

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Spitzer

## **Qualitative und quantitative Analyse der retinalen Veränderungen bei Mukopolysaccharidose**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von  
Greta von Eßen  
aus Varel

Hamburg 2022

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.05.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:** Prof. Dr. Sören W. Gersting

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:** Prof. Dr. Thomas Braulke

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in** PD Dr. Axel Neu

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zielsetzung</b> .....	7
<b>2 Grundkenntnisse über die Stoffwechselerkrankung Mukopolysaccharidose (MPS)</b> .....	8
2.1 Definition .....	8
2.2 Epidemiologie .....	8
2.3 Ätiologie .....	9
2.4 Einteilung in die MPS- Gruppen .....	9
2.4.1 MPS I .....	10
2.4.2 MPS II .....	10
2.4.3 MPS III .....	10
2.4.4 MPS IV .....	10
2.4.5 MPS VI .....	11
2.5 Symptome .....	11
2.5.1 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS I .....	11
2.5.1.2 Okuläre Veränderungen bei MPS I .....	11
2.5.2 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS II .....	12
2.5.2.1 Okuläre Veränderungen bei MPS II .....	12
2.5.3 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS III .....	12
2.5.3.1 Okuläre Veränderungen bei MPS III .....	13
2.5.4 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS IV .....	13
2.5.4.1 Okuläre Veränderungen bei MPS IV .....	13
2.5.4 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS VI .....	13
2.5.4.1 Okuläre Veränderungen bei MPS VI .....	14
2.6 Diagnostik .....	14
2.7 Systemische Therapiemöglichkeiten .....	15
2.7.1 Enzyersatztherapie (ERT) .....	15
2.7.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HRCT) .....	16
<b>3 Grundkenntnisse der Funktion und anatomischer Strukturen der Netzhaut</b> .....	17
3.1 Funktion der Netzhaut .....	17
3.2 Makroskopischer Aufbau der Netzhaut .....	17
3.2.1 Makula lutea und Fovea centralis .....	18
3.3 Mikroskopischer Aufbau der Netzhaut .....	18
3.3.1 Signaltransfer und Zelltypen des Stratum nervosum retinae .....	19
3.3.2 Schichten des Stratum nervosum der Retina .....	19

<b>4 Untersuchungstechniken des hinteren Augenabschnitts</b> .....	21
4.1 Fundusfotografie .....	21
4.1.1 Normalbefund in der Fundusfotografie .....	21
4.1.2 Veränderungen in der Funduskopie bei MPS PatientInnen .....	22
4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	23
4.2.1 Grundlagen und Prinzip der SD-OCT .....	24
4.2.2 Grundlagen und Prinzip der SS-OCT .....	25
4.2.3 Fehlerquellen der OCT .....	25
4.2.4 Normalbefund OCT im B- Scan .....	25
4.2.5 Veränderungen der OCT-(B)-Scans bei MPS .....	28
4.2.5.1 MPS I .....	28
4.2.5.2 MPS II .....	29
4.2.5.3 MPS III .....	31
4.2.5.4 MPS IV .....	31
4.2.5.5 MPS VI .....	32
<b>5 Methodik</b> .....	34
5.1 Ethik .....	34
5.2 PatientInnen- Kollektiv .....	34
5.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
5.4 UntersucherInnen und Zeiträume .....	35
5.5 Untersuchung und Vermessung .....	35
5.5.1 Untersuchungstechnik: Heidelberg Spectralis® OCT .....	35
5.5.2 Vermessungstechnik: Heidelberg Eye Explorer .....	36
5.5.3 Auswahl des Netzhautbereiches .....	37
5.5.3 Untersuchungstechnik: Topcon DRI OCT Triton .....	39
5.7 Qualitative Auswertung .....	39
5.8 Quantitative Auswertung .....	39
<b>6 Ergebnisse der Qualitativen Analyse</b> .....	41
6.1 Charakteristische Befunde im Rahmen der Qualitativen Analyse .....	41
6.2 MPS I .....	42
6.3 MPS II .....	43
6.4 MPS III .....	44
6.5 MPS IV .....	46
6.6 MPS VI .....	46

<b>7 Ergebnisse der Quantitativen Analyse</b> .....	48
7.1 MPS I gesamt .....	48
7.1.1 Deskriptive Statistik: Studienpopulation .....	48
7.1.2 Korrelationsanalyse nach Pearson- Test: MPS I gesamt .....	48
7.1.3 Streudiagramm Parafovealer Ring x Alter bei MPS I (gesamt) .....	50
7.1.4 Streudiagramm Perifovealen Ring x Alter bei MPS I (gesamt) .....	51
7.2 Subgruppenanalyse: Morbus Hurler .....	52
7.2.1 Deskriptive Statistik: M. Hurler .....	52
7.2.2 Korrelationsanalyse nach Pearson- Test: M. Hurler .....	52
7.2.3 Streudiagramm Parafovealer Ring x Alter bei MPS I (M. Hurler) .....	54
7.2.4 Streudiagramm Perifovealer Ring x Alter bei MPS I (M. Hurler) .....	55
7.3 Subgruppenanalyse: Morbus Scheie .....	56
7.3.1 Deskriptive Statistik: M. Scheie .....	56
7.3.2 Korrelationsanalyse nach Pearson Test: M. Scheie .....	56
7.3.3 Streudiagramm Parafovealer Ring x Alter (Morbus Scheie) .....	58
7.3.4 Streudiagramm Perifovealer Ring x Alter (Morbus Scheie) .....	59
<b>8 Diskussion</b> .....	60
8.1 Veränderungen der Netzhaut bei MPS I, II, III, IV und VI .....	60
8.2 Einfluss des Alters auf die Netzhautdegeneration .....	61
8.3 Verlauf der zentripetalen Netzhautdegeneration .....	63
8.4 Limitationen der Arbeit .....	64
8.4.1 Studiendesign .....	64
8.4.2 Anzahl der TeilnehmerInnen .....	64
8.4.3 OCT Apparatur und Bildqualität .....	64
8.4.4 Unterschiedliche Therapieverfahren .....	65
8.5 Zukunftsperspektive .....	65
<b>9 Zusammenfassung</b> .....	67
<b>10 Summary</b> .....	68
<b>11 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	69
<b>12 Abbildungsverzeichnis</b> .....	70
<b>13 Tabellenverzeichnis</b> .....	70
<b>14 Literaturverzeichnis</b> .....	73
<b>15 Danksagung</b> .....	77
<b>16 Lebenslauf</b> .....	78
<b>17 Eidesstaatliche Erklärung</b> .....	79

## **1 Zielsetzung**

Mukopolysaccharidosen (MPS) gehören zur Gruppe lysosomaler Speichererkrankungen und werden durch eine angeborene Störung des lysosomalen enzymatischen Abbaus von Glykosaminoglykanen verursacht (Fenzl, Teramoto, & Moshirfar, 2015; Michaud et al., 2020). Die Ansammlung der Stoffwechselprodukte führt je nach Subtyp zu unterschiedlichen phänotypischen Erscheinungsbildern, die in Multiorganversagen resultieren können (Tomatsu, Pitz, & Hampel, 2019). Durch die geringe Inzidenz dieser Erkrankung und die hohen Mortalitätsraten im Kindesalter fehlen wissenschaftliche Daten zu den organspezifischen Manifestationen, insbesondere zu den ophthalmologischen Veränderungen der betroffenen PatientInnen (Tomatsu et al., 2019). Bisherige Studien fokussierten sich vorrangig auf Hornhauttrübungen, welche bei den verschiedenen Subtypen der Erkrankung weit verbreitet sind, aber inzwischen durch den Einsatz von Keratoplastiken behandelt werden können (Del Longo, Piozzi, & Schweizer, 2018). Damit rücken andere visusbeeinträchtigende Veränderungen bei MPS in den Fokus. Dazu gehören retinale Anomalien.

Die vorliegende Doktorarbeit wird initiiert, um die retinalen Veränderungen bei MPS zu untersuchen und für diese Gruppe an PatientInnen belastbare Daten zur Verfügung zu stellen. In vorherigen Querschnitts- und Fallstudien wurde das Auftreten verschiedener Netzhautveränderungen bei MPS PatientInnen bereits thematisiert. Um alle phänotypischen Ausprägungen an der Retina zu ermitteln und subgruppenbezogene Unterschiede hervorzuheben, sind jedoch weitere Analysen der Bildgebung nötig. Dies wird im ersten Teil der Arbeit mittels einer qualitativen Analyse von Fundusfotos und Scans aus der Optischen Kohärenztomographie (OCT) von insgesamt 33 MPS-I-, II-, III-, IV- und VI-PatientInnen realisiert.

Inwiefern die Netzhautveränderungen im zeitlichen Verlauf einen Progress zeigen und in welchem Muster dieser abläuft, zeigen bisher nur sehr wenige Daten in der Literatur. Im zweiten Teil der Arbeit stehen deshalb die Veränderungen der Netzhaut von MPS-I-PatientInnen im zeitlichen Verlauf im Fokus. Die ermittelten Daten der OCT werden mit Hilfe einer dem Gerät zugehörigen Software mit automatisierter Dickenanalyse der Netzhaut ausgewertet. Es wird für MPS I verglichen, welche Bereiche der Retina sich im zeitlichen Zusammenhang verändern.

Ziel dieser Arbeit ist es belastbare ophthalmologische Daten zu der Stoffwechselerkrankung Mukopolysaccharidose zu generieren, um den retinalen Progress in der Zukunft besser

verstehen und prognostizieren zu können und diesem ggf. mittels geeigneter Therapieverfahren entgegensteuern zu können.

## **2 Grundkenntnisse über die Stoffwechselerkrankung Mukopolysaccharidose (MPS)**

### **2.1 Definition**

Als Mukopolysaccharidosen bezeichnet man eine Gruppe von Erkrankungen, die den lysosomalen Speicherkrankheiten angehört (Zhou, Lin, Leung, & Wang, 2020). Die angeborene Erkrankung wird verursacht durch eine Ansammlung und Speicherung von Stoffwechselprodukten in den Lysosomen der Zellorganellen (Stapleton et al., 2018). Bei den angesammelten Stoffwechselprodukten handelt es sich um sogenannte Glycosaminoglykane (GAG). Durch den fehlenden enzymatischen Abbau der GAG kommt es zur Störung des Zellstoffwechsels und im Endeffekt zu Fehlfunktionen in zahlreichen unterschiedlichen Bereichen, beispielsweise im zentralnervösen, kardialen, respiratorischen und gastrointestinalen System sowie im Skelett (J. L. Ashworth, Biswas, Wraith, & Lloyd, 2006; Fenzl et al., 2015; Stapleton et al., 2018). Je nachdem, welche lysosomalen Enzyme in ihrer Funktion beeinträchtigt sind, bleiben unterschiedliche GAG in den Lysosomen gelagert und führen zu unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen. Derzeit werden elf verschiedene Enzymdefizienten unterschieden; daraus resultieren sieben verschiedene Erkrankungsformen der Mukopolysaccharidose (Tomatsu et al., 2019).

### **2.2 Epidemiologie**

Mukopolysaccharidosen sind weltweit verbreitet, treten jedoch nur selten auf. Die Gesamtinzidenz wird je nach geographischem Gebiet auf 1/25.000 bis 1/30.000 Geburten geschätzt (Michaud et al., 2020). In Europa sind derzeit MPS I und MPS III am häufigsten vertreten, in Asien dagegen der MPS-Typ II (Zhou et al., 2020).

Die geschätzte Inzidenz für MPS I, der in Europa am häufigsten vorkommenden MPS- Form, liegt beispielsweise bei 1:100.000 für die schwere Form (mit ZNS-Beteiligung) und 1:500.000 für die leichte Form (Clarke, 1993; Fenzl et al., 2015; Tomatsu et al., 2019). Die Inzidenzen der weiteren MPS- Formen sind für Europa darunterliegend anzusetzen (Tomatsu et al., 2019)

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Mukopolysaccharidosen aufgrund ihrer klinischen Heterogenität unterdiagnostiziert werden und tendenziell etwas häufiger vertreten sind als in Studien erhobene Daten vermuten lassen (Michaud et al., 2020).

### **2.3 Ätiologie**

Die meisten Erkrankungsformen der Mukopolysaccharidose werden autosomal rezessiv vererbt (Michaud et al., 2020). Eine Ausnahme davon bildet MPS II; hier erfolgt die Vererbung X-chromosomal-rezessiv (Fenzl et al., 2015; Michaud et al., 2020).

Die mutierten Gene, die für die Enzymdefekte verantwortlich sind, sind vollständig bekannt (Michaud et al., 2020).

Durch die Enzymdefekte resultieren unvollständig abgebaute Glykosaminoglykane in den Lysosomen. Lysosomen sind Zellorganellen, die für den Abbau von Proteinen, Nukleinsäuren, Kohlenhydraten, Lipiden und Zelltrümmern verantwortlich sind (Fenzl et al., 2015). Bei Fehlfunktion der Enzyme werden Glykosaminoglykane ebenfalls nicht mehr abgebaut. GAG sind Polysaccharide, die sich auf Zelloberflächen und in der extrazellulären Matrix befinden (Fenzl et al., 2015). Sie spielen beispielsweise eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion und der Zellkommunikation (Fenzl et al., 2015; Ganesh, Bruwer, & Al-Thihli, 2013). Je nach vererbtem Enzymdefekt sammeln sich verschiedene GAG an: Dermatansulfat und/ oder Heparansulfat werden vornehmlich bei MPS I, II, III, VI und VII gefunden, wohingegen sich Keratansulfat bei MPS IV, Chondroitinsulfat bei MPS VII und Hyaluronan bei MPS IX anhäufen (Stapleton et al., 2018).

### **2.4 Einteilung in die MPS- Gruppen**

In Abhängigkeit vom vorhandenen Enzymdefekt lassen sich sieben MPS- Typen differenzieren (Michaud et al., 2020):

- MPS I (IH (Hurler), IS (Scheie), IH/S (Hurler/Scheie))
- MPS II (Hunter)
- MPS III (Sanfilippo A, B, C und D)
- MPS IV (Morquio A und B)
- MPS VI (Maroteaux- Lamy)
- MPS VII (Sly)
- MPS IX (Natowicz)

Retinopathien sind üblicherweise bei MPS I, II, III und IV auffindbar (J. Ashworth et al., 2010; Tomatsu et al., 2019). Huang et al. konnten 2015 zusätzlich retinale Veränderungen bei MPS VI aufzeigen (Huang, Chu, & Lee, 2015). Für diese MPS-Typen sollen im Folgenden ihre jeweiligen Subklassifikationen erläutert werden.

### **2.4.1 MPS I**

Bei MPS I wird der Enzymdefekt durch Mutationen des IDUA-Gens hervorgerufen. Je nach verbleibender Restaktivität des Enzyms  $\alpha$ -L-iduronidase, werden PatientInnen mit MPS I klassischerweise einem von drei Syndromen zugeordnet: dem Hurler-Syndrom, dem Scheie-Syndrom oder dem Hurler-Scheie-Syndrom (Clarke, 1993). Unter dem Hurler-Syndrom werden die schwersten Verlaufsformen der MPS I zusammengefasst, bei dem unbehandelte PatientInnen meist innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts versterben (Stapleton et al., 2018). Das Scheie-Syndrom ist eine vergleichsweise milde Verlaufsform, bei der PatientInnen eine annähernd normale Intelligenz und oft eine nahezu normale Lebenserwartung haben (Tomatsu et al., 2019). Das Hurler-Scheie-Syndrom fasst Patienten zusammen, deren Schweregrad der Erkrankung zwischen den beiden erst genannten liegt: PatientInnen zeigen eine schwere körperliche Symptomatik bei nur milder kognitiver Beeinträchtigung (Fenzl et al., 2015). Da die Phänotypen jedoch ein kontinuierliches Spektrum an Symptomen zeigen teilt man MPS I häufig auch in zwei Kategorien ein: in mildes und schweres MPS I. Bei der schweren Form ist das zentrale Nervensystem mitbeteiligt, bei der leichten nicht (Clarke, 1993).

### **2.4.2 MPS II**

Das Hunter-Syndrom tritt bei unzureichender Enzymaktivität der Validuronat-2-Sulfatase (IDS) auf (Stapleton et al., 2018). Es sind keine weiteren Subklassifikationen der Erkrankung beschrieben.

### **2.4.3 MPS III**

Beim Sanfilippo-Syndrom werden vier Subtypen klassifiziert. Ob PatientInnen dem Subtyp A, B, C oder D zugeordnet werden, ist abhängig vom betroffenen Enzymdefekt (Michaud et al., 2020). Es gibt 4 mögliche defekte Enzyme für diese Erkrankung, die alle am Abbau von Heparinsulfat beteiligt sind: Heperan-N-sulfatase,  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase,  $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase und N-acetylglucosamine-6-sulfatase (Michaud et al., 2020).

### **2.4.4 MPS IV**

Morquio A und B werden ebenfalls anhand unterschiedlicher Enzymdefekte unterschieden. Während MPS IVA die schwere Form darstellt, die durch einen Mangel an N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase verursacht wird, ist MPS IVB die leichtere Form und ist durch einen Mangel des Enzyms  $\beta$ -Galaktosidase erklärbar (Stapleton et al., 2018). Beide Mutationen verursachen die Akkumulation von Keratansulfat (Tomatsu et al., 2019).

### **2.4.5 MPS VI**

Maroteaux-Lamy ist zurückzuführen auf eine Dysfunktion der N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatase; diese führt zu einer Ansammlung des GAG Dermatansulfat (J. L. Ashworth et al., 2006). Es sind keine weiteren Subklassifikationen bekannt.

## **2.5 Symptome**

Die beschriebene Anhäufung der GAG in den unterschiedlichen Geweben und Organen führt zu einer immensen Vielfalt an möglichen Symptomen bei MPS-PatientInnen (Stapleton et al., 2018). Die Symptomatik bei MPS-PatientInnen fällt je nach MPS Typ unterschiedlich aus und ist innerhalb eines Subtyps variabel (Michaud et al., 2020).

Es gibt jedoch krankheitsübergreifende Symptome. Dazu zählen beispielsweise charakteristische Gesichtszüge wie eine vergrößerte Zunge, wulstige Lippen, ein abgeflachter Nasenrücken und verdickte Nasenflügel bei MPS-PatientInnen der Typen IH, II, VI und VII (J. L. Ashworth et al., 2006). Weitere übergreifende Symptome sind Gelenkkontrakturen (Ausnahme MPS IV), Wachstumsverzögerungen und abdominelle Hernien (Stapleton et al., 2018).

Im Folgenden wird ein Überblick über die Symptomatik und den Krankheitsverlauf bei den MPS-Typen gegeben, die mit Retinopathien einhergehen.

### **2.5.1 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS I**

Es gibt ein weitreichendes und kontinuierliches Spektrum an Manifestationen der Erkrankung MPS I. Bei schwereren Formen stehen schwere kognitive Beeinträchtigungen, kardiovaskuläre Manifestationen wie z.B. Klappenfehler, Hepato- und Splenomegalien, Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe und Kyphosen im Vordergrund; bei leichteren Formen eher Hernien, Gelenkkontrakturen und Hornhauttrübungen (Kubaski et al., 2020).

Bei der schwerwiegenden Form der MPS I sind die Kinder bei Diagnosestellung durchschnittlich neun Monate alt; bei der leichteren Varianten werden die klinischen Symptome in der Regel in einem Alter zwischen drei und zehn Jahren sichtbar. Während schwer betroffene Kinder innerhalb der ersten zehn Lebensjahre versterben, ist die Lebenserwartung bei leicht Betroffenen variabel: sie kann von einer verkürzten Lebenszeit von 20-30 Jahren bis hin zu einer normalen Lebenserwartung reichen (Clarke, 1993).

