. Im Jahr 1962 beschrieb Dr. Scheie eine klinisch mildere Form im Zusammenhang mit Hornhauttrübungen. Im Jahr 1992 entdeckten Scott und Kollegen, dass die MPS Typ I auf einem Enzymdefekt der α -L-Iduronidase basiert. Basierend auf der Enzymrestaktivität wurden die Krankheitsbilder in eine schwere Form (Morbus Hurler), eine milde Form (Morbus Scheie) und eine moderate Form (Morbus Hurler-Scheie) unterteilt.(3, 20)

Bei Geburt erscheinen die Patienten gesund und entwickeln in den ersten sechs Monaten unspezifische Symptome. Die korrekte Diagnose erfolgt überwiegend spät, im Mittel mit 9,3 Lebensmonaten. Symptome der MPS Typ I manifestieren sich in den ersten sechs Lebensmonaten vor allem durch wiederkehrende Rhinitiden, obstruktive Atemwegserkrankungen, vergrößerte Gesichtszüge, Hernien, thorakolumbale Kyphose und Hepatosplenomegalie. Des Weiteren treten häufig Pathologien der Ohren, Atemwege und des Herzens auf. In den Folgejahren kommt es zu einem Stillstand der geistigen Entwicklung.(24)

Verschiedene Mutationen des zugrundeliegenden Gens führen regional zu unterschiedlichen Prävalenzen der Erkrankung, wie Celik et al. berichten. In Deutschland wurde die Prävalenz auf 0,69 pro 100.000 Einwohner geschätzt, wobei die MPS Typ I etwa 20% aller MPS-Fälle in Deutschland ausmacht. In Norwegen ist die MPS Typ I mit 60% die am häufigsten auftretende Unterform.(4) Eine molekulare Genanalyse wird insbesondere betroffenen Eltern im Rahmen der Familienplanung angeboten und wird voraussichtlich in Zukunft eine bedeutende Rolle in der Gentherapie als therapeutische Option spielen.(25)

Die ophthalmologischen Veränderungen, die bei MPS Typ I auftreten, umfassen Hornhauttrübungen, refraktive Veränderungen, Lederhautverdickungen, Glaukome, Netzhautdegenerationen, Motilitätsstörungen, Sehnervenschwellungen und -atrophien. Diese Veränderungen sind hauptsächlich beim klinisch schweren Subtyp Morbus Hurler zu beobachten. Bei Scheie und Hurler-Scheie treten die Veränderungen erst in späteren Lebensjahren auf und schreiten langsamer voran. Einige Strukturen sind teilweise kaum beeinträchtigt. Die Hornhaut besteht histologisch aus mehreren Schichten. Das Stroma bildet mit 90% den voluminösesten Teil der Hornhaut und enthält Kollagen, Proteoglykane und Keratozyten.(23) Die Transparenz der Hornhaut wird durch die geordnete Struktur der Kollagene und Fibrillen gewährleistet. Die GAG-Ablagerung in den Keratozyten stört diese Ordnung und führt zu einer Wassereinlagerung. Dies führt in Folge der Architekturstörung zu einer Trübung der Hornhaut. Klinisch äußert sich dieser Prozess durch Photophobie und fortschreitenden Visusverlust. Bei einer starken Trübung der Hornhaut besteht die Möglichkeit, die Transparenz der Hornhaut durch eine Hornhauttransplantation wiederherzustellen. Die Sehleistung kann darüber hinaus aufgrund von Netzhautveränderungen oder einer Kompression des Sehnervs beeinträchtigt sein. Ursachen für eine Kompression des Sehnervs sind unter anderem erhöhter Hirndruck infolge von GAG-Ansammlungen in den Meningen, eine Verdickung der Lederhaut oder GAG-Ansammlungen innerhalb des Nervs und der Meningealscheide. HS ist in geringen Mengen in der Netzhaut vorhanden und lagert sich in den retinalen Pigmentepithelzellen und den Photorezeptoren ab. Im Verlauf vieler Krankheitsjahre kann es zu einem progressiven Verlust von Photorezeptoren, retinaler Degeneration mit Hyperpigmentierung und Dysfunktion der Netzhaut kommen. Klinisch zeigen die Patienten Symptome wie Dämmerungs- und Nachtblindheit, konzentrische Einschränkung des Gesichtsfeldes und final der Verlust des zentralen Gesichtsfeldes. In Tiermodellen wurde festgestellt, dass es zur Ausdünnung des Stratum nucleare externum (englisch: outer nuclear layer, ONL) kommt, während Stratum nucleare internum (englisch: inner nuclear layer, INL) intakt bleibt. Durch GAG-Ablagerungen in extraokulären Geweben und der Lederhaut können Hyperopie, okulomotorische Störungen und Sehnervenschwellungen entstehen. Die Drainage des Kammerwassers wird durch akkumulierte GAGs im trabekulären Maschenwerk,

Regenbogenhaut und Hornhaut moduliert, was potenziell zur Entstehung eines Offenwinkel- oder Engwinkel-Glaukoms führen kann. Der erhöhte intraokulare Druck kann den Sehnerv zusätzlich schädigen.(26) Der Einsatz der ERT hat gezeigt, dass okuläre Befunde stabil bleiben und den Krankheitsprogress verlangsamen können.(27)

2.2.2 Mukopolysaccharidose Typ II

Die MPS Typ II, auch bekannt als Hunter-Syndrom, ist die einzige X-chromosomal-rezessiv vererbte Form dieser Erkrankungen. Obwohl der Erbgang normalerweise nur männliche Betroffene vorsieht, wurden in der weiterhin laufenden „Hunter Outcome Survey“-Studie bereits Fälle von weiblichen Patienten mit MPS Typ II dokumentiert. Bei diesen Patientinnen wurde das gesunde X-Allel inaktiviert und das kranke Allel aktiv exprimiert, ein Phänomen, das als X-Inaktivierung bekannt ist.(28) Bis zum Jahr 1968 wurde das Hunter-Syndrom fälschlicherweise mit der ähnlichen Erkrankung Hurler gleichgesetzt, erst nach der biochemischen Identifizierung des defekten Enzyms durch McKusick konnte eine Unterscheidung erfolgen.(17)

Die Ursache für die MPS Typ II liegt in einem Mangel an Iduronat-2-Sulfatase, der hauptsächlich durch Missense- oder Nonsense-Mutationen verursacht wird.(29) Dadurch können DS und HS nicht adäquat abgebaut werden und akkumulieren im Gewebe und der extrazellulären Matrix. Die Krankheit wird in eine neuronopathische und eine nicht-neuronopathische Form unterteilt, wobei Sukegawa-Hayasaka et al. herausfanden, dass Patienten mit der nicht-neuronopathischen Form eine Wildtyp-Enzymrestaktivität von 0,2-2,4% aufweisen, was zu einer weniger schweren Ausprägung der neurologischen Symptome führt.(30)

Die Prävalenz der MPS Typ II wird in Deutschland gemäß Celik et al. auf 0,64 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Insbesondere in den ostasiatischen Ländern China, Japan, Südkorea und Taiwan ist die Inzidenz des Hunter-Syndroms signifikant höher und macht dort den größten Anteil der MPS-Typen aus.(4)

Die mäßigeren kognitive Beeinträchtigung bei der nicht-neuronopathischen Form wird auf eine geringe Enzymrestaktivität zurückgeführt. Neugeborene Kinder zeigen zunächst keine Anzeichen der Erkrankung. Die Verzögerung der kognitiven und körperlichen Entwicklung sind die ersten Hinweise auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems, die sich klinisch durch neurologische und Verhaltensauffälligkeiten äußert. Die geistige Entwicklung der Patienten stagniert in der Regel zwischen dem sechsten und achten Lebensjahr. Etwa zwei Drittel der MPS-Typ II Patienten leiden an der neuronopathischen Form der Hunter-Erkrankung.(31) Beide Formen zeigen phänotypische Merkmale, wie Vergrößerung der Gesichtszüge, Makroglossie, breiter Nasenrücken und großen Wangen. Das Wachstum ist meist bis zum fünften Lebensjahr abgeschlossen, wobei die Ursachen dafür noch nicht genau verstanden sind. Parini et al. fanden heraus, dass Kleinwuchs bei MPS-Typ II Patienten nicht mit ihrer kognitiven Einschränkung korreliert, jedoch Kopfumfang, Gewicht und Body-Mass-Index häufiger bei Patienten mit kognitiver Einschränkung vorkommen.(32) Weitere betroffene Organe sind Ohren, Atemwege, Herz und Gelenke.(33, 34)



Abbildung 1: Typischer Phänotyp eines MPS Typ II Patienten in milder Ausprägung. Eigene Aufnahme eines Studienteilnehmers mit MPS II

Sowohl bei MPS Typ I als auch bei Typ II kommt es zur Ablagerung von DS und HS in den Geweben. Die Enzymdefekte treten an verschiedenen Stellen im Abbauprozess auf, was zu unterschiedlichen Anteilen von DS und HS in den jeweiligen MPS-Formen führt. MPS Typ II weist einen höheren Anteil von HS auf, während MPS Typ I einen höheren Anteil von DS aufweist.

Die molekulargenetische Analyse spielt eine wichtige Rolle in der genetischen Beratung, insbesondere bei unbekannter familiärer Vorbelastung mit MPS II. Eine pränatale Diagnostik mittels vorwiegend Mutationsanalyse oder auch Enzymaktivitätsanalyse in Amnionzellen oder Trophoblasten wird ausschließlich bei männlichen Föten in Risikoschwangerschaften durchgeführt. Es wird empfohlen, regelmäßige und umfassende Untersuchung durchzuführen, um auf irreversible Krankheitsveränderungen angemessen zu reagieren.(35) Zukünftige Behandlungsoptionen wie die Substrat-Reduktionstherapie und Gentherapie werden derzeit erforscht. Bisher zeigt die induzierte Genexpression der Enzyme jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Manifestation.(29)

Die hauptsächliche okuläre Manifestation bei MPS Typ II ist die Retinopathie.(36) Hornhauttrübungen werden nur selten oder in sehr geringem Ausmaß beschrieben. Es wird vermutet, dass die vornehmliche Akkumulation von retinal vorkommendem HS dafür verantwortlich ist.(16) Die Degeneration der Netzhaut lässt sich durch eine progressive Abnahme der Amplitude in der Elektroretinographie (ERG) messen. Klinisch resultiert dies in Nachtblindheit und einer konzentrischen Einschränkung des Gesichtsfeldes. Sehnervenschwellung und -atrophie werden als Folge eines erhöhten intrakraniellen Drucks beschrieben und eine Verdickung der OLM kann mittels OCT festgestellt werden.(37) Yamanishi et al. konnten zeigen, dass selbst bei schwerwiegender Schädigung der Netzhaut und des Sehnervs eine ERT noch von Nutzen sein kann. Sogar bei einer Reduktion des Visus auf Handbewegungen hat die ERT einen positiven Einfluss auf die Sehschärfe und das Gesichtsfeld.(38)

2.2.3 Mukopolysaccharidose Typ III

Die MPS Typ III wird auf autosomal-rezessive Weise vererbt. Sie wurde erstmalig durch Sanflippo im Jahr 1961 bei einem Kind mit den Symptomen Hepatosplenomegalie, normalem Skelettaufbau und erhöhter HS-Ausscheidung im Urin beschrieben. Zwei Jahre später

entwickelte das Kind zusätzlich eine schwere mentale Retardierung. Durch Enzymanalysen und Genanalysen wurden vier Subtypen der MPS Typ III identifiziert: Sanflippo A mit einem Mangel an Heparan-N-Sulfatase, Sanflippo B mit einem Mangel an α -N-Acetyl-Glucosaminidase, Sanflippo C mit einem Mangel an Acetyl-CoA- α -Glucosamin-Acetyltransferase und Sanflippo D mit einem Mangel an N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase. In der Literatur wird auch ein Sanflippo E beschrieben, bei dem die Arylsulfatase G defekt ist, jedoch wurde dieser Subtyp bisher noch nicht beim Menschen entdeckt.(39) Alle diese Enzymdefekte führen zur Akkumulation von HS in spezifischen Geweben und Organen.

Gemäß Celik et al. beträgt die geschätzte Prävalenz der MPS Typ III in Deutschland 1,57 pro 100.000 Einwohner und macht den größten prozentualen Anteil der MPS-Erkrankungen aus. Etwa ein Drittel der betroffenen Patienten hat türkische Abstammung und leidet an dem Subtyp MPS IIIB. In Europa ist das Sanflippo-Syndrom die am häufigsten vorkommende Unterform der MPS.(4)

Die verschiedenen Subtypen zeigen unterschiedliche Schweregrade ihrer klinischen Symptomatik, die nicht nach dem Phänotyp, sondern nach dem zugrundeliegenden Enzymdefekt klassifiziert werden.(40) Nach einer unauffälligen frühkindlichen Entwicklung treten die kognitiven Symptome zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr auf, darunter Sprachverzögerung, Hyperaktivität, aggressives Verhalten, Schlafstörungen und Verzögerung der weiteren Entwicklung. Im Verlauf der ersten Lebensdekade kommen motorische Entwicklungsstörungen hinzu, die mit den kognitiven Einschränkungen fortschreiten. Die zerebrale Atrophie mit Ventrikelerweiterung kann mittels MRT sichtbar gemacht werden. Weitere Symptome der MPS Typ III umfassen vergrößerte Gesichtszüge bei meist normaler Größe, Hirsutismus, Hepatosplenomegalie, chirurgisch nicht interventionsbedürftige Gelenkversteifung, sowie aurikuläre, pulmonale und kardiale Pathologien.(41)

Die Diagnose der MPS Typ III ist aufgrund der Vielzahl heterogener Symptome eine Herausforderung, da auch andere Krankheitsbilder wie Autismus, Charcot-Marie-Tooth, andere MPS-Formen oder der multiple Sulfatase-Mangel differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen.(42) Die ERT oder die HSCT sind keine geeigneten therapeutischen Optionen für das Sanflippo-Syndrom, da die Enzyme die Blut-Hirn-Schranke nicht in ausreichender Menge überwinden können. Zukünftige Therapieansätze könnten die Substratreduktionstherapie, die Verwendung von Chaperonen zur Stabilisierung fehlgefalteter Enzyme oder die Gentherapie sein. In Tiermodellen wurde die Gentherapie bereits erfolgreich getestet.(43) Die aktuelle Behandlung besteht in einer umfassenden, interdisziplinären symptomatischen Therapie.(44)

Okuläre Veränderungen bei MPS Typ III sind bisher nur begrenzt in der Literatur beschrieben. Wagner und Northrup berichten in ihrer Übersichtsarbeit von Hornhauttrübungen, Atrophie des Sehnervs, Retinopathie mit retinaler Pigmentdegeneration und Nachtblindheit als mögliche Augenveränderungen.(41) Tomatsu et al. heben in ihrer Zusammenfassung ebenfalls die Retinopathie als typische Veränderung hervor, da akkumuliertes HS vor allem in den Photorezeptoren und Zellen des retinalen Pigmentepithel (RPE) vorkommt und zu deren Degeneration und Dysfunktion führt. Dies äußert sich in einer reduzierten B-Welle in der ERG.(6) Zusätzlich können auch Glaukome und Sehnervenschwellungen auftreten.

2.2.4 Mukopolysaccharidose Typ IV

Die MPS Typ IV wird autosomal-rezessiv vererbt und wurde erstmals im Jahr 1929 von Morquio bei schwedischen Geschwistern beschrieben. Es existieren mittlerweile zwei Formen der MPS Typ IV, bekannt als Morquio A und Morquio B. Das defekte Enzym des Typen IVA ist die Galactose-6-Sulfatase und des Typen IVB ist die β -Galaktosidase. Beide Defekte führen zu einer Anhäufung von KS. Im Fall des Typs IVA kommt es zusätzlich zur Anreicherung von Chondroitin-6-Sulfat. KS wird hauptsächlich während Umbauprozessen im Knorpel synthetisiert und lagert sich in den entsprechenden Zellen ab. Die resultierende Störung des Bindegewebestoffwechsels führt zu einer fortschreitenden Skelettdysplasie. KS ist auch ein Bestandteil der Hornhaut, während Chondroitin-6-sulfat vor allem in Wachstumsfugen, der

Aorta und der Hornhaut akkumuliert. Das Speichermaterial akkumuliert vor allem in den Herzklappen und der Aorta.(45) Die auffälligsten Symptome sind daher Skelettdeformationen, die typischerweise im Alter von zwei Jahren auftreten, nachdem die Kinder das Laufen gelernt haben. Die Patienten leiden zudem unter Hypermobilität der Gelenke, was häufig zu Luxationen der Hüfte durch Dysotosis multiplex und an den Knien v. a. zu Genua valga führt. Das Wachstum stoppt normalerweise um das achte Lebensjahr herum, wobei die durchschnittliche Endgröße zwischen 1-1,5m liegt. Um das fünfte Lebensjahr herum können die Dysplasien sekundär neurologische Probleme verursachen, wie beispielsweise eine Kompression des Halsmarks bei atlantoaxialer Instabilität.(46) Zu den nicht-skelettbezogenen Symptomen der MPS Typ IV gehören unter anderem Erkrankungen der Atemwege, Veränderungen der Herzklappen, Hepatomegalie, Hörverlust, Abnormalitäten der Zähne und Hornhauttrübungen.(47)



Abbildung 2: Typischer Phänotyp einer MPS Typ IV Patientin. Eigene Aufnahme einer Studienpatientin mit MPS IV.

Die Prävalenz von MPS Typ IVA beträgt in Deutschland 0,38 pro 100.000 Einwohner, wobei der Anteil türkischstämmiger Patienten signifikant erhöht ist. Die höchste Inzidenz von Morquio A-Patienten findet sich in Kolumbien.(4) Im Gegensatz dazu ist MPS Typ IVB sehr selten und muss differentialdiagnostisch von der GM1 Gangliosidose abgegrenzt werden, die auf einer Mutation desselben Gens beruht.(48)

Die Diagnose von MPS Typ IV basiert auf Skelettveränderungen und wird radiologisch durch spondylo-epiphyseo-metaphysäre Dysplasien bestätigt.(49) Des Weiteren kann Chondroitin-6-Sulfatan zusammen mit KS als wichtiger Biomarker dienen.(50) Die Genanalyse wird zur genetischen Beratung von Familien und zur Identifizierung der Genmutation eingesetzt.(51) Die interdisziplinäre Behandlung von MPS Typ IV-Patienten ermöglicht eine Lebenserwartung von über fünfzig Jahren. Aufgrund der geringen Penetranz der ERT in Knorpel- und Knochengewebe werden derzeit Medikamente an Tiermodellen erforscht, die eine zielgerichtete Therapie mit einem Knochen-Zielelement ermöglichen und bereits positive Ergebnisse gezeigt haben.(52) Zukünftige Optionen für die Behandlung von MPS Typ IV könnten auch die Substrat-Reduktionstherapie und die Gentherapie umfassen.(53)

Diffuse Hornhauttrübungen sind häufig bei Patienten mit Morquio-Syndrom zu beobachten. Diese Trübungen entstehen aufgrund der GAG-Akkumulation in den Keratozyten der Hornhaut. Im Vergleich zu anderen MPS-Formen schreiten diese langsamer voran und sind

weniger stark ausgeprägt. Es kann zu einer Ablagerung von GAGs in den Endothelzellen des trabekulären Maschenwerks kommen, was gelegentlich zu einem Offenwinkelglaukom führen kann, jedoch nicht typisch ist. Des Weiteren tendieren Patienten mit MPS Typ IV dazu, Astigmatismus in Kombination mit Myopie oder Hyperopie zu entwickeln. In einigen Fällen können auch verschiedene Formen der Katarakt auftreten. Pathophysiologisch gesehen lagern sich keine GAGs in den retinalen Neuronen und Pigmentepithelzellen ab, jedoch wurden nur vereinzelt Fälle von retinaler Degeneration und Sehnervenatrophie beschrieben.(54)

2.2.5 Mukopolysaccharidose Typ VI

Die MPS Typ VI, auch bekannt als Maroteaux-Lamy-Syndrom, wird autosomal-rezessiv vererbt und wurde erstmals im Jahr 1963 von Dr. Maroteaux und Dr. Lamy beschrieben. Die Ursache des Syndroms liegt in einem Defekt des Enzyms N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase, auch Arylsulfatase B genannt. Dieser Defekt führt zu einer Anhäufung des GAGs DS im Körper. Chondroitin-4-Sulfat wird über das selbe Enzym verstoffwechselt, allerdings über andere Enzyme teilweise abgebaut und trägt laut Valayannopoulos et al. nicht zur klinischen Symptomatik bei.(55) DS ist ein wichtiger Bestandteil von Knochen, Knorpel, Hornhaut und Bindegewebe und dient als Stabilisator, Cofaktor und Co-Rezeptor für Wachstumsfaktoren und Zytokine. Die Akkumulation von GAGs verursacht eine Schwellung und Funktionsstörung der Zellen in den betroffenen Geweben. Dies führt über biochemische Kaskaden sekundärer Ereignisse zu klinischen Symptomen wie Schäden an Knochen und Gelenken.(56) Patienten mit MPS VI zeigen typische Symptome im Skelett- und Gelenksystem sowie frühzeitig auftretenden Kleinwuchs. Auch nach Abschluss des Wachstums bleiben die Patienten oft unter einer Größe von 120cm. Die GAG-Ablagerung führt zu Atemwegsobstruktionen und häufigen Infektionen im respiratorischen System, Klappendefekten und Kardiomyopathien, Karpaltunnelsyndrom und Rückenmarkskompression sowie vergrößerten Gesichtszügen. In milderer Form kann das Syndrom jedoch auch klinisch unbemerkt bleiben.(57)

Gemäß Celik et al. beträgt die Prävalenz der MPS Typ VI in Deutschland 0,23 pro 100.000 Einwohner, wobei die Hälfte dieser Patienten einen türkischstämmigen Hintergrund aufweist. Die höchste Inzidenz des Maroteaux-Lamy-Syndrom wurde in Saudi-Arabien und Malaysia festgestellt.(4) Ursächlich für die Erkrankung ist laut Tomanin et al. häufig eine Missense-Mutation.(58)

Trotz ERT bleiben Gewebe wie Knorpel und Keratozyten der Hornhaut unbeeinflusst.(59) Zur adäquaten Behandlung orthopädischer und damit verbundener neurologischer Probleme benötigen die Patienten oft chirurgische Interventionen. Aktuell werden Behandlungsmethoden der Gentherapie und der Kombination von ERT mit gewebepermeabilisierenden Substanzen erforscht.(60)

Aufgrund der Akkumulation von DS in den Keratozyten der Hornhaut kommt es zu einer starken Trübung und Verdickung der Hornhaut. Dadurch ist der hintere Augenabschnitt meist nur unzureichend oder gar nicht einsehbar. Bei schlechter Sehschärfe kann eine Keratoplastik erfolgen. In der Literatur wird berichtet, dass viele MPS-Typ-VI-Patienten sowohl an Offenwinkelglaukom als auch an Engwinkelglaukom leiden. Im hinteren Augenabschnitt treten häufig Sehnervenschwellungen auf, während Retinopathien sehr selten sind.(55) Pitz et al. haben herausgefunden, dass die ERT die okuläre Symptomatik stabilisiert, jedoch den Progress nicht stoppt. Dies wird auf die unzureichende Penetration der Enzyme in das Gewebe zurückgeführt.(61)

2.2.6 Mukopolysaccharidose Typ VII

Die MPS Typ VII, auch bekannt als Sly-Syndrom, wird auf autosomal-rezessive Weise vererbt und wurde im Jahr 1973 erstmals von Dr. Sly beschrieben. Das defekte Enzym ist die β -Glukuronidase. Das Enzym ist am Abbau von drei GAGs beteiligt, die bei MPS VII als unvollständig abgebaute Fragmente akkumulieren. Die angesammelten GAGs in den Lysosomen verschiedener Gewebe sind DS, HS, Chondroitin-6-Sulfat und Chondroitin-4-Sulfat. Diese Anhäufungen führen zu zellulären und organischen Funktionsstörungen.(62)

Klinisch manifestiert sich die MPS Typ VII meist mit einem nicht-immunologischen Hydrops fetalis, der häufig in den ersten Lebensmonaten letal endet.(63) Mildere Symptome umfassen Skelettdeformationen, Kleinwuchs, Hepatosplenomegalie, Hernien, kardiovaskulären Störungen, vergrößerte Gesichtszüge sowie mentale Retardierung.(64, 65)

Das Sly Syndrom ist eine äußerst seltene Erkrankung mit einer weltweiten geschätzten Prävalenz von 1 zu 345.000-5.000.000. Diese Zahlen könnten jedoch höher sein, da die pränatale Form oft unterdiagnostiziert wird. Laut einer Studie von Celik et al. gibt es in Deutschland keinen bekannten Fall von MPS Typ VII. Mittlerweile wird ein Patient mit MPS VII in der Villa Metabolica in Mainz betreut. Die höchste Inzidenz ist in Mexiko zu finden.(4)

Eine genetische Beratung sowie eine pränatale Diagnostik werden betroffenen Eltern angeboten. Die ERT zeigt aufgrund ihrer geringen Penetranz keine Wirksamkeit bei der Behandlung von Knochendysplasie sowie der neuronalen Veränderungen bei Patienten und die HSCT stellt keine realistische Therapieoption dar.(66) McCafferty und Scott et al. konnten nachweisen, dass eine langfristige Senkung der GAG Exkretion einen positiven Einfluss auf das Sly Syndrom haben kann.(67)

In einem Fallbericht eines 16-jährigen Jugendlichen stellten Flaherty et al. Trübungen der Hornhaut fest, jedoch keine Anzeichen für ein Glaukom oder eine Optikusneuropathie. Die Netzhautstruktur im OCT war intakt, wenngleich funktionell eine reduzierte b-Welle in der ERG auf eine mögliche Retinopathie hinwies, die klinisch nicht nachgewiesen werden konnte und auch in der Literatur nicht dokumentiert ist.(68)

2.2.7 Mukopolysaccharidose Typ IX

Die MPS Typ IX ist ein äußerst seltener autosomal-rezessiv vererbter MPS-Typ, der erstmals im Jahr 1996 von Natowicz bei einem vierzehnjährigen Mädchen beschrieben wurde. Bei dieser Erkrankung liegt ein Defekt in der Hyaluronidase 1 vor.(69) Hyaluronsäure spielt eine wichtige Rolle in der extrazellulären Matrix und ist an der Modulation, Differenzierung und Proliferation von Zellen beteiligt, sowie am extrazellulären Wasser- und Proteinhaushalt außerhalb der Zellen. In Gelenken dient sie als Schmiermittel, im Glaskörper als Wasserspeicher und ist am Knorpelaufbau beteiligt. In den betroffenen Geweben kommt es zu einer Anreicherung von Hyaluronsäure. Natowicz et al. beschrieben ihre Patientin klinisch mit periartikulären Einlagerungen von weichem Gewebe, erworbenem Kleinwuchs, Abtragungen am Acetabulum und leichten kraniofazialen Veränderungen.(70)

Laut Celik et al. wurden bisher nur vier Fälle von MPS Typ IX in der Literatur dokumentiert.(4) Im Glaskörper spielt Hyaluronsäure eine wichtige Rolle bei der Bindung von Wasser, jedoch sind aufgrund unzureichender Datenlage keine okulären Veränderungen bei MPS Typ IX bekannt.

2.2.8 Mukopolysaccharidose Typ X

Neben verschiedenen Enzymen sind Sulfatasen am Abbau von GAGs beteiligt. Durch eine computergestützte Genanalyse wurde die Arylsulfatase K identifiziert, die unter anderem am Abbau von HS und CS beteiligt ist. Kürzlich konnte belegt werden, dass ein homozygoter Gendefekt des ARSK-Gens zu einem bislang nicht beschriebenen Typ der MPS führt. Die GAG-Ausscheidung im Urin war normwertig, zeigten jedoch eine erhöhte CS- und KS-Ausscheidung. Phänotypisch manifestieren sich bei den betroffenen Patienten MPS-Merkmale wie Kleinwuchs, grob gestaltete Gesichtszüge sowie Dystosis multiplex. Zusätzlich wurden bei zwei von vier untersuchten Patienten kardiale und ophthalmologische Anomalien beobachtet. Die ophthalmologischen Befunde umfassten eine leichte Linsen- und Glaskörpertrübung, eine geringe Myopie und Hinweise auf eine Retinitis pigmentosa.(71) Daher wird empfohlen, bei ungeklärter Skelettdysplasie eine molekulare Diagnostik bezüglich eines MPS X zu erwägen, auch bei normaler GAG-Ausscheidung im Urin.