#### **2.5.1.2 Okuläre Veränderungen bei MPS I**

Zu den häufigsten okulären Veränderungen bei MPS I gehören Hornhauttrübungen, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung (Del Longo et al., 2018). Bei der schweren MPS I Form

treten sie ausnahmslos bei allen PatientInnen auf (Thomas, Beck, Clarke, & Cox, 2010). Weitere Veränderungen, die schweregradunabhängig durch GAG-Ablagerungen im Trabekelnetz auftreten, sind Glaukome, deren Diagnosestellung durch die vorhandenen Hornhauttrübungen stark erschwert wird (Fenzl et al., 2015; Tomatsu et al., 2019). Ebenfalls erschwert durch die Hornhauttrübungen wird die Diagnose von Retinopathien, die bei allen MPS I Formen vorkommen (Del Longo et al., 2018; Tomatsu et al., 2019). Beim Hurler- und Hurler-Scheie-Syndrom werden weiterhin Optikusschwellung- und Atrophie beobachtet (Tomatsu et al., 2019).

### **2.5.2 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS II**

Der Symptombeginn bei MPS II wird zwischen dem 2.-4. Lebensjahr verortet und viele Symptome gleichen denen von MPS I: die PatientInnen leiden unter Herzanomalien, Hepato- und Splenomegalien, Atemwegserkrankungen, Obstruktion der oberen Atemwege und obstruktiver Schlafapnoe, Nabel- und Leistenbrüche, zervikale Myelopathie, Karpaltunnelsyndrom und Gelenkkontrakturen sowie Mittelohrentzündung und Taubheit, Karies und Zahnabszesse (D'Avanzo, Rigon, Zanetti, & Tomanin, 2020). Krampfanfälle und Lernschwierigkeiten mit fortschreitender Neurodegeneration werden bei MPS II jedoch häufiger beschrieben (J. L. Ashworth et al., 2006).

Die Symptomatik bei MPS II kann stark variieren und bewegt sich ebenfalls auf einem kontinuierlichen Spektrum, was sowohl einen frühen Tod durch kardiovaskuläre Manifestationen bedeuten kann als auch ein Überleben bis in Erwachsenenalter (J. L. Ashworth et al., 2006).

#### **2.5.2.1 Okuläre Veränderungen bei MPS II**

Häufige Erscheinungen bei MPS II sind Hypertelorismus und Exophthalmus, wohingegen Hornhauttrübungen eine untergeordnete Rolle spielen (Tomatsu et al., 2019). Retinopathien und Anomalien des Sehnervenkopfes (Papillenschwellung und Optikusatrophie) treten in Anhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung MPS II auf (Del Longo et al., 2018; Fenzl et al., 2015).

### **2.5.3 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS III**

MPS III geht mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung einher: die meisten Patienten erreichen das dritte Lebensjahrzent nicht. Die Erkrankten zeigen schwere Lern- und Verhaltensstörungen, auch Demenzen entwickeln sich häufig (Fenzl et al., 2015). Die systemischen Manifestationen sind leichter ausgeprägt.

Der Erkrankungsbeginn von MPS III wird spätestens bis zum 10. Lebensjahr erwartet; danach kann die Erkrankung langsam oder stark progressiv verlaufen (Wagner & Northrup, 1993).

#### **2.5.3.1 Okuläre Veränderungen bei MPS III**

Beim Sanfilippo-Syndrom steht bezüglich der Augenveränderungen deutlich die Retinopathie im Vordergrund, die sich vor allem durch fortschreitenden Photorezeptorenverlust, Netzhautdysfunktion und Netzhautdegeneration auszeichnet (Tomatsu et al., 2019). Papillenschwellung, Optikusatrophie und Glaukome werden gelegentlich beobachtet; Hornhauttrübungen treten selten auf (Fenzl et al., 2015; Ferrari et al., 2011).

#### **2.5.4 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS IV**

Die Manifestationen der Krankheitssymptome bei MPS IV beginnen zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr; dabei fällt im Gegensatz zu anderen MPS- Formen eine Hyperlaxität der Gelenke auf (Suarez-Guerrero, Gómez Higuera, Arias Flórez, & Contreras-García, 2016). Die PatientInnen leiden unter keinerlei kognitiven Einschränkungen, können aber MPS- typische systemische Manifestationen entwickeln: Herzklappenläsionen, restriktive Atemwegserkrankungen, Leistenbrüche oder Taubheit (Fenzl et al., 2015).

##### **2.5.4.1 Okuläre Veränderungen bei MPS IV**

Auch bei diesem MPS Typ stehen Hornhauttrübungen bei den okulären Veränderungen im Vordergrund. Sie sind jedoch selten so stark ausgeprägt wie bei MPS I und MPS VI (Tomatsu et al., 2019). Das Auftreten von Retinopathien scheint selten zu sein, aber zu existieren (Tomatsu et al., 2019). Gelegentlich treten ebenso Katarakte, Glaukome sowie Schwellungen- und Atrophien des Sehnervenkopfes auf (Fenzl et al., 2015; Tomatsu et al., 2019).

#### **2.5.4 Symptome und Krankheitsverlauf bei MPS VI**

MPS VI kann sich entweder sehr früh -vor dem zweiten Lebensjahr- und als schwere Form manifestieren, die innerhalb des zweiten oder dritten Lebensjahrzehnts zum Tod führt, oder als langsam progrediente Erkrankung (Suarez-Guerrero et al., 2016). Bei der milderer Variante werden die Symptome erst im Jugendalter entdeckt; klinisch auffällig werden bei den PatientInnen eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit, Gelenkkontrakturen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, häufige Infektionen der oberen Atemwege, Gelenksteifigkeit, Rückenmarkskompression oder ein pathologischer Gang (Stapleton et al., 2018). Die Erkrankung MPS VI scheint die kognitive Entwicklung in den meisten Fällen jedoch nicht zu beeinträchtigen (Fenzl et al., 2015).

#### **2.5.4.1 Okuläre Veränderungen bei MPS VI**

Hornhauttrübungen sowie Anomalien des Sehnervs mit Optikusschwellung- und Atrophie sowie Papillenödem werden beim Maroteaux-Lamy-Syndrom (MPS VI) in der Literatur als häufig beschrieben (Tomatsu et al., 2019).

Ob es bei MPS VI zu Veränderungen der Netzhaut kommt, wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Aktuelle Reviews sehen keine Verbindung zwischen MPS VI und Retinopathien (Fenzl et al., 2015; Tomatsu et al., 2019). In einzelnen Studien konnten jedoch Netzhautveränderungen bei MPS VI aufgezeigt werden (Huang et al., 2015).

#### **2.6 Diagnostik**

Bei Verdacht auf Mukopolysaccharidose erfolgt ein Screening Test mit quantitativer Messung der GAG im Urin der PatientInnen. Eine gängige Methode stellt die Kolorimetrie dar (Stapleton et al., 2018). Da der Screening Test jedoch nicht zwischen den verschiedenen GAG differenzieren kann, erfolgt bei Auffälligkeiten in der quantitativen Testung anschließend eine qualitative Analyse mittels Elektrophorese. Diese erlaubt die Unterscheidung von verschiedenen GAG (Chondroitinsulfat, Dermatan-sulfat, Heparansulfat und Keratansulfat) und liefert einen Hinweis auf die mögliche Subklasse der Erkrankung (Michaud et al., 2020). Heutzutage wird häufig auch die Tandem-Massenspektrometrie angewandt, um akkumulierte GAG nicht nur im Urin, sondern auch in Blut, Liquor, Urin, Fruchtwasser und Gewebe nachzuweisen. So ist MPS sogar schon vor dem Auftreten klinischer Symptome nachweisbar (Stapleton et al., 2018).

Je nach Ergebnis und Art der akkumulierten GAG wird im weiteren diagnostischen Prozess zur Diagnosebestätigung der Enzymdefekt mittels Enzym-Assay nachgewiesen, welcher die entsprechenden Enzymaktivität in Leukozyten, Plasmazellen oder Fibroblasten misst (J. L. Ashworth et al., 2006).

Bei pathologischer Enzymaktivität steht als weiterer diagnostischer Schritt die molekulargenetische Untersuchung für die Bestimmung der Genmutation zur Verfügung. Diese Untersuchung ist unter anderem wichtig, um Risikoträger in der Familie zu identifizieren und die Familienplanung zu erleichtern sowie geeignete Therapien bei den Betroffenen möglichst frühzeitig einleiten zu können (Filocamo, Tomanin, Bertola, & Morrone, 2018). Die diagnostischen Methoden zur Darstellung der okulären Manifestationen werden in dem Abschnitt 4.0 Untersuchungstechniken des hinteren Augenabschnitts besprochen.

## **2.7 Systemische Therapiemöglichkeiten**

Aktuell bestehen die gängigen Therapiemöglichkeiten bei MPS aus der Enzyersatztherapie und der hämatopoetischen Stammzelltherapie; sie sind jedoch nicht bei allen MPS-Formen wirksam (Fraldi et al., 2018). Im Folgenden sollen deren Wirkprinzipien und Reichweite dargestellt werden.

### **2.7.1 Enzyersatztherapie (ERT)**

Die ERT ist für mehrere MPS-Typen zugelassen. Dazu zählen MPS I (seit 2003), MPS II (seit 2006), MPS VI (seit 2005) und MPS IVA (seit 2014) und MPS VII (seit 2017) (Concolino, Deodato, & Parini, 2018; Sawamoto et al., 2019). Die Betroffenen erhalten bei dieser Therapie ein biotechnologisch hergestelltes Enzympräparat, welches intravenös verabreicht wird. Die Therapie muss lebenslanglich wöchentlich wiederholt werden, da es zu einem natürlichen Abbau der Enzyme durch den Körper kommt (Clarke et al., 2009).

Die Wirkung der Enzympräparate konnte über mehrere Studien hinweg nachgewiesen werden. Die Medikamente stellen keine Heilung dar, können aber Symptome lindern und den Krankheitsprogress verlangsamen (Concolino et al., 2018; Ferrari et al., 2011; Muenzer, 2014; Valayannopoulos & Wijburg, 2011). Da die Rezeptoren, die für die Aufnahme der Enzyme in die Zellen notwendig sind, vorwiegend am Herzen, in der Lunge und in den Nieren exprimiert werden (nicht jedoch in Muskulatur und Augen), kann die ERT vor allem in den genannten Organen zu einer Verbesserung der Organfunktion führen (Ganesh et al., 2013). Diese äußern sich vor allem in der Reduktion der Ausscheidung von GAG im Urin sowie einer reduzierten Hepatosplenomegalie (Concolino et al., 2018; Muenzer, 2014).

Eine geringe Wirkung hat die ERT in Bezug auf das ZNS: Die verabreichten Enzyme können laut aktueller Studienlage die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und deshalb keine eindeutigen Therapieerfolge hinsichtlich neurokognitiver Manifestationen zeigen (Concolino et al., 2018; Fenzl et al., 2015; Ferrari et al., 2011). Da beispielsweise MPS III-PatientInnen hauptsächlich unter neurokognitiven Manifestationen leiden, kann die ERT bei diesen PatientInnen keine Symptomlinderung einleiten und stellt keine Therapieoption dar (Sawamoto et al., 2019). Die Wirkung intrazerebroventrikulärer und intrathekal verabreichter ERT und abgewandter Fusionsproteine sind Gegenstand der aktuellen Forschung (Sawamoto et al., 2019).

Bezüglich okulärer Manifestationen bleibt festzuhalten, dass die derzeitige Studienlage auf Grund fehlender belastbarer Daten nicht eindeutig ist. Einige Studien vermuten, dass die ERT eher keinen Einfluss auf Hornhauttrübungen, Retinopathien, Stauungspapillen und Visus

nimmt (Clarke et al., 2009; Ganesh et al., 2013; Tomatsu et al., 2019). Zugrundeliegend sind mutmaßlich - wie oben beschrieben - fehlende Membranrezeptoren für den Enzymtransport nach intrazellulär einerseits und andererseits die fehlende Überwindbarkeit der künstlichen Enzyme über die Blut-Hirn/Retina-Schranke (Concolino et al., 2018; Ferrari et al., 2011; Ganesh et al., 2013). Bei einzelnen Studien kam es jedoch auch zu Verbesserungen der jeweiligen Augenbeteiligung, vor allem bei sehr frühem Behandlungsbeginn (Concolino et al., 2018).

### **2.7.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HRCT)**

Die HRCT hat sich wie die ERT in klinischen Studien als wirksam erwiesen für die MPS-Typen I, II, IV, VI und VII (Zhou et al., 2020). Standardmäßig eingesetzt wird die HRCT bislang allerdings vorrangig bei MPS I-H; als optionale Therapie steht sie jedoch auch für die oben genannten Formen zur Verfügung (Taylor et al., 2019).

Das Therapieprinzip der HRCT beruht darauf, den PatientInnen Stammzellen von SpenderInnen aus Knochenmark, Nabelschnurblut oder peripherem Blut zu transplantieren, die dann die Produktion der fehlenden Enzyme dauerhaft übernehmen (Zhou et al., 2020). Durch die transplantierten Stammzellen können die Enzyme innerhalb des gesamten Organismus ihre Wirkung entfalten und im Gegensatz zur ERT auch das Gehirn erreichen und zu besseren kognitiven und entwicklungsbezogenen Ergebnissen führen; insbesondere wenn die Transplantation innerhalb der ersten zwei Lebensjahre durchgeführt wird (Tomatsu et al., 2019). Dies gilt jedoch vor allem für Kinder, die an MPS I-H erkrankt sind. Hier wird die HRCT als Goldstandard der Therapie verstanden (Concolino et al., 2018). Für MPS II laufen aktuell noch Studien zur möglichen Anwendung; Wirksamkeit und Nutzen scheinen vor allem bei Transplantation in einem sehr jungen Alter hoch zu sein (Parini & Biondi, 2018). Auch für MPS IVA und VI muss der Nutzen der Therapie noch abgewogen werden, da bei diesen beiden Typen eine Mitbeteiligung des ZNS und die daraus resultierenden ausgeprägten kognitiven Einschränkung nahezu fehlen. Die hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken, die mit einer Stammzelltransplantation einhergehen und die Tatsache, dass die ERT durch ihren Wirkungsbereich die meisten Symptome abmildern kann, führen allgemein zu einem vorsichtigem Einsatz der HRCT (Parini & Biondi, 2018).

Ob eine HRCT wirksam ist und Therapieerfolge verzeichnen kann, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Nicht nur der spezifische MPS-Typ, sondern auch das Alter der PatientInnen, ihr Krankheitsstadium, der Zeitpunkt des Eingriffs und das Profil der SpenderInnen spielen eine Rolle (Taylor et al., 2019). Mögliche Therapieerfolge sind neben den oben genannten

kognitiven Stabilisierungen eine Verbesserung des Seh- und Hörvermögens, der Funktionen von Herz und Lunge, eine reduzierte Hepatosplenomegalie und weniger veränderte Gesichtszüge (Taylor et al., 2019). Weniger erfolgreich scheint die HRCT bezüglich betroffener Herzklappen, der skelettalen Dysplasie sowie bei bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen zu sein (Taylor et al., 2019).

Bezüglich okulärer Manifestationen bleibt festzuhalten, dass Hornhauttrübungen sich möglicherweise bei früher Stammzelltransplantation (vor dem zweiten Lebensjahr) stabilisieren oder verbessern können (Tomatsu et al., 2019). Hinsichtlich der Retinopathie lassen sich bislang tendenziell keine positiven Therapieeffekte zeigen (Fenzl et al., 2015).

Um die Ergebnisse bezüglich klinischer Manifestationen zu verbessern sind neuartige Ansätze wichtig. Aktuell stehen die Gentherapie und die Substratreduktionstherapie (SRT) dabei im Fokus der Forschung. Bei der Gentherapie wird versucht das betroffene Gen in-vivo oder ex-vivo zu reparieren, während bei der SRT versucht wird die GAG Synthese zu reduzieren (Taylor et al., 2019; Zhou et al., 2020).

### **3 Grundkenntnisse der Funktion und anatomischer Strukturen der Netzhaut**

#### **3.1 Funktion der Netzhaut**

Die Netzhaut enthält lichtempfindliche Zellen, sogenannte Photorezeptoren, die Lichtreize in Nervenimpulse umwandeln. Das Licht tritt zunächst durch die Pupille des Auges, nachfolgend durch den Glaskörper und erreicht schlussendlich die inneren und danach die äußeren Schichten der Retina (Damms & Guzek, 2014). Die durch Licht erzeugten Nervenimpulse werden über den Sehnerven (N.opticus) zu zahlreichen Umschaltstationen der Sehbahn gesendet und weiterverarbeitet. Im visuellen Cortex, einem Teil des Gehirns, der auch Sehrinde genannt wird, entsteht durch Verarbeitung der Information letztlich die visuelle Wahrnehmung (Grehn, 2019).

#### **3.2 Makroskopischer Aufbau der Netzhaut**

Die Netzhaut ist eine kreisförmige Scheibe mit einem Durchmesser von 30-40mm (Kolb, Fernandez, & Nelson, 1995). Sie erstreckt sich vom Rand der Pupille bis zum Austrittspunkt des Sehnervs und ist je nach Lokalisation verschieden dick ausgeprägt. Die Netzhautdicke variiert zwischen 0,12-0,55mm, wobei sie oranah am geringsten ausgeprägt ist (Lang et al., 2019). Der Glaskörper liegt der Netzhaut innen an; die Aderhaut (Choroidea) und die Lederhaut (Sklera) liegen ihr außen an (Grehn, 2019).

In ihrer Mitte reduziert sich die Netzhautdicke auf wenige Millimeter. Hier befindet sich ein eng umschriebenes Areal, die Makula lutea mit ihrer Fovea centralis, in deren Bereich die Photorezeptoren ihre höchste Dichte erreichen. 3-4mm (15°) nasal der Fovea centralis liegt die Sehnervenpapille, jener Bereich, an dem der Sehnerv das Auge verlässt (Grehn, 2019).

### **3.2.1 Makula lutea und Fovea centralis**

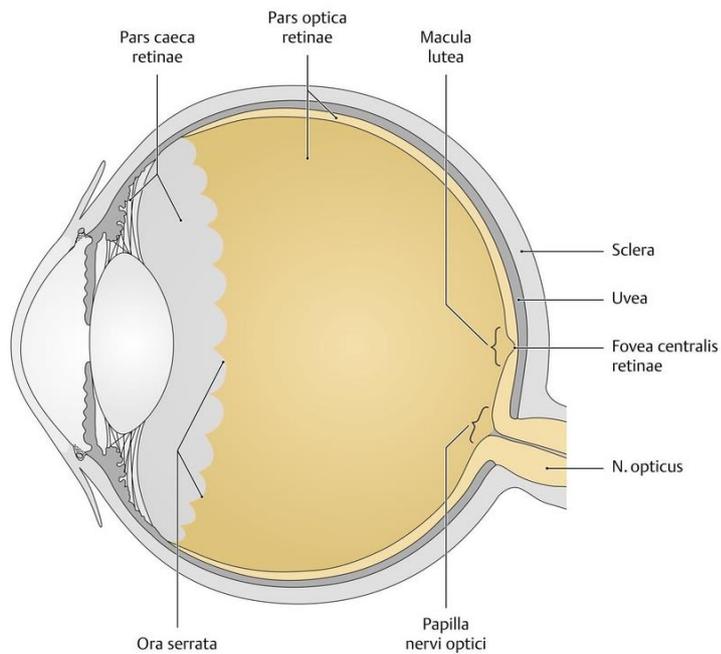
Die querovale, pigmentierte Makula hat einen Durchmesser von ca. 6mm und wird auf Grund ihres charakteristischen Aussehens als gelber Fleck bezeichnet (Kolb et al., 1995). Die Fovea centralis, das ca. 1,5mm messende Zentrum der Makula, hat in seiner Mitte wiederum eine gefäßlose Grube, ein Ort an dem ausschließlich Zapfen auffindbar sind, aber keine Stäbchen (Kolb et al., 1995). Mehrere Millionen Zapfen sind hier für das Farbsehen zuständig. Da das Verhältnis von diesen Lichtsinneszellen zu den weiterverarbeitenden Zellen 1:1 beträgt, handelt es sich außerdem um den Ort des schärfsten Sehens (Grehn, 2019). Foveal ist zu diesem Zweck auch die klassische Netzhautschichtung (s. 3.3.2. Schichten der Netzhaut) aufgehoben; die inneren Netzhautschichten werden verdrängt, damit das einfallende Licht möglichst direkt auf die Zapfen treffen kann (Kolb et al., 1995).

Der zapfenreiche, kreisförmige Bereich von ca. 6 mm um die Fovea herum wird als zentrale Netzhaut bezeichnet. Alles außerhalb dieses Bereiches wird periphere Netzhaut genannt, erstreckt sich bis zur Ora serrata und enthält vornehmlich Stäbchen zum Dämmerungssehen (s. Abb.2) (Kolb et al., 1995).

### **3.3 Mikroskopische Gliederung der Netzhaut**

In der Netzhaut wird die lichtempfindliche Schicht Pars optica retinae (Neuroretina), die den Fundus auskleidet, von der lichtunempfindlichen Schicht Pars caeca retinae (lat.: caecus = blind) unterschieden (Aumüller et al., 2020). Die Pars caeca retinae ist nicht an der visuellen Wahrnehmung beteiligt, während die Pars optica retinae den größten Teil der Retina ausmacht und die Photorezeptoren enthält (Aumüller et al., 2020).

Die Pars optica retinae besteht aus zwei Blättern. Für die Umwandlung von Licht in elektrische Signale ist das Stratum nervosum retinae relevant. Es beherbergt die ersten drei Neuronen der Sehbahn und ist wiederum in zehn Schichten gliederbar (Aumüller et al., 2020).



**Abbildung 1:** Darstellung der Pars optica retinae und der Pars caeca retinae sowie ihres Übergangs ineinander an der Ora serrata (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll & Wesker, 2018).

### 3.3.1 Signaltransfer und Zelltypen des Stratum nervosum retinae

Tritt Licht durch alle Netzhautschichten hindurch bis zu den Außensegmenten der Photorezeptoren, wird es von diesen absorbiert und durch mehrere photochemische Vorgänge in elektrische Signale in Form von Aktionspotenzialen umgewandelt (Lang et al., 2019). Es gibt drei hintereinander geschaltete Neurone der Sehbahn, die darauffolgend den Signaltransfer im Stratum nervosum der Retina leisten. Die Photorezeptoren (1. Neuron) leiten das Signal an die Bipolarzellen (2. Neuron), welche das Signal dann wiederum an die Ganglienzellen (3. Neuron) weitergeben (Grehn, 2019). Die Axone der Ganglienzellen bündeln sich im Verlauf, ziehen zur Papille und bilden dort den Sehnerven, welcher das Signal an die Sehrinde leitet (Grehn, 2019).

Weitere Zelltypen des Stratum nervosum sind sogenannte horizontale und amakrine Zellen, welche für die horizontale Informationsverarbeitung zuständig sind sowie Müllerstützzellen/ Gliazellen (Lang et al., 2019).

### 3.3.2 Schichten des Stratum nervosum der Retina

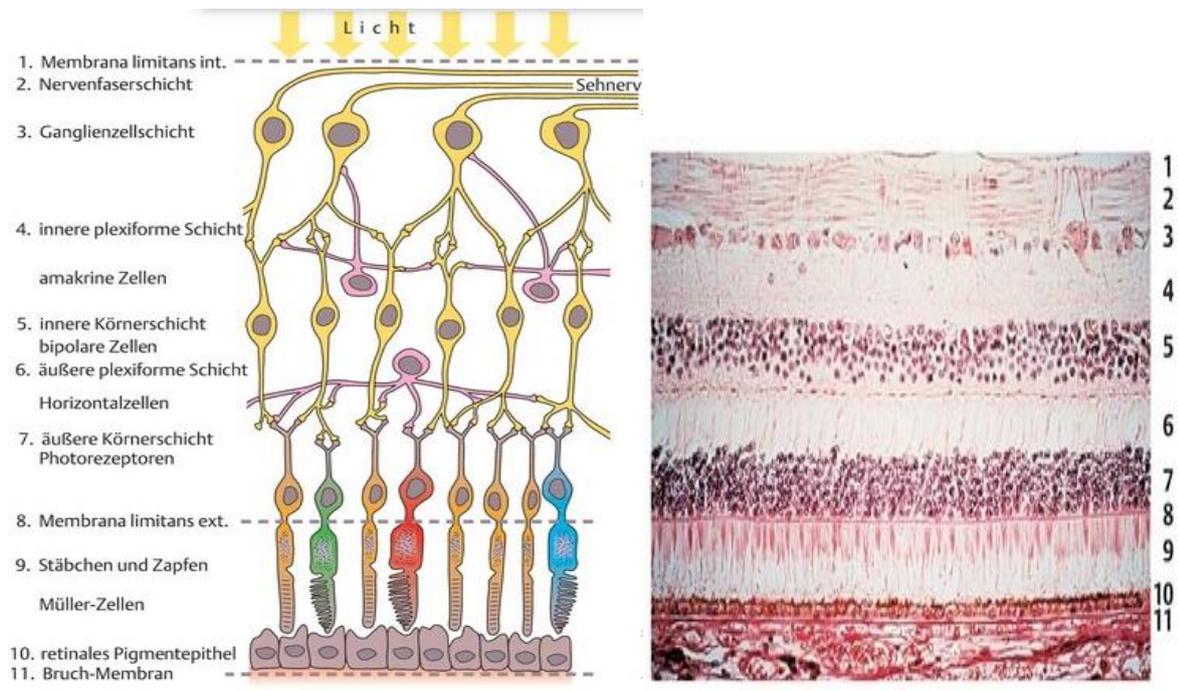
Die oben genannten Zelltypen liegen mit unterschiedlichen Zellkörperanteilen in den neun verschiedenen Schichten des Stratum nervosum der Retina. Insgesamt werden zehn verschiedene Schichten der Netzhaut unterschieden (Lang et al., 2019). Die retinalen Schichten

von innen nach außen - also dem Lichteinfall folgend - werden im Folgenden kurz erläutert (Aumüller et al., 2020).

1. Stratum limitans internum (innere Grenzmembran) – Internal Limiting Membrane (ILM): Diese Schicht trennt den Glaskörper von der neuronalen Netzhaut und enthält die Fasern der Müllerstützzellen/Gliazellen.
2. Stratum neurofibrarum (Retinale Nervenfaserschicht) – Retinal Nerve Fibre Layer (RNFL): Gebildet wird diese Schicht durch die Axone der Ganglienzellen/ des 3. Neurons, die im Verlauf den Sehnerv bilden.
3. Stratum ganglionicum (Ganglienzellschicht) – Ganglion Cell Layer (GCL). Diese Schicht enthält die Zellkerne der Ganglienzellen (3. Neuron).
4. Stratum plexiforme internum (Innere plexiforme Schicht) – Inner Plexiform Layer (IPL). Diese Schicht enthält den synaptischen Übergang von Bipolarzellen (2. Neuron) zu Ganglienzellen (3. Neuron).
5. Stratum nucleare internum (Innere Körnerschicht) – Inner Nuclear Layer (INL). In dieser Schicht befinden sich hauptsächlich die Zellkerne der Bipolarzellen sowie Horizontalzellen und amakrine Zellen.
6. Stratum plexiforme externum (Äußere plexiforme Schicht) – Outer Plexiform Layer (OPL). Diese Schicht enthält den synaptischen Übergang von Photorezeptoren (1. Neuron) zu Bipolarzellen (2. Neuron).
7. Stratum nucleare externum (Äußere Körnerschicht) – Outer Nuclear Layer (ONL). Diese Schicht enthält die Zellkerne der Photorezeptoren (1. Neuron).
8. Stratum limitans externum (Äußere Grenzmembran) – External Limiting Membrane (ELM). In dieser Schicht finden sich die Fortsätze der Müllerstützzellen sowie Anteile von Photorezeptoren.
9. Stratum segmentorum externorum et internorum (Schicht der Photorezeptorfortsätze) – Photoreceptor inner and outer segment junction (IS/OS). Diese Schicht enthält die Photorezeptoren. Stäbchen und Zapfen sind in der gesamten Netzhautperipherie sichtbar; ausschließlich Zapfen befinden sich im Bereich der Fovea. Neben ihren in der ONL liegenden Zellkernen bestehen Photorezeptoren aus einem Inneren Segment (IS) und einem äußeren Segment (OS).
10. Stratum pigmentosum retinae (Retinales Pigmentepithel) – Retinal Pigmented Epithelium (RPE). Diese Schicht besteht aus Epithelzellen, welche der Aderhaut anliegen. Die Epithelzellen übernehmen zahlreiche Funktionen; beispielsweise den

Nährstoffaustausch zwischen Aderhaut und Photorezeptoren. Außerdem bilden sie die äußere Schicht der Blut-Retina-Schranke.

Auf die zehnte Schicht folgt die Lamina basilaris der Choroidea (Bruch-Membran). Diese Schicht trennt die Retina von der Aderhaut (Lang et al., 2019).



**Abbildung 2:** Links: Schematische Darstellung der verschiedenen Netzhautschichten (entnommen und modifiziert aus Lang et al., 2019). Rechts: Entsprechendes histologisches Bild der Netzhautschichten (entnommen aus Lang et al., 2019).

## 4 Untersuchungstechniken des hinteren Augenabschnitts

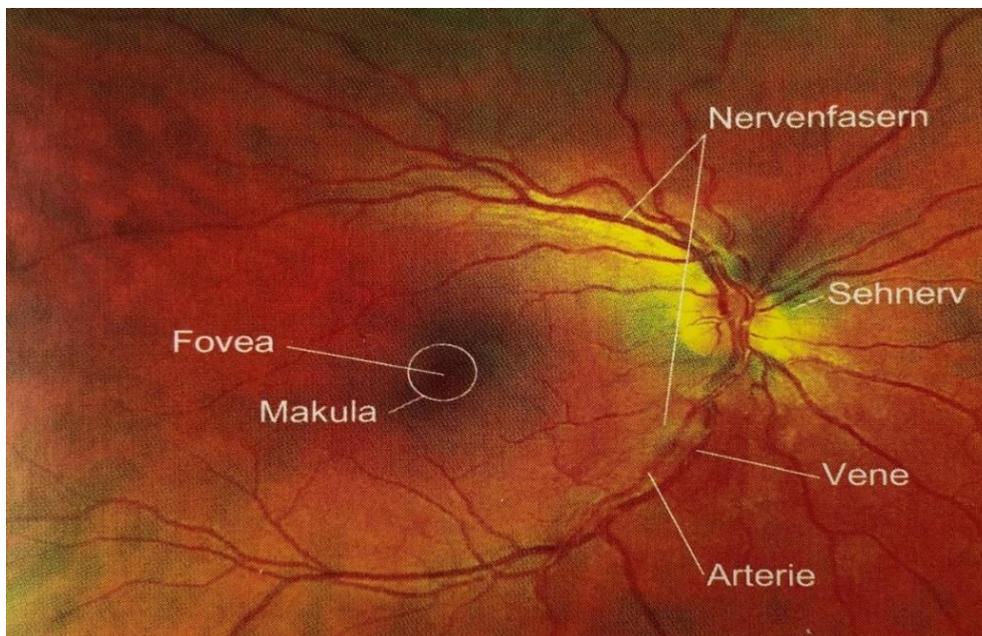
### 4.1 Fundusfotografie

Mit einer digitalen Spiegelreflexkamera können farbige, fotografische Darstellungen des Augenhintergrundes erstellt werden, welche die Diagnose von Pathologien erlauben und Verlaufskontrollen erleichtern (Lang et al., 2019). Die Technik hinter dieser Untersuchung beruht auf der Beleuchtung des Augenhintergrundes mittels elektrischer Lichtquelle und der Begutachtung durch ein Vergrößerungsglas (Lang et al., 2019).

#### 4.1.1 Normalbefund in der Fundusfotografie

Die Netzhaut ist physiologischerweise transparent und somit außerhalb von Pathologien nicht sichtbar. Der hellrote gleichmäßige Hintergrund bei Fundusbildern kommt durch die Gefäße der Aderhaut zustande, die im Einzelnen nicht sichtbar sind, da sie durch das RPE überlagert sind (Lang et al., 2019).

Auf Fundusfotografien (s. Abb. 3) erkennt der/ die UntersucherIn nasal die Sehnervenpapille (Papilla nervi optici) und die aus ihr hervortretenden großen Gefäßarkaden (A. und V. centralis retinae). Die Sehnervenpapille erscheint gelb-orange, hat einen horizontalen Durchmesser von etwa 1,8 mm und ist scharf begrenzt (Lang et al., 2019). Sie zeigt leicht exzentrisch einen abgeblassten Bereich (hellster Teil der Papille), eine physiologische Exkavation, deren Größenverhältnis zur Papille diagnostisch eine wichtige Rolle spielt (Lang et al., 2019). Die aus der Papille ziehenden Gefäße führen als oberer und unterer Gefäßbogen nach temporal. Temporal und leicht nach unten versetzt ist die Makula mit ihrer Fovea centralis sichtbar. Die Fovea imponiert farblich dunkler als der Rest der Makula. Die Makula ist frei von sichtbaren Gefäßen und Pigmentierungen (Damms & Guzek, 2014).



**Abbildung 3:** Fundusfotografie einer menschlichen Netzhaut (entnommen aus Damms & Guzek, 2014). Dargestellt ist ein regelhafter Befund der Retina. Beschriftet wurde der Sehnerv, welcher die Axone der retinalen Ganglienzellen vereint, die Makula und die Fovea centralis. Weiterhin sind Gefäßarkaden sichtbar.

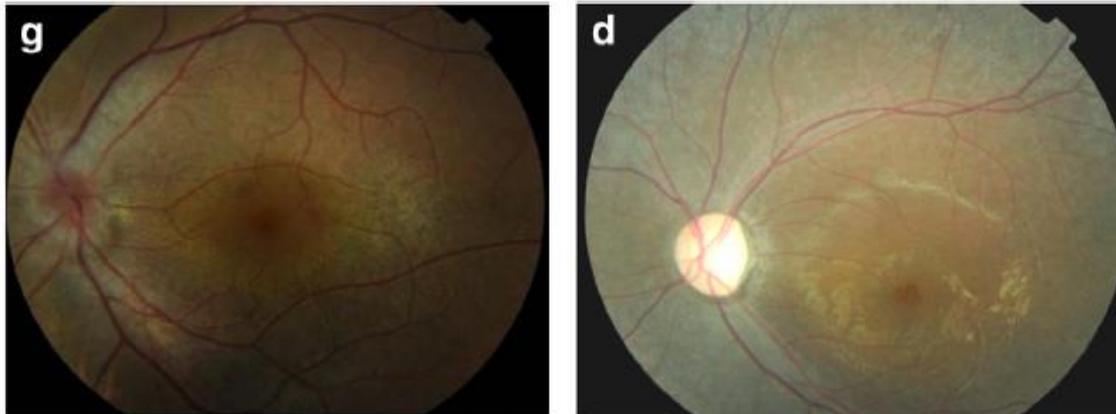
#### 4.1.2 Veränderungen in der Funduskopie bei MPS PatientInnen

Häufig zeigen sich in der Funduskopie bei MPS-PatientInnen eine ödematöse Schwellung der Papille - und zwar unabhängig von der MPS-Form; die Sehnervenpapille bzw. die Ränder der Papille erscheinen dabei unscharf begrenzt und es können teilweise kleine Blutungen festgestellt werden (Liang, Audo, Sahel, & Paques, 2013; Seok, Lyu, Park, & Oh, 2015b; C. G. Summers & Ashworth, 2011; Yoon et al., 2007).

Weiterhin treten unabhängig vom MPS-Subtyp Pigmentdegenerationen auf. Diese können in allen Quadranten multifokal vorhanden sein (Usui, Shirakashi, Takagi, Abe, & Iwata, 1991;

Wilkin, Kerr, Byrd, Ward, & Iannaccone, 2016). Intraretinale Pigmentdegenerationen zeigen sich durch ein Wechselspiel von intensiven fokalen Verfärbungen und depigmentierten, abgeblassten Arealen und treten zum Teil großflächig auf (s. Abbildung 4 (Seok et al., 2015b)).

Ebenso können bei der Funduskopie von MPS-PatientInnen Makulaödeme auffallen (Usui et al., 1991). Die Flüssigkeitsansammlungen in der Makula können auch in Form kleiner Zysten auftreten (Seok et al., 2015b).



**Abbildung 4:** Fundusfotografien (jeweils linkes Auge) von zwei MPS-Patienten (entnommen aus Seok et al., 2015b). g) Dargestellt sind ein deutlich sichtbares Papillenödem, welches an dem unscharfen und verwaschenen Papillenrand erkennbar ist sowie eine Veränderung der Pigmentierung der Netzhaut. d) Fortgeschrittener Befund mit Atrophie der Papille (blasser Sehnervenkopf), zystoidem Makulaödem und Pigment-Retinopathie.

#### 4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

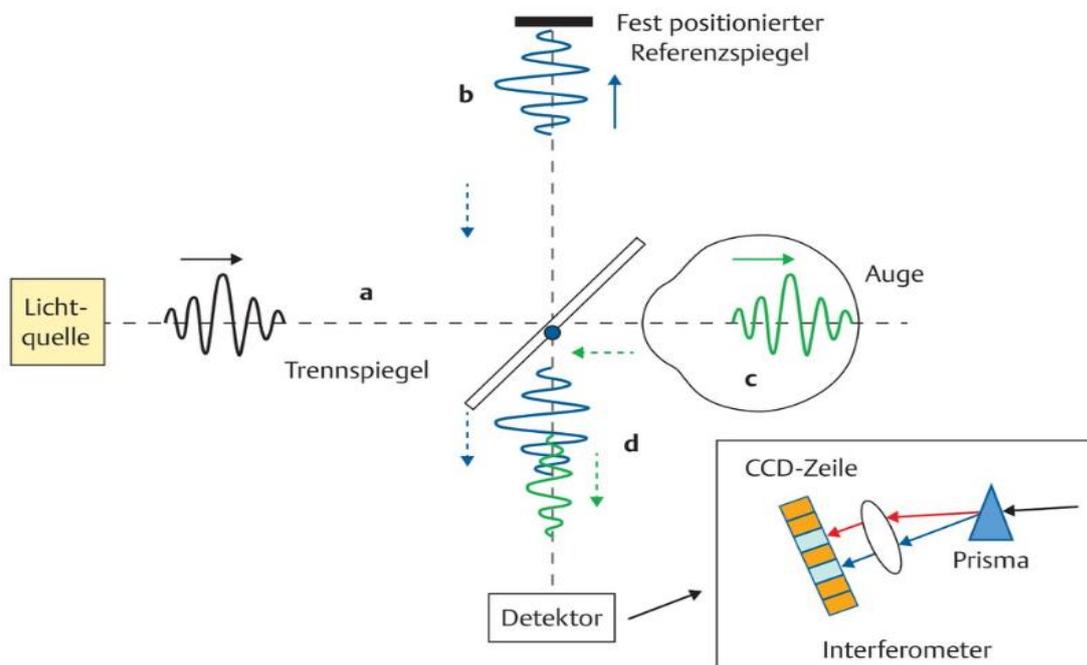
Die OCT als nichtinvasive Bildgebung ermöglicht hochauflösende Schnittbilder des Augenhintergrundes durch einen schnell scannenden Laser (Ehnes, 2013). Die Technik basiert auf den lichtreflektorischen Eigenschaften des Netzhautgewebes (Inhoffen, 2020). Die unterschiedlich stark reflektierenden Netzhautschichten erscheinen nach Aufnahme als graue (oder wahlweise als farbige) Skala, die von Weiß bis Schwarz (bzw. von Rot bis Blau) reicht (Inhoffen, 2020). Die per Laser und Bildaufnahme gewonnenen Parameter werden mit vorexistierenden Datenbanken bzw. Normbefunden je nach Alter verglichen (Baudisch, 2018). Hierdurch werden Pathologien sichtbar, die die charakteristische Schichtung der Retina betreffen, die Makula sowie die Papille. Diese nichtinvasive Untersuchung wird in der Praxis vor allem zur Diagnostik und für Verlaufsuntersuchungen von Makula- und Papillenerkrankungen verwendet (Baudisch, 2018).

Die technischen Erweiterungen der herkömmlichen OCT sind das sogenannte Spektral-Domänen OCT (SD-OCT) und das Swept- Source OCT (SS-OCT), welche sich durch eine

höhere Aufnahmegeschwindigkeit und verbesserte Bildqualität auszeichnen (Forooghian, Cukras, Meyerle, Chew, & Wong, 2008; Waldstein et al., 2015).