2.3 Okuläre Befunde bei Mukopolysaccharidose

Die frühzeitige Erkennung der klinischen Merkmale aller Formen von MPS ist entscheidend für einen adäquaten Behandlungserfolg. Okuläre Veränderungen zählen zu den Symptomen, die sich frühzeitig präsentieren, insbesondere bei langsam voranschreitenden Formen. Die GAG-Akkumulation kann alle okulären Gewebe beeinträchtigen, darunter Lederhaut, Hornhaut, Trabekelmaschenwerk, Netzhaut, Sehnerv und Sehbahn.(72, 73) Dies kann zu pathologischen ophthalmologischen und orthoptischen Veränderungen führen. Das Auftreten der Krankheitssymptome variiert je nach MPS-Typ und betroffener Struktur. Ein progressiver Verlust der Sehfähigkeit kann die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken, insbesondere bei Patienten ohne geistige Behinderung.(74) Laut Lin et al. sind die MPS-Typen I und VI am stärksten von okulären Manifestationen betroffen.(75)

MPS-Typ	Hornhauttrübung	Retinopathie	Glaukom	Veränderungen Sehnerv	Weitere okuläre Veränderungen
	Schweregrad (mit f. B.)	Schweregrad (mit f. B.)	Schweregrad (mit f. B.)	Schweregrad (mit f. B.)	
MPS IH	+++ (1,1)	++ (10)	++ (1)	+ (17)	
MPS IH/S	++ (4,4)	++ (10)	++ (1)	++ (17)	
MPS IS	+ (10,5)	++ (10)	+ (1)	+ (17)	
MPS II	+ (n. e.)	++ (<21)	+ (7,5)	++ (33)	
MPS IIIA	+ (n. e.)	+++ (5)	+ (n. e.)	+ (n. e.)	Späte Erblindung
MPS IIIB	+ (n. e.)	+++ (n. e.)	+ (n. e.)	+ (n. e.)	
MPS IIIC	+ (n. e.)	+++ (n. e.)	+ (n. e.)	+ (n. e.)	
MPS IIID	+ (8)	+++ (n. e.)	+ (n. e.)	+ (n. e.)	
MPS IVA	+ (11)	++ (12)	+ (7,8)	+ (n. e.)	Pseudo-exophthalmus
MPS IVB	+ (11)	++ (12)	+ (7,8)	+ (n. e.)	
MPS VI	+++ (7)	Nicht bekannt (n. e.)	++ (3)	++ (26)	
MPS VII	++ (15)	Nicht bekannt (n. e.)	++ (n. e.)	++ (n. e.)	Iriskolobom
MPS IX	Nicht bekannt (n. e.)	Nicht bekannt (n. e.)	Nicht bekannt (n. e.)	Nicht bekannt (n. e.)	
MPS X	+ (n. e.)	+ (n. e.)	Nicht bekannt (n. e.)	Nicht bekannt (n. e.)	

+ = mild, ++ = moderat, +++ = schwer, n. e. = nicht erfasst, f. B. = frühester Beginn in Jahren

Tabelle 2: Überblick der okulären Merkmale der MPS und ihre früheste Manifestation, modifiziert nach Tomatsu et al und Del Longo et. al(6, 10)

2.3.1 Visus und orthoptische Befunde

Die Entwicklung der Sehleistung und des Binokularsehens beginnt in den ersten Lebenswochen und hängt mit dem Wachstum des Augapfels und der Plastizität des Gehirns zusammen. Ein beidäugiges Sehen und eine optimale refraktive Abbildung auf der Netzhaut sind entscheidend für die normale Reifung dieser Prozesse. Bei MPS können Hornhauttrübungen, Strabismus oder unkorrigierte Fehlsichtigkeiten auftreten, die die normale Entwicklung beeinträchtigen und zu Amblyopie führen können. Studien von Ashworth et al. und Villas-Bôas et al. haben gezeigt, dass Hyperopie, vor allem bei den MPS-Typen I und VI, die häufigste Fehlsichtigkeit der MPS-Patienten ist.(76, 77) Myopie und Astigmatismus kommen seltener vor. Strabismus tritt vor allem bei den Typen I und VI auf, wobei Exotropie häufiger beobachtet wird als Esotropie.(72) Innenschielen kann auch als Folge eines erhöhten intrakraniellen Drucks auftreten, in Form einer Abduzensparese. Ein erworbenes Brown-Séquard-Syndrom wurde von Bradbury et al. als Motilitätsstörung bei MPS Hurler-Scheie beschrieben.(78) Die Akkumulation von GAG in Hornhaut, Lederhaut und extraokularen

Gewebe kann zu einer Abflachung der Hornhaut und einer kürzeren axialen Augapfällänge führen, was Hyperopie und Strabismus verursachen kann.(10) Daher ist eine an Alter und geistige Fähigkeiten angepasste Visusprüfung mit optimaler refraktiver Korrektur sowie die Erhebung des orthoptischen Status entscheidend für die Diagnose und Verlaufskontrolle von MPS-Patienten. Die objektive Refraktionsbestimmung sollte unter Zykloplegie erfolgen, während die Messung der axialen Augenlänge mittels Ultraschall-Untersuchung oder optischer Biometrie ohne Pupillenerweiterung durchgeführt werden kann.(11)

2.3.2 Intraokularer Druck und Glaukom

Durch die morphologischen Veränderungen der okulären Strukturen infolge der GAG-Akkumulation können Probleme bei der Evaluation verschiedener Messwerte auftreten. Dies betrifft insbesondere die Bestimmung des intraokularen Drucks (IOD), welcher mittels Applanationstonometrie nach Goldmann oder dem Ocular response Analyzer gemessen werden kann. Beide Methoden sind stark von den Eigenschaften der Hornhaut abhängig, was häufig zu falsch hohen Werten führt, vor allem bei Kindern. Allgemein wird der Zusammenhang zwischen dem gemessenen IOD und der Hornhautdicke in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass eine verdickte zentrale Hornhaut zu fehlerhaft erhöhten IOD-Werten führen kann. Die Hornhautdicke kann mittels OCT oder Pachymetrie quantifiziert werden. MPS-Patienten mit Hornhauttrübung zeigen häufig eine Zunahme der Hornhautdicke, bedingt durch die zugrundeliegende Ablagerung von GAGs.(6) In einer Studie von Fahnehjelm et al. wurde jedoch festgestellt, dass die zentrale Hornhautdicke bei MPS-Kindern häufig im Normbereich lag, weshalb sie annahmen, dass fehlerhaft erhöhte IOD-Werte gelegentlich durch eine versteifte stromale Struktur der Hornhaut bedingt sein könnte.(11, 79) Ein erhöhter IOD allein ist jedoch noch kein ausreichendes Kriterium für die Diagnose eines Glaukoms, zusätzlich sind Defekte im Gesichtsfeld und eine Erweiterung der Papillenexkavation erforderlich.(10) In ihrer Studie beobachteten Ashworth et al. eine unterschiedliche Inzidenz von Glaukom in Abhängigkeit vom MPS-Typ. Bei den untersuchten MPS IH-Patienten hatten 5,9% einen IOD über 21mmHg und 11,1% der MPS IH/S-Patienten. Patienten der Typen IS und III wiesen alle einen IOD unter 21mmHg auf. Die Messung des IOD war bei beiden untersuchten MPS-Typ II-Patienten der Studie nicht möglich. Im Gegensatz dazu wurde bei 38,5% der MPS-Typ VI- Patienten ein IOD über 21mmHg und bei 15,4% sogar ein IOD über 30mmHg festgestellt. Zusätzlich bestand bei einem der Patienten mit einem IOD höher 30mmHg eine Papillenexkavation (englisch: cup-to-disc-ratio) von 0,7. Dieser erhielt daher lokale Antiglaukomatosa.(7) MPS-Typ IH-Patienten mit moderater und schwerer Hornhauttrübung hatten im Vergleich zu Patienten mit leichter Trübung signifikant höhere IOD-Werte, wobei kein signifikanter Unterschied des IODs zwischen moderater und schwerer Trübung bestand. Bei MPS-Typ VI-Patienten wurde ebenfalls nachgewiesen, dass der IOD bei schwerer Hornhauttrübung signifikant höher ist als bei milder Trübung, wohingegen es keinen relevanten Unterschied zwischen dem IOD bei milder und moderater beziehungsweise bei moderater und schwerer Trübung der Hornhaut gab. Insgesamt wurde eine geringe Inzidenz von erhöhtem IOD und Glaukom festgestellt. Die Prävalenz des Glaukoms bei MPS-Patienten lag in der Studie von Ashworth et al. je nach Region zwischen 2,1-12,5%. In Deutschland wird sie auf 4,7% geschätzt, wobei das mittlere Alter bei Diagnose des Glaukoms bei MPS-Patienten 8 Jahre beträgt. Ein Glaukom wurde bei den MPS-Typen I, II, IV und VI diagnostiziert, wobei vor allem MPS-Typ VI-Patienten besonders betroffen waren und 50% eine antiglaukomatöse Therapie erhielten.(80) Die Hauptursache für die Erhöhung des IOD und den damit verbundenen Schaden am Sehnerv ist bei MPS-Patienten in der Regel das Engwinkelglaukom. Die GAG-Akkumulation in den Geweben der Vorderkammer führt zu einer sekundären Verengung des Kammerwinkels. GAG-Ablagerungen im trabekulären Maschenwerk können auch zur Entstehung eines Offenwinkelglaukoms führen, da sie den Abfluss des Kammerwassers behindern. Im Trabekelmaschenwerk sind die fünf GAGs CS, DS, KS, HS und Hyaluronsäure vorhanden. Eine Verminderung von Hyaluronsäure oder eine Erhöhung von CS können insbesondere den Kammerwinkel verengen oder den Abfluss des Kammerwassers verlangsamen.(81) Die Bildung multipler iridoziliärer Zysten wird ebenfalls als mögliche Ursache für die Entwicklung

eines Glaukoms diskutiert.(82) Zur genauen Beurteilung des Kammerwinkels kann eine Gonioskopie durchgeführt werden.(83)

2.3.3 Funduskopie

Die Evaluation des Fundus ist eine grundlegende Untersuchungsmethode zur Identifizierung typischer Veränderungen am Augenhintergrund. Aufgrund von Hornhauttrübungen ist die direkte Sicht auf den Fundus bei einigen Patienten so beeinträchtigt, dass alternativ eine Augapfelsonographie durchgeführt wird.(11) Der Netzhautbefund bei MPS-Patienten zeigt zu Beginn typischerweise eine Verdünnung der Arteriolen. In fortgeschrittenen Stadien treten Veränderungen am RPE und chorioretinale Atrophien auf.(10) Die GAG-Ablagerung in den Zellen des RPEs und der Photorezeptoren führt zu einem langsamen progressiven Verlust dieser Zellen, der jedoch erst im späteren Krankheitsverlauf deutlich wird. Klinisch äußert sich die Netzhautpathologie durch Symptome wie Nachtblindheit, Blendempfindlichkeit und konzentrische Gesichtsfeldverengung. Diese Veränderungen ähneln histopathologisch, elektrophysiologisch und klinisch dem Krankheitsbild der Retinitis pigmentosa. Funduskopisch sind Atrophie des RPEs, Papillenblässe, ein verschwommener Fovea-Reflex und Pigmentablagerungen sichtbar. Es besteht jedoch nicht immer eine direkte Korrelation zwischen dem Schweregrad in der ERG und den funduskopischen Befunden.(84)

In ihrer Untersuchung konnten Ashworth et al. bei MPS IH (11%), MPS IS (66%) und MPS IH/S (56%) atrophische Veränderungen des RPEs beobachten. Der Fundus der MPS II, III und IV-Patienten zeigte klinisch keine Auffälligkeiten. Bei drei MPS Typ IV-Patienten war jedoch keine klare Sicht auf den Augenhintergrund möglich. Schwere retinale Veränderungen wurden laut Ashworth et al. insbesondere beim MPS-Typ III beobachtet, traten jedoch auch in variabler Ausprägung bei den Typen I, II und IV auf.(85) Makulopathie und Makulaödem wurden gemäß Ferrari et al. bei den MPS-Typen II und IS beobachtet.(84) Des Weiteren akkumulieren GAGs in den Ganglienzellen des Sehnervs, was zu deren Degeneration und zur Atrophie des Sehnervs führt. Die Lederhaut verdickt sich aufgrund von GAG-Ablagerungen, was sekundär zu einer Obstruktion der Vortexvenen und einer Kompression des Sehnervs auf Höhe der Lamina cribrosa führt.

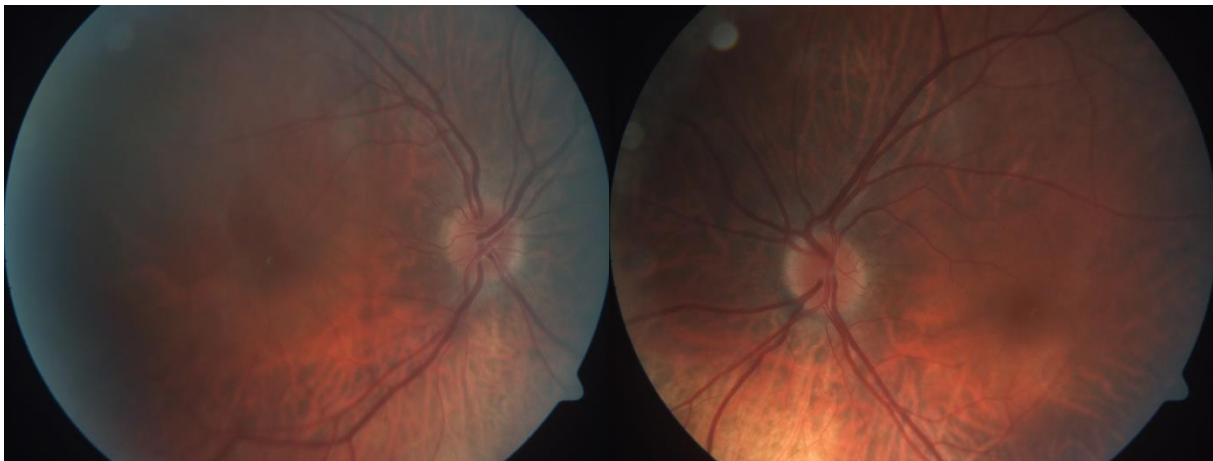


Abbildung 3: Fundusfotografie eines MPS-Typ II Patienten ohne retinale Pathologie (linkes Bild= rechtes Auge, rechtes Bild= linkes Auge)

Die funduskopisch sichtbare Sehnervenschwellung und spätere Atrophie können auch als sekundäre Erscheinungen bei erhöhtem intrakraniellm Druck auftreten. In der Untersuchung von Ashworth et al. wiesen 15,8% der Patienten mit MPS Typ IH eine Atrophie, 11,1% der Patienten mit MPS IH/S eine Schwellung, beide untersuchten MPS-Typ II-Patienten eine milde Schwellung und der MPS-Typ III-Patient eine temporale Atrophie der Sehnerven auf. Unter den vierzehn in der Studie untersuchten Patienten mit MPS-Typ VI zeigten sich bei 28,6% ein normaler Sehnervenkopf, bei 21,4% eine milde und bei 28,6% eine deutliche Sehnervenschwellung. Zwei Patienten wiesen eine Atrophie des Nervus opticus auf. Bei einem

weiteren Patienten wurde aufgrund eines erhöhten intraokularen Drucks eine pathologisch vergrößerte Exkavation der Papille festgestellt.(7)

2.3.4 Perimetrie

Zur Testung der subjektiven Funktion der Netzhaut oder des Sehnervs bei Glaukom empfehlen Fahnehjelm et al. die Durchführung einer Gesichtsfelduntersuchung. Diese kann mittels verschiedener Methoden und Geräte sowohl statisch als auch kinetisch erfolgen. Die Art der Untersuchung sollte stets an das Alter und die kognitiven Fähigkeiten der Patienten angepasst werden.(11) Bei Retinopathie, Glaukom und Sehnervenatrophie sind typische Veränderungen im Gesichtsfeld zu beobachten. Zudem können relative Defekte durch Trübungen der Hornhaut oder Linse mittels Perimetrie erfasst werden. Bei Patienten, die nur eingeschränkt mitarbeiten, sollte zumindest orientierend eine Fingerperimetrie durchgeführt werden, um ausgeprägte Defekte aufzudecken.(10)

2.3.5 Optische Kohärenztomographie

Die OCT ist ein nicht-invasives dreidimensionales bildgebendes Verfahren, das auf dem Prinzip der interferometrischen Messung von reflektierten Lichtstrahlen basiert und eine Visualisierung der einzelnen Schichten der Netzhaut ermöglicht. Die weiterentwickelte Methode der Spectral Domain-OCT (SD-OCT) weist eine höhere Scangeschwindigkeit und eine bessere axiale Auflösung im Vergleich zur Time Domain-OCT auf. Durch die bildgebende Untersuchung können Atrophien einzelner Netzhautschichten und Nervenfasern, zystoide Makulaödeme sowie Gefäßveränderungen identifiziert werden.(11) Bei Trübung der Hornhaut oder funduskopisch unauffälligen Befunden kann die OCT-Untersuchung aufgrund ihrer hohen Auflösung sehr hilfreich sein, um die zentrale Netzhaut und die Papille sowie auch Strukturen des vorderen Augenabschnitts zu beurteilen.(76) Eine erfolgreiche Aufnahme erfordert vom Patienten die Fähigkeiten zur Fixation und zum Folgen von Anweisungen, was nicht für alle MPS-Patienten möglich ist. Abhängig von Geräteausstattung und Kameraaufsatz stehen verschiedene Modi zur Verfügung, um okuläre Strukturen detaillierter darzustellen. Diese werden in den folgenden Abschnitten genauer erläutert.

2.3.5.1 Makula und retinales Pigmentepithel

Die Makula, als Netzhautbereich mit der höchsten Zapfendichte, ist von besonderem Interesse für die Untersuchung mittels OCT. Sie wird in die foveale, parafoveale und perifoveale Zone unterteilt, welche jeweils unterschiedliche Durchmesser aufweisen. In OCT-Aufnahmen können die einzelnen Schichten der Netzhaut beurteilt werden. Tomatsu et al. haben festgestellt, dass die MPS-Typen I, II, III und IV in unterschiedlichem Ausmaß von GAG-Akkumulationen in der Netzhaut betroffen sind.(6) Seok et al. untersuchten retinale Veränderungen mittels SD-OCT bei vierzehn Patienten mit den MPS-Typen I, II und IVA.(9) Bei MPS I und II wurde eine Verdickung der OLM in der zentralen Fovea sowie eine Verdünnung der parafovealen und perifovealen Innen- und Außensegmente der Photorezeptorschicht (englisch: Inner Segment/ Outer Segment, IS/OS) beobachtet. Ein Patient zeigte eine Flüssigkeitsansammlung im ONL. Zystoide Makulaödeme sowie Flüssigkeitsansammlungen im INL und im ONL wurden ebenfalls festgestellt. Einige Patienten wiesen auch Veränderungen an der Papille auf. Ausschließlich bei MPS IV-Patienten wurden keine pathologischen Befunde im OCT gefunden. Eine Ergänzung der genannten Studie wurde durch Lee vorgenommen, durch den SD-OCT-Befund eines MPS-Typ VI-Patienten, bei dem eine Verdünnung der Aderhaut und eine Pigmentretinopathie beobachtet wurden.(86) Bei MPS-Patienten akkumuliert teilweise abgebauten HS vor allem in der Netzhaut und im zentralen Nervensystem. Dies kann eine Retinopathie verursachen. Die OLM enthält unter anderem Müller-Zellen, die an der funktionellen Regeneration der Stäbchen beteiligt sind.(87) Ablagerungen von GAGs in den Müller-Zellen führen zu funktionalen Veränderungen, die unter anderem zu einer Degeneration der Photorezeptoren und zur Verdickung der OLM führen können.(9, 86) Eine weitere Ursache für die Entstehung einer Pigmentretinopathie könnte die Verdünnung der Aderhaut im Rahmen einer Chorioretinitis sein.(88) Yoon et al. beobachteten eine hyperreflektive OLM zentral und eine deutliche Makulaverdünnung außerhalb eines Durchmessers von 1,5mm um die Fovea centralis herum, verbunden mit einem Verlust der

parafovealen Verbindung zwischen der IS/OS.(89) Dies deutet auf eine Atrophie der Photorezeptoren hin und ähnelt dem Bild einer Retinitis pigmentosa.

Ähnliche Befunde für MPS I und II wurden unter anderem von Liang et al., Mack et al., Magalhaes et al. und Salvucci et al. in ihren Studien gefunden.(36, 90-92) Mack et al. stellten außerdem die Hypothese auf, dass die Bulls-Eye-Makulopathie eine bisher unbekannte phänotypische Variante der Netzhautdegeneration bei MPS-Typ I darstellen könnte. Darüber hinaus wird vermutet, dass es bei milden Phänotypen eine Restaktivität der Enzyme in den Müller-Zellen gibt. Die Ergebnisse von Magalhaes et al. führen zu der Schlussfolgerung, dass systemische Therapien, wie in ihrem Fallbericht beschrieben, keinen positiven Einfluss auf die retinale Degeneration haben. In der Fallbeschreibung eines MPS IH-Patienten von Kim et al. wurde lediglich eine Verdickung der OLM bei regelhaftem RPE beobachtet.(93) Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass Veränderungen in der ONL und den Photorezeptoren denen des RPE vorausgehen könnten. Bei MPS-Typ III entdeckten Wilkin et al. einen Verlust der neuroretinalen Schichtung und zystische Makulaveränderungen, welche auf die Behandlung mit Carboanhydrasehemmern ansprachen.(94) Die Untersuchung des Augenhintergrunds mittels OCT im Enhanced-Depth-Imaging-Mode (EDI) eines MPS-Typ IV-Patienten durch Magalhaes et al. ergab eine Verdickung der Aderhaut ohne Veränderungen der Netzhaut.(95) Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Akkumulation von GAG, insbesondere von KS, zu einer Dickenzunahme der Aderhaut führt, wobei andere Ursachen für diese Veränderung nicht in Betracht gezogen wurden. Magalhaes et al. untersuchten einen MPS-Typ VI-Patienten ebenfalls mittels EDI-OCT und beobachteten eine verdickte Lederhaut und eine verdünnte Aderhaut, jedoch keine Veränderungen im RPE.(96)

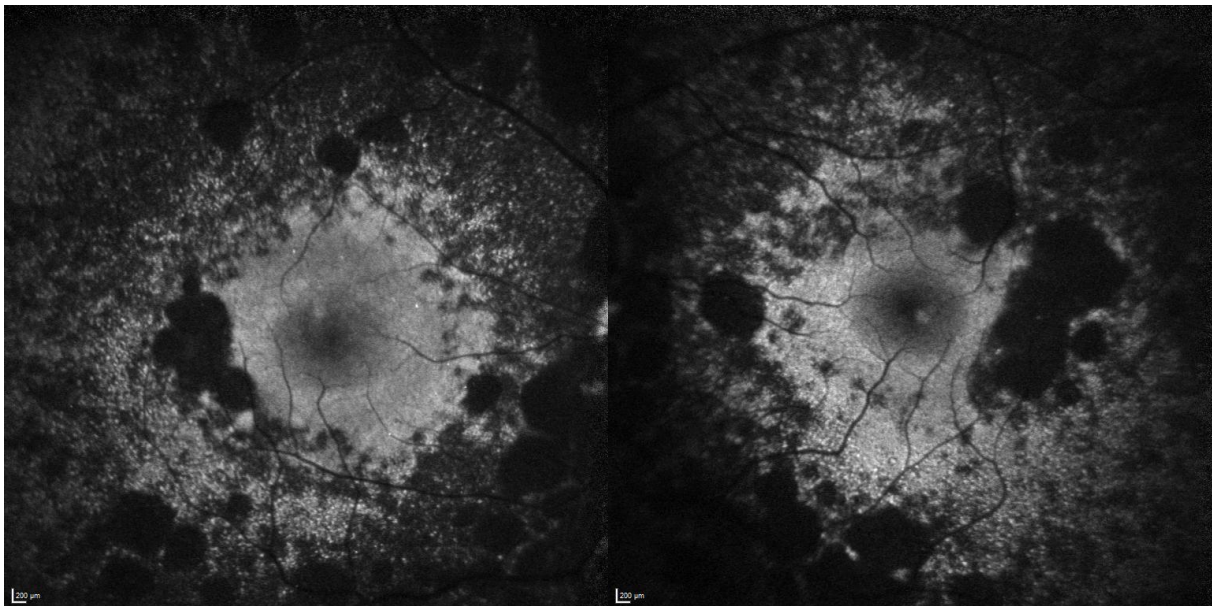


Abbildung 4: Fundusautofluoreszenz-Aufnahme eines MPS-Typ II Patienten mit retinaler Pigmentatrophie*

**(linkes Bild= rechtes Auge, rechtes Bild= linkes Auge): konzentrische schwarze Flecken (Hypoautofluoreszenz) entsprechen bereits ausgefallenen Zellen und helle Punkte (Hyperautofluoreszenz) zeigen Lipofuscin als Nebenprodukt des Abbaus der äußeren Photorezeptorsegmente*

2.3.5.2 Sehnerv

Die Evaluierung und Vermessung der Papille mittels OCT ist eine optionale Untersuchungsmethode bei MPS-Patienten. Insbesondere die Beurteilung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (englisch: peripapillary retinal nerve fiber layer, pRNFL) ist für die Verlaufskontrolle und Dokumentation des Glaukoms äußerst nützlich.(97) Bisher liegen keine quantitativen OCT-Studien bei MPS vor, die sich mit dem Sehnerv befassen, sondern lediglich

einzelne Fallberichte. Kim et al. führten kreisförmige SD-OCT-Scans um die Papille durch und stellten eine leichte Zunahme der Dicke der pRNFL fest, bei funduskopisch unauffälligem Papillenbefund.(93) Im Gegensatz dazu zeigte sich in den OCT-Aufnahmen von Yoon et al. eine normale pRNFL-Dicke.(89) Liang et al. berichten über Papillenschwellungen bei MPS II-Patienten, die vermutlich auf die Einlagerung von GAGs im okulären Gewebe zurückzuführen sind, die unter anderem zu einer peripapillären Infiltration führen können.(92) In einer EDI-OCT-Untersuchung an einem MPS-Typ IVA Patienten zeigte sich eine normale pRNFL-Dicke, wie von Magalhaes et al. beschrieben.(95)

2.3.5.3 OCT-Angiografie

Die OCT-Angiografie (OCT-A) visualisiert die zeitlichen Veränderungen im Reflexionsverhalten innerhalb der Netzhautschichten aufgrund des Blutflusses in den Gefäßen, wodurch die Strukturen mit Hilfe der Erythrozytenbewegung ohne die Notwendigkeit einer Farbstoffinjektion sichtbar werden. Bei fast allen MPS-Typen sind Veränderungen an den Gefäßen beschrieben, die atherosklerotischen Veränderungen ähneln. Insbesondere sind die MPS-Typen I, II und VI betroffen, wobei deren endotheliale Funktion beeinträchtigt ist.(98) Eine Vaskulopathie wurde unter anderem bei MPS-Typ IV beschrieben.(99) Bisher wurde keine veränderte Morphologie der okulären Gefäße in Studien beschrieben oder explizit untersucht. Beck et al. führten eine Fluoreszenzangiographie bei einem Patienten mit MPS-Typ I durch, um ein Papillenödem nachzuweisen und konnten eine Hyperfluoreszenz des Sehnervs feststellen.(100) In einer Fallstudie von Yoon et al. wurde bei einem Patienten mit MPS IH eine superotemporale Aderhautfalten mit geringer Hyperfluoreszenz in der temporalen perifovealen Region während der Fluoreszenzangiographie gefunden.(89) Eine durch Liang et al. durchgeführte Fluoreszenzangiographie bei einem Patienten mit MPS-Typ II zeigte eine Leckage am Sehnerv und ein zystoides Makulaödem.(92)

2.3.5.4 High Magnification Module Bilder

Das High Magnification Module (HMM) ist eine nicht-invasive Bildgebungsmodalität, die 2018 von Heidelberg Engineering für das Heidelberg Engineering Spectralis®-OCT entwickelt wurde. Sie ermöglicht eine hochauflösende Visualisierung des retinalen Photorezeptor-Mosaikmusters. Elahi et al. beobachteten in ihrer Studie, dass bei vollständiger RPE-Atrophie auch die darunterliegenden IS/OS der Photorezeptoren atrophieren, während sie bei unvollständiger RPE-Atrophie noch in veränderter Form erhalten bleiben.(101) Vasseur et al. konnten zeigen, dass Ablagerungen in den Photorezeptoren mit Läsionen des RPE zusammenhängen.(102) Gujar et al. beobachteten bei einem Patienten mit zentral seröser Chorioretinopathie einen Verlust von Photorezeptoren in topographischen Bereichen mit beeinträchtigter Durchblutung, der mithilfe des HMM nachgewiesen wurde.(103) Li et al. konnten einen signifikanten Verlust von Photorezeptoren bei Chorioretinitis durch das HMM nachweisen.(104) In der Literatur sind Störungen derselben Strukturen bei MPS-Patienten beschrieben, jedoch wurden diese noch nicht mit dem HMM erfasst. Die Methode erfordert eine gute Mitarbeit des Patienten und eignet sich aufgrund seiner schlechten Reproduzierbarkeit nicht für Verlaufskontrollen.(105)

2.3.6 Fundusfotografie

Die Fundusfotografie dient der Verlaufsdokumentation und kann in Fällen schwerer Hornhauttrübung qualitativ bessere Abbildungen liefern als von den Untersuchern erwartet.(11) Abhängig vom MPS-Typ und dem Fortschritt der Symptomatik können ähnliche Befunde wie bei der funduskopischen Untersuchung des Augenhintergrunds erhoben werden. Javed et al. identifizierten in der Fundusfotografie von Patienten mit MPS-Typ I parafoveale Netzhautfalten, Sehnervenschwellungen und Pigmentretinopathien. Allerdings war die Befunderhebung bei MPS-Typen III und VII in ihrer Studie nicht möglich.(97) Sornalingam et al. konnten ebenfalls typische pathologische Fundusveränderungen des Sehnervs und der Netzhaut in Weitwinkelaufnahmen feststellen, darunter auch Pigmentepithelveränderungen.(8)

2.3.7 Weitere Untersuchungen

Zur Erfassung von okulären Veränderungen bei MPS sind weitere Untersuchungen möglich. Dazu zählen die Ultraschalluntersuchung der Augen sowie elektrophysiologische Untersuchungen wie die ERG und Visuell evozierte Potenziale (VEP). Die okuläre Sonographie ermöglicht die Bestimmung der axialen Länge des Augapfels, die Beurteilung des Glaskörpers und die Messung der Dicke von Lederhaut und Sehnervenscheide. Schumacher et al. wiesen in ihrer Studie per Ultraschalluntersuchung eine signifikante Verdickung von Lederhaut und Sehnervenscheide bei den MPS-Typen I, II und VI sowie Veränderungen am Sehnervenkopf nach.(106) Dolezal et al. beobachteten bei einem MPS IH/S-Patienten einen Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Glaukoms und einer durch GAG-Akkumulation verdickten Lederhaut, die den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers beeinträchtigt.(107) Die ERG wird bei Verdacht auf eine Retinopathie durchgeführt. Ashworth et al. untersuchten MPS-Patienten via ERG und fanden heraus, dass 69,2% der untersuchten MPS IH-Patienten eine reduzierte B-Welle unter dunkeladaptierten Bedingungen aufwiesen, während 7,7% zusätzlich unter helladaptierten Bedingungen betroffen waren. Unter dunkeladaptierten Bedingungen präsentierten 100% der MPS IH/S-Patienten, 100% der MPS III-Patienten und 12,5% der MPS VI-Patienten eine reduzierte Amplitude, wenngleich viele dieser Patienten funduskopisch unauffällig waren.(7) Die VEP-Untersuchung kann Hinweise auf Störungen des Sehnervs und der Sehbahn geben. Ashworth et al. fanden bei 44,4% der untersuchten MPS IH-Patienten und bei 57,1% der untersuchten MPS VI-Patienten anormale Ergebnisse. Die durchgeführten VEPs bei MPS II- und III-Patienten waren unauffällig.(7) Nur bei wenigen Patienten konnten die Veränderungen auf eine Optikusatrophie zurückgeführt werden.

2.4 Okuläre Therapiemöglichkeiten bei Mukopolysaccharidose

2.4.1 Enzymersatztherapie

Die ERT für Patienten mit MPS wurde im Jahr 1999 eingeführt und zeigte vor allem positive Auswirkungen auf die Hepatomegalie und die Gelenkbeweglichkeit. Es gibt nur begrenzte Studien über die okulären Effekte dieser Therapie und die Ergebnisse sind in der Regel sehr variabel. In ihrer Untersuchung zur ERT bei MPS-Typ I beobachteten Pitz et al. bei 62,5% der Patienten einen stabilen Visus und bei 75% eine gleichbleibende Hornhauttrübung.(27) Bei einigen Patienten schritt die Pathologie an den Sehnerven trotz Therapie weiter voran. Die Autoren schlussfolgerten, dass die ERT den Progress der Erkrankung bei den meisten Patienten stabilisiert oder verlangsamt, jedoch nicht stoppt. In einer weiteren Studie untersuchten Pitz et al. die okulären Effekte der ERT bei MPS VI-Patienten und stellten fest, dass sich die Befunde bei 85,7% der Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 44 Monaten nicht verschlechterten. Die Varianz der Ergebnisse wird durch die Phänotypen und das Alter der Patienten zu Beginn der Therapie erklärt.(61) Schumacher et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die ERT bei MPS-Typ I und -Typ VI keinen Einfluss auf die Dicke der Lederhaut hat.(106) Dieser mangelnde Effekt auf okuläres Gewebe wird durch dessen bradytrophe Eigenschaften erklärt, da für das Eindringen der Enzyme in die Zellen ein membranöser Rezeptor benötigt wird, der in Muskel- und Gehirnorganen nur in geringer Konzentration vorhanden ist. Die Penetration des Gewebes wird nicht zuletzt durch die Blut-Hirn- und die Blut-Netzhaut-Schranke erschwert, auch wenn bereits erste positive Ergebnisse vorliegen. Zur Stabilisierung und Besserung der okulären Befunde wird die ERT daher insbesondere für Patienten mit milden Manifestationen empfohlen.(12)

2.4.2 Hämatopoetische Stammzelltherapie

Im Jahr 1980 wurde die erste HSCT an einem Patienten mit MPS vom Typ Hurler durchgeführt. Anfangs mussten die Stammzellen von nahen Verwandten stammen. Mittlerweile wurde die Therapie so weiterentwickelt, dass auch Nichtverwandte als Spender in Frage kommen. Der klinische Erfolg der Therapie hängt von der Konzentration der gespendeten Stammzellen und deren Gewebepenetration ab.(108) Die HSCT ist vor allem für MPS IH empfohlen, da ihre Wirkung bei MPS II und VI in Studien unzureichend evaluiert wurde und bei den Typen III und

IV unwirksam zu sein scheint. Bisher wurden nur für den Typ IH positive Resultate erzielt.(12) Eine Kurzzeitbeobachtung zur Auswirkung der HSCT auf die okuläre Symptomatik wurde von Summers et al. durchgeführt. Dabei zeigten alle Patienten stabile oder verbesserte Befunde, einschließlich Hornhauttrübungen, intrazytoplasmatische Einschlüsse in der Bindehaut sowie Schwellung und Atrophie des Sehnervs. Die retinale Dysfunktion verschlechterte sich im Beobachtungszeitraum bei 28,6% der Patienten.(109) Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine frühzeitige HSCT einen positiven Einfluss auf die fortschreitenden ophthalmologischen Pathologien haben kann. In einer späteren Langzeitverlaufsstudie von Gullingsrud et al. traten bei 25% der Patienten eine Verschlechterung der Hornhauttrübung, bei 20% eine Visusverschlechterung und bei 100% eine Verschlechterung der retinalen Funktion auf. Die Patienten, bei denen keine Verschlechterung auftrat, zeigten stabile oder leicht verbesserte Befunde. Bei sieben untersuchten Patienten wurde im Verlauf eine stabil gebliebene oder leicht gebesserte Sehnervenschwellung beobachtet.(110) Als Ursache für das mangelnde Ansprechen der HSCT-Therapie auf die Netzhautsituation wird die physiologische Blut-Netzhaut-Schranke angenommen, die verhindert, dass Enzyme eindringen können. In der Studie von Gullingsrud et al. traten jedoch bei einigen Patienten okuläre Komplikationen nach der Behandlung auf, darunter Keratokonjunktivitis sicca im Rahmen einer Graft-versus-Host-Disease, posteriore subkapsuläre Katarakte im Zusammenhang mit begleitender Steroidbehandlung oder kombinierter Bestrahlung sowie erhöhter IOD. In einer Langzeitstudie zur HSCT bei MPS IH-Patienten von Fahnehjelm et al. wurden durchweg regelhafte Befunde am Augenhintergrund und normale VEPs berichtet.(111)

2.4.3 *Symptomatische Therapien*

Die vielfältigen okulären Symptome der MPS erfordern eine umfassende Therapie. Dazu zählen eine optimale und ständig aktualisierte refraktive Korrektur, eine Okklusionstherapie bei Amblyopie, medikamentöse Prophylaxe und Behandlung des trockenen Auges sowie eine antiglaukomatöse Therapie.(10) Insbesondere das Glaukom erfordert eine rechtzeitige Behandlung, um irreversible Schäden zu verhindern oder zu verzögern. Die Veränderungen des Kammerwinkels, der Hornhaut und der Augapfellaenge aufgrund von GAG-Akkumulation können die Glaukombehandlung erschweren. MPS-Patienten mit erhöhtem IOD erhalten initial topische Antiglaukomatosa zur Senkung des Drucks. Bei fehlender Wirkung der Augentropfen wird die medikamentöse Therapie angepasst und gegebenenfalls werden chirurgische Maßnahmen wie Trabekulotomie, Goniotomie, Iridektomie oder Lasertherapie erwogen. Veerappan et al. berichteten über eine MPS VI-Patientin mit akutem Engwinkelglaukom, bei welcher der erhöhte IOD erst durch eine periphere Iridektomie gesenkt werden konnte.(112) Die Autoren regten an, dass Patienten mit ähnlicher Anatomie möglicherweise prophylaktisch eine periphere Laser-Iridektomie erhalten sollten, um solche akuten Ereignisse zu verhindern. Für stark sehbehinderte MPS-Patienten aufgrund von Hornhauttrübung besteht die Möglichkeit einer perforierenden oder tiefen anterioren lamellären Keratoplastik.(113) Nach erfolgter Keratoplastik ist eine detaillierte Funduskopie wieder möglich. Ein innovativer Therapieansatz zur Behandlung okulärer Manifestationen der MPS besteht in der intravitrealen Injektion von genbasierten Nanomedikamenten, die mit Hilfe von stimuliempfindlichen und transformierenden Hydrogelen verabreicht werden.(114) Nach der Injektion in das Gewebe werden die Arzneimittel dauerhaft freigesetzt und können je nach externer Stimulation, beispielsweise mittels UV-Licht, ihre Eigenschaften verändern. Diese Methode befindet sich jedoch noch in der Entwicklungsphase.

3 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine monozentrische, prospektive, beobachtende Kohortenstudie, deren Daten in der Augen- und Poliklinik in Kooperation mit der Villa Metabolica am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität erhoben wurden. Das Ziel dieser Studie besteht darin, die systemische Charakterisierung okulärer Manifestationen bei MPS-Patienten sowie deren funktionelle Bedeutung zu erfassen. Die Patientengruppe wurde über die Villa Metabolica Mainz rekrutiert, während die Kontrollgruppe in der Augenklinik und Kinderklinik gewonnen wurde. Der Studienplan wurde der zuständigen Ethikkommission Rheinland-Pfalz zur Genehmigung vorgelegt und erhielt ein positives Votum (Antrag 2021-15589, eingereicht am 27.11.2020).

3.1 Zusammensetzung der Studiengruppen

Das Studienkollektiv setzte sich aus insgesamt 58 Studienteilnehmern zusammen, die jeweils zu gleichen Teilen aus MPS-Patienten und Kontrollprobanden bestanden. Einschlusskriterien für die Teilnehmer waren ein Mindestalter von 6 Jahren sowie die freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.

Die Einschlusskriterien der Kontrollgruppe beinhalteten darüber hinaus eine maximale Korrekturspanne der Refraktion von -3,0 bis +3,0 Dioptrien sphärisch sowie -2,0 bis +2,0 Dioptrien astigmatisch. Probanden mit relevanten okulären Pathologien oder mehrfach voroperierten Augen wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Auswahl der gesunden Probanden erfolgte unter Berücksichtigung des Alters, sodass dieses maximal +/- 2 Jahre von dem der Patientengruppe abwich, um eine altersgerechte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Die Einschlusskriterien für die MPS-Gruppe waren eine enzymatisch und/oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose einer MPS sowie eine schriftliche Einverständniserklärung. Bei eingeschränkter oder fehlender Einwilligungsfähigkeit wurde das Einverständnis durch die Eltern oder Betreuungsperson eingeholt.

Die Datenerhebung erstreckte sich von April 2021 bis Oktober 2022. In diesem Zeitraum nahmen 29 Probanden mit einer Mukopolysaccharidose an der Studie teil. Es wurden Daten von einer gleichgroßen Kontrollgruppe erhoben. Insgesamt wurden 116 Augen analysiert. Die Patientengruppe wies eine zufällige Verteilung der MPS-Typen auf, wobei keine gleichmäßige Verteilung aller MPS-Subtypen möglich war. Kein Patient wurde von der Studie ausgeschlossen, obwohl nicht alle Teilnehmer alle Untersuchungen vollständig absolvieren konnten, was teilweise zu weniger umfangreichen Datensätzen führte.

3.2 Datenerhebung

Die Informationen bezüglich des MPS-Typs, der Diagnosestellung, des Krankheitsverlaufs und der Organbeteiligung, einschließlich der Befunde zu Herz, Lunge, muskuloskelettalem System, Leber, Milz oder Gehirn, wurden aus den Krankenakten der Patienten entnommen. Zudem wurden Informationen zur MPS-spezifischen Therapie, systemischen und okulären Medikamenteneinnahme sowie zu ophthalmologischen Voroperationen anamnestisch erhoben. Es fanden orthoptische und ophthalmologische Untersuchungen statt, einschließlich verschiedener Messungen mit optischen Geräten. Zusätzlich wurde bei allen Teilnehmern der NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) Fragebogen erhoben. (115) Alle Untersuchungen wurden von 2 ausgebildeten Orthoptisten durchgeführt und die okulären Befunde durch Augenärzte der Universitätsklinik Mainz. Die gesammelten Daten wurden mithilfe des Statistik- und Analyseprogramms SPSS (SPSS 27.0, IBM, USA) ausgewertet.

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 *Orthoptischer Status*

Im Rahmen der Studie wurden zur Erhebung des orthoptischen Status folgende Untersuchungen durchgeführt: Visustest mit Landoltringen im Abstand von 5 Metern zur Bestimmung der Sehschärfe, Cover-Test zur Beurteilung der Augenstellung und der Größe des manifesten oder latenten Schielwinkels, Bagolini-Test zur Untersuchung des Stereosehens oder der Suppression, Titmus-Test zur quantitativen Messung der Tiefensehschärfe sowie die Prüfung der Motilität zur Einschätzung motorischer Defizite in der Augenbeweglichkeit. Nicht alle Studienteilnehmer konnten sämtliche dieser Untersuchungen absolvieren. Die Bestimmung des Visus war stark von der Mitarbeit und dem Verständnis der Patienten abhängig. Zur Gewährleistung der Objektivität der Ergebnisse wurden Landolt-Ringe verwendet. Ausschließlich bei zu stark eingeschränkter geistiger Mitarbeit wurde die Methode des „Preferential Looking“ mittels der Cardiff Cards als Visus-Äquivalent in einer Prüfdistanz von 0,5 Metern angewendet. Die Sehschärfe wurde subjektiv anhand des Prinzips des „forced choice“ ermittelt. Das bedeutete, dass die Ausrichtung der Landoltringe bei abnehmender Größe nicht mehr vollständig erkannt werden konnte und teilweise geraten wurde. Dies führte zu einer altersentsprechenden Empfindungsstufe der Sehschärfe und entsprach der subjektiven Sehschärfe der Teilnehmer. Bei der Bestimmung des Visus bestand die Möglichkeit, dass die Ergebnisse des zweituntersuchten Auges bei nachlassender Mitarbeit schlechter oder auch durch einen Lerneffekt besser sein konnten. Um diesen möglichen Selection Bias zu vermeiden, wurde die Untersuchung immer mit dem subjektiv besser sehenden Auge begonnen und die Reihenfolge der abgefragten Optotypen teilweise verändert.

3.3.2 *Ophthalmologischer Status*

Der Ophthalmologische Status umfasste die Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts sowie die Messung des intraokularen Drucks. Die Beurteilung des vorderen Augenabschnitts erfolgte mithilfe einer Spaltlampe, wobei organische Strukturen wie Bindehaut, Lederhaut, Tränenapparat, Hornhaut, Regenbogenhaut, und Linse untersucht wurden. Auffälligkeiten wie Trübungen, Rötungen oder andere Unregelmäßigkeiten wurden im Dokumentationsbogen festgehalten. Die Beurteilung des hinteren Augenabschnitts erfolgte idealerweise an der Spaltlampe beziehungsweise Handspaltlampe mit einer Vergrößerungslinse oder mittels Ophthalmoskop und Vergrößerungslinse. Die jeweilige Methode wurde individuell an die Untersuchungsbedingungen angepasst. Nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen wurden zur Pupillenerweiterung Tropicamid (Mydriatikum Stulln®) Augentropfen verwendet. Die Untersuchungen wurden von zwei verschiedenen Untersuchern durchgeführt, deren subjektive Einschätzungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen konnten, die jedoch nur den geschätzten Schweregrad der jeweiligen Pathologien betrafen. Diese wurde im Vorfeld von den Untersuchern definiert, um einen Kontrasteffekt zu vermeiden. Die Befunde der Netzhaut wurden graphisch skizziert und beschrieben. Der intraokulare Druck wurde idealerweise mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessen. Falls diese Methode nicht durchführbar war, wurde der intraokulare Druck palpatorisch abgeschätzt. Die palpatorische Methode ist besonders von der subjektiven Einschätzung und Erfahrung der Untersucher abhängig und konnte oft nur mit einer Spanne angegeben werden, deren Mittelwert für die statistische Auswertung verwendet wurde. Einige Teilnehmer lehnten die Bestimmung des IOD aus Angst vor der Methodik ab.

3.3.3 *Refraktion*

Die Refraktion, auch axiale Refraktion genannt, ist der Brechwert, um den das Auge optisch korrigiert werden muss, um ohne Akkommodation ein scharfes Bild in unendlicher Entfernung zu erzeugen. Diese kann sowohl subjektiv als auch objektiv bestimmt werden. In der Studie wurde die objektive Refraktion mithilfe des Autorefraktometers OCULUS/ NIDEK AR-1s (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Hierbei wird ein Objekt per Infrarot-Projektion auf dem Augenhintergrund abgebildet und durch eine Vorschaltung von

Linse scharf gestellt. Die vorgeschalteten Linsen ergeben die Refraktion des Untersuchten. Diese Methode erfordert eine ruhige Fixation und die Fähigkeit des Patienten, während der Untersuchung am Gerät in Position zu bleiben. Falls die objektive Refraktionsbestimmung mit diesem Gerät nicht möglich war, wurde die Refraktion mit dem Retinomax Screen Hand-Autorefraktometer (bon Optic Vertriebsgesellschaft mbH, Lübeck, Deutschland) oder mit dem PLUSOPTIX A09 (Plusoptix GmbH, Nürnberg, Deutschland) durchgeführt. Das Retinomax-Gerät ermöglicht eine mobile Messung der Brechwerte für Patienten, die nicht in der Lage sind, sich am Gerät zu positionieren, während das Plusoptix-Gerät als binokulares Autorefraktometer fundierte Werte auch bei kurzer Fixation aus einer Meter Entfernung liefert. Probanden, bei denen eine objektive Refraktion mit den genannten Methoden nicht möglich war, erhielten eine Skiaskopie, nach Verabreichung von Tropicamid (Mydriatikum Stulln®) Augentropfen im Abstand von 10 Minuten zur Ausschaltung der Akkommodation. Zur Auswertung der Daten wurde festgelegt, dass eine Emmetropie bei 0,0dpt vorlag, während Werte von $\geq +0,5\text{dpt}$ als Hyperopie und Werte $\leq -0,5\text{dpt}$ als Myopie definiert wurden.

3.3.4 Pachymetrie

Das Pachymeter ist ein Instrument zur Analyse des vorderen Augenabschnitts. Zu den Funktionen gehört die Vermessung der Hornhautvorder- und -rückfläche, wodurch die ganzflächige Hornhautdicke und Gesamtbrechkraft bestimmt wird. Die Untersuchung erfolgt kontaktlos. Das in der Studie verwendete Modell war die OCULUS Pentacam® HR (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), eine Kombination aus Spaltlampe und Scheimpflugkamera. Der Spalt beleuchtet eine dünne Schicht im Auge, wobei nicht vollständig transparente Zellen das Licht streuen und ein Schnittbild erzeugen. Eine seitlich angebrachte Kamera nimmt dieses Bild auf. Durch die Ausrichtung der Kamera im Scheimpflug-Verfahren wird ein scharfes Bild von der Hornhautvorderfläche bis zur Rückfläche der Augenlinse erfasst. Eine 360°-Drehung der Spaltlampe-Kamera-Kombination um das Auge während der Aufnahme ermöglicht die Abbildung des vorderen Augenabschnitts in verschiedenen Segmentebenen. In den Schnittbildern werden die Grenzflächen der Strukturen detektiert und den einzelnen Schichten von Hornhaut, Regenbogenhaut und Linse zugeordnet. Die radial aufgenommenen Bilder werden auf einen Bezugspunkt korrigiert, um ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnitts zu erstellen.(116) Diese Untersuchungsmethode war durch die Kooperation der Probanden sowie stark eingetrübte Hornhäute limitiert. Die Ergebnisse der Untersuchungen des vorderen Augenabschnitts sind Teil einer anderen Dissertation und werden daher nicht in dieser Arbeit betrachtet.

3.3.5 Perimetrie

Die Perimetrie ist eine Methode zur Messung der Grenzen und Sensitivität des Gesichtsfeldes. In einer Halbkugel erscheinen definierte Prüfmuster, die optische Reize mit vorher festgelegter Intensität und Größe darstellen. Für diese Studie wurde das OCTOPUS 900 (HAAG-STREIT Deutschland GmbH, Wedel, Deutschland) verwendet. Die Studienteilnehmer wurden mit dem statischen G-Dynamik Programm getestet, welches das zentrale Gesichtsfeld im Umfang von 30° mittels Standard Weiss-Weiss-Perimetrie und einem Goldmann-III-Stimulus untersucht. Das physiologiebasierte Muster entspricht dem Verlauf der retinalen Nervenfasern. Ausfälle im Gesichtsfeld korrelieren mit strukturellem Funktionsverlust der einzelnen Fasern. Das Programm arbeitet tendenzorientiert, wodurch es benachbarte Punkte bei der Abfrage der erreichten Schwellenwerte berücksichtigt.(117) Zur Sicherstellung der Validität der Untersuchung erfolgte währenddessen eine Fixationskontrolle, wobei ein Fixationsverlust von über 20% zur Verwerfung der Untersuchung führte. Aufgrund der starken Abhängigkeit der Fixation vom etwaigen Gesichtsfelddefekt und der Mitarbeit der Teilnehmer wurde die Fixationskontrolle bei allen Teilnehmern minimiert, um alle Ergebnisse in die Auswertung einzubeziehen. Um mögliche Verzerrungen aufgrund nachlassender Konzentration und Mitarbeit beim zweituntersuchten Auge zu vermeiden, wurde die Untersuchung immer mit dem subjektiv besseren Auge begonnen. Eventuelle Fehlsichtigkeit wurde ausgeglichen, wobei eine Einschränkung im Gesichtsfeld durch den Rand des Brillenglases möglich war. Wenn das G-Muster bei den Teilnehmern nicht möglich war, wurde ein automatisches kinetisches Gesichtsfeld durchgeführt, zur Feststellung einer der peripheren

Netzhautdegeneration. Die Kontrolle der Fixation erfolgte durch den Untersucher unter Verwendung einer Kamera zur Beobachtung des untersuchten Auges. Das Programm untersuchte 24 symmetrische Vektoren mit einem vorher in Intensität und Größe festgelegten weißen Vektor-Typ auf weißem Hintergrund, individuell angepasst an die Sehfähigkeiten der Teilnehmer.

Zur Quantifizierung der Gesichtsfelddefekte wurden zwei Variablen analysiert: Der Mittlere Defekt (MD) und der square Root loss of variance (sLV). Der MD repräsentiert den Durchschnitt aller gemessenen Defekte im Gesichtsfeld. Ein normaler Wert liegt unter 2dB und entspricht einer physiologischen Fluktuation. Der sLV dient als Index zur Unterscheidung zwischen lokalen und diffusen Defekten und entspricht mathematisch der Standardabweichung des MD. Ein kleiner sLV deutet auf einen diffusen Defekt hin, während ein großer sLV auf einen lokalen Defekt hindeutet.

Die Ergebnisse sind von verschiedenen Faktoren abhängig, darunter die richtige Ausrichtung am Gerät und zentrierte Fixation für eine korrekte Lokalisation der Prüfmarken entlang der retinalen Nervenfasern. Die Ausrichtung musste während der Perimetrie häufig korrigiert werden, was durch den Kleinwuchs einiger Patienten zusätzlich erschwert wurde. Die Untersuchung erforderte eine hohe Mitarbeit und Konzentration über einen längeren Zeitraum, was nicht allen Teilnehmern möglich war.

3.3.6 *Optische Kohärenztomographie*

Die OCT ist eine bildgebende Technik zur Erstellung von zwei- und dreidimensionalen Darstellungen von streuenden Geweben wie Hornhaut, Kammerwinkel, Netzhaut und Papille. Die OCT-Technologie wurde in den späten 1980er Jahren entwickelt und basiert auf der Weißlicht-Interferometrie mit Messung des rückgestreuten Lichts, ähnlich dem Ultraschallverfahren. Ein von der Lichtquelle ausgehender Strahl wird in einen Referenzstrahl und einen Probestrahl aufgeteilt. Diese Strahlen werden reflektiert und erzeugen bei gleicher Laufzeit ein Interferenzmuster, das vom Photodetektor gemessen wird. Anhand der Amplitude im Interferenzmuster wird ein axiales Tiefenprofil erstellt (A-Scan). Durch Veränderung des Abstands des Referenzspiegels können durch die veränderten Lichtlaufzeiten unterschiedliche Tiefenstrukturen beurteilt werden. Durch Hinzuschalten eines transversalen Lichtstrahls entsteht ein zweidimensionales Querschnittsbild (B-Scan). Modernere Geräte wie die „Spectral-Domain“-OCT arbeiten ohne Bewegung des Referenzspiegel, was im Vergleich zur Time-Domain-OCT zu einer höheren Bildaufnahmegeschwindigkeit und Auflösung führt.(118) Mit den erhöhten Scanraten können Bildartefakte verringert werden, die bei unwillkürlichen Augenbewegungen entstehen. Für diese Studie wurde die Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) verwendet, das mit der Spectral-Domain Technik arbeitet und detailreiche Aufnahmen mit etwa 40.000 A-Scans pro Sekunde sowie einer axialen Auflösung von etwa 7 μm erstellt. Die Lichtquelle des Geräts ist eine Superlumineszenzdiode im infraroten Wellenbereich von 870nm, mit der gezielte und detaillierte Aufnahmen von der Netzhaut gemacht werden konnten.

Zur Erfassung verschiedener okulärer Strukturen wurden vorprogrammierte Modi verwendet; der „Posterior-Pole“-Modus für die Makula, der „optic nerve head radial circle“-Modus (ONH-RC) für die Papille, der OCTA-Modus „HS20“ für die OCT-A und der Modus für die HMM-Aufnahme, welcher sich nach Justieren der Linse automatisch einstellte. Bei der HMM-Aufnahme wurde die Position des Fixationspunktes für alle neun Blickrichtungen geändert. Aufgrund der Anforderungen an eine gute Mitarbeit und Konzentration über einen Zeitraum von 15-20 Minuten konnten nicht bei allen Probanden alle Aufnahmen durchgeführt werden. Zusätzlich sollte die Refraktion der Patienten idealerweise zwischen -3,0dpt und +3,0dpt liegen. Eine Aufnahme war auch bei Patienten mit einer schwachen bis milden Hornhauttrübung möglich, jedoch nur in eingeschränkter Qualität.(119)

Für die Auswertung der Makula wurde die Gesamtdicke aller Netzhautschichten herangezogen, während für die Papille die Dicke der pRNFL gemessen wurde. Zur Analyse der OCT-Scans wurden die Daten in definierten Zonen aggregiert. Die Makula wurde in die

zentrale, die parafoveale und die perifoveale Zone unterteilt, wie in Abbildung 5 dargestellt und basierte auf Literaturquellen und den definierten Parametern im Spectralis-OCT-Programm der Heidelberg Engineering GmbH.

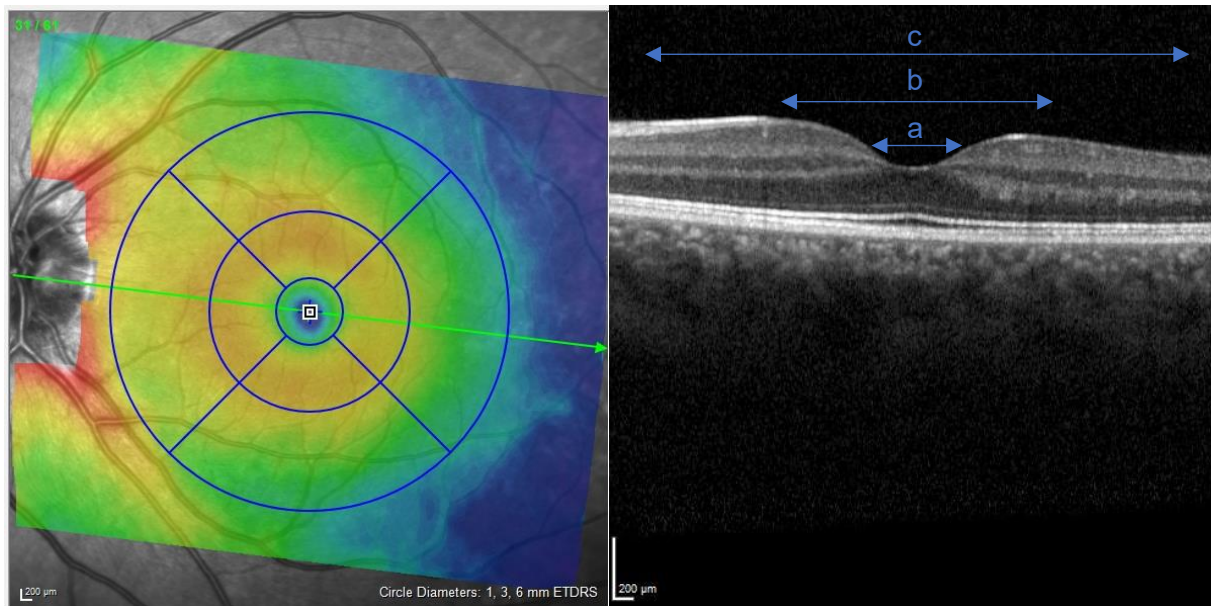


Abbildung 5: Horizontaler SD-OCT Scan eines gesunden Kontrollprobanden mit den in der Studie definierten Zonen*

*linkes Bild: OCT-Fundusbild mit topografischer Darstellung der Netzhautdicke; rechtes Bild: OCT-Schnittbild mit den einzelnen Netzhautschichten und Visualisierung der zentralen (innerer Ring/ a: 1mm Durchmesser um die Fovea), der parafovealen (mittlerer Ring/ b: 3mm Durchmesser um die Fovea) und der perifovealen (äußerer Ring/ c: 6mm Durchmesser um die Fovea) Zone(9).