#### 4.2.1 Grundlagen und Prinzip der SD-OCT

Vereinfacht dargestellt wird bei der SD-OCT ein Lichtstrahl ins Gewebe gelenkt und darauffolgend die zurückgeworfene Reflexion gemessen sowie die Laufzeitverzögerung des Lichts je nach Gewebe (Ehnes, 2013). Das genaue Prinzip hinter der SD-OCT wird in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5:** Funktionsweise eines SD-OCT (entnommen aus Inhoffen, 2020). Das SD-OCT sendet Licht im Infrarot-Bereich (Wellenlängenbereich  $\geq 840\text{nm}$ ) aus, welches als Welle (a) auf einen Trennspiegel trifft, der diese wiederum in zwei gleiche Wellen trennt. Es erfolgt eine Reflexion dieser beiden Wellen an einem fest positionierten Referenzspiegel (b) und der Netzhaut (c), woraufhin die Wellen über den Trennspiegel auf einen Detektor geleitet werden. Nun wird die Überlagerung/ das Frequenzspektrum (d) dieser durch Lichtreflexion entstandenen Wellen untersucht, indem der Detektor die unterschiedliche Intensität dieser misst. Der Interferometer ist ein Gerät zur Auslesung der Interferenz (= Überlagerung von Wellen).

Zur Visualisierung der in Abb. 5 genannten Messprinzipien werden A-, B-, und C- Scans erstellt. Je nachdem ob 1D (A-Scan)-, 2D (B-Scan)-, oder 3D (C-Scan) - Bilder mittels des Geräts erstellt werden, können eindimensionale, zweidimensionale oder dreidimensionale Abbildungen der Retina erschaffen werden (Jahn, 2018). Zur Untersuchung der Netzhaut werden klassischerweise B-Scans genutzt (Inhoffen, 2020; Jahn, 2018).

#### **4.2.2 Grundlagen und Prinzip der SS-OCT**

Die Funktionsweise des Swept-Source-OCT (SS-OCT) ist sehr ähnlich zu der des SD-OCT. Das SS-OCT verwendet jedoch Licht längerer Wellenlänge (1050nm gegenüber 840nm im SD-OCT), wodurch die Visualisierung von Strukturen, die hinter der Netzhaut liegen, möglich wird (Lee, Lee, Kim, & Kim, 2016; Michalewska, Michalewski, & Nawrocki, 2013; Waldstein et al., 2015). So können die tieferliegenden Aderhautschichten diskriminiert und dargestellt werden. Weitere Unterschiede der SS-OCT zur SD-OCT sind eine höhere Bildauflösung durch die Verwendung von Photodetektoren anstelle von CDD-Kameras (s. Abb 5) sowie eine doppelt so hohe Scangeschwindigkeit während der Aufnahme, sodass detailgetreue 3D-Abbildungen und breitere B-Scans entstehen (Michalewska et al., 2013). Breitere B-Scans haben den Vorteil, dass Sehnerv und Makula auf demselben Scan sichtbar sind (Michalewska et al., 2013; Waldstein et al., 2015).

#### **4.2.3 Fehlerquellen der OCT**

Bei der Aufnahme von OCT-Bildern sind mehrere Fehlerquellen bekannt. Optische Störungen gehören beispielsweise zu den häufigen Abbildungsproblemen und beinhalten vor allem Glaskörper- und Hornhauttrübungen, Katarakte und Benetzungstörungen (Inhoffen, 2020). Da Hornhauttrübungen eine sehr häufige Pathologie bei MPS I und IV sind, müssen diese Fehlerquellen bei der Begutachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden (Del Longo et al., 2018; Tomatsu et al., 2019).

Weitere Fehlerquellen können technischer Natur sein. Beispielsweise kann die automatische Segmentierung der Netzhautdicke in der MAP-Darstellung gestört sein (Inhoffen, 2020). Solche Fehler können durch Überprüfung und manuelle Korrektur der Segmentlinien ausgeglichen werden.

#### **4.2.4 Normalbefund OCT im B-Scan**

Die folgenden Beschreibungen beziehen sich auf die gebräuchlichste Darstellungsweise (Weiß-auf-Schwarz-Darstellung) von OCT-B-Scans, bei denen eine hohe Korrelation der sichtbaren Schichten zu den histologischen Netzhautschichten besteht (Ehnes, 2013; Inhoffen, 2020).

Zunächst fällt im OCT-B-Scan die zentrale Einkerbung auf, welche die Fovea abbildet. Ihre charakteristische Einsenkung wird im Fehlen der inneren Netzhautschichten begründet (Inhoffen, 2020).

Weiterhin sind folgende Schichten (von innen nach außen) gut abgrenzbar und haben ein eindeutiges histologisches Korrelat: die hyperreflektive Nervenfaserschicht (RNFL), die

Ganglienzellschicht (GCL), die innere plexiforme Schicht (IPL), die innere Körnerschicht (INL) und die äußere Körnerschicht (ONL) (Ehnes, 2013). Während die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) und die innere plexiforme Schicht (IPL) hyperreflektiv abgebildet werden, sind die Ganglienzellschicht (GCL), die innere (INL) und die äußere Körnerschicht (ONL) hyporeflektiv dargestellt (vergleiche Abb. 6).

Die äußerste hyperreflektive Bande der äußeren Netzhautschichten wird dem Pigmentepithel (RPE) bzw. der Bruch'schen Membran zugeordnet (s. Abb.6). Die hyperreflektive Schicht darüber - und häufig die Schicht des Scans mit der höchsten Reflektivität insgesamt - wurde früher als Verbindungsstelle zwischen inneren und äußeren Segmenten der Fotorezeptoren (IS/OS) betitelt, wird heute aber als ellipsoide Zone bezeichnet (Inhoffen, 2020; Staurenghi, Sadda, Chakravarthy, & Spaide, 2014). Direkt darüber liegt die hyporeflektierende myoide Zone und darüber, wiederum nur schwach hyperreflektiv sichtbar, die äußere Grenzmembran (ELM).

In den äußeren Netzhautschichten ist eine definitive Zuordnung der Netzhautschichten zu anatomischen Korrelaten noch nicht in allen Aspekten zweifelsfrei geklärt (Inhoffen, 2020). Um eine einheitliche Klassifikation für wissenschaftliche Arbeiten zu schaffen, hat ein Expertengremium 2014 eine einheitliche Nomenklatur vorgeschlagen, die in Abb. 6 dargestellt ist (Staurenghi et al., 2014).

Im OCT kann z.B. die Henle Faserschicht meist nicht von der äußeren Kernschicht (ONL) differenziert werden, sodass unter dem Begriff ONL beide Schichten subsummiert werden (Staurenghi et al., 2014).

Die in der Literatur früher als IS/OS-Linie bezeichnete hyperreflektive Bande wird heute ellipsoide Zone genannt, weil IS/OS als anatomisches Korrelat den Übergang zwischen Innen- und Außensegment der Fotorezeptoren bezeichnen würde. Die Hyperreflektivität der Schicht ist jedoch wahrscheinlich auf die Mitochondrien des inneren Segments zurückzuführen. Daher wird der Begriff ellipsoide Zone verwendet, solange keine eindeutige anatomische Zuordnung stattgefunden hat (Staurenghi et al., 2014).

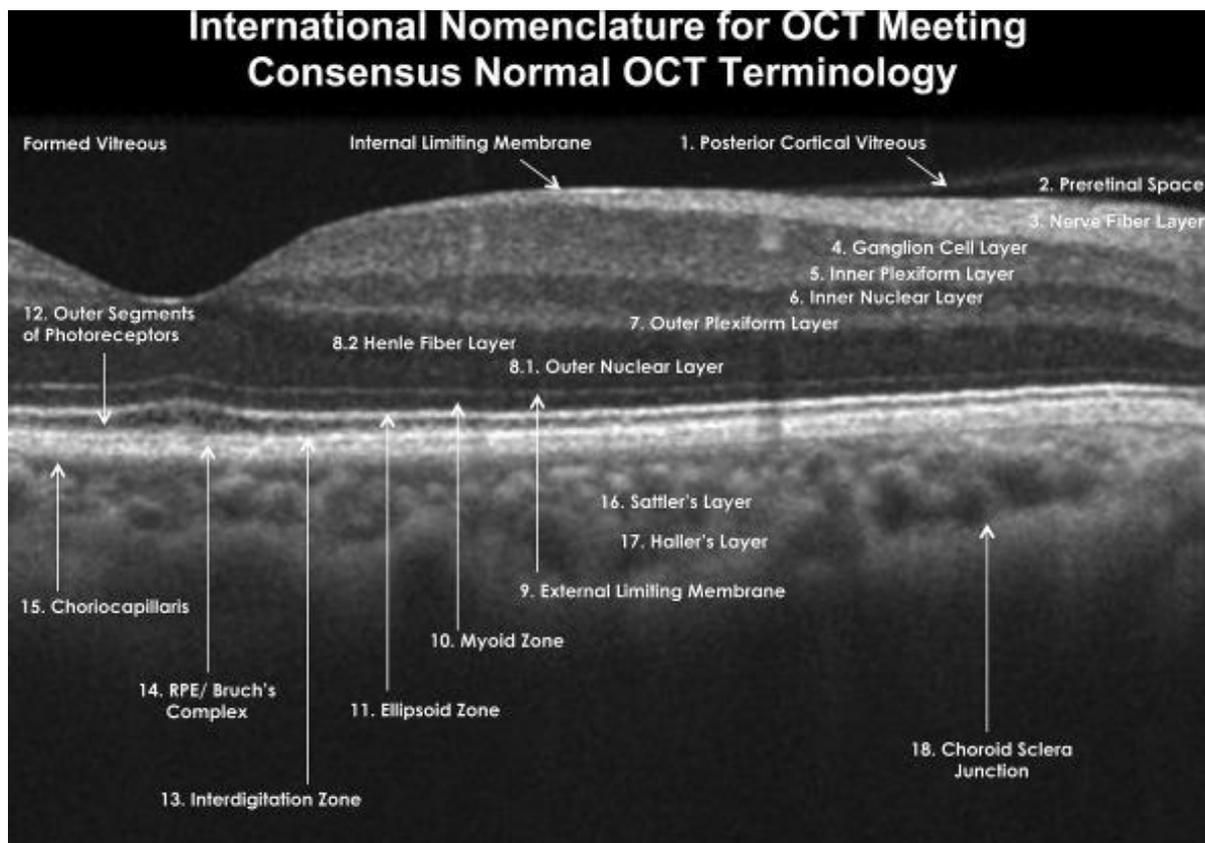
Die hyporeflektive Region direkt oberhalb der ellipsoiden Zone wird als myoide Zone bezeichnet. Derzeit geht das Expertengremium davon aus, dass dieses OCT-Merkmal dem myoiden Teil der inneren Segmente zugeordnet werden kann (Staurenghi et al., 2014).

Während die ellipsoide Zone und die myoide Zone zusammen das innere Segment abbilden, kann das äußere Segment der Fotorezeptoren zweifelsfrei im OCT als Schicht detektiert werden (s. Abb. 6).

Des Weiteren wird die hyperreflektive Bande, die dem RPE zugeordnet wurde, aktuell zu einem Komplex namens RPE/Bruch- Membran zusammengefasst (s. Abb. 6), da diese beiden histologischen Schichten im OCT meistens nicht getrennt sichtbar sind (Starengi et al., 2014).

Außerdem liegt oberhalb des RPE-Komplexes die vom Expertengremium 2014 sogenannte Interdigitationszone, welche mutmaßlich die Interdigitation der apikalen Prozesse des RPE mit den Zapfenaußensegmenten repräsentiert (Starengi et al., 2014).

Auch die Aderhaut lässt sich mittels OCT abbilden. Eine Besonderheit der Aderhaut ist, dass sie topografische Dickenvariationen aufweist. Am dünnsten ist die Aderhaut in der Umgebung des Sehnervenkopfes ausgeprägt. Subfoveal ist sie am prominentesten sichtbar (Waldstein et al., 2015).



**Abbildung 6:** Nomenklatur eines Expertengremiums für anatomische Orientierungspunkte auf OCT-B-Scans des Heidelberg Spectralis (entnommen aus Starengi et al., 2014). Dargestellt ist eine gesunde Netzhaut. RPE = Retinales Pigmentepithel.

#### **4.2.5 Veränderungen der OCT-(B)-Scans bei MPS**

Aufgrund der Seltenheit von Mukopolysaccharidosen und den häufigen, die Untersuchung stark beeinflussenden Hornhauttrübungen, überprüfen bisher nur wenige Studien die retinalen Veränderungen der PatientInnen mittels OCT (Magalhães et al., 2019).

##### **4.2.5.1 MPS I**

**Huang et al.** analysierten 2015 in ihrer Studie Makula-OCT von drei MPS-I-PatientInnen zwischen 12 und 33 Jahren. Zwei PatientInnen wiesen im OCT eine unscharfe und verdickte ELM an der Fovea auf; die/der dritte PatientIn zeigte fokale Ausdünnungen der Aderhaut in den Bereichen, in denen eine Pigment-Retinopathie sichtbar war (Huang et al., 2015).

**Seok et al.** bestätigten die Befunde zur Veränderung der ELM in einer weiteren Studie im Jahr 2015: Alle fünf MPS-I-PatientInnen zwischen 14 und 20 Jahren wiesen auch in dieser Studie eine Verdickung der fovealen ELM in beiden Augen auf. Außerdem zeigten die zwei MPS-I-PatientInnen, die eine Pigment-Retinopathie aufwiesen, eine Ausdünnung der para- und perifovealen IS/OS. Zystische Flüssigkeitsansammlung in der ONL-Schicht wurden in einem Fall beobachtet. Eine Ausdünnung der Aderhaut wurde nicht beobachtet (Seok et al., 2015b).

In einer weiteren Studie von **Mack et al. (2018)** wurden die OCT-Befunde zweier weiterer MPS-I-PatientInnen (Scheie-Syndrom) unter ERT ausgewertet. Auch hier zeigte sich bei beiden TeilnehmerInnen subfoveal eine erhöhte Hyperreflexion in Höhe der ELM. Ebenso wurde in den OCT Scans beider TeilnehmerInnen eine parafoveale Ausdünnung der Netzhautschichten beobachtet (Mack, Symons, & de Jong, 2018).

In einer größer angelegten Studie von **Sornalingam et al. (2019)** mit 21 MPS-I-PatientInnen wurde bei 16 von 20 Augen ebenfalls eine hyperreflektive Zone in Höhe der ELM beobachtet. Die Auswertung der OCT-Scans zeigte zusätzlich parafoveale Verluste der ONL und des inneren Segmentellipsoids, ausgedehnte Verdünnungen der Photorezeptorschichten und z.T. intraretinale Zysten (Sornalingam et al., 2019). Eine detaillierte Auswertung pro ProbandIn war online nicht einsehbar.

**Naik et al. (2021)** fanden in ihrer Fallstudie mit einem zwölfjährigen Jungen mit Hurler-Syndrom in der OCT ebenso eine Verdickung der fovealen ELM. Weiterhin stellten sich die INL, ONL und die GCL verdickt dar (Naik, Usgaonkar, & Albal, 2021).

**Magalhaes et al. (2021)** veröffentlichten einen Fallbericht über ein zwölfjähriges Mädchen mit Hurler-Syndrom, welche im Gegensatz zu ProbandInnen der meisten vorherigen Studien neben einer ERT auch eine HRCT erhalten hatte. In der SD-OCT wurde in beiden Augen foveal eine

Verdickung der ELM beobachtet; para- und perifoveal wurden ein Verlust der ellipsoiden und myoiden Zone beschrieben sowie Ausdünnung und Verlust der ELM und der ONL. In der Nähe der Fovea wurden kleine Zysten in der ONL, INL und GCL detektiert (Magalhães, Cunha, et al., 2021).

In einer Fallstudie aus **2020** zeigten **Kapoor et al.** mittels OCT erstmals fokale Aderhautablagerungen bei einer 6-jährigen MPS-I-Patientin mit Hurler-Scheie-Syndrom unter laufender ERT (Kapoor, Liasis, & Nischal, 2020).

**Zusammenfassend** zeigten bisherige OCT-Untersuchungen von MPS-I-PatientInnen verdickte bzw. unscharfe foveale ELM, Ausdünnungen der para- und perifovealen IS/OS, retinale Pigmentepithelatrophen mit fokalen Ausdünnungen der Aderhaut und zystische Flüssigkeitsansammlungen. In einem Fall wurden fokale Aderhautablagerungen gezeigt (s. Tabelle 1).

#### **4.2.5.2 MPS II**

Vergleichbare OCT-Befunde zu denen von MPS-I-PatientInnen konnten in Studien auch für MPS-II-PatientInnen erhoben werden.

In einem frühen Fallbericht von **Yoon et al. (2007)** zeigte die OCT eines 42-jährigen Mannes mit Hunter-Syndrom eine verdickte ELM, eine deutliche Ausdünnung der OS beidseits außerhalb der Fovea und kleine, hyporeflektive zystische Räume innerhalb der INL, der GCL und der ONL. Peripher konnte die IS/ OS nicht vom RPE abgegrenzt werden (Yoon et al., 2007).

**Liang et al. (2013)** zeigte in einer weiteren Fallstudie mit SD-OCT bei einem 36-jährigen Mann mit MPS II ein zystoides Makulaödem und eine allgemeine Netzhautverdickung mit diffusem Verlust der äußeren Segmente. Die inneren Netzhautschichten waren nicht unterscheidbar (Liang et al., 2013).

Beidseits vorhandene zystoide Makulaödeme wurden auch in der Fallstudie von **Anawis et al. (2006)** bei einem zweijährigen Jungen mit MPS II mittels OCT festgestellt (Anawis, 2006).

**Huang et al. (2015)** stellte bei der OCT Analyse von drei MPS-II-PatientInnen eine verdickte foveale ELM fest. Bei zwei dieser PatientInnen (9 und 20 Jahre alt) wurden ebenfalls multifokale Pigmentretinopathien nachgewiesen. In den pigmentierten Bereichen fiel wiederum eine Ausdünnung der Aderhaut auf. Zusätzlich konnte bei Beiden eine Vergrößerung des Abstands zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der ellipsoiden Zone

in der Fovea festgestellt werden sowie ein Verlust der ellipsoiden Zone im extrafovealen Bereich. Beim dritten MPS II Patienten (18-jähriger Mann), der eine verdickte ELM im OCT gezeigt hatte, fielen im OCT weiterhin Netzhautfalten und einige zystische Räume auf (Huang et al., 2015). Die letzten 2 Teilnehmer (46- und 49-jährige Männer) zeigten im OCT ebenfalls eine Pigmentretinopathie (Huang et al., 2015).

**Soek et al. (2015)** untersuchten insgesamt 6 MPS-II-PatientInnen zwischen 9 und 12 Jahren. Neben den in jedem OCT-Scan aufgetretenen ELM-Verdickungen wiesen vier PatientInnen eine perifoveale IS/OS-Ausdünnung auf, während ein/e PatientIn sowohl eine parafoveale als auch eine perifoveale IS/OS-Ausdünnung zeigte. Ein/e weitere/r MPS II PatientIn, hatte zusätzlich Flüssigkeitsansammlungen in der INL und der ONL im SD-OCT aufzuweisen. Die foveale RPE war bei den MPS-II-PatientInnen insgesamt signifikant dünner als bei gesunden ProbandInnen. Eine Ausdünnung der Aderhaut konnte in dieser Typ II Kohorte nicht festgestellt werden (Seok et al., 2015b).

**Kim et al. (2016)** untersuchten einen 5-jährigen Jungen mit MPS II, um die strukturellen Veränderungen der Netzhaut im Frühstadium des Hunter-Syndroms zu demonstrieren. Dieser Patient zeigte eine Verdickung der ELM, aber keine weiteren abnormen Befunde (S. Kim, Yoo, Woo, & Yang, 2016).

Bei einem 33-jährigen MPS-II-Patienten ohne vorherige systemische Therapie zeigte sich in einer weiteren Fallstudie von **Salvucci et. al (2018)** das SD-OCT rund um die Fovea normwertig; perifoveal zeigte sich jedoch eine Ausdünnung der äußeren Netzhaut in beiden Augen, die durch den Abbruch der ELM, der ellipsoiden Zone und der Interdigitationszone deutlich wurde. Ein hyperreflektiver Bereich oberhalb der fovealen ELM war sichtbar. Der RPE-Bruch-Membran-Komplex und die Aderhaut erschienen intakt (Salvucci, Finzi, Oyamada, Kim, & Pimentel, 2018).

**Kowalskia et al. (2021)** untersuchte zwei männliche MPS-II-Patienten mit Hunter-Syndrom (19 und 26 Jahre), die trotz langjähriger ERT beide subfoveale Ablagerungen von hyperreflektierendem Material in der ELM im OCT zeigten sowie periphere äußere Netzhautausdünnungen in beiden Augen (Kowalski, Ruddle, de Jong, & Mack, 2021).

**Zusammenfassend** konnte über mehrere (Fall-) Studien hinweg gezeigt werden, dass bei einer Großzahl der untersuchten MPS-II-PatientInnen in den OCT-Scans ebenfalls eine Verdickung der fovealen ELM bestand (Huang et al., 2015; S. Kim et al., 2016; Kowalski et al., 2021; Seok et al., 2015b). Weitere gehäuft auftretende Befunde waren extrafoveale Netzhautausdünnungen

wie bspw. der IS/OS und das Vorhandensein zystischer Räume in verschiedenen Schichten der Netzhaut (s. Tabelle 1).

#### **4.2.5.3 MPS III**

OCT-Scans von MPS-III-PatientInnen sind rar. Eine fortlaufende Begutachtung der Retina mittels OCT über mehrere Jahre wurde bislang in einer Studie publiziert.

**Wilkin et al. (2016)** veröffentlichten diese Verlaufsstudie eines zu Beginn 29-jährigen Mannes mit Sanfilippo- Syndrom- Typ III A mit Daten über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Der Baseline-Scan zeigt ein massives, kuppelförmiges zystoides Makulaödem im rechten Auge und ein makrozystisches Ödem des linken Auges. Außerdem wurde eine diffuse Abschwächung aller Photorezeptorschichten beobachtet, ein diffuser RPE-Verlust und ein genereller Verlust der normalen Netzhautschichtung mit undefinierten inneren Schichten, die bis zur äußeren Kernschicht reichen.

Die im Verlauf der fünf Jahre aufgenommenen OCT-Scans zeigten dann die nahezu vollständige Auflösung des mikrozystischen Ödems im rechten Auge, was auf eine fortlaufende Therapie des Patienten mit Karboanhydrasehemmern zurückgeführt wurde. Im linken Auge wurde die Persistenz des zystoiden Makulaödems mit zunehmender neuroretinaler Ausdünnung und weiterer Störung der normalen Netzsichtung beobachtet. Über die fünf beobachteten Jahre entwickelte sich ein zunehmend amorphes Erscheinungsbild der inneren Netzhautschichten bei diesem Patienten (Wilkin et al., 2016).

**Zusammenfassend** bleibt festzuhalten, dass MPS III mit massiven neurologischen Beeinträchtigungen sowie sehr kurzer Lebenserwartung einhergeht und OCT-Untersuchungen ohne Narkose selten möglich sind (Wilkin et al., 2016). Dieser Umstand spiegelt sich in einer äußerst geringen Studienlage wider.

#### **4.2.5.4 MPS IV**

**Huang et al. (2015)** untersuchten acht MPS-IV-PatientInnen mittels OCT und konnten keine eindeutigen Anomalien der Retina in der Bildgebung nachweisen (Huang et al., 2015).

Bestätigend dazu konnten auch **Seok et al. (2015)** in ihrer Studie mit SD- OCT nur normwertige Befunde der Netzhaut bei den teilnehmenden MPS-IVA-PatientInnen (N=3) erheben (Seok, Lyu, Park, & Oh, 2015a).

Trotz der bekannten Prävalenz einer moderaten Retinopathie bei MPS Typ IV (J. L. Ashworth et al., 2006) konnten auch **Sornalingam et al. (2019)** in ihrer Studie mit vier weiteren MPS-IV-PatientInnen keine Anzeichen einer Retinopathie nachweisen (Sornalingam et al., 2019).

**Magalhaes et al. (2021)** konnten in ihrem Fallbericht eines 21-jährigen Mannes mit MPS IVA mittels OCT zwar ebenfalls keine Pathologien der Netzhaut feststellen, aber eine erstmal bei diesen PatientInnen in der Literatur beschriebene signifikant erhöhte subfoveale Aderhautdicke beider Augen aufzeigen (Magalhães, Vilarés-Morgado, et al., 2021).

**Zusammenfassend** bleibt festzuhalten, dass in der Literatur bisher keine eindeutigen Anomalien der Retina im OCT von MPS-IV-PatientInnen aufgezeigt werden konnten (s. Tabelle 1).

#### 4.2.5.5 MPS VI

Es gibt vereinzelt Studien, bei denen Retinopathien im OCT nachgewiesen wurden. Dazu zählt die Studie von **Huang et al. (2015)**, in der die OCT-Scans von fünf MPS-VI-PatientInnen ausgewertet wurden. Zwei MPS-VI-PatientInnen (10 und 15 Jahre) zeigten eine multifokale Pigmentretinopathie mit einer Ausdünnung der Aderhaut in diesen Bereichen. Ein weiterer 28-jähriger Patient hatte parafoveale Netzhautfalten, einen unscharfen Papillenrand am rechten Auge sowie irreguläre Begrenzungen der RPE, der ellipsoiden Zone und der ELM. Zwei weitere MPS-VI-PatientInnen zeigten jedoch keine eindeutigen Anomalien (Huang et al., 2015).

In einer aktuellen Studie mit einer 16-jährigen Probandin mit MPS VI zeigen **Magalhaes et al. (2019)** OCT-Ergebnisse nach erfolgter Keratoplastik. Die Netzhautschichten wiesen keine offensichtlichen Pathologien auf. Auffällig war jedoch wiederum, dass eine Ausdünnung der Aderhaut an den Stellen der Pigmentretinopathie auftrat. Zudem zeigten sich an diesen Stellen eine verdickte Sklera (Magalhães et al., 2019).

**Zusammenfassend** werden Retinopathien bei MPS VI in der Literatur zwar beschrieben (Harmatz & Shediak, 2017; Lin et al., 2019; Sornalingam et al., 2019), bisher aber nur sporadisch mittels OCT in Studien untersucht und nachgewiesen (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Zusammenfassung der in der Literatur gefundenen Berichte retinaler Anomalien von MPS PatientInnen im OCT**

	<b>Verdickung der fovealen ELM</b>	<b>Ausdünnung der äußeren Netzhautschichten vs. Verdickung der äußeren Netzhautschichten</b>	<b>Aderhautausdünnung vs. Aderhautverdickung</b>	<b>Zystische Flüssigkeitsansammlungen</b>	<b>Pigmentretinopathie</b>
<b>MPS I</b>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Huang et al. (2015)</li> <li>- Seok et al. (2015)</li> <li>- Mack et al. (2018)</li> <li>- Sornalingam et al. (2019)</li> <li>- Naik et al. (2021)</li> <li>- Magalhaes et al. (2021)</li> </ul>	<p><b>Ausdünnung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soek et al. (2015) → parafoveale+ perifoveale IS/OS</li> <li>- Mack et al. (2018) →extrafoveal alle Netzhautschichten (v.a. IS/OS und ellipsoide Zone)</li> <li>- Sornalingam et al. (2019) → IS/OS, ONL, ellipsoide Zone</li> <li>- Magalhaes et al. (2021) →ELM, ONL, ellipsoide + myoide Zone</li> </ul> <p><b>Verdickung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Naik et al. (2021) → Verdickung INL, ONL, GCL</li> </ul>	<p><b>Ausdünnung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Huang et al. (2015)</li> </ul> <p><b>Verdickung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kapoor et al. (2020)</li> </ul>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seok et al. (2015) → in ONL</li> <li>- Sornalingam et al. (2019) → intraretinal</li> <li>- Magalhaes et al. (2021) → in ONL, INL, GCL</li> </ul>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Huang et al. (2015)</li> <li>- Seok et al. (2015)</li> </ul>
<b>MPS II</b>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yoon et al. (2007)</li> <li>- Huang et al. (2015)</li> <li>- Seok et al. (2015)</li> <li>- Kim et al. (2016)</li> <li>- Kowalskia et al. (2021)</li> </ul>	<p><b>Ausdünnung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yoon et al. (2007) → parafoveale + perifoveale IS/OS</li> <li>- Liang et al. (2013) → extrafoveale IS/OS</li> <li>- Huang et al. (2015) → extrafoveale ellipsoide Zone</li> <li>- Seok et al. (2015) → parafoveale + perifoveale IS/OS</li> <li>- Salvucci et al. (2018) → perifoveale ELM, ellipsoide Zone, Interdigitationszone</li> <li>- Kowalskia et al. (2021) → extrafoveal</li> </ul>	<p><b>Ausdünnung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Huang et al. (2015)</li> </ul>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Yoon et al. (2007) →ONL, INL, GCL</li> <li>-Liang et al. (2013) → Zystoides Makulaödem</li> <li>-Anawis et al. (2006)→ Zystoides Makulaödem</li> <li>-Huang et al. (2015) → Zystische Räume</li> <li>-Seok et al. (2015) → INL, ONL</li> </ul>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Huang et al. (2015)</li> </ul>
<b>MPS III</b>	<p>-----</p>	<p><b>Ausdünnung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wilkin et al. (2016): extrafoveale Ausdünnung + Störung der Netzhautlaminiierung, diffuse Abschwächung aller Photorezeptorschichten</li> </ul>	<p>-----</p>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Wilkin et al. (2016) → Zystoides Makulaödem</li> </ul>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Wilkin et al. (2016)</li> </ul>
<b>MPS IV</b>	<p>-----</p>	<p>-----</p>	<p><b>Verdickung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Magalhaes et al. (2021)</li> </ul>	<p>-----</p>	<p>-----</p>
<b>MPS VI</b>	<p>-----</p>	<p><b>Unregelmäßige Veränderungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Huang et al. (2015): unregelmäßige RPE, ELM und ellipsoide Zone</li> </ul>	<p><b>Ausdünnung +</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Huang et al. (2015)</li> <li>-Magalhaes et al. (2019)</li> </ul>	<p>-----</p>	<p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Huang et al. (2015)</li> <li>-Magalhaes et al. (2019)</li> </ul>

## **5 Methodik**

### **5.1 Ethik**

Ein Ethikvotum war für diese Doktorarbeit nicht erforderlich, da die erhobenen retrospektiven Daten direkt an der Quelle anonymisiert wurden.

Die verwendeten Daten aus den PatientInnen Akten wurden namenlos in eine Auswertungsdatei übertragen. Nach der exakten Berechnung zeitlicher Abstände wurden auch die Geburtstage und Erhebungszeitpunkte anonymisiert. Im Nachhinein war eine Zuordnung der Datenfiles zu einem/ einer PatientIn nicht möglich.

### **5.2 PatientInnen- Kollektiv**

Die gesichteten PatientInnen sind an MPS I, II, III, IV oder VI erkrankt und alle medizinisch an die Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) angeschlossen, wo sie routinemäßig untersucht werden.

In der qualitativen Analyse (s. 6.0 Ergebnisse der Qualitativen Analyse) wurden alle oben genannten MPS Gruppen berücksichtigt. Insgesamt wurden die Fundusfotos und OCT-Scans von 13 MPS-I-PatientInnen, 5 MPS-II-PatientInnen, 6 MPS-III-PatientInnen, 7 MPS-IV-PatientInnen und 2 MPS-VI-PatientInnen gesichtet.

In die quantitative Analyse (s. 7.0 Ergebnisse der Quantitativen Analyse) konnten lediglich MPS-I-PatientInnen (Morbus Hurler oder Morbus Scheie) eingeschlossen werden, da für MPS II, III, IV und VI zu wenig Daten für eine aussagekräftige Statistik vorlagen. Von den 25 eingeschlossenen MPS-I-PatientInnen waren 12 weiblich und 13 männlich. Die jüngste Patientin war 2 Jahre alt; der jüngste eingeschlossene Patient war 1 Jahre alt. Der älteste Patient war 32 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 13,5 Jahre. Von den 25 MPS-I-PatientInnen wurden insgesamt 86 Augenscans (rechtes Auge: 43, linkes Auge: 43) untersucht, die von verschiedenen Untersuchungszeitpunkten stammten.

### **5.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

PatientInnen des UKE, die an MPS erkrankt sind, wurden ausgeschlossen, wenn eine belastbare Mitwirkung ihrerseits während der Aufnahme der OCT-Scans nicht möglich war. Ausgeschlossen wurden PatientInnen ebenfalls, wenn aufgrund schlechter Bildqualität im SS- oder SD-OCT mittels Bildbetrachtungssoftware keine manuelle Zentrierung des Gitters (s. 5.5.2 Vermessungstechnik: Heidelberg Eye Explorer) auf die Fovea möglich war. Bis auf

genannte Ausnahmen wurden alle am Universitätsklinikum Eppendorf seit dem Jahr 2017 aufgenommen und zur Verfügung stehenden SS- und SD-OCT-Scans von MPS-I-PatientInnen eingeschlossen.

#### **5.4 UntersucherInnen und Zeiträume**

Die Untersuchungen am SS- und SD-OCT und die daraus resultierenden Aufnahmen sowie die Fundusfotos wurden von geschulten MitarbeiterInnen des UKE durchgeführt und gespeichert. Der älteste eingeschlossene SS/SD-OCT-Scan stammt aus dem Jahr 2017, das älteste Fundusfoto aus dem Jahr 2018. Die Beurteilung dieser Aufnahmen zum Einschluss oder Ausschluss der PatientInnen in die Doktorarbeit wurde unter Anleitung von MPS-kundigen FachärztInnen der Augenheilkunde vorgenommen. Alle ausgewählten Bilddateien wurden in den Jahren 2020 und 2021 gesichtet und mittels Bildbetrachtungssoftware (Heidelberg Eye Explorer Software 6.0.9.0 oder Triton DRI OCT Version 1.6.2.4), ausgewertet, ebenfalls unter Rücksprache und Kontrolle von FachärztInnen des UKE. Selbiges gilt für die Beurteilung der Fundusfotografien.

#### **5.5 Untersuchung und Vermessung**

##### **5.5.1 Untersuchungstechnik: Heidelberg Spectralis® OCT**

Eine Hälfte der in diese Doktorarbeit eingeflossene Daten sind mit dem Heidelberg Spectralis® OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) erhoben worden. Die OCT ist eine Untersuchungstechnik, die die Schichtdarstellung der Netzhaut ermöglicht (siehe 4.3 Optische Kohärenztomographie). Durch Lichtreflexion der unterschiedlich stark transparenten, parallel verlaufenden Netzhautschichten kann eine Abbildung selbiger erfolgen (Inhoffen, 2020). Moderne OCT wie das Heidelberg Spectralis OCT verwenden für die Beleuchtung eine Wellenlänge von 800-870nm, welche zwar keine große Eindringtiefe bietet, die Netzhaut aber optimal abbildet (Waldstein et al., 2015).

Beim Heidelberg Spectralis® OCT handelt es sich um ein Gerät aus der vierten Generation von OCT, welches die Spectral-Domain (SD) Technologie verwendet (siehe 4.2.1 Grundlagen und Prinzip der SD-OCT). Im Gegensatz zu vorherigen Technologien kann durch das SD-OCT eine hohe Untersuchungsgeschwindigkeit sowie eine verbesserte Bildqualität erlangt werden (Baudisch, 2018). Dadurch können die retinalen Schichten einfacher diskriminiert werden, wodurch zuverlässige Schnitt- und Volumenaufnahmen der Retina entstehen und strukturelle Auffälligkeiten der Netzhaut und/oder Pathologien leichter aufgedeckt werden (Ehnes, 2013; Jahn, 2018).

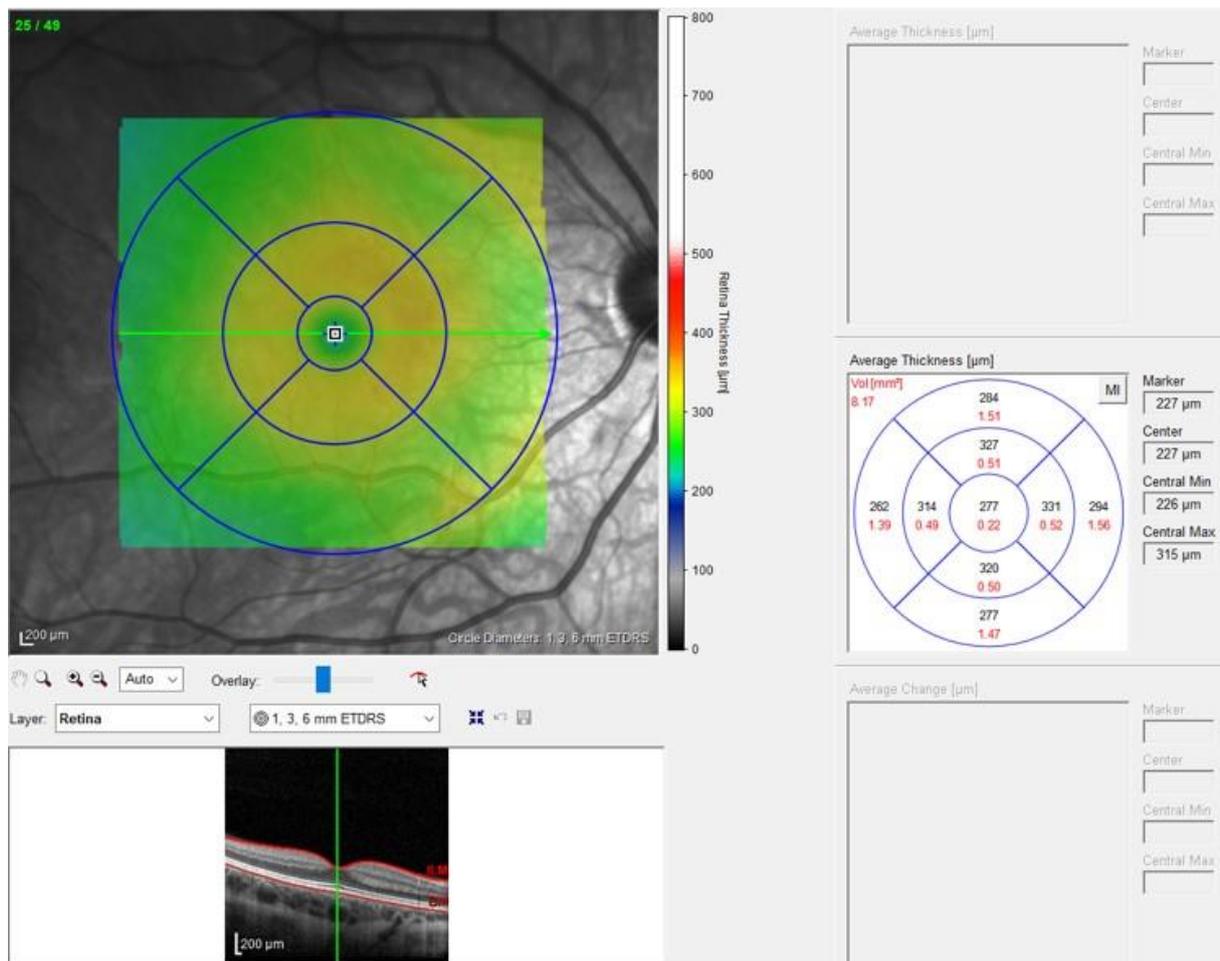
Das zusätzlich vorhandene Eye-Tracking-System vermeidet Messungenauigkeiten durch Registrierung von minimalen Augenbewegungen der PatientInnen. Das System mittelt diese Augenbewegungen über mehrere Scans und rechnet entstandene Artefakte heraus (Ehnes, 2013).