3.4 Auswertungsmethoden

Zur deskriptiven und graphischen Auswertung der Daten wurde die Statistik- und Analysesoftware SPSS verwendet. Die berechneten Parameter umfassten Mittelwerte und Standardabweichungen beziehungsweise, bei nicht normalverteilten Daten, Median und Quartile. Für den Vergleich kategorialen Variablen zwischen MPS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe kamen der Chi²-Test oder der exakte Fisher-Test zum Einsatz. Bei normalverteilten unabhängigen Stichproben zwischen Probanden und Kontrollgruppe sowie bei verbundenen Stichproben zwischen aktuellen und früheren Untersuchungen von MPS-Patienten wurde der T-Test angewendet. Für nicht-normalverteilte Variablen wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest verwendet. Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen funktionellen und morphologischen Befunden wurden Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt. Die morphologischen Daten der verschiedenen MPS-Formen wurden mit denen der gesunden Kontrollgruppe simultan verglichen mittels Varianzanalyse. Da es sich um eine explorative Studie handelte, wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen; die p-Werte wurden deskriptiv interpretiert. Anhand der Fallzahlen wurde das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt, wobei ein p-Wert von $\leq 0,05$ als signifikant und ein p-Wert von $\leq 0,01$ als hochsignifikant betrachtet wurde.

Die erfassten Daten aller Probanden wurden auf einem internen Rechner der Klinik gespeichert. Jeder Teilnehmer erhielt zur Pseudonymisierung eine zweistellige Identifikationsnummer. Die zugehörige Verschlüsselungsliste wurde in der Abteilung für Neuroophthalmologie der Augenklinik in einem verschließbaren Schrank aufbewahrt. Alle an Geräten erhobenen Untersuchungsdaten wurden in der jeweiligen Betriebssoftware gespeichert. Sämtliche weiteren Berechnungen zur statistischen Auswertung und

Bildbearbeitung wurden mit der Identifikationsnummer vollzogen. Alle personenbezogenen Daten unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht und wurden nicht veröffentlicht. Eine Weitergabe an Dritte erfolgte ebenfalls nicht. Mit der Teilnahme an der Studie willigten die Probanden in die Veröffentlichung ihrer Daten in anonymisierter Form ein. Die Studiendaten der Teilnehmer werden für maximal 10 Jahre aufbewahrt. Nicht mehr benötigte Daten wurden vorzeitig gelöscht. Klinische Daten der MPS-Patienten werden aus medizinischen Gründen länger aufbewahrt und bleiben für eventuelle Folgeuntersuchungen in den jeweiligen Betriebssoftwares verfügbar. Vor Teilnahme an der Studie wurden die Probanden über ihr Widerrufsrecht informiert, das zu jeder Zeit ausgeübt werden konnte. Im Falle eines Widerrufs wurden sämtliche erhobenen Daten gelöscht.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die Studie umfasste eine Kohorte von 58 Studienteilnehmern, die sich aufteilen in 29 Patienten mit einer gesicherten MPS-Diagnose und eine gleich große Gruppe okulär gesunder Probanden. Somit ergaben sich für die Auswertung 116 Augen für die Analyse, jeweils 58 Augen von 29 MPS-Patienten und 58 Augen von gesunden Probanden. Das durchschnittliche Alter der Patientengruppe betrug 23,8 Jahren (SD=13,4 Jahre), während das der Kontrollgruppe bei 24,0 Jahren lag (SD=13,6 Jahre). Mit einem p -Wert von 0,9 wurde kein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den beiden Gruppen festgestellt. In der MPS-Gruppe waren 8 weibliche (27,6%) sowie 21 männliche (72,4%) Patienten vertreten, während es in der Kontrollgruppe 19 weibliche (65,5%) und 10 männliche (34,5%) Probanden gab. Die Verteilung der MPS-Typen ist in Abbildung 6 dargestellt. Aufgrund der Seltenheit nahmen keine Patienten der MPS-Typen VII, IX und X an der Studie teil.

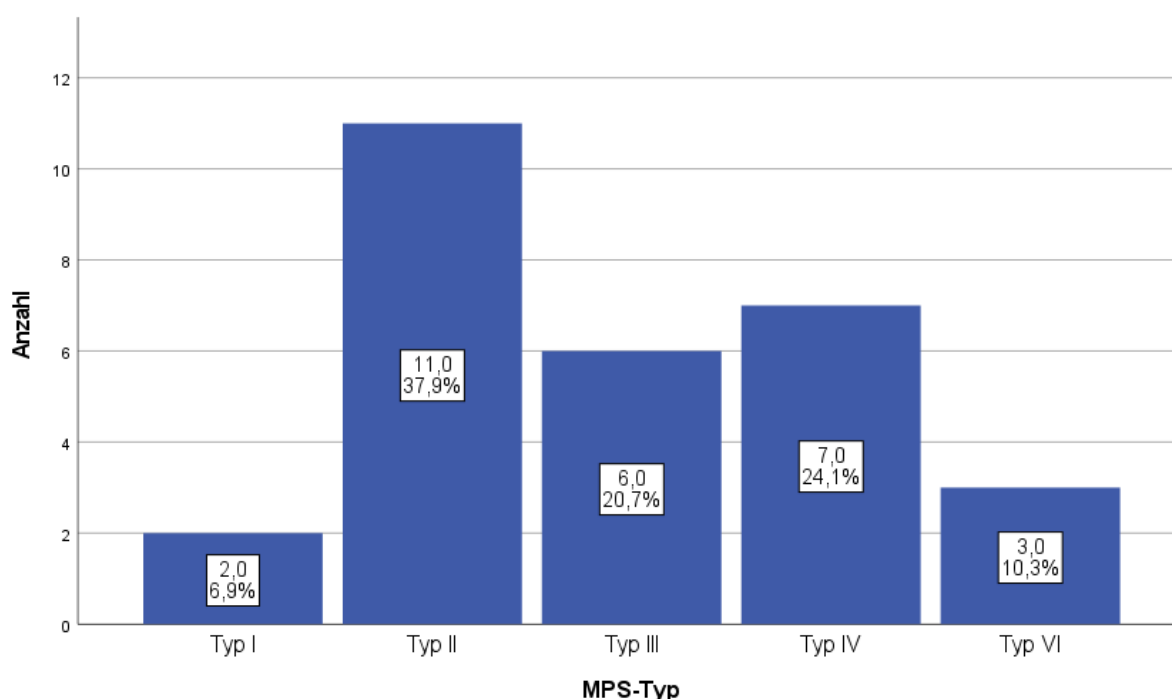


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der einzelnen MPS-Typen

Alle teilnehmenden MPS-Patienten zeigten eine Organbeteiligung. Von diesen erhielten 17/29 Patienten eine ERT, während eine Patientin mit MPS IH eine HSCT erhielt. Zudem wurden bei 2/29 Patienten eine antiglaukomatöse Therapie durchgeführt und 3/29 Patienten unterzogen sich bereits einer ophthalmologischen Operation. In der Kontrollgruppe lag lediglich bei 2 Probanden eine systemische Grunderkrankung vor, welche eine nicht-okuläre Organbeteiligung hatten und eine systemische Therapie dafür erhielten. Diese beiden Probanden litten an Morbus Pompe, der sich durch muskuloskelettale und kardiologische Manifestationen äußerte, sowie an Morbus Gaucher, der mit skelettaler und hepatischer Beteiligung einherging. Die beiden Probanden mit Systemerkrankung wiesen keine ophthalmologische Beteiligung auf.

In der folgenden statistischen Analyse konnte für keinen der durchgeführten Vergleiche die Annahme einer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk bestätigt werden. Daher wurde durchgängig der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren eingesetzt.

4.2 Visus und Refraktion

Zur statistischen und grafischen Auswertung des Visus, insbesondere zur Erfassung von Handbewegungen oder Fixation mit gezieltem Greifen, wurde die Sehschärfe nicht arithmetisch, sondern logarithmisch skaliert.⁽¹²⁰⁾ Die durchschnittliche Sehschärfe der Patientengruppe betrug 0,4 (logMAR=0,4; SD=0,6), während die Probandengruppe eine durchschnittliche Sehschärfe von 1,0 aufwies (logMAR=-0,0; SD=0,1). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich als statistisch signifikant, wie durch den *U*-Test für unabhängige Stichproben belegt wurde ($U=431,0$; $Z=-7,0$; $p<0,001$) (siehe Abbildung 7).

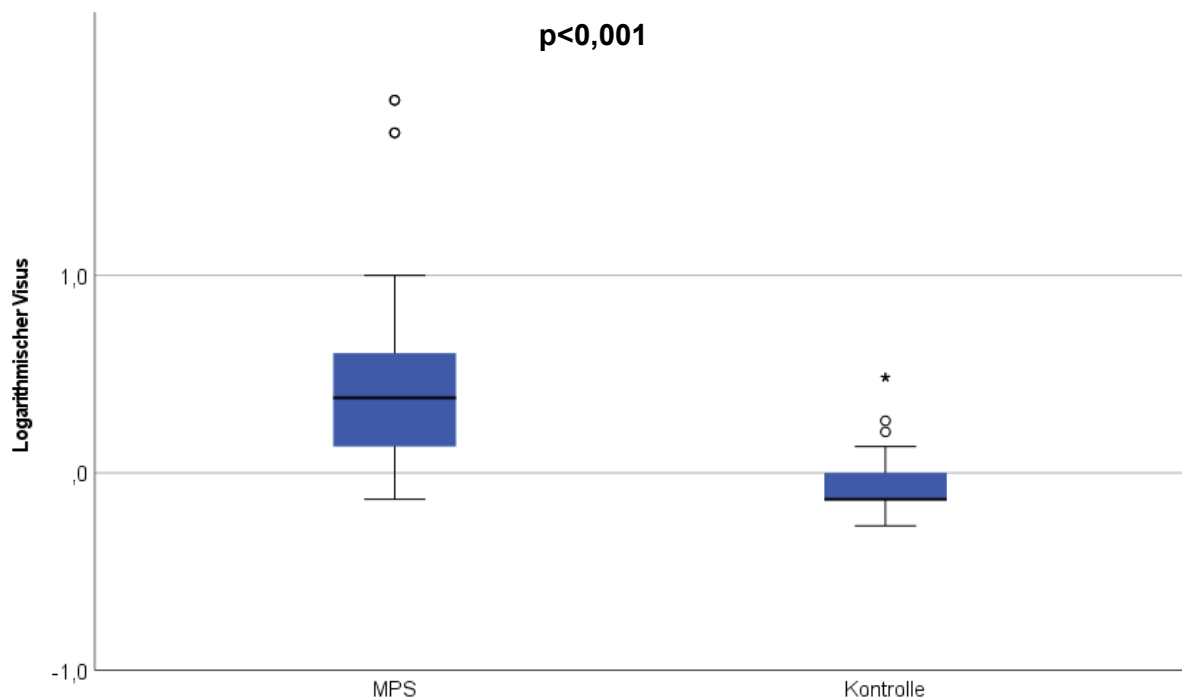


Abbildung 7: Verteilung des logarithmischen Visus

Der mittlere dezimale Visus variierte innerhalb der MPS-Typen: Typ I lag bei 0,4, Typ II bei 0,6, Typ III bei 0,2, Typ IV bei 0,8 und Typ VI bei 0,2. Bei 23 Augen (39,7%) der MPS-Gruppe wurde aufgrund der aktuellen Visusangabe von unter 0,5 dezimal und unter Berücksichtigung sämtlicher vorliegender Befunde eine Amblyopie angenommen. Es erfolgte jedoch keine Unterscheidung in der Ätiologie der Amblyopie.

Die Bestimmung der sphärischen und zylindrischen Refraktion war bei 55 (95%) Augen möglich. Bei 3 Augen konnte aufgrund von Hornhauttrübung keine Refraktion ermittelt werden. Die Verteilung der Fehlsichtigkeiten ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

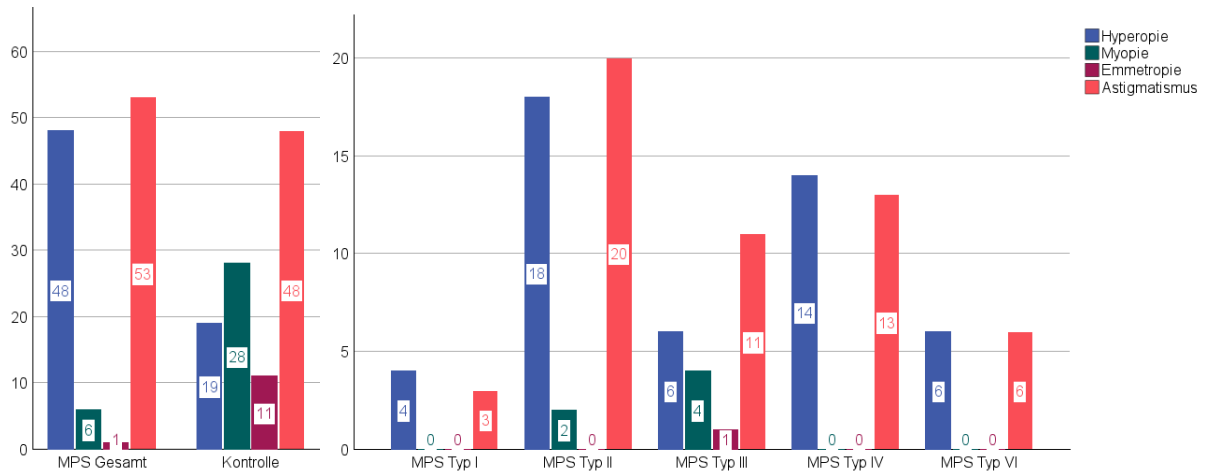


Abbildung 8: Verteilung der Fehlsichtigkeiten der Kontrollgruppe und der MPS-Typen

4.3 Augeninnendruck

Bei 52 (89,7%) Augen der MPS-Gruppe konnte der IOD erfolgreich bestimmt werden, während bei 6 Augen aufgrund unzureichender Mitarbeit keine Messung möglich war. Der Mittelwert des IOD betrug für die MPS-Patienten 17,2mmHg (SD=4,2mmHg). Bei 8 (13,8%) Augen wurde ein IOD über 21mmHg festgestellt. In der Kontrollgruppe wurde der IOD bei 56 (96,6%) Augen ermittelt und ergab einen Mittelwert von 12,8mmHg (SD=1,7mmHg). Bei 2 Augen wurde die IOD-Bestimmung vom Probanden abgelehnt. In der Kontrollgruppe hatte kein Auge einen IOD über 21mmHg. Die beobachteten Unterschiede im IOD zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ($U=468,5$; $Z=6,1$; $p < 0.001$) im U -Test mit zwei unabhängigen Stichproben. Explorativ wiesen alle MPS-Typen im Durchschnitt einen höheren IOD als die Kontrollgruppe auf (siehe Abbildung 9).

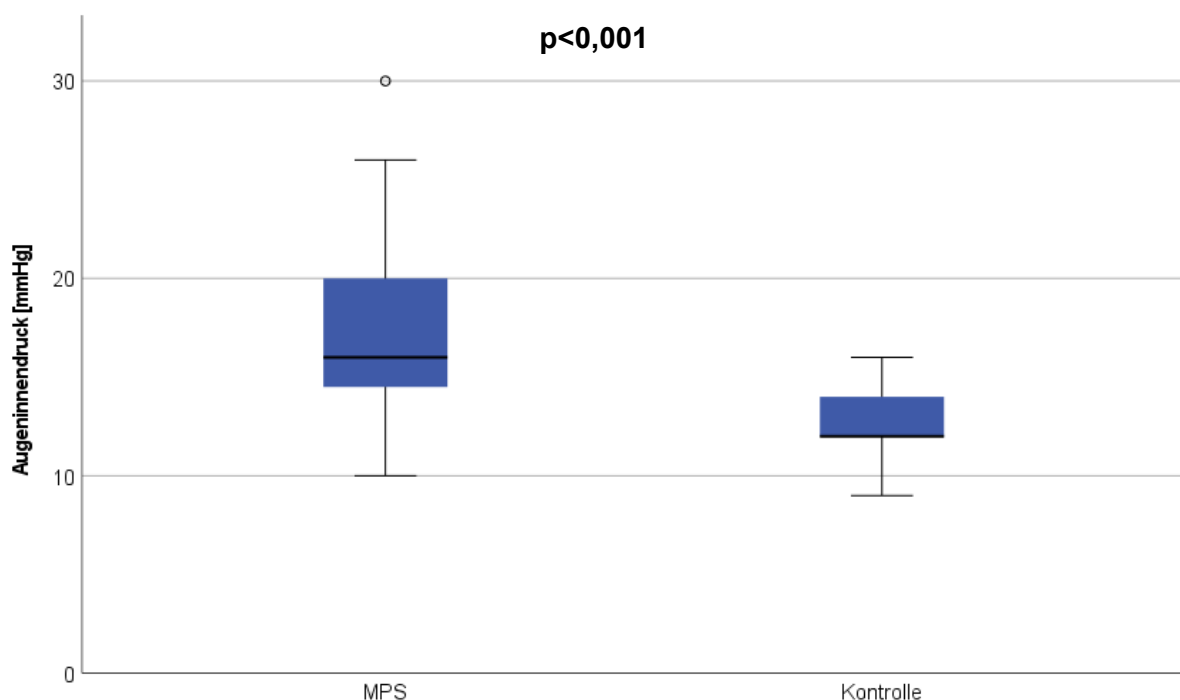


Abbildung 9: Boxplots des IOD von MPS-Patienten und Kontrollen

Die klinische Diagnose eines Glaukoms wurde jedoch nur bei einem Patienten mit MPS-Typ I und einem mit MPS-Typ VI gestellt und war vor Erhebung der Daten bereits bekannt.

4.4 Orthoptische Befunde

Für alle Augen der MPS-Gruppe und der Kontrollgruppe konnte die Augenstellung sowohl in der Nähe als auch der Ferne bestimmt werden. In der Patientengruppe wurde bei 8 Augen (13,8%) sowohl in Ferne als auch der Nähe ein manifestes Schielen festgestellt, wobei 6 Augen eine Exotropie und 2 Augen eine Esotropie aufwiesen. Die Verteilung der Augenstellungen für die Ferne ist exemplarisch in Abbildung 10 dargestellt.

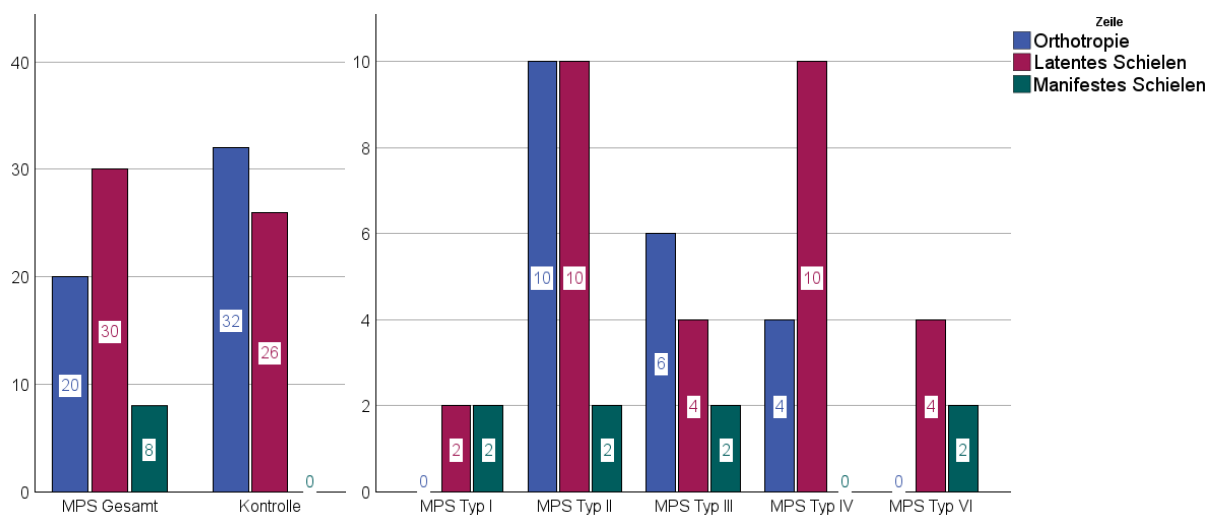


Abbildung 10: Verteilung der Augenstellung für die Ferne

Die Augenbeweglichkeit der MPS-Patienten war bei 54 (93,1%) Augen uneingeschränkt intakt, bei 2 (3,4%) Augen mäßig eingeschränkt und bei 2 (3,4%) Augen stark eingeschränkt. Die Augenmotilität der Kontrollgruppe war uneingeschränkt intakt. Die Fähigkeit zum Simultansehen wurde in der MPS-Gruppe bei 22 (75,9%) Augenpaaren beobachtet. Die durchschnittliche Tiefensehschärfe betrug 186,7" (SD=297,3"). Alle Augen in der Kontrollgruppe zeigten die Fähigkeit zum Simultansehen mit einer durchschnittlichen Tiefensehschärfe von 40,7" (SD=3,9"). Es wurde keine auffällige Verteilung einer schlechteren Tiefensehschärfe unter den verschiedenen MPS-Typen festgestellt.

4.5 Organische Befunde des hinteren Augenabschnitts

Die Papillenuntersuchung war bei 56 (96,6%) Augen der Patientengruppe möglich. Alle Fälle von Optikusatrophie wurden dem MPS-Typ II zugeordnet. Bei 56 (96,6%) Augen der MPS-Gruppe wurde eine Untersuchung der Netzhaut und der Makula durchgeführt. Trotz Verabreichung von pupillenerweiternden Augentropfen konnte bei 10 (16,1%) Augen kein vollständiger Einblick gewährt werden, hauptsächlich aufgrund einer stark getrübten Hornhaut. Eine Atrophie im Bereich der Makula trat ausschließlich bei Patienten mit MPS-Typ II auf. Patienten mit MPS und einer Netzhautdegeneration wurden bei 6 Augen mit MPS-Typ II und 6 Augen mit MPS-Typ IV beobachtet. Die Verteilung der Befunde des hinteren Augenabschnitts für die MPS-Patienten ist in Abbildung 11 visualisiert. In der Kontrollgruppe zeigten sich ausschließlich unauffällige Befunde, bis auf 2 Patienten mit einer minimalen Pigmentatrophie.

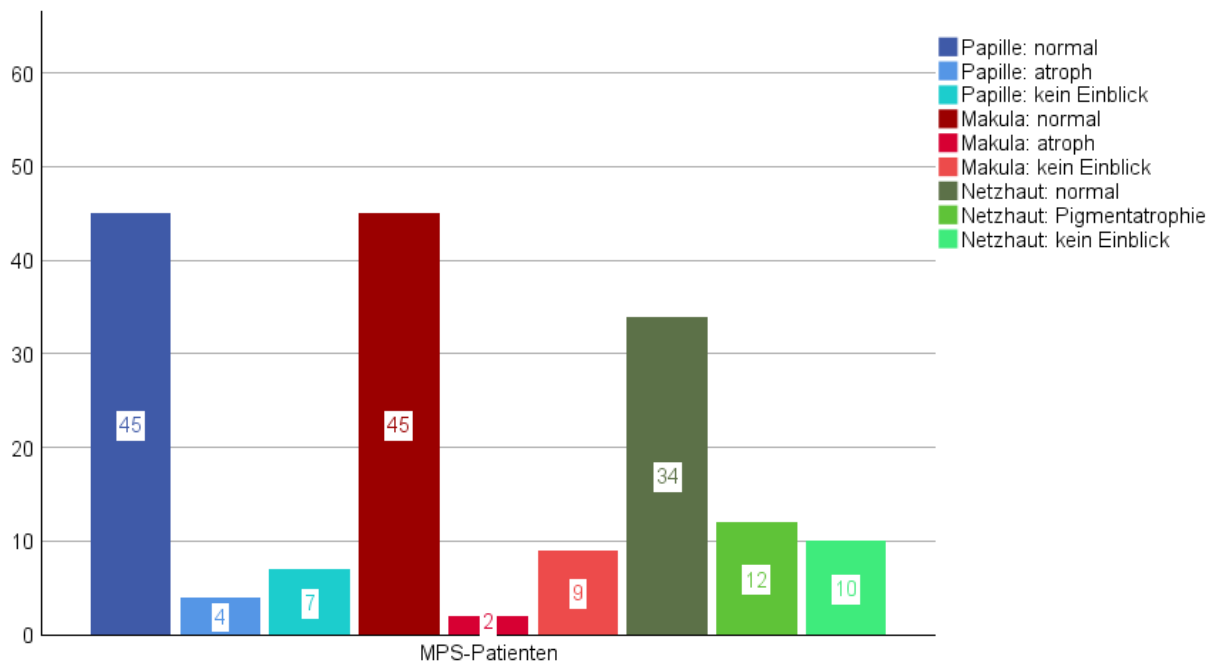


Abbildung 11: Verteilung der organischen Befunde von Papille, Makula und Netzhaut der MPS-Patienten

4.6 Gesichtsfelddefekte

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigten sich vor allem konzentrische Einschränkungen der Gesichtsfelder in der MPS-Gruppe, wie in Abbildung 12 dargestellt. Bei 26 (44,8%) Augen der MPS-Gruppe konnte ein statisches Gesichtsfeld ausgewertet werden. Bei 10 Augen wurde ein kinetisches Gesichtsfeld durchgeführt und ausgewertet, von denen 3 Augen (Patienten des MPS-Typs II) keine intakten Außengrenzen aufwiesen. Die MPS-Gruppe zeigte höhere MD-Werte ($M=12,0\text{dB}$, $SD=7,8\text{dB}$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($M=1,5\text{dB}$, $SD=2,9\text{dB}$). Größere Gesichtsfelddefekte traten insbesondere bei MPS I und II auf, wobei hauptsächlich konzentrische Einschränkungen des Gesichtsfelds beobachtet wurden. Auch der sLV-Wert war in der MPS-Gruppe höher ($M=5,4\text{dB}$, $SD=2,1\text{dB}$) als in der Kontrollgruppe ($M=3,2\text{dB}$, $SD=1,4\text{dB}$), wobei die Defekte bei MPS I und II eher lokal und bei MPS IV und VI eher diffus waren. Der U -Test mit 2 unabhängigen Stichproben ergab einen statistisch signifikanten Unterschied sowohl für die MD-Werte ($U=106,5$; $Z=-6,0$; $p<0,001$) als auch für die sLV-Werte ($U=236,5$; $Z=-4,7$; $p<0,001$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in der MPS-Gruppe stärkere Gesichtsfelddefekte mit eher lokaler Ausprägung vorlagen. Allerdings absolvierten nur 2 Augen mit MPS-Typ I eine statische Gesichtsfelduntersuchung und bei MPS-Typ II lag eine hohe Standardabweichung vor. Trotzdem wiesen 78,6% der 14 untersuchten Augen mit MPS-Typ II einen MD-Wert über 10,0dB auf, was bereits als ein schwerwiegender Gesichtsfelddefekt angesehen wurde.

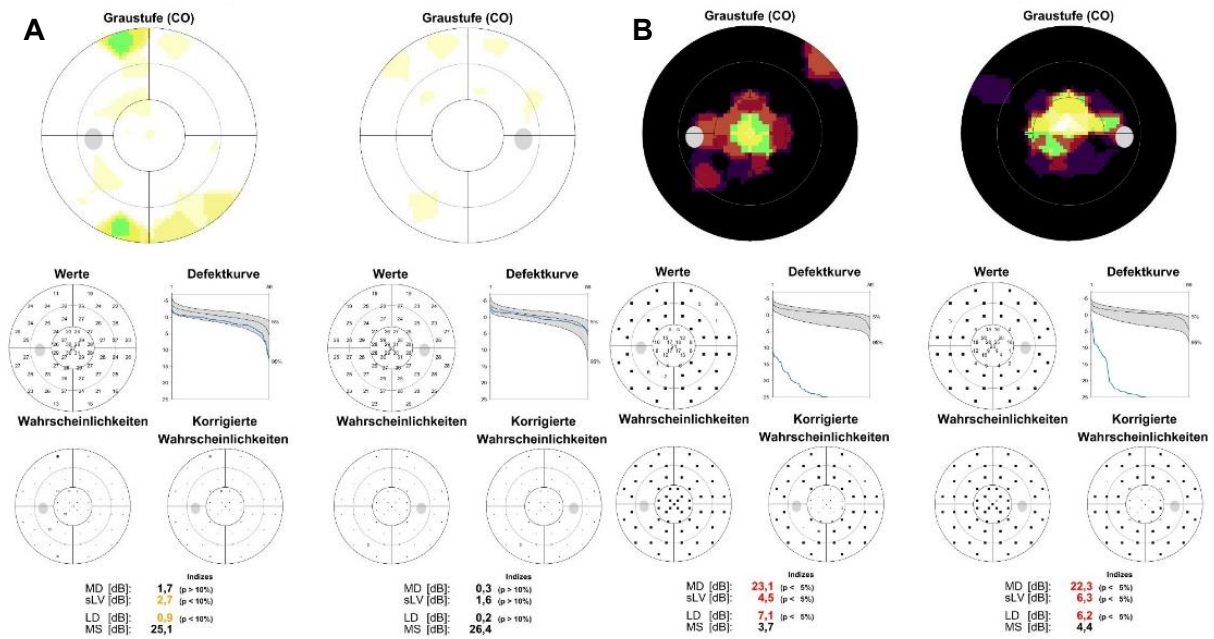


Abbildung 12: Vergleich der Gesichtsfelder von einem gesunden Kontrollprobanden (A) und einem MPS-Typ I Patienten mit konzentrischer Einschränkung (B)

4.7 OCT-Ergebnisse des hinteren Augenabschnitts

4.7.1 Netzhautdicke der Makula

In der parafovealen Zone war die Netzhautdicke in der MPS-Gruppe ($M=318,7\mu\text{m}$, $SD=49,7\mu\text{m}$) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($M=346,0\mu\text{m}$, $SD=12,5\mu\text{m}$) ($U=598,0$; $Z=-4,5$; $p<0,001$). Ebenso war die Netzhautdicke in der perifovealen Zone der MPS-Gruppe ($M=277,8\mu\text{m}$, $SD=40,2\mu\text{m}$) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($M=306,3\mu\text{m}$, $SD=14,2\mu\text{m}$) ($U=576,0$; $Z=-4,6$; $p<0,001$). In der zentralen Zone zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MPS-Gruppe ($M=270,6\mu\text{m}$, $SD=60,9\mu\text{m}$) und der Kontrollgruppe ($M=268,9\mu\text{m}$, $SD=14,7\mu\text{m}$) im U -Test bei zwei unabhängigen Stichproben ($U=992,0$; $Z=-1,6$; $p=0,1$). Abbildung 13 zeigt das en-face Bild und die Dickenkarte bei Netzhautatrophie eines MPS-Typ II Patienten im Vergleich mit einem gesunden Kontrollprobanden.

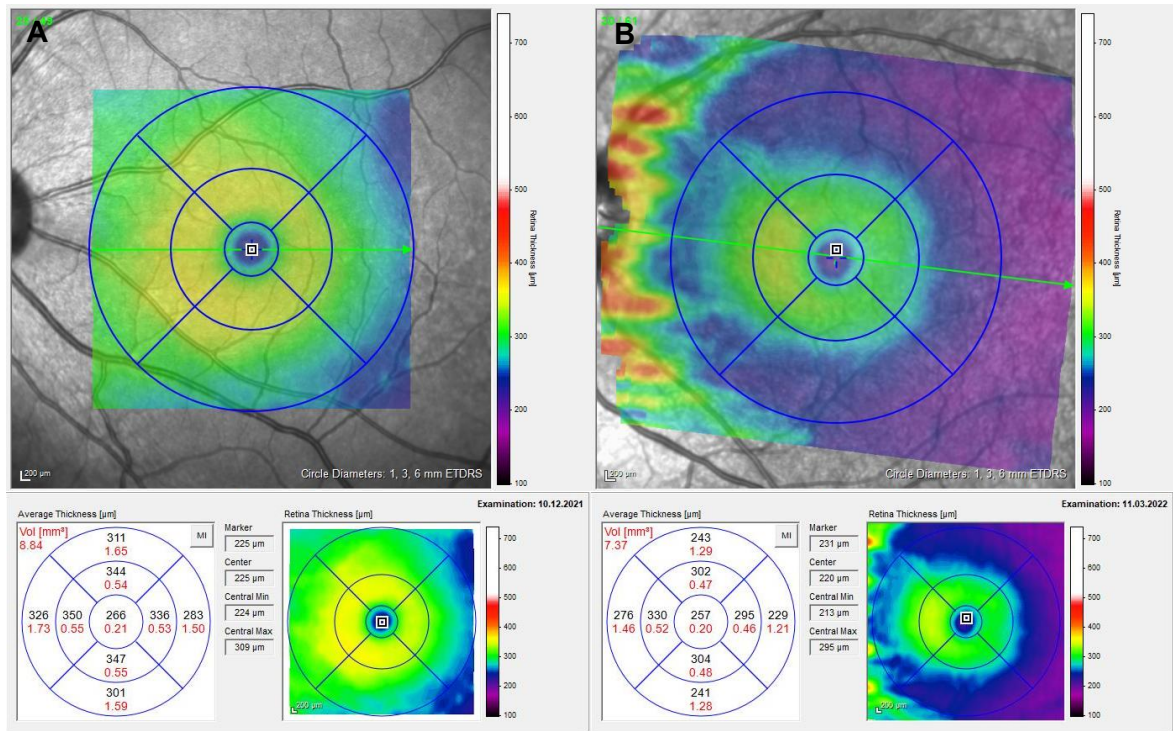


Abbildung 13: Vergleich zwischen einem Kontrollprobanden (A) und einem MPS-Typ II Patienten mit Netzhautatrophie (B)*

*Die farblich codierte Skala am jeweiligen rechten Rand im oberen Teil der Abbildung visualisiert die Ausdünnung der Netzhaut, die sowohl die parafoveale als auch die perifoveale Zone betrifft. Diese Veränderungen sind zudem in den unteren Teilen der Abbildung anhand der durchschnittlichen Netzhautdicke in den Sektoren quantitativ erfasst.

Die Streuung der Netzhautdicke in den verschiedenen Zonen ist in Abbildung 14 dargestellt.

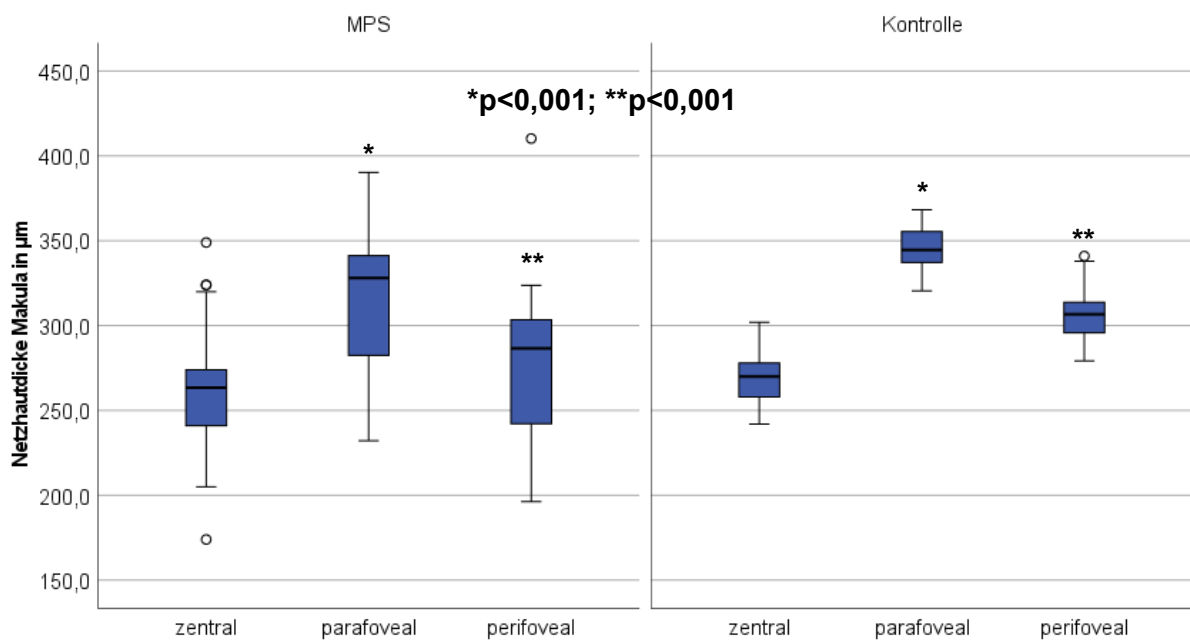


Abbildung 14: Netzhautdicke der Makula in den definierten Zonen

Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten alle MPS-Typen eine dünnere parafoveale Netzhaut. Der U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben ergab einen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen MPS-Typ II ($M=318,4\mu\text{m}$, $SD=63,7\mu\text{m}$) und der Kontrollgruppe ($U=336,0$, $Z=-2,8$, $p=0,005$). Im Vergleich zu den anderen MPS-Typen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt, daher sind die Werte nur deskriptiv zu interpretieren. Ebenso war die Netzhaut in der perifovealen Zone dünner als in der Kontrollgruppe. Der U -Test bei zwei unabhängigen Stichproben zeigte auch hier einen statistisch signifikanten Unterschied nur für MPS-Typ II ($M=272,2\mu\text{m}$, $SD=47,6\mu\text{m}$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($U=234,0$, $Z=-4,0$, $p<0,001$). Die ausgedünnte perifoveale Netzhautdicke der anderen MPS-Typen kann ebenfalls nur deskriptiv interpretiert werden. Die Verteilung der parafovealen und perifovealen Netzhautdicke der Kontrollgruppe und der einzelnen MPS-Typen ist in Abbildung 15 dargestellt.

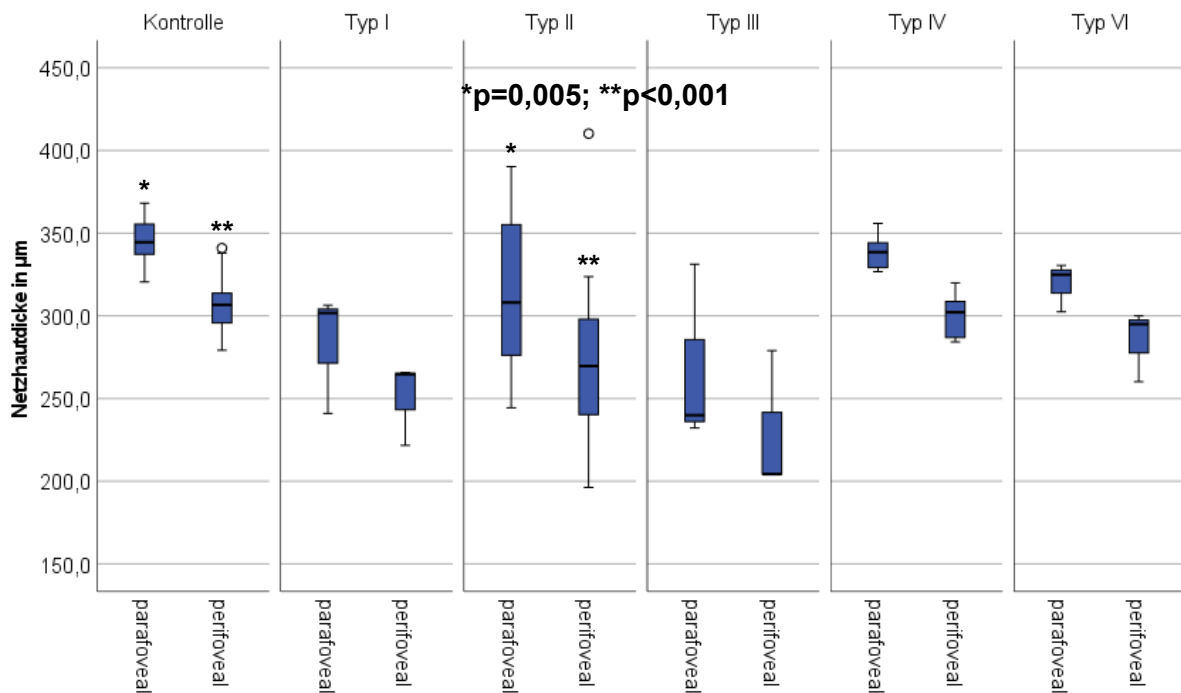


Abbildung 15: Netzhautdicke der Makula von Kontrollgruppe und MPS-Typen in der parafovealen und perifovealen Zone

Die zentralen Netzhautdicken der verschiedenen MPS-Typen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe und wiesen lediglich explorativ Unterschiede auf.

4.7.2 Nervenfaserschichtdicke der Papille

Die Software führt eine Analyse des Dickenprofils der pRNFL in einem definierten Kreisscan mit einem Durchmesser von 3,5mm um das Zentrum der Bruch'schen Membranöffnung durch, wie exemplarisch in Abbildung 16 dargestellt. Für den MPS-Typ III konnten aufgrund mangelnder Mitarbeit keine gültigen Aufnahmen der papillären Nervenfaserschichtdicke erfasst werden.

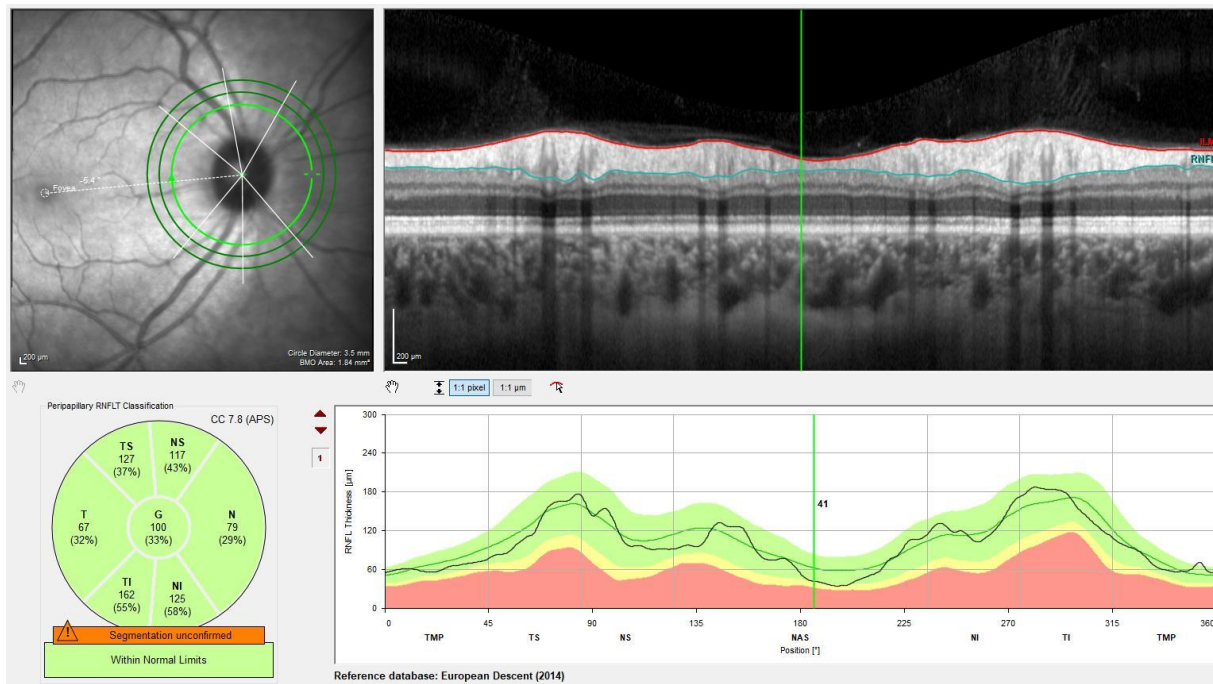


Abbildung 16: pRNFL eines gesunden Kontrollprobanden*

*mit vordefiniertem Kreisscan (innerer Kreis entspricht 3,5mm), Klassifizierungsdiagramm und Dickenprofil (schwarze Linie = Patient, grüne Linie = mittlere pRNFL-Dicke entsprechend dem Patientenalter und Fläche der Bruch'schen Membranöffnung)

Das Dickenprofil der Netzhaut folgt physiologisch den anatomischen Merkmalen mit Erhebungen im temporal-superioren und temporal-inferioren Sektor sowie einer Vertiefung im nasalen Bereich, wie in Abbildung 16 veranschaulicht. Bei Nervenfaserverlust oder Defekten in Nervenfaserbündeln, die zu einer Optikusatrophie führen, weichen die Dickenprofile von den durchschnittlichen pRNFL-Dicken der entsprechenden Referenzklassen ab. In Abbildung 17 werden die pRNFL-Messungen eines MPS-Typ II Patienten mit Optikusatrophie und eines gesunden Kontrollprobandes gegenübergestellt. Beim MPS II Patienten sind deutliche Abweichungen im Verlauf der pRNFL-Dicke von der Referenzklasse zu erkennen.

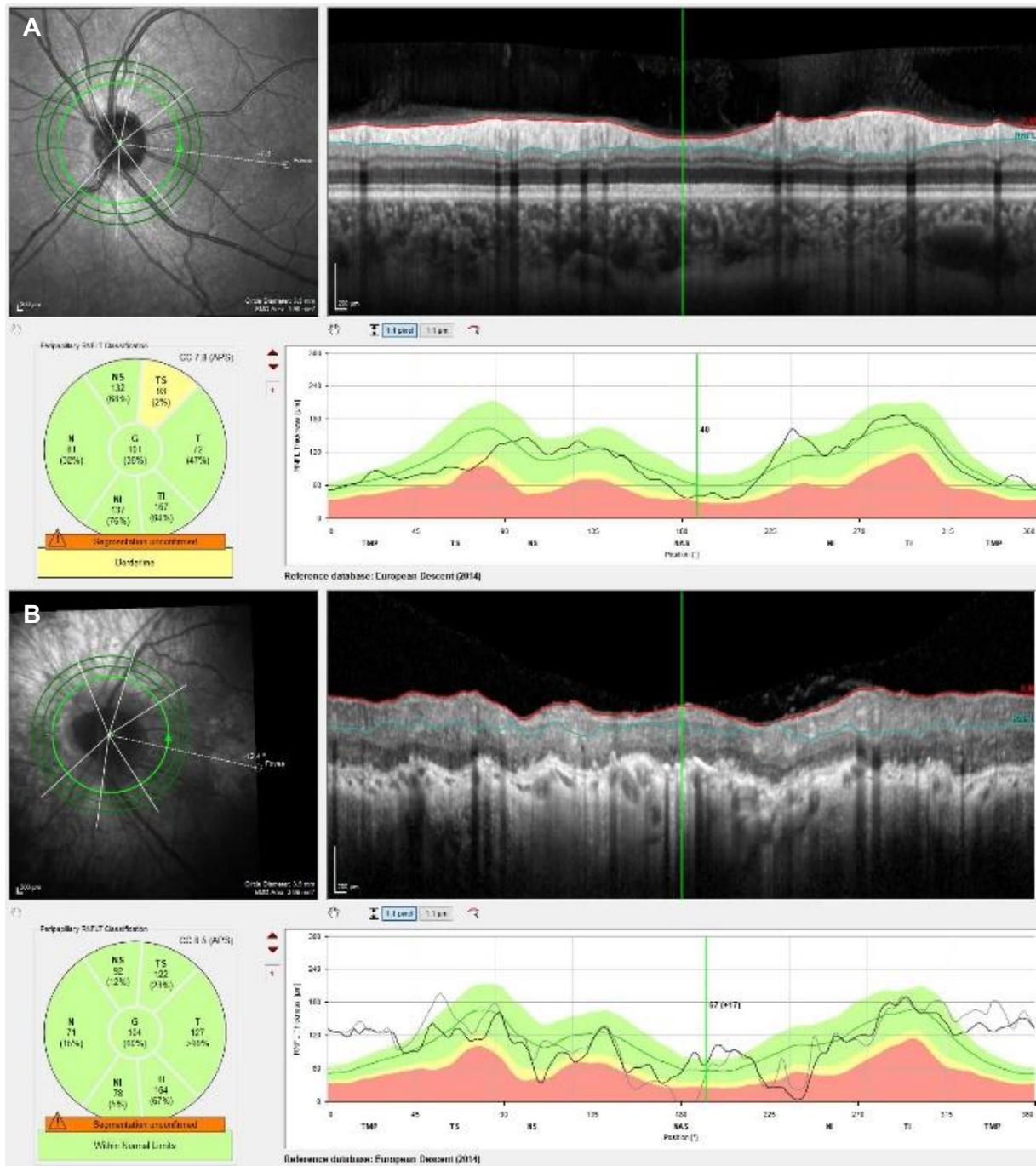


Abbildung 17: Vergleich zwischen einem gesunden Kontrollprobanden (A) und einem MPS-Typ II Patienten mit Optikusatrophie (B)*

*Das Dickenprofil des MPS-Patienten (schwarze Linie Abbildung B) zeigt deutliche Unregelmäßigkeiten und Abweichungen im Verlauf in Bezug auf die mittlere pRNFL-Dicke (grüne Linie), welche dem Durchschnitt der altersgleichen Population entspricht. Teilweise weicht das Profil bis in den roten Bereich ab, was auf eine ausgeprägte Dünnung hinweist. Bei der sektoriellen Quantifizierung der pRNFL ergibt sich im Durchschnitt keine signifikante Abweichung von der Referenzpopulation (linker Kreis). Das Dickenprofil des gesunden Kontrollprobanden (schwarze Linie Abbildung A) zeigt deutlich geringere Abweichungen von der mittleren pRNFL-Dicke, wobei die Quantifizierung in einem Sektor einen grenzwertigen Wert aufweist.

Ergebnisse

Die gemessene pRNFL-Dicke in der peripapillären Zone der MPS-Gruppe ($M=110,9\mu\text{m}$, $SD=20,5\mu\text{m}$) war geringfügig dünner als in der Kontrollgruppe ($M=111,8\mu\text{m}$, $SD=11,5\mu\text{m}$). Der U -Test bei zwei unabhängigen Stichproben ergab, dass dieser geringe Unterschied in der pRNFL zwischen der MPS- und der Kontrollgruppe ($U=822,5$; $Z=-0,9$; $p=0,4$) statistisch nicht signifikant war. Die Verteilung der Dicke der pRNFL ist in Abbildung 18 veranschaulicht.

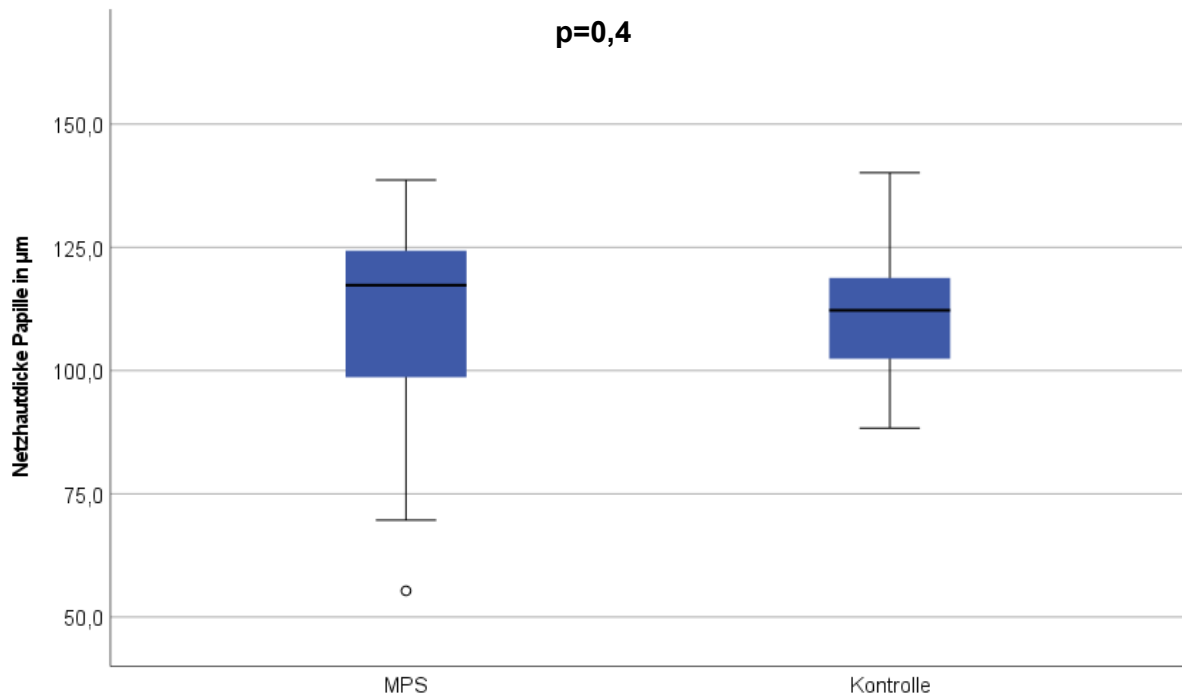


Abbildung 18: Dicke der pRNFL

Bei der Gegenüberstellung der MPS-Typen mit der Kontrollgruppe wurden Abweichungen in der pRNFL festgestellt, die jedoch alle statistisch nicht signifikant waren. Die Boxplots zur pRNFL sind in Abbildung 19 dargestellt.

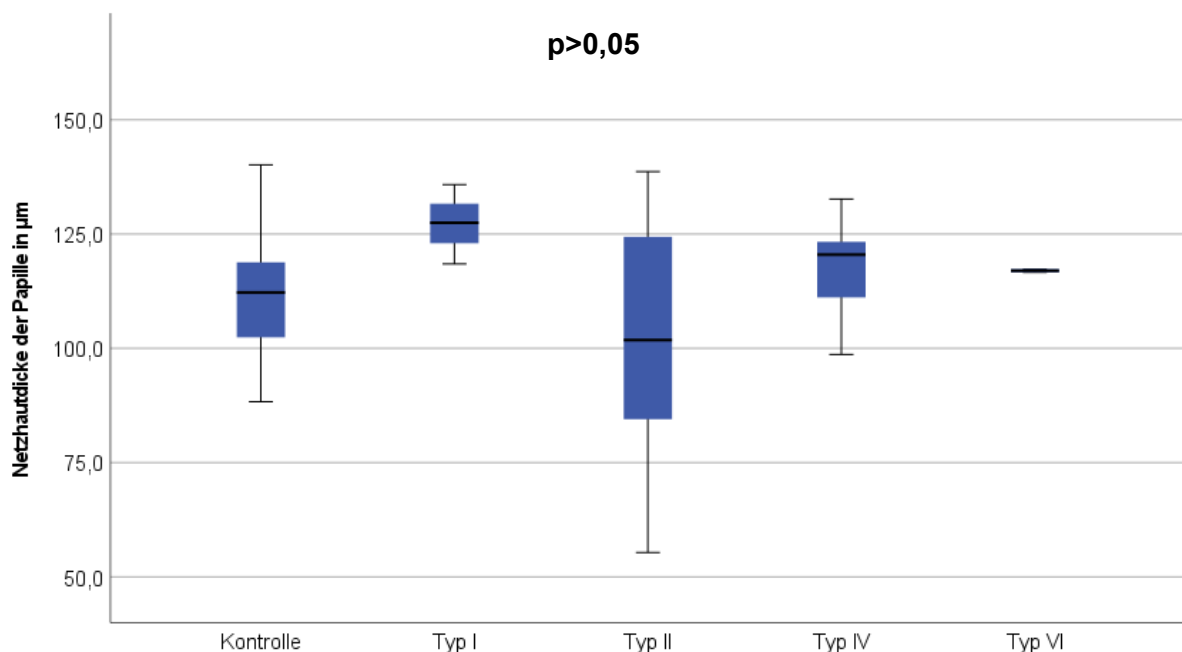


Abbildung 19: pRNFL der Kontrollgruppe und der MPS-Typen

4.7.3 Angiografie-OCT und High Magnification Module

Die Aufnahme einer OCT-A war bei 22 (37,9%) Augen der MPS-Gruppe möglich. Bei 14 (63,6%) Augen wurde der Befund als unauffällig und bei 8 (36,7%) Augen als auffällig beurteilt, wobei sich die als auffällig eingestuft Augen ohne spezifische Häufung auf die MPS-Typen I, II und IV verteilten. Ein auffälliger Befund war definiert durch eine geringere oder unregelmäßigere retinale Kapillardichte, wie beispielsweise in Abbildung 20 dargestellt.(121) In der Kontrollgruppe wurde eine OCT-A bei 36 (32,1%) Augen durchgeführt und bei allen als unauffällig befundet.