### **5.5.2 Vermessungstechnik: Heidelberg Eye Explorer**

Die Bilddateien, die mit dem Heidelberg Spectralis® OCT generiert werden, werden automatisch in die Heidelberg Eye Explorer (HEE) Software eingefügt und sind mit dieser Software bearbeitbar.

Die sogenannte „Thickness Map“ liefert eine genaue Analyse der Dicke der Retina in einem ausgewählten Bereich. Mittels eines Kreisdiagramms entsprechend der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), die dieses Raster zur Analyse der Retina entworfen hat, kann ein definierter Bereich der Netzhaut an einer gewählten Lokalisation (z.B. Fovea) in einem gewünschten Radius vermessen (Solomon & Goldberg, 2019). In der Software stehen drei unterschiedliche Durchmesser zur Vermessung der Netzhaut zur Verfügung: 1, 2, 3mm; 1, 2.22, 3.45mm oder 1, 3, 6mm. Das Kreisdiagramm besteht aus drei konzentrischen Ringen, die die oben genannten wählbaren Durchmessern repräsentieren (s. Abb. 11). Der zentrale 1mm Ring wird auf die Fovea gelegt. Die äußeren Ringe, die um die Fovea liegen, bestehen wiederum aus 4 Unterfeldern: temporal, superior, nasal und inferior (M. Kim, Kim, Jo, & Kim, 2016). Durch diese Unterteilung ergibt sich ein Kreisdiagramm mit 9 Sektoren (s. Abb. 10). So kann sektorspezifisch die Schichtdicke der Retina berechnet werden. Im Kreisdiagramm wird pro Sektor die Dicke der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  angegeben.

Parallel dazu entsteht in der „Thickness Map“ eine Grafik, die das Kreisdiagramm in einer Farbcodierung zeigt. Mittels der Farben rot, gelb und grün wird optisch dargestellt, wie die Ergebnisse der PatientInnen in Bezug zu einer normativen Datenbank ausfallen (s. Abb. 10).



**Abbildung 7:** Abbildung einer „Thickness Map“ in der Heidelberg Eye Explorer Software (UKE Hamburg). Links oben in der Grafik ist ein 1, 3, 6mm Kreisdiagramm dargestellt. Das Kreisdiagramm wurde auf die Fovea zentriert. Die hellgrünen Markierungen in dieser Grafik und in der darunterliegenden Grafik helfen optisch bei der Einordnung der genauen Position des Messpunktes auf der Retina. Rechtsseitig findet sich eine weitere Grafik namens „Average Thickness“. Die „Average Thickness“ zeigt numerisch die jeweilige Netzhautdicke im entsprechenden Sektor (in µm) und das Volumen (in mm<sup>3</sup>). Zur schnellen Einschätzung des Vorhandenseins von pathologischen Werten zeigt wiederum das Kreisdiagramm oben links farbcodiert die Netzhautdicke des Probanden im Vergleich zu einer standardisierten Referenzgruppe an. Eine normwertige Netzhautdicke wird grün dargestellt, grenzwertige Befunde sind gelb dargestellt und Befunde außerhalb der Norm werden rot dargestellt.

### 5.5.3 Auswahl des Netzhautbereiches

Für diese Doktorarbeit wurde ein Kreisdiagramm mit einem 1, 3, 6mm Durchmesser verwendet.

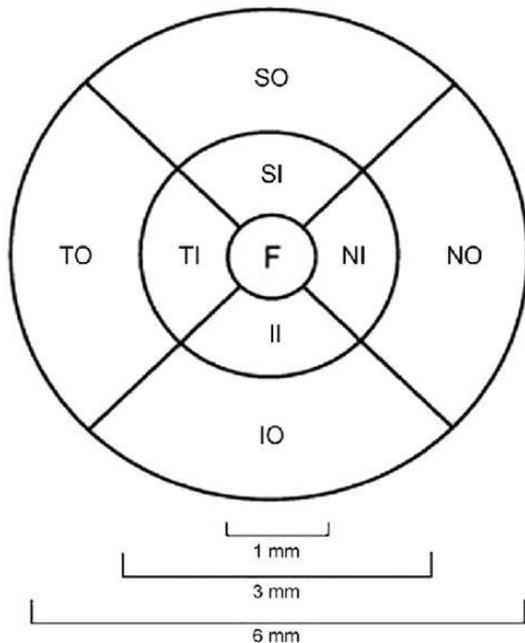
Nach manueller Verschiebung des Kreisdiagramms auf die Fovea wurde die Dicke der Retina in µm durch das HEE automatisch im entsprechenden Sektor angegeben.

Folgende Durchmesser wurden für alle PatientInnen erhoben:

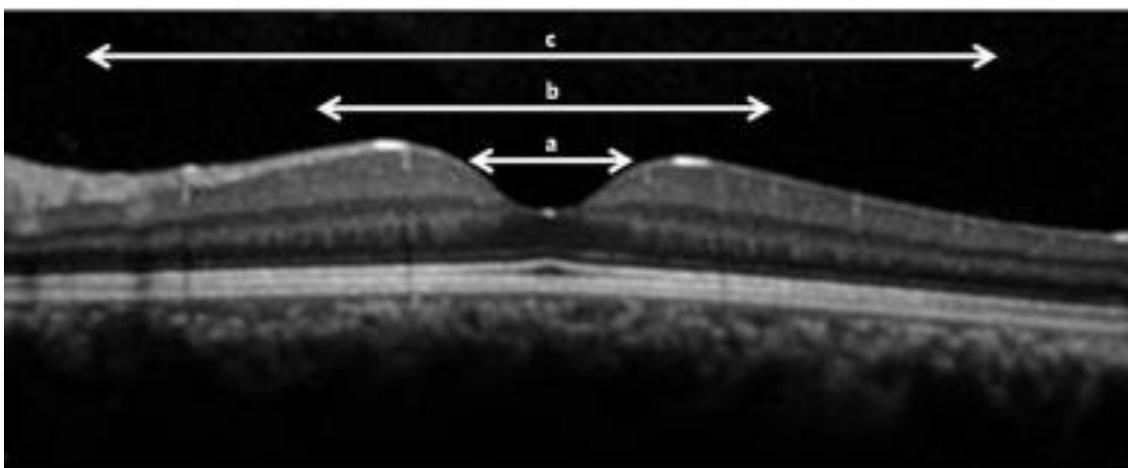
- Zentrale Fovea (F, Durchmesser der Retina in µm zwischen 0-1mm)
- Innerer Ring (Durchmesser der Retina in µm zwischen 1 -3mm)

- Äußerer Ring (Durchmesser der Retina in  $\mu\text{m}$  zwischen 3-6mm)
- Gesamtes Kreisdiagramm (6mm)

Synonym zu innerem und äußerem Ring können auch die Begriffe para- und perifoveal benutzt werden (Seok et al., 2015b).



**Abbildung 8:** ETDRS-Kreisdiagramm (entnommen aus M. Kim et al., 2016). Die Abbildung zeigt die Ringe des ETDRS-Standardrasters mit 9 Sektoren und die jeweiligen Durchmesser der Ringe (zentraler Kreis= 1mm, innerer Ring= 3mm; äußerer Ring 6mm). F = Fovea; SI = superior innen; TI = temporal innen; II = inferior innen; NI = nasal innen; SO = superior außen; TO = temporal außen; IO = inferior außen; NO = nasal außen.



**Abbildung 9:** B-Scan mit Querschnitt durch die Fovea (entnommen aus Seok et al., 2015b). Ein 1, 3, 6mm Kreisdiagramm liegt zentral auf der Fovea. Markiert sind die Durchmesser, mit denen die Netzhaut vermessen wurde. a) Zentrale Fovea mit 1.000- $\mu\text{m}$ -Durchmesser des Makulazentrums, b) Parafoveal mit 3.000- $\mu\text{m}$ -Durchmesser und c) Perifoveal mit 6.000- $\mu\text{m}$  Durchmesser).

### **5.5.3 Untersuchungstechnik: Topcon DRI OCT Triton**

Ein Teil der eingeflossenen Daten ist mittels Topcon (SS-OCT) erhoben und ausgewertet worden. Das Topcon (SS-OCT) unterscheidet sich im Gegensatz zum Heidelberg Spectralis (SD-OCT) durch eine vergleichsweise höhere Eindringtiefe in Netz- und Aderhaut durch das Verwenden längerer Wellenlängen von 1050nm (Waldstein et al., 2015). Dadurch können tief liegende Regionen wie die Aderhaut besser dargestellt werden, ohne dass es in den vorgelagerten Regionen (wie den Netzhautschichten) zu Signalverlusten und Beeinträchtigungen der Abbildungen kommt (Ting, Cheung, Lim, & Yeo, 2015; Waldstein et al., 2015; Xiong et al., 2021).

Auch beim Topcon erleichtert eine zugehörige Bildbearbeitungssoftware die Ausmessung der Dicke der Nethhaut. Die dem Topcon zugehörige Bildbearbeitungssoftware (Triton DRI OCT Version 1.6.2.4) enthält dieselben Tools wie der oben beschriebene Heidelberg Eye Explorer. Analog zu der HEE kann das Kreisdiagramm (definiert von der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) auf die Fovea gelegt werden und in 9 Sektoren die Retinadicke vermessen werden.

### **5.7 Qualitative Auswertung**

Im ersten Teil der Ergebnisse werden anhand des Kenntnisstandes verschiedene Parameter (Parafoveale Atrophie, verdickte ELM, subfoveale Verdickung, parapapilläre choroidale Atrophie, Makulaödem) der Bildgebung (OCT- und Fundusfotos) qualitativ ausgewertet. Zusätzlich werden beispielhaft typische Befunde in der Bildgebung bei den untersuchten MPS-I-, I-I, III-, IV- und VI-PatientInnen dargestellt und beschrieben.

### **5.8 Quantitative Auswertung**

Im zweiten Teil der Ergebnisse werden die Auswertungen der Thickness Map (ETDRS-Raster) der OCT bezüglich der MPS-I-PatientInnen vorgestellt.

Als Software zur Berechnung der Ergebnisse wurde die SPSS Version 22.0 (IBM Software and Systems, USA) verwendet. Für alle Werte wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung bestimmt. Unter Verwendung des Pearson Korrelationskoeffizienten wurde der Frage nach einem linearen Zusammenhang zwischen dem Alter der MPS-I-PatientInnen in Bezug auf die mittlere Dicke der Retina (zentrale Fovea vs. parafovealer Ring vs. perifovealer Ring) nachgegangen. Weiterhin wurde der Einfluss des Phänotyps (Subtyp Hurler vs. Scheie) auf die Gewichtung analysiert.

Da nicht alle MPS I PatientInnen am UKE mit demselben OCT vermessen wurden, musste eine Angleichung bzw. statistische Näherung zur Übereinstimmung der Messungen der Netzhautdicke erfolgen. Die verwendeten OCT waren das Spectralis-Spectral-domain (SD)-OCT (Heidelberg-Spectralis-OCT) und das Swept-Source (SS)-OCT (Topcon Medical System, Japan). Hanumunthadu et. al (2021) beschreiben einen mittleren Unterschied in der mittleren Netzhautdicke von  $59,1\mu\text{m}$  zwischen SD-OCT und Topcon SS-OCT (Hanumunthadu et al., 2021). Um eine Vergleichbarkeit der Messungen zu erzielen, wurde in dieser Arbeit der Wert von  $59,1\mu\text{m}$  von den jeweiligen Werten des SD-OCT abgezogen (Hanumunthadu et al., 2021).

Hintergrund der verschiedenen Messungen ist die unterschiedliche Wahl der Segmentierungsgrenzen der Netzhaut beim SS-OCT und SD-OCT (beim SS-OCT an der oberen Grenze des retinalen Pigmentepithels und beim SD-OCT am retinalen Pigmentepithel-Bruch'schen Membran-Komplex) (Xiong et al., 2021). Durch diesen Umstand misst das SD-OCT die Netzhautdicke geringfügig dicker.

## 6 Ergebnisse der qualitativen Analyse

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeit des Auftretens verschiedener retinaler Anomalien bei MPS I, II, III, IV und VI. Auffällig ist, dass sowohl bei MPS-IV-und-VI PatientInnen fast keine Veränderungen an der Retina nachgewiesen werden konnten. Bei allen anderen MPS Subtypen ließen sich zumeist verschiedene Faktoren einer Retinopathie nachweisen.

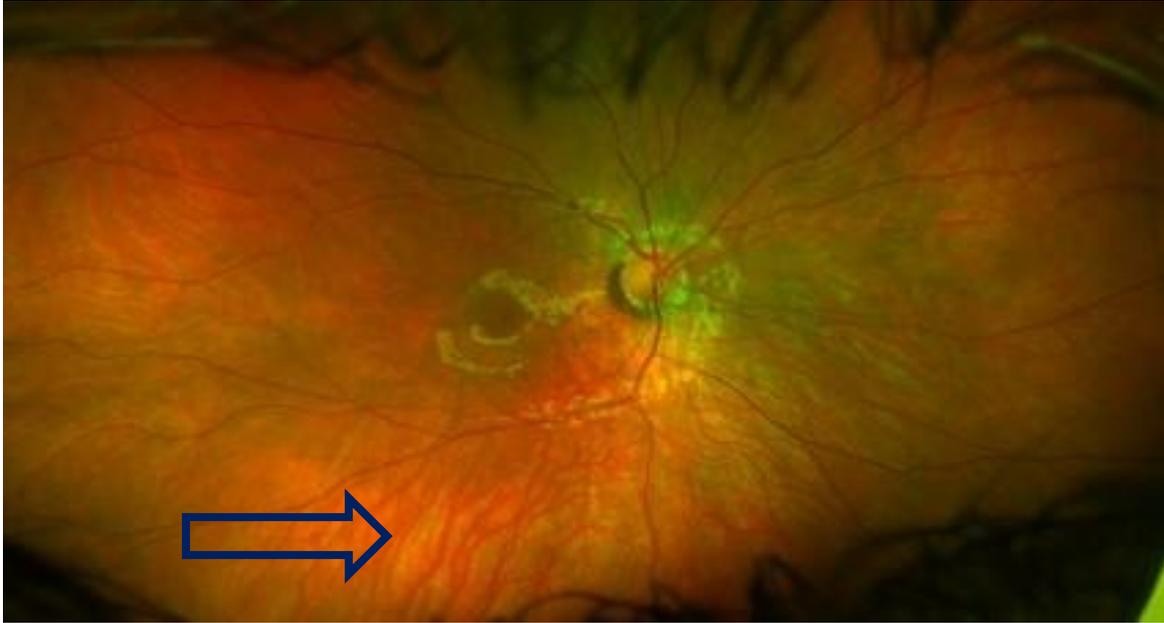
**Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens retinaler Anomalien bei MPS I, II, III, IV und VI**

	<b>Parafoveale Atrophie</b>	<b>Verdickte ELM</b>	<b>Subfoveale Verdickung</b>	<b>Parapapilläre Choroidale Atrophie</b>	<b>Makulaödem</b>
<b>MPS I</b> (N=13)	5/13	7/13	9/13	7/13	1/13
<b>MPS II</b> (N= 5)	0/5	2/5	4/5	4/5	0/5
<b>MPS III</b> (N= 6)	4/6	5/6	6/6	0/6	0/6
<b>MPS IV</b> (N=7)	0/7	0/7	0/7	1/7	0/7
<b>MPS VI</b> (N=2)	2/2	0/2	0/2	0/2	0/2

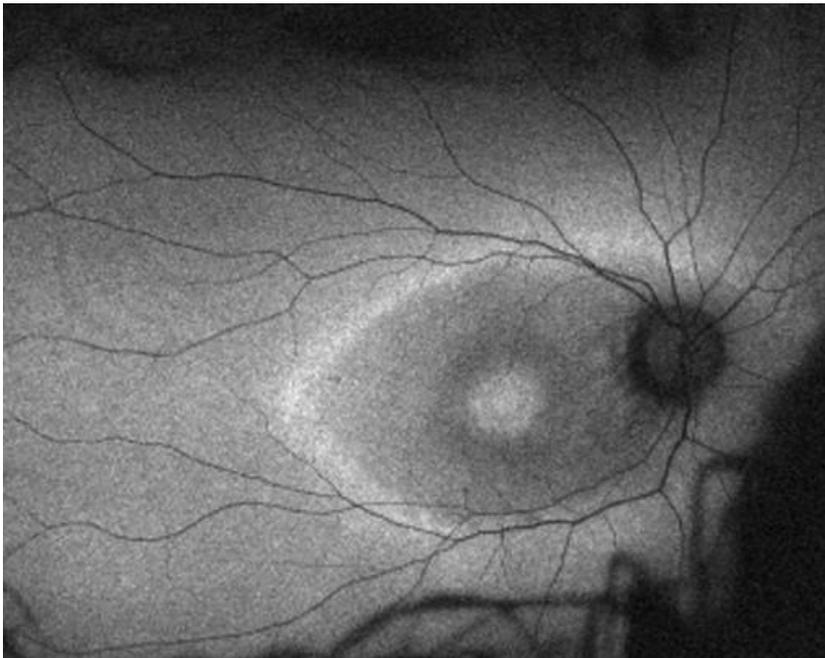
### 6.1 Charakteristische Befunde im Rahmen der qualitativen Analyse

Im Folgenden wird für jeweils einen MPS Subtypen ein auffälliger Befund (Fundusfoto, OCT-B-Scan und/oder Heatmap) der Datensammlung präsentiert und beschrieben.

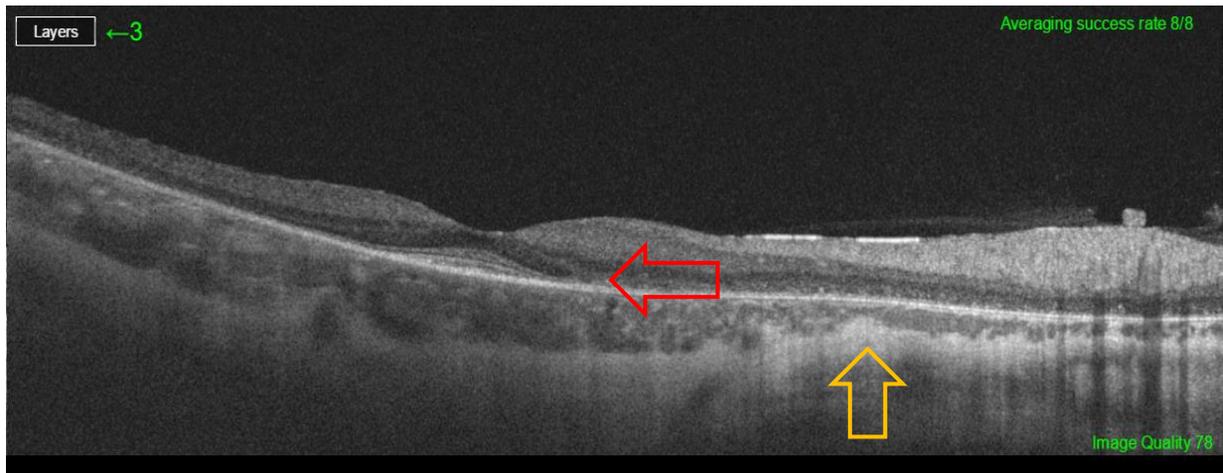
## 6.2 MPS I



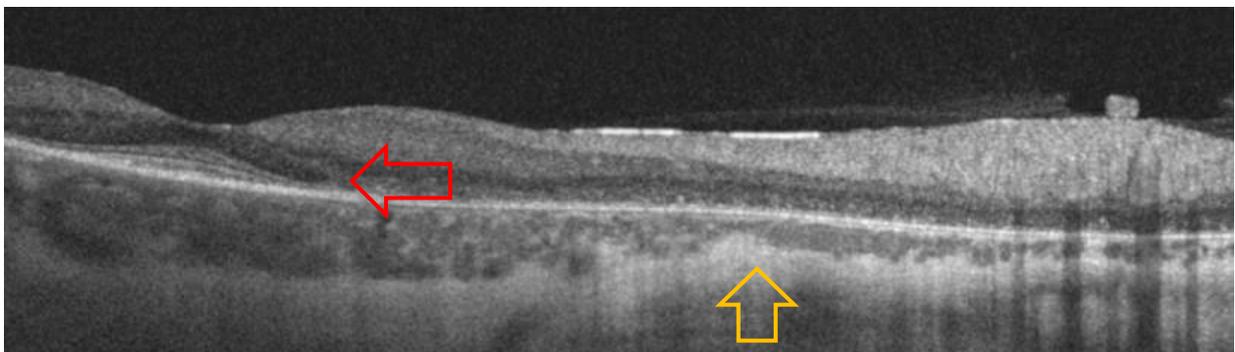
**Abbildung 10:** Fundusfotos des rechten Auges einer 20-jährigen MPS-I-Patientin. Sichtbar sind eine ausgeprägte Pigmentretinopathie sowie durchscheinende Aderhautgefäße (blauer Pfeil).