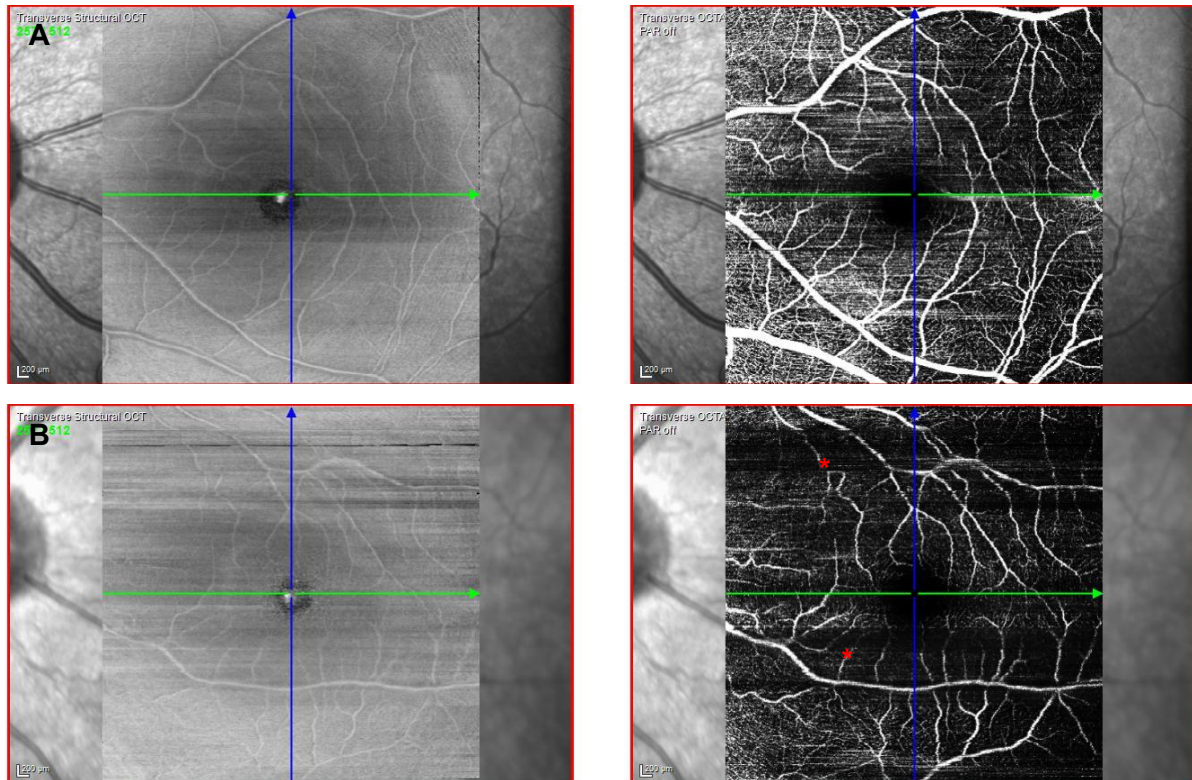


Abbildung 20: OCTA-Scans: (A) Linkes Auge Kontrollproband mit normaler Perfusion und Vaskularisation der Aderhaut; (B) Linkes Auge MPS-Typ IVa Patient mit verminderter Perfusion und Vaskularisation der Aderhaut (mit * markiert)

Eine HMM-Aufnahme wurde bei 19 (32,8%) Augen der MPS-Gruppe durchgeführt. Von diesen wurden 16 (84,2%) als unauffällig eingestuft, während bei den verbleibenden 3 Augen aufgrund schlechter Aufnahmequalität keine Bewertung möglich war. Gelegentlich konnte eine artifizielle Rarefizierung der Photorezeptoren in Form von hyporeflektiven Arealen beobachtet werden, wie in Abbildung 21 dargestellt.(102) In der Kontrollgruppe wurde bei 48 (82,8%) Augen eine HMM-Aufnahme durchgeführt, die bei allen als unauffällig bewertet wurde.

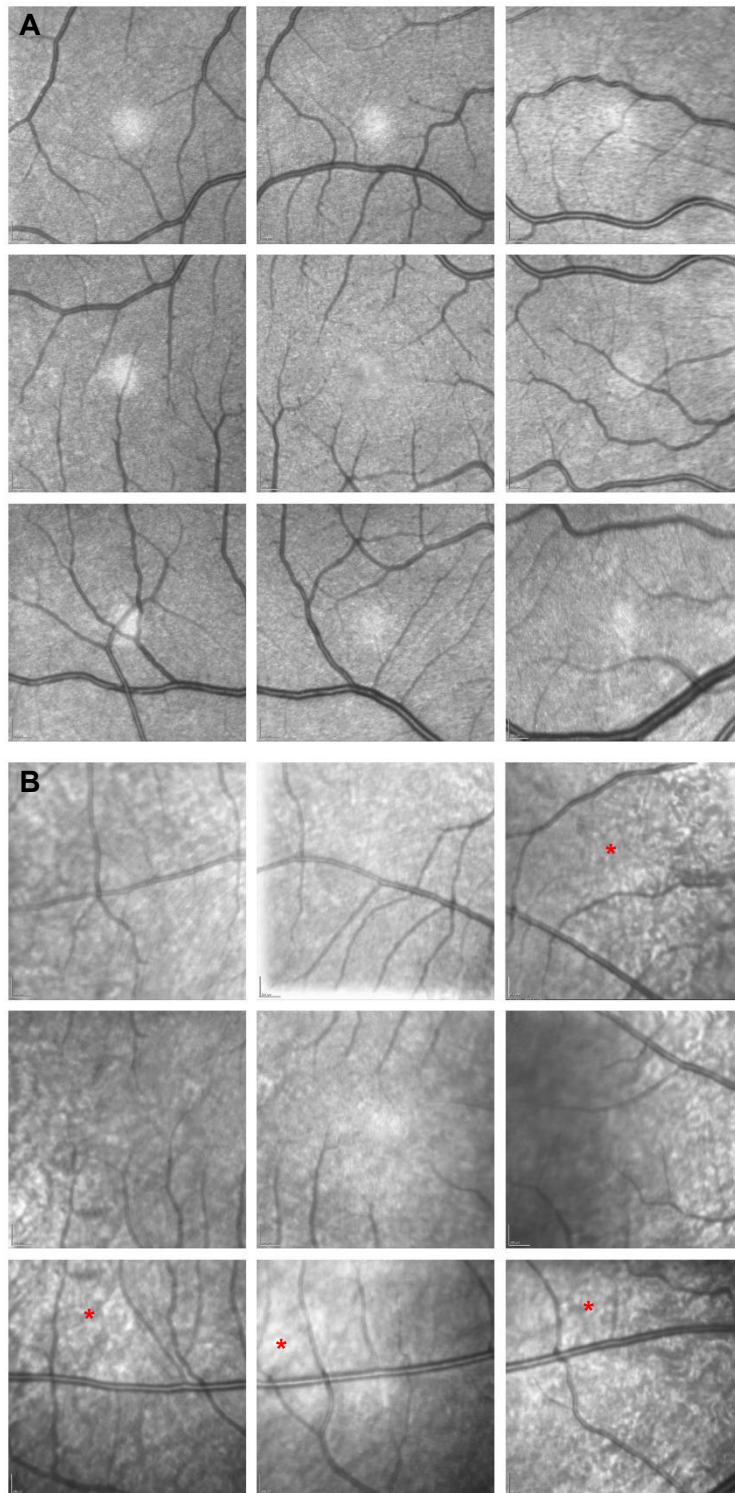


Abbildung 21: HMM Scans: (A) Rechtes Auge Kontrollproband mit unauffälliger Verteilung der Photorezeptoren; (B) Rechtes Auge MPS-Typ II Patient mit artifizierter Rarefizierung der Photorezeptoren (mit * markiert)*

**Die Photorezeptoren sind in der HMM-Aufnahme durch weiße Punkte visualisiert. In den mit * markierten Bereichen in Abbildung A ist eine deutliche reduzierte Photorezeptordichte erkennbar, während in Abbildung B eine gleichmäßige Verteilung der Photorezeptoren zu sehen ist*

4.8 Zusammenhänge zwischen Untersuchungsergebnissen

Zwischen dem IOD und der pRNFL bestand im untersuchten Kollektiv eine signifikante, starke Korrelation. Ein erhöhter IOD war vor allem bei MPS-Patienten mit verdickter pRNFL festzustellen. Es wurden keine Korrelationen zwischen dem logarithmischen Visus oder den MD-Werten des Gesichtsfeldes mit der Netzhautdicke oder der pRNFL gefunden. Eine detaillierte Übersicht ist Tabelle 3 dargestellt.

	Logarithmischer Visus		IOD		MD-Werte	
	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert
OCT-P peripapillär	0,1	-0,3	<0,001	0,6	0,05	-0,4
OCT-M zentral	0,8	0,03	0,9	0,02	0,1	0,3
OCT-M parafoveal	0,8	-0,05	0,6	-0,1	0,1	-0,3
OCT-M perifoveal	0,9	0,003	0,4	-0,1	0,06	-0,4

Tabelle 3: Zusammenhang der OCT-Parameter mit dem Visus, dem IOD und dem Gesichtsfeld*

**r-Wert entspricht je nach Vorzeichen dem positiven oder negativen Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Parameter*

In der MPS-Gruppe wurde eine positive, jedoch nicht signifikante Korrelation zwischen einem erhöhten IOD und dem logarithmischen Visus beobachtet ($r(50)=0,3$, $p=0,08$), was darauf hindeutet, dass ein hoher IOD mit einem reduzierten Visus korreliert. Allerdings lässt sich daraus kein kausaler Zusammenhang ziehen. Des Weiteren wurde eine deutliche positive signifikante Korrelation ($r(41)=0,8$, $p<0,001$) der Netzhautdicke zwischen der parafovealen und perifovealen Zone festgestellt, jedoch nicht mit der zentralen Zone. Veränderungen der Netzhaut bei MPS sparten die zentrale Zone aus.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen organischen Befunden bei MPS-Patienten und dem logarithmischen Visus, der Netzhautdicke, der pRNFL oder dem IOD festgestellt werden. Eine schlechtere Tiefensehschärfe korrelierte deskriptiv mit einer starken Hornhauttrübung oder einer bestehenden Pigmentatrophie der Netzhaut. Ausgeprägte Defekte im Gesichtsfeld waren mit MPS-Patienten assoziiert, die funduskopisch eine atrophe Papille oder eine Pigmentatrophie der Netzhaut aufwiesen. Die nicht-signifikante Korrelation zwischen der pRNFL, parafovealer und perifovealer OCT-M mit dem MD-Wert der Gesichtsfelder stützten den beobachteten Zusammenhang zwischen anatomischer und funktioneller Schädigung bei MPS. Stärkere Gesichtsfelddefekte sind deskriptiv mit einer Destruktion der Netzhaut und der Papille assoziiert. Allerdings erfolgte keine Unterscheidung in der Ätiologie der Gesichtsfeldveränderungen.

5 Diskussion

In der vorliegenden monozentrischen, prospektiven, explorativen Kohortenstudie wurden 29 Patienten mit MPS unterschiedlicher Subtypen hinsichtlich Veränderungen am hinteren Augenabschnitt untersucht und mit gesunden Probanden ähnlichen Alters verglichen.

Das Ziel der Studie war es, die typischen okulären Veränderungen bei MPS am hinteren Augenabschnitt, sowie die spezifischen okulären Veränderungen der einzelnen MPS-Typen zu untersuchen.

Wesentliche Ergebnisse sind ein verminderter Visus, ein erhöhter Augeninnendruck, gehäufte, meist konzentrische Gesichtsfeldeinschränkungen sowie eine signifikante Ausdünnung der Netzhaut in der peri- und parafovealen Zone, insbesondere beim MPS-Typ II. Des Weiteren besteht eine positive Korrelation zwischen dem Augeninnendruck und der pRNFL.

5.1 Visus und Organbefunde

Keine der uns vorliegenden Studien erörtert die Möglichkeit einer Verzerrung bei der Bestimmung des Visus, die durch nachlassende Mitarbeit oder einen Lerneffekt beim zweituntersuchten Auge entstehen können, noch ist beschrieben, wie dieser potenzielle Bias gegebenenfalls vermieden wird. In unserer Studie wurde die Untersuchung daher immer mit dem subjektiv besser sehenden Auge begonnen und die Reihenfolge der abgefragten Optotypen randomisiert abgeändert. Ebenso fehlen Angaben darüber, welche Optotypen für die Untersuchungen verwendet werden. Ashworth et al. nutzen wie wir ebenfalls Cardiff Cards zur Sehschärfenbestimmung bei MPS-Typ III Patienten. Trotz unklarer Methodik zur Sehschärfenbestimmung in den anderen Studien ist ein Vergleich mit unseren Ergebnissen möglich, da die Angabe der Ergebnisse universell in logMAR erfolgt.

In einigen Studien zu MPS wird eine Visusminderung in Verbindung mit den organischen Veränderungen des vorderen und hinteren Augenabschnitts festgestellt. Zu diesen Veränderungen zählen beispielsweise stromale Hornhauttrübungen, Glaukom, degenerative Retinopathie oder Optikusatrophie. Ashworth et al. untersuchten in ihrer Studie die Sehschärfe von MPS-Patienten und stellten fest, dass eine Sehbehinderung bei MPS-Patienten häufig auftritt, insbesondere bei Patienten der Typen IH und VI.⁽⁷⁾ Der Visus des besseren Auges betrug weniger als 0,5 dezimal. In diesen beiden MPS-Gruppen wurde zudem eine erhöhte Inzidenz von Amblyopie beobachtet. Summers et al. berichten ebenfalls über eine Reduktion der Sehschärfe bei MPS-Patienten, wobei diese bei MPS-Typ I schwerwiegend war, bei MPS-Typ IV mild und bei MPS-Typ VI sporadisch auftrat. Für MPS-Typ II war eine Sehschärfereduktion untypisch und für MPS-Typ III unbekannt.⁽⁷²⁾ In unseren eigenen Untersuchungen zeigte die MPS-Gruppe im Mittel eine signifikant niedrigere Sehschärfe von 0,4 logMAR im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer mittleren Sehschärfe von 0,0 logMAR. Die größte Reduktion der Sehschärfe wurde in den MPS-Typen III und VI beobachtet. Im Fall von MPS-Typ III hing die Visusbestimmung stark von der Mitarbeit und der angewandten Untersuchungsmethode ab, wobei vor allem das Fixationsverhalten mittels „Preferential Looking“ verwendet wurde. Diese Methode gibt keine genaue Sehschärfe wieder, sondern misst die Wahrnehmungsschwelle für detaillierte Strukturen.

In der MPS-Gruppe wiesen 39,7% der Augen einen Visus von unter 0,5 dezimal auf, was auf das Vorliegen einer Amblyopie hinweisen könnte. Differentialdiagnostisch war jedoch auch eine Visusminderung aufgrund von Hornhauttrübung oder Netzhautdegeneration möglich. Im Rahmen des Studiendesigns wurde jedoch keine Differenzierung hinsichtlich der Ätiologie der Visusminderung vorgenommen. Ashworth et al. fanden eine Amblyopie bei 79% der Patienten mit MPS-Typ IH, bei 44% der Patienten mit MPS-Typ IH/S und 25% der Patienten mit MPS-Typ VI. Unsere eigenen Untersuchungen bestätigten ähnliche Werte für den MPS-Typ I, ohne jedoch zwischen Morbus Hurler und Hurler/Scheie zu unterscheiden. Die Prävalenz der Amblyopie war bei MPS-Typ VI in unseren Ergebnissen deutlich höher als in der Studie von Ashworth et al. Verschiedene Gründe für diese Differenz könnten unter anderem eine größere Anzahl an Patienten, andere Messmethoden, die Untersuchung ohne orthoptischen Status

oder andere Einschlusskriterien für ihre Studie gewesen sein. Sornalingam et al. führten ebenfalls eine Untersuchung des logarithmischen Visus bei MPS-Patienten durch, wobei ihre Ergebnisse für die MPS-Typen I und IV mit unseren übereinstimmten. Für den Typ VI fanden sie hingegen einen besseren Visus. Es wurde jedoch nicht untersucht, ob eine Amblyopie bei den Patienten vorlag.(8) Lin et al. berichteten in ihrer Studie nicht über die mittlere Sehschärfe der MPS-Typen, identifizieren jedoch, dass Amblyopie bei 28% der MPS-Typ I, bei 6% der MPS-Typ II, bei 15% der MPS-Typ IV und bei 71% der MPS-Typ VI Patienten vorlag.(75) Insgesamt hatten 34% der Patienten in ihrer Studie eine Sehschärfe unter 0,5 dezimal auf dem besseren Auge. Die Gesamthäufigkeit einer Amblyopie stimmte daher mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Unsere Studie umfasste mehr Patienten mit MPS III, welche laut Literatur ebenfalls Visusminderungen haben können. Der MPS-Typ III ist in vielen Studien unterrepräsentiert, wodurch es an konkreten Daten zur Häufigkeit von Amblyopie im MPS-Typ III mangelt. Grund hierfür ist, dass eine Ermittlung der Sehschärfe bei reduzierter Kooperationsfähigkeit oder kognitiven Einschränkungen, die bei MPS-Typ III häufig vorliegen, oft nicht möglich ist. Trotz bereits bekannter Probleme der Visuserfassung konnte in unserer Studie für jeden MPS III Patienten ein Visus erhoben werden und liefert somit eine Grundlage für zukünftige Studien. Dieser war im Mittel 0,7 logMAR.

In unserer Studie wurde beobachtet, dass Patienten mit einer zunehmenden Hornhauttrübung einen schlechten Visus aufwiesen. Bei allen Augen mit MPS-Typ I, 27,3% der Augen mit MPS-Typ II und 66,7% der Augen mit MPS-Typ VI wurden Stromatrübungen der Hornhaut festgestellt, die den schlechten Visus erklären könnten. Im Gegensatz dazu hatten 85,7% der Augen mit MPS-Typ IV ebenfalls eine Hornhauttrübung, erreichten jedoch im Mittel eine Sehschärfe von 0,75 dezimal, was dem besten Visus aller MPS-Typen in unserer Studie entsprach. Nur ein Auge mit MPS-Typ IV wies eine Sehschärfe von unter 0,5 dezimal auf. Der Schweregrad der Hornhauttrübungen wurde für die MPS-Typen II und IV als leicht bis moderat eingestuft, wobei die Sehschärfe im Durchschnitt über 0,6 dezimal lag. Im Gegensatz dazu wiesen alle Augen mit MPS-Typ VI ausschließlich moderate bis schwere Hornhauttrübungen auf und erreichten einen deutlich geringeren Visus von 0,17 dezimal. Ähnliche Verteilungen der Schweregrade wurden auch in den Studien von Ashworth et al. und Lin et al. beobachtet. In entsprechender Weise wie in unserer Studie war die Sehschärfe insbesondere bei den MPS-Typen I und VI im Zusammenhang mit einer stärkeren Hornhauttrübung reduziert. Im Gegensatz dazu war der Visus bei den Patienten mit MPS-Typ IV nur leicht herabgesetzt, obwohl fast alle Patienten eine leichte Hornhauttrübung aufwiesen. Unsere Ergebnisse bestätigten somit, dass mit einer leichten bis moderaten Hornhauttrübung noch ein guter Visus erreicht werden kann, typischerweise bei Typ II und IV, während eine moderate bis schwere Hornhauttrübung diesen deutlich reduzieren kann wie typischerweise bei Typ I und VI.

Weitere organische Ursachen für eine herabgesetzte Sehschärfe bei MPS können eine Netzhautdegeneration und Optikusatrophie sein. In unseren Resultaten zeigte sich keine deskriptive Korrelation zwischen einem schlechten Visus und einer Makula-Atrophie. Vielmehr war zu beobachten, dass ein schlechter Visus häufig bei Patienten auftrat, bei denen auch kein Einblick in den hinteren Augenabschnitt möglich war. Dies betraf hauptsächlich Patienten der MPS-Typen I, III und VI. Der fehlende Einblick bei den MPS-Typ III Patienten war meist auf mangelnde Mitarbeit bei der Funduskopie zurückzuführen und nicht aufgrund einer vorhandenen Hornhauttrübung der Patienten. Für eine genauere Aussage darüber, ob ein Zusammenhang zwischen einem schlechten Visus und einer Netzhautdegeneration beim MPS-Typ III besteht, sind detailliertere Untersuchungen erforderlich, beispielsweise mittels Funduskopie in Narkose. Bei den MPS-Typ I und VI-Patienten war hingegen aufgrund von Hornhauttrübungen kein Einblick zum Augenhintergrund möglich. Es konnte in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen einem schlechteren Visus und einer Netzhautdegeneration oder Optikusatrophie festgestellt werden. Ashworth et al. berichteten in ihrer Studie über das Auftreten von Atrophien des RPEs ausschließlich bei Patienten mit MPS-Typ I, wobei diese bei 56% der Patienten mit MPS-Typ IH/S und bei 66% der Patienten mit MPS-Typ IS auftraten. Bei Patienten mit MPS-Typ III und MPS-Typ VI wurden Hinweise auf eine nicht näher bezeichnete retinale Atrophie nur elektrophysiologisch und nicht funduskopisch nachgewiesen. Eine Schwellung oder Atrophie des Optikus wurde in allen MPS-Typen

beobachtet und lag vor allem beim MPS-Typ VI vor. Besonders hervorzuheben ist, dass eine Veränderung der Papille bei keinem Patienten gleichzeitig mit einer Veränderung der Netzhaut vorlag. Summers et al. klassifizieren den Schweregrad der Retinopathie bei MPS-Typ I und II als moderat, während er bei MPS Typ IV als mild eingestuft wurde. Zudem wurde das Vorhandensein einer Retinopathie als charakteristisch für MPS-Typ III beschrieben, während sie bei MPS-Typ VI als selten bis nicht vorhanden betrachtet wurde. Veränderungen am Sehnerv wurden als mild bis moderat bei MPS-Typ I und II, als untypisch bei MPS-Typ VI, mit unbekannter Häufigkeit bei MPS-Typ IV und als abwesend bei MPS-Typ III beschrieben. Unsere Studienergebnisse zeigten jedoch nur eine geringe Anzahl von Augen, die eine Atrophie der Papille (18,2%) oder eine Atrophie der Makula (9,1%) aufwiesen und alle zu Patienten mit dem MPS-Typ II gehörten. Bei 27,3% der Augen mit MPS-Typ II und 42,9% der Augen mit MPS-Typ IV bestand eine Pigmentretinopathie. Alle anderen Patienten hatten eine normale Netzhaut oder es war nicht möglich, diese zu beurteilen. Die Netzhautdegeneration korrelierte nicht mit einer schlechteren Sehschärfe. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Ashworth et al. und Summers et al. waren retinale Atrophien oder Papillenveränderungen in unserem Kollektiv deutlich seltener und zeigten keine typische Verteilung unter den MPS-Typen, da lediglich Patienten des Typ II betroffen waren. Explorative Beobachtungen deuteten jedoch darauf hin, dass Patienten mit Pigmentretinopathien ausgeprägte Defekte im Gesichtsfeld aufwiesen.

5.2 Orthoptische Befunde

In viele wissenschaftlichen Studien wird auf das mögliche Auftreten von Fehlstellungen der Augen bei Patienten mit MPS hingewiesen. Ashworth et al. erfassten in ihrer Studie erstmals konkret das Vorliegen und die Form eines Schielens bei den untersuchten MPS-Patienten.(7) Del Longo et al. berichteten von einem vermehrten Auftreten von Strabismus bei Patienten mit MPS, das möglicherweise auf eine GAG-Infiltration in die extraokulären Muskeln oder auf einen erhöhten intrakraniellen Druck zurückzuführen ist. Sie beschrieben hauptsächlich die Form des Strabismus convergens, ohne jedoch eine differenzierte Unterscheidung, ob es sich um ein Begleit- oder Lähmungsschielen handelte, vorzunehmen. Zudem beschrieben sie das Auftreten eines „Brown-Syndroms“, das auf eine mechanische Restriktion des M. obliquus superior zurückzuführen ist.(10) Eine umfassende orthoptische Untersuchung hinsichtlich des Simultansehens und der Motilität wurde in keiner der berücksichtigten Studien durchgeführt. In der Studie von Ashworth et al. wurden sowohl Patienten mit einem Strabismus concomitans convergens oder divergens, als auch ein Patient mit einem inkomitanten Innenschielen mit Abduktionsdefizit aufgrund einer Abduzensparese registriert.(7) In unserer Studie analysierten und differenzierten wir verschiedene Schielformen. Unsere Ergebnisse bestätigten, ähnlich wie bei Ashworth et al., ein vermehrtes Auftreten von manifesten Schielformen bei MPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dabei wurde ein Strabismus concomitans divergens bei MPS-Patienten häufiger beobachtet als ein Innenschielen. Eine Zuordnung spezifischer Schielformen zu bestimmten MPS-Typen konnte jedoch nicht festgestellt werden. Explorativ stellten wir fest, dass insbesondere bei schielenden Patienten ein schlechter Visus beziehungsweise der Verdacht auf eine Amblyopie auf mindestens einem Auge vorhanden waren. Daraus lässt sich schließen, dass Schielen bei MPS-Patienten auftreten kann und frühzeitig erkannt und behandelt werden sollte, um eine optimale Visusentwicklung sicherzustellen. Anderenfalls besteht ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Schiel-Amblyopie.

Des Weiteren haben wir in unserer Studie das Simultansehen und die Motilität der MPS-Patienten untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass selbst bei leichter Hornhauttrübung oder leicht herabgesetztem Visus eine sehr gute Tiefensehschärfe möglich ist, insbesondere bei MPS-Typ IV. Obwohl alle Augen dieses Typs mindestens eine leichte Hornhauttrübung oder Pigmentatrophie aufwiesen, hatten alle bis auf 2 (14,3%) Augen eine Tiefensehschärfe von 40 Winkelsekunden oder besser. Solange kein manifestes Schielen vorlag, konnte sich eine gute Tiefensehschärfe auch bei leichten organischen Defiziten entwickeln.

Del Longo et al. stellten die Hypothese auf, dass eine GAG-Akkumulation in die extraokulären Muskeln die Schiefheit und die Beweglichkeit der Augenmuskeln beeinflussen könnte.(10) Da die Motilität in unserem Kollektiv mit wenigen Ausnahmen (4 Augen, 6,9%) unauffällig war, können unsere Studienergebnisse diese Hypothese nicht unterstützen. Allerdings sind unsere Ergebnisse mit der benannten Studie auch nur eingeschränkt vergleichbar, da in unserer Studie keine Vermessung der extraokulären Muskeln z.B. mittels MRT erfolgte. Um oben genannte Hypothese in unserem Kollektiv zu untermauern, wären eine Dickenmessung der Augenmuskeln oder sogar die Entnahme histologischer Proben erforderlich, um eine GAG-Ablagerung in den extraokulären Muskeln nachzuweisen. Die 4 Augen mit Motilitätseinschränkungen gehörten zu Patienten mit MPS-Typ III. Bei orthoptischen Untersuchungen von MPS-Typ III Patienten sollte daher auf eine mögliche Einschränkung der Motilität geachtet werden, um diese nicht zu übersehen. Keine der in dieser Arbeit berücksichtigten Literaturquellen beschrieb Motilitätseinschränkungen bei bestimmten MPS-Typen. Basierend auf unseren Ergebnissen lässt sich festhalten, dass eine Beweglichkeitseinschränkung der Augen bei MPS nur selten auftritt, aber besonders beim MPS-Typ III explizit danach gesucht werden sollte.

In der Literatur wird von vielen Autoren über mögliche refraktive Fehlsichtigkeiten bei MPS-Patienten berichtet. In der Studie von Del Longo et al. wiesen 36 Patienten (70,6%) eine refraktive Fehlsichtigkeit auf.(10) Lin et al. untersuchten ebenfalls die Häufigkeit von refraktiven Fehlsichtigkeiten bei MPS-Patienten. Unter den insgesamt 80 untersuchten Augen fanden sie eine Myopie mit Werten $\leq -0,5\text{dpt}$ bei 14%, eine Hyperopie mit Werten von $\geq +0,5\text{dpt}$ bei 69% und einen Astigmatismus mit Werten von mehr als $1,5\text{dpt}$ bei 69%.(75) Diese Ergebnisse ähneln sehr den unseren. Insgesamt trat die Hyperopie bei MPS deutlich häufiger auf als eine Myopie. Darüber hinaus war diese häufig mit einem Astigmatismus kombiniert. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen MPS-Typen ähnelte den Ergebnissen der Studie von Lin et al. Ihre Ergebnisse zeigten einen signifikant höheren Anteil hyperoper Patienten der Typen MPS I, II und VI. Nur die Ergebnisse für Typ IV wichen deutlich ab. Eine Myopie war generell seltener bei MPS zu beobachten. Basierend auf unseren Ergebnissen war das Auftreten einer Myopie bei MPS-Typ III wahrscheinlicher. Es gibt jedoch nur wenige Studien, in denen die Refraktion bei Patienten mit MPS-Typ III untersucht wurde. Nur Ashworth et al. berichteten in ihrer Studie von einer Myopie bei einem Patienten mit MPS-Typ III. Ein zusätzlicher Astigmatismus trat bei allen MPS-Typen auf und war in unserer Studie deutlich häufiger als bei Lin et al. berichtet, die erst ab einer Stärke $>\pm 1,5\text{dpt}$ von Astigmatismus sprachen. Die Verteilung der Fehlsichtigkeiten in der Kontrollgruppe entspricht in Bezug auf die Hyperopie und die Myopie ungefähr der in der Normalbevölkerung beobachteten Verteilung. Ein Astigmatismus stellt den häufigsten Refraktionsfehler in der Bevölkerung dar; jedoch kann dieser bis zu einem Wert von $\pm 1,5\text{dpt}$ durch die natürliche Akkommodation des Auges ausgeglichen werden. In der vorliegenden Studie wurde ein Astigmatismus bereits ab einer Abweichung größer oder kleiner $\pm 0,0\text{dpt}$ berücksichtigt, was zu einer deutlich höheren Prävalenz als die in der Normalbevölkerung führt, welche etwa bei 40% liegt.

Dies legt nahe, dass insbesondere bei den MPS-Typen I, II, IV und VI eine Hyperopie vorliegen kann. Es sollte auch auf einen wahrscheinlich begleitenden Astigmatismus geachtet werden, der bei allen MPS-Typen häufig auftritt. Beim MPS-Typ III können sowohl Hyperopie als auch Myopie auftreten. Um eine angemessene Sehleistung und -entwicklung zu gewährleisten, sollte eine refraktive Korrektur frühzeitig erfolgen und regelmäßig überprüft und angepasst werden.

5.3 Gesichtsfeld

In der uns vorliegenden Literatur erfolgten bisher keine Gesichtsfelduntersuchungen, wodurch eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien nicht gegeben ist.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten ausgeprägte Gesichtsfelddefekte in der MPS-Gruppe mit vorwiegend konzentrischen Defekten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies betraf vor allem die MPS-Typen I und II. Mögliche Ursachen dafür könnten laut Del Longo et al. eine

degenerative Retinopathie, Optikusatrophie oder ein Glaukom sein.⁽¹⁰⁾ Diese werden in der Literatur je nach MPS-Typ unterschiedlich häufig beschrieben, auch für den MPS-Typ II. In unserer Studie wurde bei 2 der 3 Augen mit kinetisch eingeschränkten Außengrenzen funduskopisch eine degenerative Pigmentretinopathie festgestellt. Deskriptiv konnte somit eine Korrelation zwischen dem Netzhautbefund und einer Einschränkung der peripheren Gesichtsfeldgrenzen festgestellt werden. Daher erscheint eine ergänzende Gesichtsfelduntersuchung bei funduskopisch auffälligen Befunden sinnvoll. In der Literatur wird insbesondere bei MPS-Typ III funduskopisch oft von einer schweren Netzhautdegeneration berichtet, jedoch ohne die zusätzlichen Ergebnisse der Gesichtsfeldmessung und deren Einschränkungen. Die kognitive Beeinträchtigung der Patienten mit MPS-Typ III wird auch zukünftig eine Herausforderung darstellen, um eine adäquate Untersuchung des Gesichtsfeldes zu bekommen. Eine bessere Methode zum Nachweis einer Netzhautaffektion bei MPS III wäre unter anderem die OCT, da eine schnellere und weniger von der Mitarbeit abhängige Beurteilbarkeit möglich ist, jedoch nicht die funktionelle Einschränkung ermittelt wird. Bei zwei Patienten mit MPS-Typ II wurde funduskopisch eine Optikusatrophie festgestellt. Bei einem dieser Patienten wurde ein statisches Gesichtsfeld untersucht, wobei MD-Werte von über 20 dB gemessen wurden. Dieser Einzelfall unterstützt die Hypothese von Del Longo et al., dass Gesichtsfelddefekte durch eine Optikusatrophie verursacht werden können. In der Literatur wird häufig eine Optikusatrophie im MPS-Typ II beschrieben, weshalb bei der Untersuchung besonders auf Gesichtsfelddefekte geachtet werden sollte. (6, 9-11, 85)

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem Augeninnendruck und Gesichtsfelddefekten bei MPS-Patienten festhalten. Von beiden MPS-Patienten in unserer Studie, die mit Glaukom diagnostiziert wurden, war nur bei einem die Gesichtsfelduntersuchung möglich. Dieser Patienten hatte ausgeprägte Gesichtsfelddefekte. Von den 5 (83,3%) MPS-Patienten, die eine Gesichtsfelduntersuchung absolvierten und einen Augeninnendruck von 21mmHg oder höher hatten, lagen die MD-Werte der Perimetrie über 15 dB. Diese Beobachtung legt nahe, dass ein erhöhter Augeninnendruck möglicherweise zu stärkeren Gesichtsfelddefekten führen kann. Andererseits hatten 6 andere MPS-Patienten einen MD-Wert über 15dB bei normalem Augeninnendruck. Basierend auf diesen Ergebnissen konnte keine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen erhöhtem Augeninnendruck und der Entstehung von Gesichtsfelddefekten gezogen werden. Dennoch sollte dieser potenzielle Zusammenhang weiterhin berücksichtigt werden. Jedoch erfolgt die Diagnosestellung eines Glaukoms anhand des Papillenbefundes und der Gesichtsfelduntersuchung. Allein ein erhöhter Augeninnendruck führt nicht zur Diagnose eines Glaukoms, wobei ätiologisch noch einmal zwischen Engwinkelglaukom und Offenwinkelglaukom differenziert werden muss. Diese Unterscheidung wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Zusätzlich könnten ein falsch gemessener Augeninnendruck oder fehlerhaft durchgeführte Gesichtsfelduntersuchungen zu den uneindeutigen Ergebnissen beigetragen haben. Alle Augen mit erhöhtem Augeninnendruck wiesen mindestens eine leichte Hornhauttrübung auf. Daher ist es nicht möglich zu unterscheiden, ob die Gesichtsfelddefekte aufgrund des Augeninnendrucks und dessen Folgen oder aufgrund vorhandener Hornhauttrübungen bestanden. Dies sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Explorativ zeigten 2 (50%) Augen mit Papillenatrophie erhöhte MD-Werte über 20 dB und somit stärkere Gesichtsfelddefekte. Beide Augen gehörten zu einem Patienten mit MPS-Typ II und wiesen nur eine geringe Hornhauttrübung auf.

In unserer Studie ergab sich für die MPS-Patienten und die Kontrollgruppe eine nicht signifikante negative Korrelation zwischen dem MD-Wert und der Nervenfaserschichtdicke der Papille sowie eine nicht signifikante negative Korrelation zwischen dem MD-Wert und der parafovealen und perifovealen Netzhautdicke. Tendenziell war eine Ausdünnung der Netzhautstrukturen mit einer moderaten Zunahme der Gesichtsfelddefekte assoziiert. Diese Beobachtung konnte jedoch nur deskriptiv interpretiert werden, wird aber durch die Tatsache gestützt, dass in 50% dieser Augen keine Hornhauttrübung vorlag.

Die Durchführung einer Gesichtsfelduntersuchung bei Patienten mit MPS kann in verschiedenen Aspekten von Bedeutung sein; die Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch stets individuell unter Berücksichtigung der jeweiligen klinischen Befunde erfolgen. Zu den relevanten Befunden zählen unter anderem erhöhter Augeninnendruck, Hornhauttrübungen sowie Netzhautschädigungen. Eine solche Untersuchung ist geeignet zur Beurteilung der visuellen Lebensqualität von Patienten mit bestehender Hornhauttrübung, insbesondere bei den MPS-Typen I, II und VI. Darüber hinaus ist sie relevant zur Evaluierung von Veränderungen der Papille, um ein mögliches Glaukom zu diagnostizieren, ebenfalls bei den Typen I, II und VI, sowie zur Beurteilung einer Retinopathie bei funduskopischer Netzhautatrophie für die MPS-Typen I, II, III und IV. Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie erweist sich die Durchführung einer Gesichtsfelduntersuchung vor allem bei den Patienten mit MPS-Typ I und II als besonders sinnvoll.

5.4 Augeninnendruck

Ashworth et al. und Lin et al. verwendeten in ihren Studien die Noncontact-Tonometrie zur Bestimmung des Augeninnendrucks, welche insbesondere bei höheren Werten ungenauere Ergebnisse lieferte im Vergleich zur Applanationstonometrie.(7, 75). Sornalingam et al. nutzten hingegen die Applanationstonometrie nach Goldmann oder das Icare Rebound-Tonometer.(8) Aufgrund ähnlicher Methodik sind die Ergebnisse unserer Studie eher mit denen von Sornalingam et al. vergleichbar.

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie zeigten eine signifikante Erhöhung des Augeninnendrucks bei MPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Literatur wird das Auftreten von Glaukom bei MPS-Patienten von verschiedenen Autoren beschrieben, sowohl Offenwinkel- als auch das Engwinkelglaukom. Es gibt unterschiedliche Angaben über das Vorkommen von Glaukom in den verschiedenen MPS-Typen. Ashworth et al. und Tomatsu et al. berichteten, dass Glaukom nicht bei MPS-Typ III und VII auftritt, während Fahnehjelm et al. und auch Del Longo et al. davon ausgingen, dass es auch bei MPS-Typ III vorkommt. In unserer Studie wurden nur 2 MPS-Patienten mit Glaukom diagnostiziert, jeweils ein Patient mit MPS-Typ I und VI. Von den 52 untersuchten Augen zeigten insgesamt 15,4% einen erhöhten Augeninnendruck von 21mmHg oder höher, verteilt auf alle MPS-Typen mit einer leichten Häufung bei MPS-Typ VI. Ashworth et al. stellten einen erhöhten Augeninnendruck von 21mmHg und höher bei 6,5% der Patienten mit MPS-Typ I und bei 38% der Patienten mit MPS-Typ VI fest.(7) Nur einer dieser Patienten wurde antiglaukomatös therapiert.

Des Weiteren stellten die Autoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem gemessenen Augeninnendruck und der Ausprägung der Hornhauttrübung fest.(7) In unserer Studie wurde bei 75% der MPS-Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck eine moderate bis schwere Hornhauttrübung festgestellt. Die Messung der Hornhautdicke ergab bei 80% (n=5) dieser Patienten höhere Werte im Vergleich zum Durchschnitt der MPS-Patienten. Deskriptiv zeigte sich, dass die Schwere der Hornhauttrübung und die Dicke der Hornhaut positiv mit dem gemessenen Augeninnendruck korrelieren. Del Longo et al. beschrieben bereits, dass eine verdickte Hornhaut aufgrund der Versteifung der Hornhaut durch GAG-Akkumulation im Stroma zu falsch-hohen Messwerten des Augeninnendrucks führen kann.(10) Da in unserer Studie ein erhöhter Augeninnendruck vor allem bei Patienten mit verdickter Hornhaut beobachtet wurde, kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der tatsächliche Augeninnendruck in den betroffenen Augen ebenfalls erhöht war. Tomatsu et al. empfahlen daher, den gemessenen Augeninnendruck entsprechend der Trübung der Hornhaut zu korrigieren, um unnötige antiglaukomatöse Therapien zu vermeiden.(6) In unsicheren Fällen sollte die Papillendiagnostik mittels OCT regelmäßig erfolgen, um eine Reduktion der Nervenfaserschichtdicke rechtzeitig zu erkennen.

In unseren Ergebnissen konnte bei möglichem funduskopischen Einblick kein Glaukomschaden an der Papille bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck gesehen werden. Lin et al. berichteten in ihrer Studie eine gleichmäßige Verteilung des Glaukoms unter

ihren untersuchten MPS-Patienten, mit stärkerer Häufung in den MPS-Typen II und VI beobachtet wurde.(75) Ein erhöhter Augeninnendruck von über 30mmHg wurden in derselben Studienpopulation vor allem bei den MPS-Typen I und VI gemessen. Es wurde auch eine signifikante positive Korrelation zwischen dem gemessenen Augeninnendruck und der Schwere der Hornhauttrübung festgestellt. Da die MPS-Typen I und VI jedoch häufig am stärksten von Hornhauttrübungen in Folge der GAG-Akkumulation im Stroma betroffen sind, könnten die gemessenen Werte des Augeninnendrucks falsch erhöht sein. Ein Augeninnendruck von über 30mmHg wurde in unserer Studie nur bei einem Patienten mit MPS-Typ III festgestellt. Dieser Wert wurde allerdings palpatorisch ermittelt, da apparative Messmethoden bei MPS-Typ III häufig aufgrund eingeschränkter Compliance nicht möglich sind. Sornalingam et al. konnten in ihrer Studie eine unterschiedliche Verteilung des Augeninnendrucks bei Patienten mit MPS I, IV und VI beobachten.(8) Sie stellten fest, dass vor allem bei den MPS-Typen I und IV ein erhöhter Augeninnendruck auftrat, während dieser bei MPS-Typ VI eher im Normbereich lag. Die MPS-Patienten wiesen häufig Hornhauttrübungen auf, jedoch wurde diese Auffälligkeit nicht diskutiert und ein möglicher Zusammenhang mit anderen Parametern nicht berücksichtigt.

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Dicke der Nervenfaserschicht der Papille und dem Augeninnendruck in der MPS-Gruppe. Allerdings wurde nur bei 2 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck eine OCT-Aufnahme der pRNFL durchgeführt (jeweils ein Patient mit MPS I und II) Das Auge mit MPS-Typ I wies eine verdickte pRNFL in der MPS-Gruppe auf. Dafür kann es speziell für diesen Patienten mehrere Ursachen gegeben haben, wie beispielsweise eine kürzere axiale Länge des Augapfels mit Hyperopie. Die Ablagerung von GAG in der Sklera kann zu einer Verengung des Sehnervs führen, was wiederum zu einer Schwellung der Papille führt. Diese Pathologie wurde von Collins et al. insbesondere in den MPS-Typen I und VI beobachtet.(122) Aufgrund fehlender Daten zu MPS-Typ VI und zu geringer Daten zu MPS-Typ I können wir hierzu keine Aussage treffen. Die verdickte pRNFL des Auges mit MPS-Typ I deutet auf eine Sehnervenschwellung hin. Die signifikante positive Korrelation zwischen der pRNFL-Dicke und dem Augeninnendruck in der MPS-Gruppe könnte diese Beobachtung unterstützen. Das andere Auge mit MPS-Typ II zeigte peripapillär eine reduzierte pRNFL-Dicke im Vergleich zu den übrigen Werten innerhalb der MPS-Gruppe, was auf eine Ausdünnung der Nervenfasern in Folge des erhöhten Augeninnendrucks hinweisen könnte. Eine weitere mögliche Ursache dafür könnte eine Atrophie der Ganglienzellen sein, die durch GAG-Akkumulation in den Ganglienzellen zu deren Degeneration führen könnte. In der Literatur wurden sowohl eine Papillenschwellung als auch Papillenatrophie bei MPS beschrieben.(76) Für die anderen Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck war aufgrund der starken Hornhauttrübung keine OCT-Aufnahme der Papille möglich. Daher kann keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob ein erhöhter Augeninnendruck oder eher die Netzhautdegeneration zu Veränderungen der Papille führt.

Bei der Analyse der Netzhautdicke in der parafovealen und perifovealen Zone wurde festgestellt, dass 66,7% (n=6) der Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck eine verdünnte Netzhautdicke im Vergleich zur Gesamtgruppe zeigten. Aus dieser Beobachtung könnte abgeleitet werden, dass ein Augeninnendruck von 21mmHg oder höher zu einer Ausdünnung der Netzhaut führen kann. Allerdings wurden hier andere Faktoren, die ursächlich für die Netzhautverdünnung sein könnten, nicht weitergehend untersucht. Die mittels OCT messbare Netzhautausdünnung ist funduskopisch nicht als Netzhautatrophie ersichtlich gewesen.

In unserer Studie wurde eine nicht signifikante positive Korrelation zwischen Visus und dem Augeninnendruck beobachtet. Ein erhöhter Augeninnendruck ging folglich mit einer Verschlechterung des Sehvermögens einher. Diese Beobachtung muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da ein Glaukom erst sehr spät zu einer Visusminderung führt. Nicht alle Patienten mit einem Augeninnendruck von 21mmHg oder höher waren funktionell beeinträchtigt. Einige Patienten hatten nur noch eine Restsehfunktion mit Wahrnehmung von Licht oder Handbewegungen, während Andere einen Visus von 0,8 dezimal erreichten. Der durchschnittliche Visus der Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck lag bei etwa 0,2 dezimal

und war somit schlechter als der durchschnittliche Visus der MPS-Patienten insgesamt. Dieser Wert ist vor dem Hintergrund eventuell begleitender Hornhauttrübungen zu interpretieren, welche den Visus ebenfalls beeinträchtigen können.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Glaukom und ein erhöhter Augeninnendruck von 21mmHg oder höher bei allen MPS-Typen auftreten können, wobei sie etwas häufiger bei MPS VI vorkommen. Ein erhöhter Augeninnendruck geht oft mit einer verdickten und getrübten Hornhaut einher und kann auch zu einer Ausdünnung der Netzhautdicke im Bereich der Makula führen. Nicht jeder erhöhte Augeninnendruck führt zwangsläufig zur Diagnose eines Glaukoms und erfordert daher nicht automatisch eine entsprechende Therapie. Bei Patienten mit einer getrübten und somit steiferen Hornhaut sollte der gemessene Augeninnendruck angepasst werden, um eine unnötige antiglaukomatöse Therapie zu vermeiden.

5.5 Netzhautdicke der Makula in der Optischen Kohärenztomographie

Für eine qualitativ hochwertige Aufnahme von OCT-Bildern waren eine gute Fixation und Mitarbeit der Patienten erforderlich. Eine eingeschränkte Refraktion war nur teilweise korrigierbar und eine stark verminderte Transparenz der Hornhaut und Linse verhinderte oft brauchbare Netzhautaufnahmen oder war durch unzureichende Qualität mitunter nicht auswertbar. Diese Herausforderung wurde bereits von Jaffe et al. beschrieben.(123) Zur Auswertung der OCT-Aufnahmen mussten bei einigen Teilnehmern der MPS-Gruppe die einzelnen Netzhautschichten manuell nachkorrigiert werden, was je nach Bildqualität nicht immer für alle Schichten gleichermaßen möglich war. Bilder, bei denen die Netzhautgrenzen nicht klar erkennbar waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Seok et al. untersuchten eine vergleichbare Anzahl von MPS-Patienten mit der OCT und berichteten über ähnliche Probleme wie in unserer Studie, sowie über die Nachbearbeitung der Aufnahmen.(9) Im Gegensatz zur vorliegenden Studie konnten Seok et al. keine Patienten mit MPS-Typ III oder VI untersuchen. Nach der uns vorliegenden Literatur war es uns daher möglich, erstmals OCT-Daten der nur schwer untersuchbaren Typen III und VI für zukünftige Studien zu ermitteln.

Die Resultate unserer Studie zeigten, dass sowohl die parafoveale als auch die perifoveale Netzhaut der MPS-Patienten signifikant dünner ist als in der Kontrollgruppe. Zudem wurde eine nicht signifikante Verdickung der zentralen Makulazone festgestellt. Diese Beobachtung wird in der Literatur damit begründet, dass eine GAG-Ablagerung im RPE und in den Photorezeptoren zu einem fortschreitenden Verlust dieser Strukturen mit daraus resultierender Netzhautdegeneration führen.(10) Eine detaillierte OCT-Analyse zeigt, dass es zu einer Verdickung der OLM in der zentralen Makula kommt und zu einer Ausdünnung der inneren und äußeren Segmente der Photorezeptoren in der parafovealen sowie perifovealen Zone.(9) Dieser Veränderungen wurden von Seok et al. nur bei den MPS-Typen I und II beschrieben. Huang et al. stellten zudem irreguläre Veränderungen der OLM im MPS-Typ VI fest.(88) Bei MPS-Typ IV hingegen wurden keine Veränderungen in der OCT der zentralen Netzhaut gefunden. Die Veränderungen der OLM bei den MPS-Typen I und II könnten auf eine Akkumulation von HS zurückzuführen sein. Diese Hypothese würde auch das Fehlen einer verdickten OLM bei MPS-Typ IV erklären, da bei diesem MPS-Typ keine HS-Akkumulation auftritt. Allerdings lässt sich daraus nicht ableiten, weshalb bei MPS-Typ VI ebenfalls Veränderungen der OLM beobachtet wurden.

In unserer Studie wurde die Gesamtdicke der Netzhaut untersucht und es konnte festgestellt werden, dass die Netzhautdicke in der zentralen Makula bei MPS-Typ II im Durchschnitt dicker war als in der Kontrollgruppe. Bei MPS-Typ IV war der Mittelwert ähnlich der Kontrollgruppe, während bei den MPS-Typen I, III und VI die zentrale Netzhautdicke eher unterhalb des Mittelwerts der Kontrollgruppe lag. Unsere Ergebnisse bestätigen somit die Beobachtung von Seok et al. für die MPS-Typen II und IV, jedoch nicht für MPS I, unter der Annahme, dass die Dickenzunahme ausschließlich auf eine Verbreiterung der OLM zurückzuführen ist. Für den letztgenannten MPS-Typ standen in der Studie jedoch nur begrenzt Teilnehmer zur Verfügung. Die Ergebnisse unserer Untersuchung stimmen nicht mit denen von Sornalingam et al. überein. Sie ermittelten eine durchschnittliche Dicke der zentralen Makula von 214µm, die

dünnere war als in ihrer Kontrollgruppe. Dennoch beobachteten sie in der zentralen Makula eine hyperreflektive Zone, die sie auf eine Verdickung der OLM zurückführten.

In der parafovealen und perifovealen Zone wurden bei MPS-Typ IV ähnliche Werte wie in der Kontrollgruppe beobachtet, während die Werte bei den MPS-Typen I, II und III im Mittel deutlich geringer waren. Die Ursache für eine Ausdünnung der Netzhaut bei diesen MPS-Typen könnte die Akkumulation von HS sein, was zu einer Degeneration der Photorezeptoren führt und ein ähnliches klinisches Bild wie bei einer Retinitis pigmentosa verursacht.⁽⁸⁹⁾ Für die Netzhautdicke bei MPS-Typ II sind sowohl in der parafovealen als auch perifovealen Zone die Unterschiede statistisch signifikant. Die Netzhautschichten dieser Zonen der Makula wurden ebenfalls nicht einzeln betrachtet, sondern ihre gesamte Dicke wurde gemessen. Die Daten von Sornalingam et al. stimmen nicht mit unseren überein.⁽⁸⁾ Sie untersuchten die Dicke des zentralen retinalen Teilfeldes, welches die Netzhautdicke im Umkreis von 1mm um die zentrale Makula darstellt und in ihren Ergebnissen dicker war als in der zentralen Zone. Dies spricht gegen eine Ausdünnung der perifovealen und parafovealen Zone. In ihrer Studie diskutieren sie dieses Ergebnis jedoch nicht ausführlich, obwohl sie den Verlust der inneren und äußeren Segmente der Photorezeptoren bei einigen MPS-Patienten beschrieben haben. Seok et al. identifizierten in ihren Studien eine Ausdünnung der Netzhaut in der parafovealen und perifovealen Zone. Anhand von Methoden, die in unserer Studie angewendet wurden, konnte nicht bestätigt werden, dass die Ausdünnung der Netzhaut außerhalb der zentralen Makula auf den Verlust der Photorezeptoren zurückzuführen ist. Es wurde lediglich deskriptiv festgestellt, dass eine Verschmälerung der perifovealen und parafovealen Zone bei den MPS-Typen I, III und VI beobachtet wurde, während dies beim MPS-Typ IV eher nicht der Fall war und beim MPS-Typ II statistisch signifikant war.

In der Literatur existieren zahlreiche Fallberichte zu Patienten mit verschiedenen MPS-Typen. Zum Beispiel untersuchten Mack et al. zwei Fälle von MPS-Typ I Patienten und analysierten unter anderem die Netzhautdicke mittels OCT.⁽⁹⁰⁾ Sie stellten bei beiden Patienten eine erhöhte Hyperreflexion in der zentralen Makula mit Verdickung auf Ebene der OLM sowie eine Ausdünnung der parafovealen Netzhaut fest. Basierend auf den weiteren Befunden diagnostizierten sie bei beiden Fällen eine Makulopathie, die sie als phänotypische Variante der retinalen Degeneration bei MPS-Typ I interpretierten. Die Ursache für die Veränderungen in den Netzhautschichten lag laut ihrer Arbeit in der GAG-Akkumulation in den Müller-Zellen und dem RPE, gefolgt vom Zelltod dieser Zellen. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen unserer Studie. Obwohl die OCT-Messung bei lediglich drei Augen von Patienten mit MPS I durchgeführt wurden, zeigen die vermessenen Augen im Durchschnitt eine geringere Netzhautdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe. Anhand unserer Methodik können wir ebenfalls nicht bestätigen, ob eine Verdickung und erhöhte Hyperreflexion in der OLM vorhanden sind. Daher ist keine eindeutige Aussage über die Veränderungen der Netzhaut bei MPS-Typ I möglich.

Yoon et al. identifizierten ähnliche Veränderungen in der Netzhautarchitektur bei der Untersuchung eines Patienten mit MPS-Typ II.⁽⁸⁹⁾ Dieser zeigte eine deutliche Ausdünnung der Netzhaut im Bereich von 3-6mm außerhalb der Fovea, äquivalent zum perifovealen Ergebnis unserer Studie. Auch in einem Bereich von 1,5mm außerhalb der Fovea war diese Ausdünnung der Netzhaut nachweisbar, was den Ergebnissen unserer Studie entspricht. In diesen beiden Zonen konnte festgestellt werden, dass die Verbindung der Photorezeptoren zwischen den inneren und äußeren Segmenten nicht mehr vorhanden war. Darüber hinaus beobachteten sie in ihrer Studie insbesondere in der zentralen Makula eine verstärkte Hyperreflexion und Verdickung der OLM. Diese Fallberichte stützen deskriptiv unsere Ergebnisse für den MPS-Typ II. Die zentrale Zone der Makula ist explorativ ebenfalls verdickt. Da in unserer Studie die einzelnen Netzhautschichten nicht analysiert wurden, konnte weder bestätigt noch widerlegt werden, ob die Zunahme der Netzhautdicke allein durch die OLM-Verdickung begründet ist. Die Studien von Mack et al. und Yoon et al. bestätigten ebenfalls unsere Ergebnisse für die parafoveale und perifoveale Netzhautzone. Deskriptiv wurde eine Ausdünnung in diesen Zonen bei MPS-Typ I beobachtet und im MPS-Typ II ist diese sogar statistisch signifikant. Ob der Verlust der Photorezeptoren die Ursache für die Ausdünnung ist,

konnte mit unseren Methoden nicht bestätigt oder widerlegt werden. Magalhaes et al. fanden beispielsweise in der Makula-OCT auch eine Ausdünnung der parafovealen und perifovealen Netzhautdicke bei ihrem Patienten mit MPS-Typ I.(91) Diese wurde von ihnen jedoch auf die Ausdünnung der ONL zurückgeführt. Zusätzlich stellten Magalhaes et al. bei ihrem Patienten eine erhöhte Hyperreflexion und Verdickung in der zentralen Makula im Bereich der OLM fest, was unter anderem für Makulopathologien typisch ist.

Zusammenfassend stimmen unsere Studienergebnisse mit der Literatur überein, dass es zu einer Ausdünnung der perifovealen und parafovealen Zone der Makula bei MPS kommt, wobei alle MPS-Typen, außer Typ IV betroffen sind. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse nicht eindeutig, ob die Ursache für die Ausdünnung im Verlust der inneren und äußeren Segmente der Photorezeptoren oder der ONL liegt. Die deskriptive Unterstützung unserer Ergebnisse für MPS-Typ II entspricht den Thesen in der Literatur, dass die zentrale Zone der Makula verdickt ist. Jedoch erlaubt unsere Analyse keine Aussage darüber, ob diese Verdickung durch eine Verdickung der OLM verursacht wird. Die in der Literatur beschriebene Beobachtung für MPS-Typ I können wir nicht bestätigen, da deskriptiv eine dünnere zentrale Makuladicke als in der Kontrollgruppe vorliegt. Des Weiteren konnten in unserer Studie erstmals OCT-Werte für den MPS-Typ III erfasst werden. Diese können für weitere Studien als deskriptive Grundlage dienen.

5.6 Peripapilläre Nervenfaserschichtdicke in der Optischen Kohärenztomographie

In der vorliegenden Literatur fehlten bisher quantitative Daten zur pRNFL bei MPS-Patienten. Del Longo et al. wiesen darauf hin, dass die Messung der pRNFL zur Detektion von Veränderungen bei Glaukom bei MPS geeignet ist.(10) Sornalingam et al. führten eine Studie mit 8 MPS-Patienten durch und stellten eine Verdickung der pRNFL fest, die jedoch ohne klinische Relevanz war.(8) Es gab keine vergleichbaren Studien, um die Ergebnisse unserer Studie zu validieren. Der Vergleich der Mittelwerte zwischen MPS- und Kontrollgruppe zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied in der pRNFL-Dicke. Erst bei genauerer Betrachtung der einzelnen MPS-Typen wurden Unterschiede deutlich. MPS-Typ II wies im Mittel eine dünnere pRNFL im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Funduskopische Beobachtungen der Papille deuteten auf mögliche Ursachen wie Glaukom oder eine Optikusatrophie hin. In 4 Augen von MPS-II-Patienten wurde funduskopisch eine Optikusatrophie festgestellt.