**Abbildung 11:** Autofluoreszenz der 20-jährigen MPS-I-Patientin. Es zeigt sich ein hyperfluoreszenter Ring im Sinne einer Schießscheibenmakulopathie (= ringförmige Veränderungen des RPE).



**Abbildung 12:** OCT-B-Scan der 20-jährigen MPS-I-Patientin. Sichtbare Ausdünnung der Aderhaut (gelber Pfeil) sowie Abbruch der ellipsoiden Zone und ONL parafoveal (roter Pfeil).

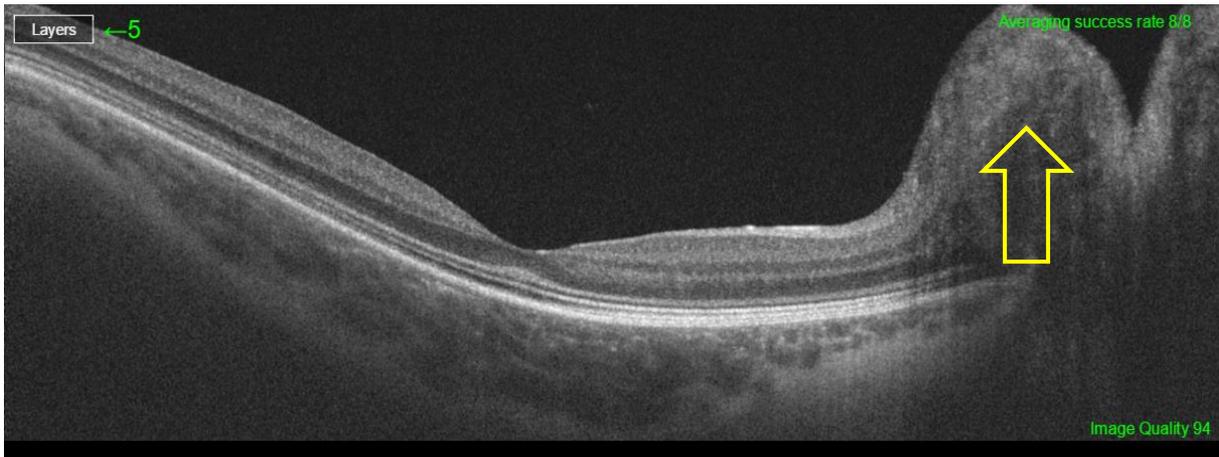


**Abbildung 13:** Zoom des OCT-B-Scan aus Abbildung 12.

### 6.3 MPS II

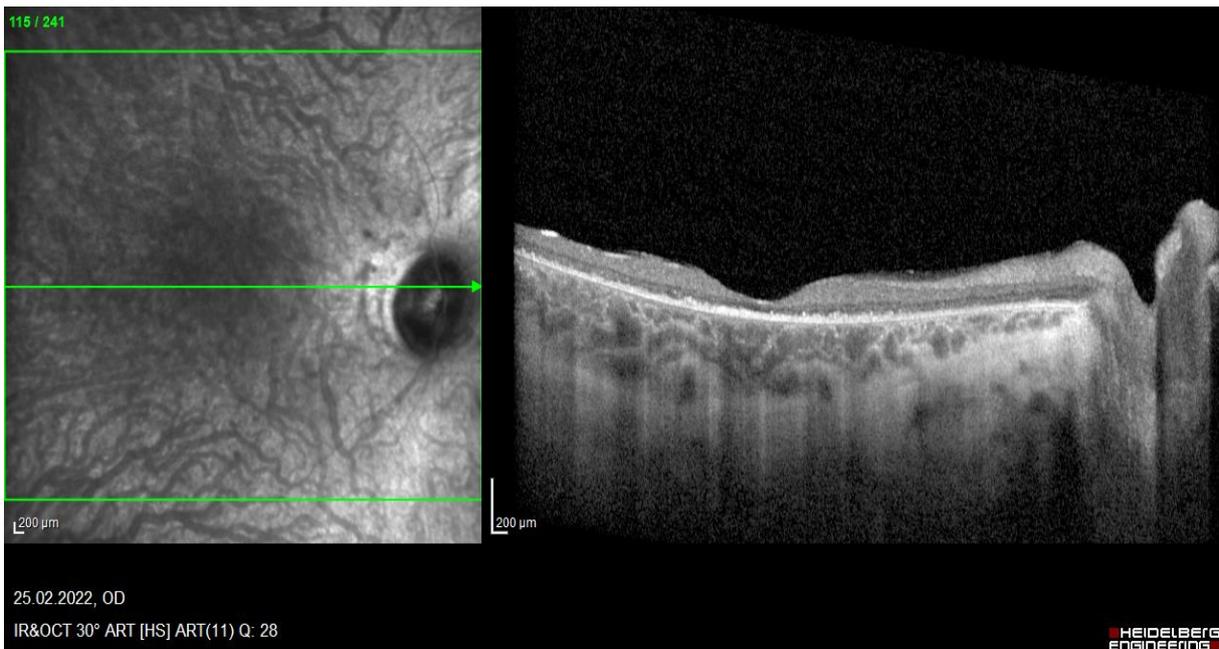


**Abbildung 14:** Fundusfoto eines 15-jährigen MPS-II-Patienten. Sichtbar ist eine ausgeprägte Sehnervenkopfprominenz bei randunscharfer Papille.

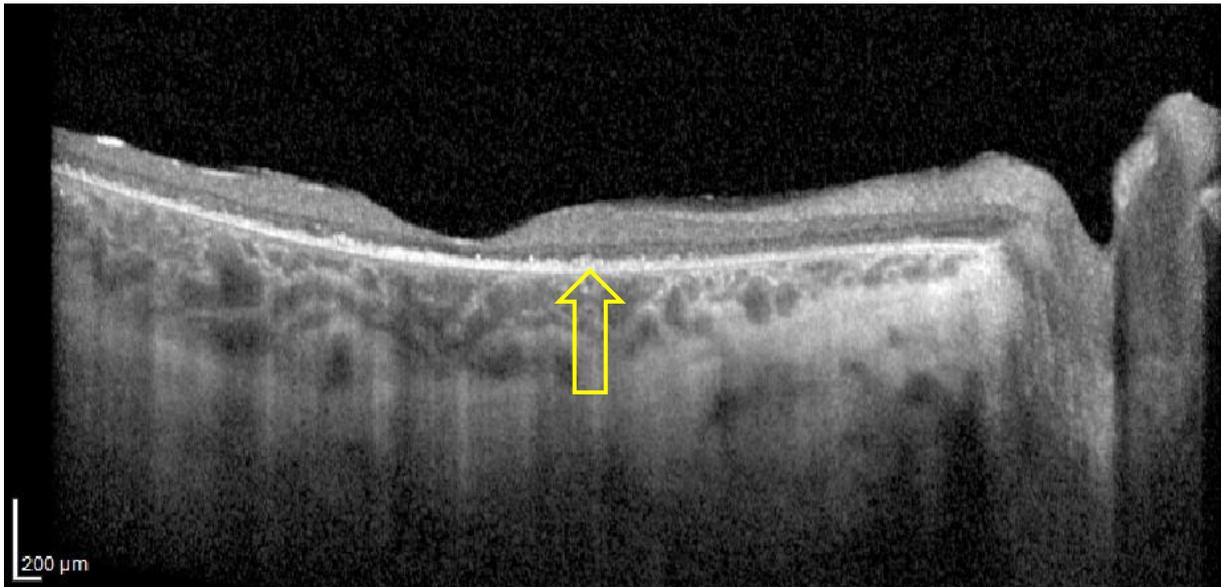


**Abbildung 15:** OCT-B-Scan des 15-jährigen MPS-II-Patienten. Sichtbar ist eine regelrechte makuläre Konfiguration bei einer ausgeprägten Sehnervenkopfprominenz (gelber Pfeil).

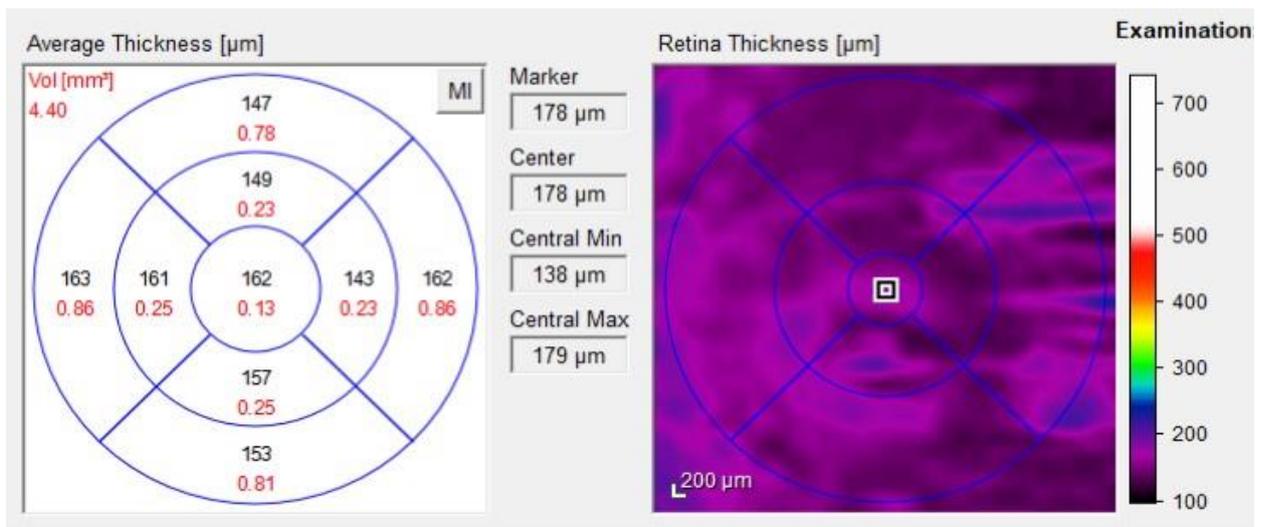
#### 6.4 MPS III



**Abbildung 16:** OCT-B-Scan eines vierjährigen MPS-III-Patienten. Schnitt auf Höhe von Makula und Sehnervenkopf.

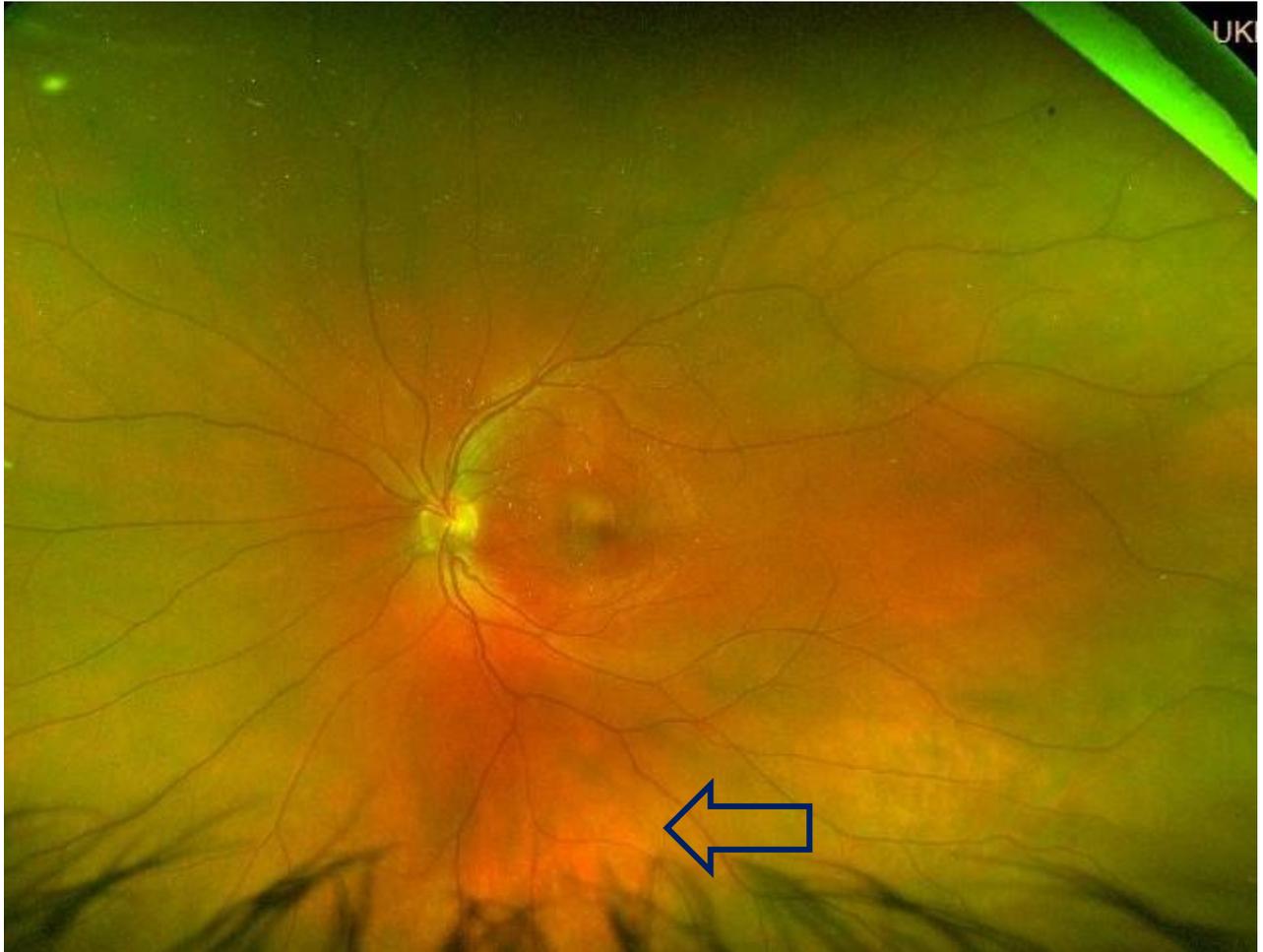


**Abbildung 17:** Zoom des obigen OCT-B-Scan des vierjährigen MPS-III-Patienten. Sichtbar sind ein kompletter Verlust der äußeren Netzhautschichten (ONL, OPL) sowie hyperfluoreszente Ablagerungen auf Höhe des RPE (gelber Pfeil).



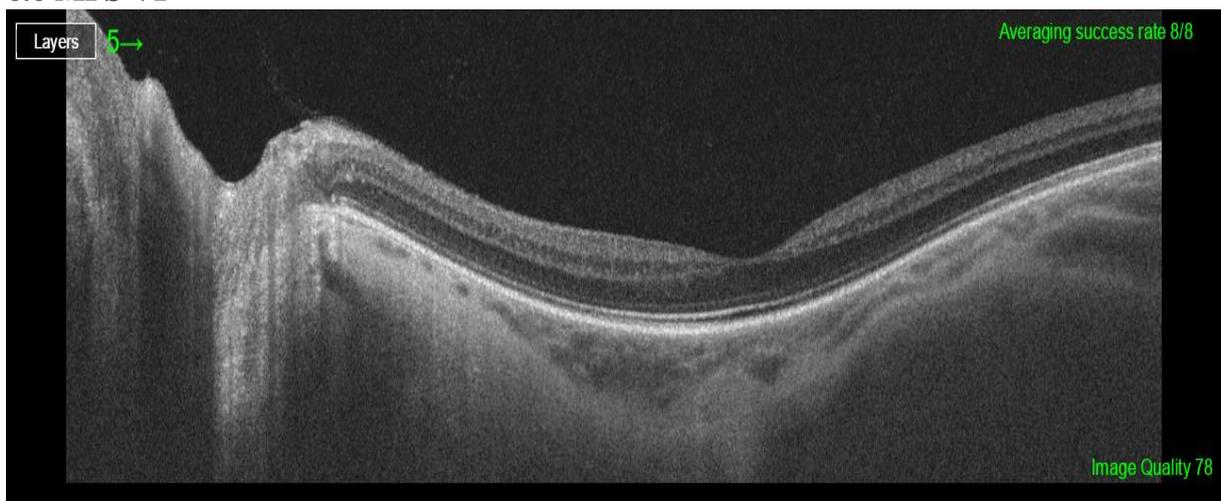
**Abbildung 18:** Thickness Map und Heat Map des vierjährigen Jungen mit MPS III. Die violette Markierung in der Heat Map zeigt farblich die ausgeprägte Ausdünnung der Netzhaut im para- und perifovealen Bereich an.

## 6.5 MPS IV

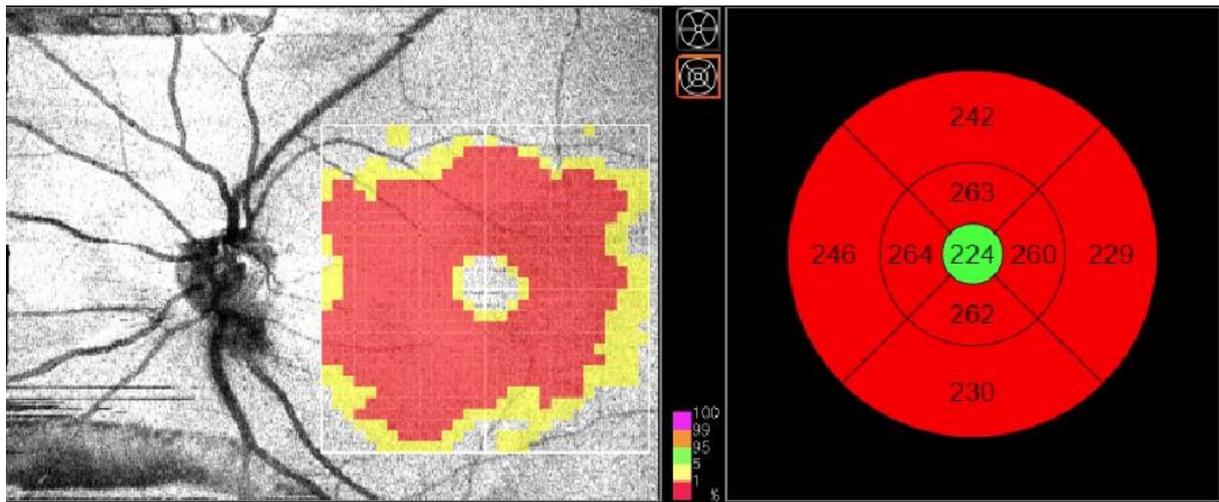


**Abbildung 19:** Fundusfotographie einer 28-jährigen Patientin mit MPS IV. Sichtbar ist eine periphere chorioretinale Atrophie (blauer Pfeil).

## 6.6 MPS VI



**Abbildung 20:** OCT-B-Scan eines 25-jährigen MPS-VI-Patienten. Augenscheinlich zeigt dieser OCT-B-Scan eine regelrechte foveale Konfiguration ohne Destruktion der perifovealen ellipsoiden Zone.



**Abbildung 21:** Heat Map (links) und Thickness Map (rechts) des vorgestellten 25-jährigen MPS-VI-Patienten. Die Vermessung der Netzhautdicke zeigt einen höchst pathologischen Befund mit peri- und parafovealer Ausdünnung der gesamten Netzhaut, die initial auf dem obigen OCT-B-Scan nicht erkenntlich ist.