Die pRNFL dieser untersuchten Augen lagen alle im ersten Quartil der MPS-Gruppe. Folglich wiesen MPS-Typ II Patienten mit einer Optikusatrophie eine Ausdünnung der pRNFL auf. Es konnte jedoch nicht bestätigt oder widerlegt werden, ob die GAG-Akkumulation in den Zellen dafür verantwortlich war. Die Messung der pRNFL war nur bei 2 von 8 Augen mit erhöhtem Augeninnendruck möglich. Ein Auge beim MPS-Typ I zeigte deutlich erhöhte Werte, während das Partnerauge des Patienten mit normalen Augeninnendruck ebenfalls verdickte Werte aufwies. Beide Augen wurden antiglaukomatös behandelt. Das andere Auge mit erhöhtem Augeninnendruck vom MPS-Typ II zeigte dagegen eine Ausdünnung der pRNFL. Für die anderen antiglaukomatös behandelten Augen konnte keine Messung der Nervenfaserschichtdicke durchgeführt werden. Die vorliegenden Daten deuten nicht eindeutig darauf hin, dass ein erhöhter Augeninnendruck bei MPS zu einer Ausdünnung der pRNFL führt. Ashworth et al. berichteten über Veränderungen des Sehnervs bei allen MPS-Typen, unter anderem über eine Schwellung des Sehnervs durch Verdickung der Sklera.(76) In unseren Messungen wiesen 2 Augen (66,7%) von MPS-Typ I, 4 Augen (25,0%) von MPS-Typ II und 2 Augen (16,7%) von MPS-Typ IV eine verdickte pRNFL auf. Trotz dieser erhöhten Werte wurde funduskopisch keine Sehnervenschwellung oder Papillenödem beobachtet. Dennoch deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass bei den MPS-Typen I, II und IV eine Verdickung der peripapillären Nervenfaserschicht auftreten kann, möglicherweise aufgrund einer Skleraverdickung durch GAG-Akkumulation, wie von Ashworth et al. beschrieben.(76)

5.7 Sonstige Befunde

Nach unserem Stand existieren aktuell keine Studien, welche eine OCT-A durchführten oder HMM-Aufnahmen bei MPS-Patienten erfassten, weshalb ein Vergleich bezüglich der Methodik und Ergebnisse nicht möglich war.

Yano et al. haben in ihrer Studie mittels immunhistopathologischer Analysen sowie Fingerplethysmographie nachgewiesen, dass bei Patienten mit MPS eine endotheliale Dysfunktion der Gefäße, insbesondere der Koronargefäße, auftreten kann.(98) Diese Veränderung der Gefäße ähnelt der Atherosklerose und betrifft alle MPS-Typen aufgrund des pathologischen GAG-Metabolismus. Bisher wurde noch nicht untersucht, inwieweit diese Veränderung die Gefäße der Netzhaut betreffen kann. Es existieren lediglich einzelne Fallberichte von MPS-Patienten über Ablagerungen in der Aderhaut sowie Veränderungen der Aderhautdicke.(95, 96, 124) Huang et al. beobachteten mittels OCT eine Veränderung der Aderhaut im Zusammenhang mit Veränderungen der Netzhaut und stellten fest, dass eine Verdünnung der Aderhaut in den MPS-Typen I, II und VI vorlag, jedoch nur in Bereichen mit Hypopigmentierung des RPEs.(88) In der vorliegenden Studie wurde mittels OCT-A die retinale Kapillardichte auf pathologische Veränderungen hin untersucht. Die Dicke der Aderhaut wurde dabei nicht gemessen. Ein Vergleich mit anderen Publikationen ist daher nicht möglich. Bei Patienten mit den MPS-Typen I, II und IV wurden in der OCT-A deskriptiv eine Abnahme der retinalen Kapillardichte beobachtet. Ein Patient mit MPS-Typ IV zeigte funduskopisch eine retinale Pigmentatrophie. Da die Dicke der Aderhaut nicht erfasst wurde, konnten keine Schlussfolgerungen über eine mögliche Ausdünnung der Aderhaut bei pathologischen Veränderungen gezogen werden. Ebenso lässt sich keine allgemeine Aussage über typische Veränderungen der Aderhaut oder der retinalen Kapillardichte der Netzhaut bei MPS ableiten.

Die HMM™ Untersuchung ist eine neuartige Methode zur Darstellung von Photorezeptoren der Netzhaut, die eine sehr gute Mitarbeit der Patienten erfordert und hohe Anforderungen an den Untersucher stellt, um qualitativ verwertbare Aufnahmen zu erhalten. Bisher wurden nur wenige Studien mit dieser Methode an Patienten durchgeführt und nach aktuellem Kenntnisstand noch keine an MPS-Patienten. Es existieren jedoch Studien, in denen mit Hilfe der HMM-Methode Pathologien untersucht wurden, die auch bei MPS auftreten. Li et al. konnten beispielsweise bei zentraler Chorioretinopathie einen signifikanten Verlust von Photorezeptoren in der Makula nachweisen, welcher mit einem schlechteren Visus korrelierte.(104) Gujar et al. beobachteten eine teilweise topographische Korrelation des Photorezeptorverlusts zwischen OCT und HMM-Untersuchung bei derselben Erkrankung.(103) Zudem fanden sie eine Korrelation zwischen Photorezeptorverlust und verbleibender Perfusion in denselben Arealen. In unserer Studie konnten wir keine eindeutigen pathologischen Veränderungen bei MPS-Patienten mittels HMM feststellen. Lediglich eine Rarefizierung der Photorezeptoren war bei einigen MPS-Patienten zu sehen. Mendonca et al. stellten bereits fest, dass die HMM-Untersuchung nicht gut für reproduzierbare Aufnahmen und somit nicht für Kontrolluntersuchungen geeignet ist.(105)

Sowohl in unserer als auch in den vergleichbaren Arbeiten lagen mehrere methodische Schwachpunkte im Studiendesign vor. Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit der MPS-Typen konnte keine gleichmäßige Verteilung der Gruppen erreicht werden, was den Vergleich mit der Kontrollgruppe erschwerte. Ebenso bestand eine ungleiche Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation. Frühere Studien von Sornalingam et al., Ashworth et al. und Lin et al. konnten größere Patientenzahlen rekrutieren im Vergleich mit unserem Kollektiv, das 29 MPS-Patienten umfasste.(7, 8, 75) Einige Untersuchungen waren aufgrund körperlicher und geistiger Einschränkungen der MPS-Patienten in manchen Fällen gar nicht oder nur eingeschränkt durchführbar. Zum Beispiel machte eine kleine Körpergröße oder auch eine kognitive Beeinträchtigung die Messungen mittels OCT, Spaltlampe, Pentacam® oder Gesichtsfeld oft schwierig.

5.8 Perspektive für die Zukunft

Gemäß dem aktuellen Kenntnisstand konnten bereits einige okuläre Veränderungen bei MPS identifiziert werden. Dennoch bestehen noch viele ungeklärte Ursachen und Zusammenhänge, weshalb weitere Studien wichtig sind. Insbesondere größere Studienkollektive in Form von Multicenterstudien sind erforderlich, um weitere okuläre Veränderungen zu erfassen und nicht bestätigte Beobachtungen zu verifizieren. Vor allem bei den unterrepräsentierten MPS-Typen I, III und VI ist eine größere Anzahl von Teilnehmern notwendig, um präzisere Ergebnisse zu erzielen und potenzielle Zusammenhänge zu verstehen. Eine Erweiterung der Untersuchungen um zusätzliche Aspekte, wie beispielsweise die detaillierte Analyse der einzelnen Netzhautschichten, könnte zielführend sein, um okuläre Veränderungen zu identifizieren, die in dieser Studie nicht erfasst wurden. Mit dem Fortschritt der Wissenschaft werden medizinische Geräte zur Vermessung immer genauer und individueller für die Patienten, was die Möglichkeit bietet, mehr und exaktere Daten zu generieren. Eventuell etablieren sich dadurch Methoden, die für die Untersuchung von MPS-Patienten eingesetzt werden können. Ein wichtiger Aspekt, den wir in dieser Studie nicht klären konnten, ist die Auswirkung der Therapie auf die okulären Veränderungen bei MPS. In der Literatur gibt es vielversprechende Ansätze für neue Behandlungsmöglichkeiten, bei denen bisher nur wenige Auswirkungen auf die okulären Veränderungen untersucht wurden. Dieser Aspekt sollte künftig stärker in den Fokus der Forschung rücken, um den Patienten eine möglichst langfristig stabile visuelle Lebensqualität bieten zu können.

6 Zusammenfassung

Mukopolysaccharidosen sind seltene hereditäre lysosomale Speicherkrankheiten, die in Deutschland mit einer Prävalenz von 3,51 pro 100.000 Einwohner vorkommen. Ursache sind Enzymdefekte, die zu einer Störung im Abbau und somit zu einer Akkumulation von GAGs führen. Klinisch resultiert dies unter anderem in vergrößerten Gesichtszügen, Skelettdeformitäten und verschiedenen Organdysfunktionen. Okuläre Veränderungen umfassen Hornhauttrübung, Glaukom, Pigmentretinopathie, Pathologien des Sehnervs, Hyperopie und Strabismus. Aktuell sind 8 verschiedene MPS-Typen bekannt.

In dieser explorativen Studie erfolgten ophthalmologische Untersuchungen bei 29 Patienten mit unterschiedlichen MPS-Typen (I, II, III, IV, VI) im Vergleich zu gesunden Probanden ähnlichen Alters. Die Rekrutierung erfolgte nach vordefinierten Kriterien. Es wurden sowohl klinische und apparative Untersuchungen durchgeführt, wobei besonderes Augenmerk auf die Befunde des hinteren Augenabschnitts gelegt wurde.

Im Vergleich zu gesunden Probanden wiesen die MPS-Patienten einen signifikant schlechteren Visus auf. Ein Visus unter 0,5 wurde bei fast der Hälfte der MPS-Patienten festgestellt. Es wurde eine vermehrte Prävalenz von Hyperopie und Astigmatismus bei MPS-Patienten beobachtet. Der orthoptische Status zeigte nur vereinzelt einen manifesten Strabismus und war nicht spezifisch auf die verschiedenen MPS-Typen verteilt. Eine Papillenatrophie trat bei Patienten mit MPS-Typ II auf, retinale Pigmentatrophien bei Patienten mit MPS-Typ II und IV. Der Augeninnendruck war in der Gruppe der MPS-Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe, obwohl die Diagnose eines Glaukoms, definiert über eine Schädigung des Sehnervs und damit verbundenen Gesichtsfeldausfällen, nur bei zwei MPS-Patienten gesichert war. In der Perimetrie wurden in der MPS-Gruppe signifikant häufiger Gesichtsfeldausfälle festgestellt. In der Makula-OCT zeigte sich eine signifikant dünnere parafoveale und perifoveale Netzhautdicke in der Gruppe der MPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders hervorzuheben ist die statistisch signifikante Ausdünnung im parafovealen und perifovealen Bereich bei Patienten mit MPS-Typ II. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen dem funduskopischen Netzhautbefund und dem Makula-OCT festgestellt werden. Bei Patienten mit funduskopischer Papillenatrophie wurde eine deutlich reduzierte pRNFL-Dicke gemessen. Zwischen der gesamten Gruppe der MPS-Patienten und der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied der pRNFL nachgewiesen werden. In der OCT-A zeigte etwa ein Drittel der MPS-Patienten eine geringere Kapillardichte der Netzhaut.

Anhand unserer Studienergebnisse konnten wir bei Patienten mit MPS typische okuläre Veränderungen am hinteren Augenabschnitt nachweisen. Diese stimmen größtenteils mit den in der Literatur beschriebenen Befunden überein, wobei in unserer Studie zusätzliche Daten generiert wurden, die als Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten dienen können. Trotz leichter bis moderater stromaler Hornhauttrübungen konnte ein guter Visus (>0,5 dezimal) erreicht werden, jedoch kann in Einzelfällen eine perforierende Keratoplastik erforderlich sein, wie sie ein MPS-Patient nach unserer Studie erhielt. Schielen tritt bei allen MPS-Typen auf, jedoch ohne spezifische Verteilung zwischen den verschiedenen MPS-Typen. Bei der Funduskopie sollten insbesondere bei MPS-Typ II und IV Veränderungen an Netzhaut und Papille beachtet werden. Ein erhöhter Augeninnendruck ist bei allen MPS-Typen wahrscheinlich; Die Interpretation sollte jedoch in Zusammenschau mit dem Schweregrad der Hornhauttrübung und deren Verdickung, der Schädigung des Sehnervs sowie den damit verbundenen Gesichtsfeldausfällen erfolgen, um unnötige antiglaukomatöse Therapien zu vermeiden. Die Perimetrie und die OCT sind geeignete Methoden zur Erfassung und Dokumentation von Veränderungen bei Glaukom und Pigmentretinopathie. Bei allen MPS-Typen, insbesondere aber bei MPS-Typ II, kommt es zu einer Ausdünnung der parafovealen und perifovealen Netzhaut, welche regelmäßig mittels OCT kontrolliert werden sollte. Zum ersten Mal wurden quantitative OCT-Bilder bei Patienten mit MPS-Typ III erfasst, die gemäß der Literatur die schwerste Form der Retinopathie aufweisen und daher eine wichtige Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten bilden. Die Anwendung einer OCT-A kann bei MPS-Patienten als additives diagnostisches Verfahren genutzt werden, um Veränderungen in

der Kapillardichte darzustellen, die Hinweise auf strukturelle Veränderungen in den inneren und äußeren Netzhautschichten liefern können. Da bislang keine therapeutischen Maßnahmen daraus abgeleitet werden können, ist die OCT-A aktuell nicht zur Standarddiagnostik bei MPS empfohlen.

MPS-Patienten weisen im Vergleich zu Gesunden eine Beeinträchtigung der Sehschärfe und des Gesichtsfelds auf, einen höheren Augeninnendruck sowie strukturelle und vaskuläre Veränderungen des Sehnervenkopfes und der Makula auf.

Die Untersuchungen bei MPS sollten an deren physische und kognitive Fähigkeiten angepasst werden, wobei lebensrettende diagnostische und therapeutische Maßnahmen Priorität haben. Aufgrund geringer Fallzahlen bleiben einige Fragen offen. Der Einfluss etablierter Therapien, wie die Enzymersatztherapie und die Stammzelltransplantation, auf okuläre Veränderungen konnte in dieser Studie nicht geklärt werden. Zur vertieften Erforschung der zugrunde liegenden Prozesse und Pathologien des hinteren Augenabschnitts bei MPS sind weiterführende prospektive Studien erforderlich, wobei unsere Untersuchungen dabei eine wertvolle Basis für zukünftige Forschungsarbeiten darstellen.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse sind Gegenstand eines Manuskripts bei dem Journal „Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology“ und werden in Kürze unter dem Titel „Retinal microstructural and microvascular changes in mucopolysaccharidoses“ veröffentlicht. (DOI 10.1007/s00417-025-06954-y)

7 Literaturverzeichnis

1. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27.
2. Suarez-Guerrero JL, Gomez Higuera PJ, Arias Florez JS, Contreras-Garcia GA. [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(4):295-304.
3. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol*. 2012;35(4 (suppl)):924-31.
4. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2).
5. 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.
6. Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med*. 2019;8(9).
7. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)*. 2006;20(5):553-63.
8. Sornalingam K, Javed A, Aslam T, Sergouniotis P, Jones S, Ghosh A, et al. Variability in the ocular phenotype in mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):504-10.
9. Seok S, Lyu IJ, Park KA, Oh SY. Spectral domain optical coherence tomography imaging of mucopolysaccharidoses I, II, and VI A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(12):2111-9.
10. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):125.
11. 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 Ophthalmol*. 2012;90(7):595-602.
12. Summers CG, Fahnehjelm KT, Pitz S, Guffon N, Koseoglu ST, Harmatz P, et al. Systemic therapies for mucopolysaccharidosis: ocular changes following haematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement therapy - a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2010;38:34-42.
13. Beneto N, Vilageliu L, Grinberg D, Canals I. Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
14. Heon-Roberts R, Nguyen ALA, Pshezhetsky AV. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med*. 2020;9(2).
15. Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kloska A, Malinowska M, Piotrowska E, Banecka-Majkutewicz Z, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21(7):1393-409.
16. 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).
17. McKusick VA. The nosology of the mucopolysaccharidoses. *Am J Med*. 1969;47(5):730-47.
18. Oshima A, Kyle JW, Miller RD, Hoffmann JW, Powell PP, Grubb JH, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(3):685-9.
19. Fan X, Zhang H, Zhang S, Bagshaw RD, Tropak MB, Callahan JW, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C). *Am J Hum Genet*. 2006;79(4):738-44.
20. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*. 2012;2012:471325.
21. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004;144(5 Suppl):S27-34.
22. 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.

23. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr.* 2009;155(4 Suppl):S32-46.
24. Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY, Poe MD, Escolar ML. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):32.
25. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD, Barth AL, et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3).
26. 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).
27. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, Arash L, Schulze-Frenking G, Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(10):1353-6.
28. Muenzer J, Jones SA, Tytki-Szymanska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):82.
29. 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).
30. Sukegawa-Hayasaka K, Kato Z, Nakamura H, Tomatsu S, Fukao T, Kuwata K, et al. Effect of Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) mutations on molecular phenotypes of iduronate-2-sulfatase: enzymatic activity, protein processing and structural analysis. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(6):755-61.
31. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):267-77.
32. Parini R, Jones SA, Harmatz PR, Giugliani R, Mendelsohn NJ. The natural history of growth in patients with Hunter syndrome: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):438-46.
33. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA)2007.
34. Mungai LN, Njeru CM, Nyamai LA, Maina M. Mucopolysaccharidosis Type II: A Kenyan Case Series. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:2328402.
35. Scarpa M, Almasy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72.
36. Salvucci IDM, Finzi S, Oyamada MK, Kim CA, Pimentel SLG. Multimodal image analysis of the retina in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): Case report. *Ophthalmic Genet.* 2018;39(1):103-7.
37. Kowalski T, Ruddle JB, de Jong G, Mack HG. Expanding the phenotype of mucopolysaccharidosis type II retinopathy. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(5):631-6.
38. Yamanishi R, Nakamura N, Tsunoda K. Recovery of Vision following Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II, Hunter Syndrome. *Case Rep Ophthalmol.* 2019;10(2):186-94.
39. Fedele AO. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet.* 2015;8:269-81.
40. Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, Llarena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int.* 2015;57(3):331-8.
41. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA)1993.
42. Spahiu L, Behluli E, Peterlin B, Nefic H, Hadziselimovic R, Liehr T, et al. Mucopolysaccharidosis III: Molecular basis and treatment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;27(3):201-8.
43. 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.

44. Seker Yilmaz B, Davison J, Jones SA, Baruteau J. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):129-47.
45. Khan S, Almeciga-Diaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):78-95.
46. Politei J, Schenone AB, Guelbert N, Fainboim A, Szlago M. [Morquio disease (Mucopolysaccharidosis type IV-A): clinical aspects, diagnosis and new treatment with enzyme replacement therapy]. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):359-64.
47. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):54-64.
48. Yuskiv N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct GLB1-Related Dysostosis Multiplex. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23).
49. Wood TC, Harvey K, Beck M, Burin MG, Chien YH, Church HJ, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):293-307.
50. Sawamoto K, Alvarez Gonzalez JV, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
51. 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.
52. Tomatsu S, Sawamoto K, Almeciga-Diaz CJ, Shimada T, Bober MB, Chinen Y, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1937-53.
53. 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 1:141-51.
54. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):309-22.
55. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
56. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22(3):385-406.
57. 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).
58. Tomanin R, Karageorgos L, Zanetti A, Al-Sayed M, Bailey M, Miller N, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1788-802.
59. El Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics.* 2009;3:459-68.
60. Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, et al. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genet.* 2015;8:245-55.
61. Pitz S, Ogun O, Arash L, Miebach E, Beck M. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(7):975-80.
62. Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat.* 2009;30(4):511-9.
63. Holtz M, Montano AM, Sly WS. Association between mucopolysaccharidosis Type VII and hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):416-7.
64. Zielonka M, Garbade SF, Kolker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med.* 2017;19(9):983-8.

65. Montano 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.
66. Lee CL, Chuang CK, Hsu CH, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, et al. The first mucopolysaccharidosis type VII in a Taiwanese girl: A case report and review of the literature. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(3):712-7.
67. McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs.* 2019;33(2):233-40.
68. Flaherty M, Geering K, Crofts S, Grigg J. Ocular and electrophysiological findings in a patient with Sly syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(4):376-9.
69. Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, Wicklow BA, Natowicz MR. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(11):6296-300.
70. 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.
71. Verheyen S, Blatterer J, Speicher MR, Bhavani GS, Boons GJ, Ilse MB, et al. Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency. *J Med Genet.* 2022;59(10):957-64.
72. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 Suppl 5:v34-40.
73. Kenyon KR. Ocular manifestations and pathology of systemic mucopolysaccharidoses. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12(3):133-53.
74. Bergwerk KL, Rabinowitz YS, Falk RE. Quality of life related to visual function in three young adults with mucopolysaccharidoses. *ScientificWorldJournal.* 2003;3:922-9.
75. 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.
76. Ashworth JL, Kruse FE, Bachmann B, Tormene AP, Suppiej A, Parini R, et al. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses - a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2010;38:12-22.
77. Villas-Bôas FS, Fernandes Filho DJ, Acosta AX. [Ocular findings in patients with mucopolysaccharidosis]. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(6):430-4.
78. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(4):305-8.
79. Fahnehjelm KT, Chen E, Winiarski J. Corneal hysteresis in mucopolysaccharidosis I and VI. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(5):445-8.
80. Ashworth J, Flaherty M, Pitz S, Ramlee A. Assessment and diagnosis of suspected glaucoma in patients with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(2):e111-7.
81. Kong W, Zhang J, Lu C, Ding Y, Meng Y. Glaucoma in mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):312.
82. Sato S, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Inoue Y, Shimomura Y, et al. Multiple iridociliary cysts in patients with mucopolysaccharidoses. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(8):933-4.
83. Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(5):379-88.
84. 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.
85. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(1):1-17.
86. Lee YC. Spectral domain optical coherence tomography imaging of mucopolysaccharidoses I, II, IV A, and VI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(11):2053-4.

87. Del Debbio CB, Balasubramanian S, Parameswaran S, Chaudhuri A, Qiu F, Ahmad I. Notch and Wnt signaling mediated rod photoreceptor regeneration by Muller cells in adult mammalian retina. *PLoS One*. 2010;5(8):e12425.
88. Huang CT, Chu SY, Lee YC. Optical Coherence Tomography of Chorioretinopathy Caused by Mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1535-7.
89. 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.
90. Mack HG, Symons RCA, de Jong G. Bull's eye maculopathy and subfoveal deposition in two mucopolysaccharidosis type I patients on long-term enzyme replacement therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;9:1-6.
91. Magalhaes A, Cunha AM, Vilares-Morgado R, Leao-Teles E, Rodrigues E, Falcao M, et al. Macular Changes in a Mucopolysaccharidosis Type I Patient with Earlier Systemic Therapies. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2021;2021:8866837.
92. Liang F, Audo I, Sahel JA, Paques M. Retinal degeneration in mucopolysaccharidose type II. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(7):1871-2.
93. 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.
94. Wilkin J, Kerr NC, Byrd KW, Ward JC, Iannaccone A. Characterization of a Case of Pigmentary Retinopathy in Sanfilippo Syndrome Type IIIA Associated with Compound Heterozygous Mutations in the SGSH Gene. *Ophthalmic Genet*. 2016;37(2):217-27.
95. Magalhaes A, Vilares-Morgado R, Cunha AM, Leao-Teles E, Falcao M, Carneiro A, et al. Increased Choroidal Thickness in Morquio Syndrome. *Case Rep Ophthalmol*. 2021;12(3):816-23.
96. Magalhaes A, Meira J, Cunha AM, Moreira RJ, Leao-Teles E, Falcao M, et al. Fundoscopic Changes in Maroteaux-Lamy Syndrome. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2019;2019:4692859.
97. 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.
98. Yano S, Moseley K, Wong L, Castelnovi C, Azen C, Pavlova Z. Glycosaminoglycan metabolism defects and atherosclerosis: frequent association of endothelial dysfunction in patients with Mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(2):255-61.
99. Powell AW, Taylor MD, Burrow TA, Hopkin RJ, Prada CE, Jefferies JL. Widespread Vasculopathy in a Patient with Morquio A Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(6):420-3.
100. Beck M. Papilloedema in association with Hunter's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1983;67(3):174-7.
101. Elahi S, Miere A, El Ameen A, Souied EH. In vivo visualization of variable photoreceptor alteration in a case of peripapillary congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium using spectralis (R) high magnification module. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100952.
102. Vasseur V, Arej N, Alonso AS, Lafolie J, Philibert M, Vignal-Clermont C, et al. Spectralis High Magnification Module imaging in a case of Multiple Evanescent White Dot Syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;19:100727.
103. Gujar R, Muzi A, Cagini C, Mariotti C, Piccolino FC, Chhablani J, et al. In-vivo visualization of the photoreceptors using Spectralis High Magnification Module imaging in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;25:101249.
104. Li C, Xu F, Zhou L, Zhao H, Yu M, Zhou S, et al. Quantitative evaluation of photoreceptor density in chronic central serous chorioretinopathy using the Spectralis High Magnification Module. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;35:102410.
105. Mendonca LSM, Braun PX, Martin SM, Huther A, Mehta N, Zhao Y, et al. Repeatability and Reproducibility of Photoreceptor Density Measurement in the Macula Using the Spectralis High Magnification Module. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(11):1083-92.
106. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):543-50.

107. Dolezal KA, Jacobson A, Besirli CG, Elnor V, Bohnsack BL. Scleral Histopathologic Findings of Hurler-Scheie Syndrome With Refractory Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(3):285-7.
108. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1633-44.
109. 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.
110. Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1099-105.
111. 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.
112. Veerappan M, Chak G, Shieh C, Challa P. Atypical Presentation of Acute Angle-Closure Glaucoma in Maroteaux-Lamy Mucopolysaccharidosis with Patent Prophylactic Laser Peripheral Iridotomy: A Case Report. *Perm J.* 2017;21:17-012.
113. Ohden KL, Pitz S, Ashworth J, Magalhaes A, Marinho DR, Lindahl P, et al. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: an international perspective. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(7):909-12.
114. Barar J, Aghanejad A, Fathi M, Omid Y. Advanced drug delivery and targeting technologies for the ocular diseases. *Bioimpacts.* 2016;6(1):49-67.
115. Franke GH, Esser J, Voigtländer A, Mähner N. Der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) Erste Ergebnisse zur psychometrischen Überprüfung eines Verfahrens zur Erfassung der Lebensqualitüt bei Sehbeeintrüchtigten. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie.* 1998;7:178-84.
116. PENTACAM. Das Messprinzip der Pentacam 2022 [Available from: <https://www.pentacam.com/de/augenarzt-diaagnostisch-ohne-pentacamr/technik/messprinzip-lizenz-netzwerk.html>].
117. HAAG-STREIT. OCTOPUS 900 2022 [Available from: <https://www.haag-streit.com/de/haag-streit-deutschland/produkte/hs-diagnostics/perimetrie/octopus-900/#c140113>].
118. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques.* 2005;39(6 Suppl):S6-13.
119. Mulders TWF, Klevering BJ, Hoyng CB, Theelen T. Computer-assisted photoreceptor assessment on Heidelberg Engineering Spectralis High Magnification Module images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(11):3311-20.
120. Bach M, Kommerell G. Sehschürfebestimmung nach Europüischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1998;212(04):190-5.
121. Greig EC, Duker JS, Waheed NK. A practical guide to optical coherence tomography angiography interpretation. *Int J Retina Vitreous.* 2020;6(1):55.
122. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1990;97(11):1445-9.
123. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):156-69.
124. Kapoor S, Liasis A, Nischal KK. Choroidal Deposits in a Patient With Mucopolysaccharidoses Type 1. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(8):e194435.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen tiefen Dank und meine aufrichtige Anerkennung an all jene aussprechen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben. Ohne die wertvolle Unterstützung und das Engagement jedes Einzelnen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meiner Doktormutter, PD Dr. med. habil. Juliane Matlach, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese wissenschaftliche Arbeit durchzuführen. Ich danke Ihnen für ihre Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses, für ihre wertvolle Beratung, ihr unermüdliches Engagement und ihr Vorantreiben während der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit und ihre inspirierenden Ideen. Ihre fachliche Expertise, die zahlreichen Besprechungen, Ratschläge und Korrekturen haben maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Mein aufrichtiger Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Julia B. Hennermann für ihre wertvolle Betreuung, ihre fachlichen Anmerkungen und Korrekturen, sowie für die Rekrutierung aller teilnehmenden MPS-Patienten. Ein herzliches Dankeschön geht auch an alle Kollegen der Villa Metabolica, für ihre Unterstützung in der Rekrutierung der Teilnehmer und der stets unkomplizierten und flexiblen Kontaktaufnahme, insbesondere Frau Marion Gutgesell.

Des Weiteren möchte ich PD Dr. med. habil. Susanne Hopf und Dr. med. Julia Stingl für ihre zuverlässige Betreuung, die stets zuverlässige Kommunikation sowie für ihre konstruktiven Beiträge und kritischen Anmerkungen zu dieser Arbeit danken.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meiner Kommilitonin und Kollegin Anna Borchers für ihre fortwährende Unterstützung und unsere erfolgreiche Zusammenarbeit in der Datenerhebung und -auswertung.

Ich danke allen Personen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, für ihre wertvolle Zeit und ihre Geduld während der Datenerhebung. Mein Dank geht ebenso an alle Kollegen der Augen- und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universitätsklinik Mainz für ihr Verständnis und ihre kollegiale Kooperation.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft während dieser Arbeit danken. Besonders danke ich Stephanie Hesse, Katrin Seeber und Thomas Kallenbach für ihre Korrekturen und konstruktive Kritik an meiner Arbeit. Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und Stefanie Leser für ihre endlose Geduld und Bestärkung, die mich jederzeit motiviert haben, die Arbeit erfolgreich abzuschließen.

9 Tabellarischer Lebenslauf