## 7 Ergebnisse der quantitativen Analyse

### 7. 1 MPS I gesamt

#### 7.1.1 Deskriptive Statistik: Studienpopulation

Von den 25 MPS-I-PatientInnen gab es insgesamt 86 OCT-Scans (rechtes Auge: 43, linkes Auge: 43), die in die Statistik eingeflossen sind. In Tabelle 3 wurden die Werte der Netzhautdicke für das rechte und das linke Auge pro PatientIn bereits gemittelt zusammengerechnet, weshalb N (definiert als Anzahl der OCT-Scans) gleich 43 ist. Das Durchschnittsalter der 25 einbezogenen PatientInnen betrug 13,5 Jahre, wobei der/die Jüngste 1 Jahr alt war und der/die Älteste 32 Jahre alt war. Die jeweiligen Durchschnittswerte für die Netzhautdicke in der zentralen Fovea, im parafovealen Ring und im perifovealen Ring werden in der Tabelle 3 unter Mean (=Mittelwert) in  $\mu\text{m}$  abgebildet. Weiterhin sind das Streuungsmaß (=Range) als Abstand zwischen größtem und kleinsten Merkmalswert der Gesamtheit, Minimum und Maximum sowie die zugehörigen Standardabweichungen abgebildet.

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik MPS I gesamt**

	<b>N</b>	<b>Range</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>
<b>Age at exam (years)</b>	43	31	1	32	13,51	9,575
<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	43	115	133	248	199,93	21,526
<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	43	165	150	315	265,26	34,463
<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	39	135	166	301	235,62	43,264

#### 7.1.2 Korrelationsanalyse nach Pearson- Test: MPS I gesamt

Statistisch zeigte sich bei den Daten der MPS I PatientInnen (ohne Subgruppenanalyse) eine hochsignifikante ( $p < 0,01$ ), stark negative Korrelation ( $r = -0,684$ ) zwischen dem Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt und der Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring in  $\mu\text{m}$  (s. Tabelle 2). Hochsignifikante Korrelationen sind in der Tabelle 4 mit \*\* gekennzeichnet ( $p < 0,01$ ). Korrelationen nach Pearson (r-Wert) könne als stark bewertet werden, wenn sie zwischen 0.5 und 1 oder  $-0.5$  und  $-1$  liegen (dabei gilt  $r > 0 =$  positive Korrelation und  $r < 0 =$  negative Korrelation).

Weiterhin zeigte sich zwischen dem Alter der MPS-I-PatientInnen und der Dicke der Netzhaut im perifovealen Ring eine statistisch hochsignifikante ( $p < 0,01$ ), stark negative Korrelation ( $r = -0,785$ ) (s. Tabelle 4).

Nach dem Pearson Korrelationskoeffizienten konnte dagegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der MPS-I-PatientInnen und der Dicke der Netzhaut in der zentralen Fovea festgestellt werden (s. Tabelle 4).

Zwischen der Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring und der Dicke der Netzhaut im perifovealen Ring zeigte sich eine signifikante, hohe positive Korrelation ( $r = 0,875$ ;  $p = < 0,01$ ).

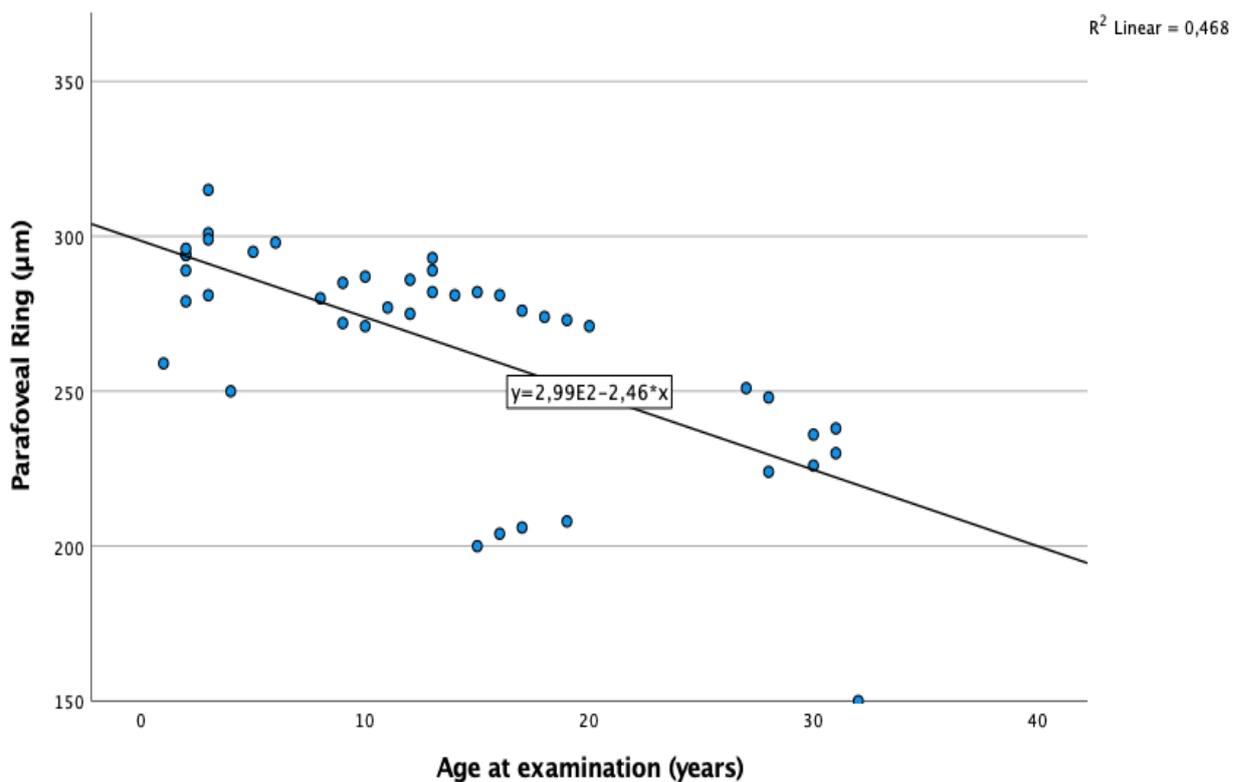
**Tabelle 4: Korrelationsanalyse MPS I gesamt**

		<b>Age at exam (years)</b>	<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Age at examination (years)</b>	Pearson Correlation	1	0,058	-,684**	-,785**
	Sig. (2-tailed)		0,712	0,000	0,000
	N	43	43	43	39
<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	0,058	1	0,094	0,018
	Sig. (2-tailed)	0,712		0,548	0,911
	N	43	43	43	39
<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-,684**	0,094	1	,875**
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,548		0,000
	N	43	43	43	39
<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-,785**	0,018	,875**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,911	0,000	
	N	39	39	39	39

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

### 7.1.3 Streudiagramm Parafovealer Ring x Alter bei MPS I (gesamt)

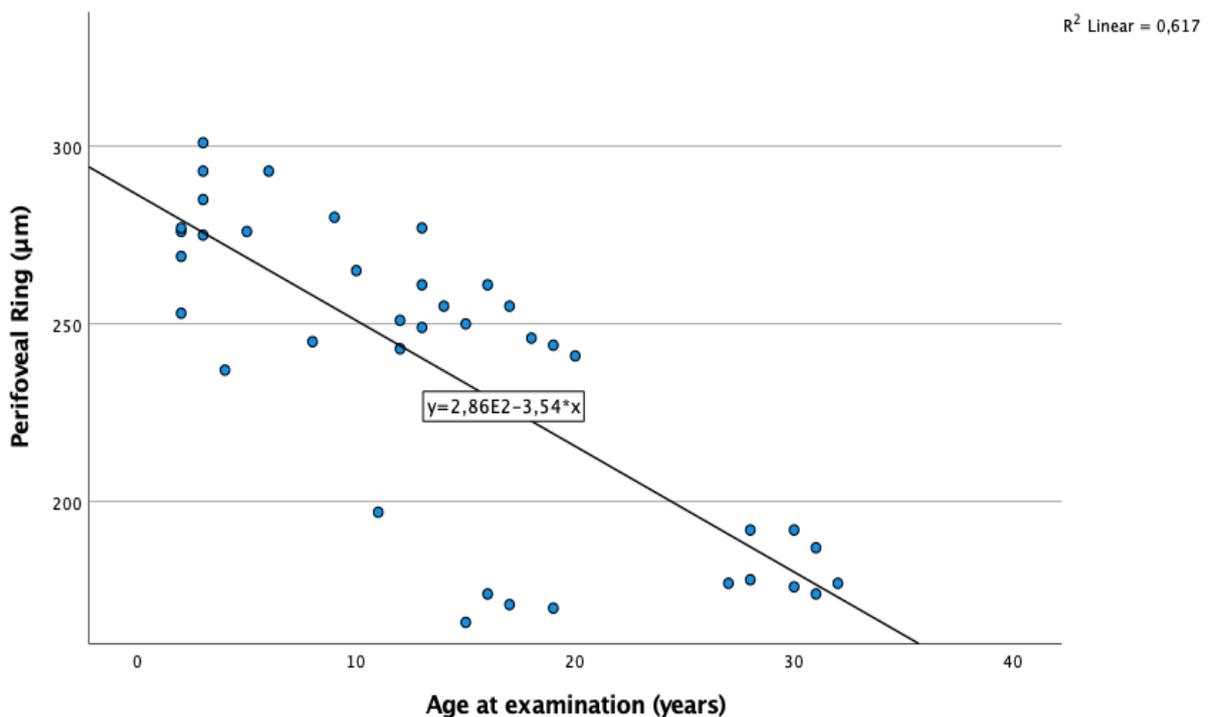
Von den 25 MPS-I-TeilnehmerInnen gab es insgesamt 86 OCT-Scans, bei denen die Werte des parafovealen Rings ermittelt werden konnten (rechtes Auge: 43, linkes Auge: 43). Die Werte für das rechte und linke Auge der jeweiligen PatientInnen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt gemittelt. Dargestellt ist die negative Korrelation ( $r = -0,684$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen dem Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt und der Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring in  $\mu\text{m}$  (gemittelt über ein Augenpaar). Das Streudiagramm weist darauf hin, dass die Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring mit zunehmendem Alter der MPS-I-PatientInnen abnimmt.



**Abbildung 22:** Streudiagramm. X-Achse: Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (MPS I gesamt ohne Subgruppenanalyse); Y-Achse: Dicke des parafovealen Rings in  $\mu\text{m}$ .

#### 7.1.4 Streudiagramm Perifovealer Ring x Alter bei MPS I (gesamt)

Von den 25 MPS-I-TeilnehmerInnen gab es insgesamt 78 Augenscans, bei denen die Werte des perifovealen Rings ermittelt werden konnten (rechtes Auge: 39, linkes Auge: 39). Die Werte für das rechte und linke Auge der jeweiligen PatientInnen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt gemittelt. Dargestellt ist die stark negative Korrelation ( $r = -0,785$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen dem Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt und der Dicke der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  im perifovealen Ring. Das Streudiagramm zeigt auf, dass die Dicke der Netzhaut im perifovealen Ring mit zunehmendem Alter der MPS-I-PatientInnen stark abnimmt.



**Abbildung 23:** Streudiagramm. X- Achse: Alter in Jahren beim Untersuchungszeitpunkt (MPS I gesamt ohne Subgruppenanalyse); Y-Achse: Dicke des perifovealen Ring in  $\mu\text{m}$ .

## 7.2. Subgruppenanalyse: Morbus Hurler

### 7.2.1 Deskriptive Statistik: M. Hurler

Von den 25 MPS-I-PatientInnen hatten 22 PatientInnen das Hurler- Syndrom. Von diesen 22 PatientInnen standen 68 OCT-Scans zur Verfügung (34 Scans des linken und 34 des rechten Auges für die zentrale Fovea und den parafovealen Ring und jeweils 30 Scans des linken und des rechten Auges für den perifovealen Ring). In Tabelle 5 wurden die Werte für das rechte und das linke Auge pro PatientIn bereits gemittelt zusammengerechnet. Das Durchschnittsalter der 22 Hurler-PatientInnen betrug 9,74 Jahre, wobei der/die Jüngste 1 Jahr alt war und der/die Älteste 20 Jahre alt war. Die jeweiligen Mittelwerte für die Dicke der zentralen Fovea, den parafovealen und den perifovealen Ring werden in der Tabelle 5 abgebildet sowie die Range, Minimal- und Maximalwerte und Standartabweichungen.

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik MPS I – Subtyp M. Hurler**

	<b>N</b>	<b>Range</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>
<b>Age at examination (years)</b>	34	19	1	20	9,74	6,195
<b>Central retinal thickness (µm)</b>	34	115	133	248	196,97	21,652
<b>Parafoveal Ring (µm)</b>	34	115	200	315	273,82	28,471
<b>Perifoveal Ring (µm)</b>	30	135	166	301	248,63	37,426

### 7.2.2 Korrelationsanalyse nach Pearson- Test: M. Hurler

Statistisch zeigte die Subgruppenanalyse bei Morbus Hurler eine hochsignifikante ( $p < 0,01$ ), negative Korrelation ( $r = -0,512$ ) zwischen dem Alter der PatientInnen in Jahren und der Netzhautdicke in µm im parafovealen Ring (s. Tabelle 6).

Weiterhin lag beim Hurler-Subtyp zwischen dem Alter der PatientInnen in Jahren und der Netzhautdicke in µm im perifovealen Ring eine statistisch hochsignifikante ( $p < 0,01$ ), stark negative Korrelation ( $r = -0,615$ ) vor (s. Tabelle 6).

Lediglich zwischen dem Alter und der Netzhautdicke in der zentralen Fovea bestand bei Morbus Hurler nach dem Pearsons Korrelationskoeffizienten kein signifikanter Zusammenhang (s. Tabelle 6).

Zwischen der Netzhautdicke des parafovealen Rings und der Netzhautdicke des perifovealen Rings zeigte sich eine signifikante, sehr hohe positive Korrelation ( $r= 0,916$ ;  $p= <0,01$ ).

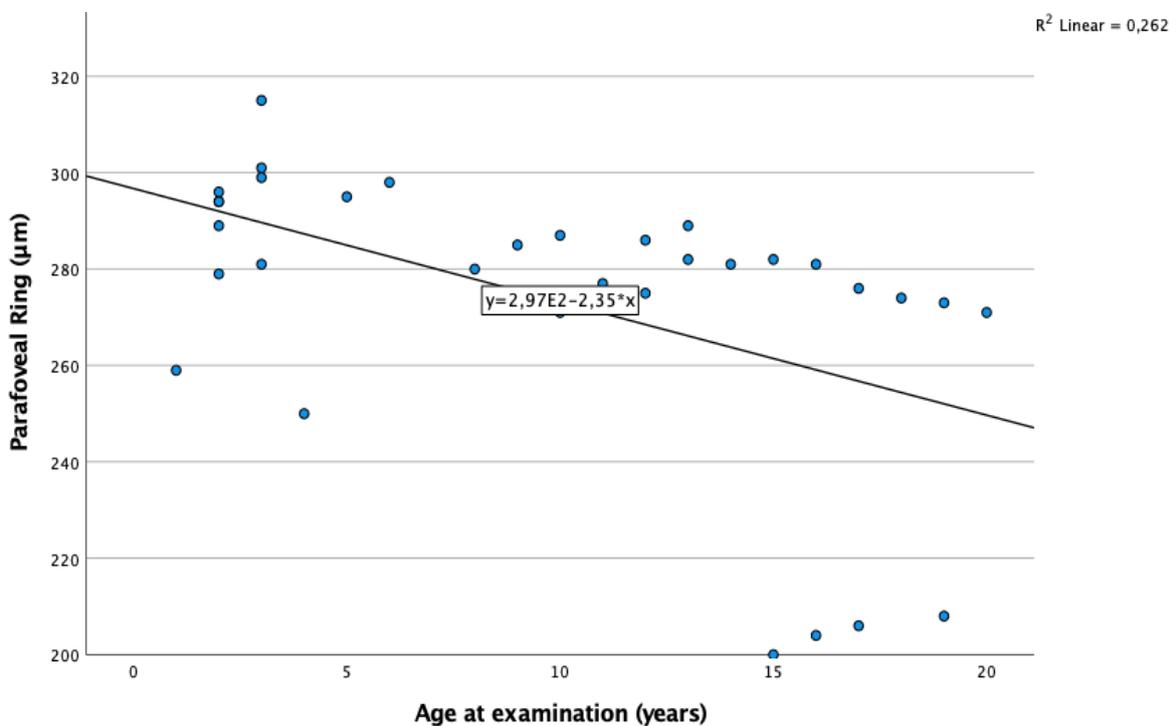
**Tabelle 6: Korrelationsanalyse MPS I -Subtyp M.Hurler**

		<b>Age at examination (years)</b>	<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Age at examination (years)</b>	Pearson Correlation	1	-0,238	-,512**	-,615**
	Sig. (2-tailed)		0,175	0,002	0,000
	N	34	34	34	30
<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-0,238	1	0,244	0,199
	Sig. (2-tailed)	0,175		0,164	0,291
	N	34	34	34	30
<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-,512**	0,244	1	,916**
	Sig. (2-tailed)	0,002	0,164		0,000
	N	34	34	34	30
<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-,615**	0,199	,916**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,291	0,000	
	N	30	30	30	30

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

### 7.2.3 Streudiagramm Parafovealer Ring x Alter bei MPS I (M. Hurler)

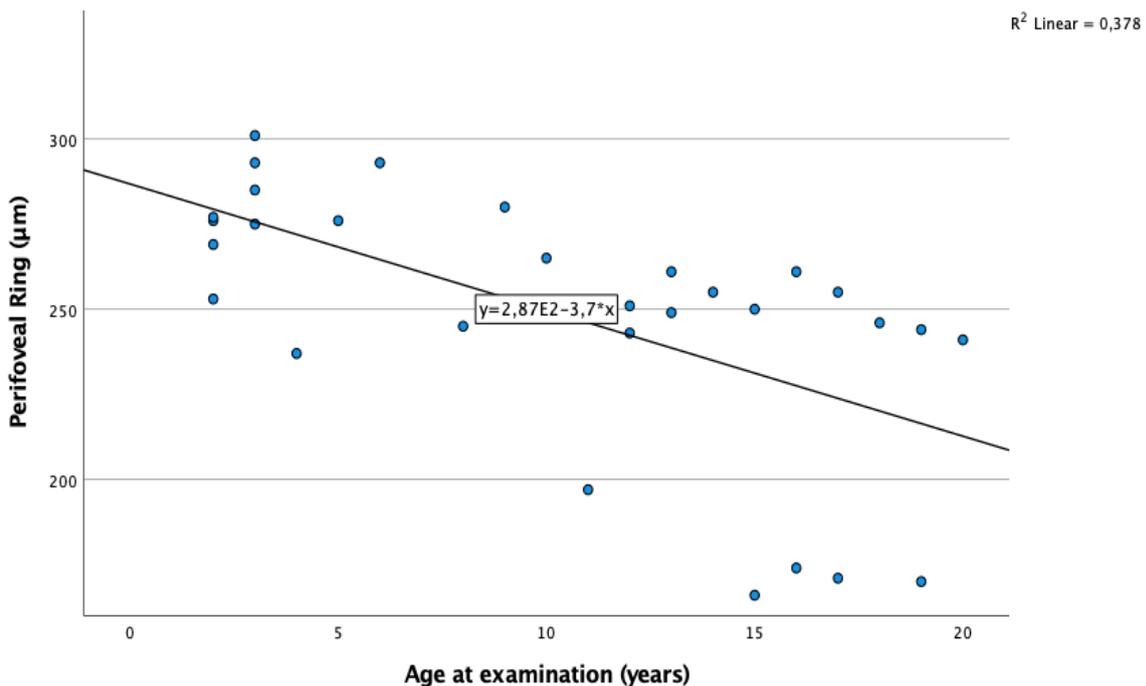
Von den 22 PatientInnen mit Morbus Hurler gab es insgesamt 68 OCT-Scans, bei denen die Werte des parafovealen Rings ermittelt werden konnten (rechtes Auge: 34, linkes Auge: 34). Die Werte für das rechte und linke Auge der jeweiligen PatientInnen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt gemittelt. Dargestellt ist die negative Korrelation ( $r = -0,512$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen dem Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt und der Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring in  $\mu\text{m}$  (gemittelt über ein Augenpaar). Das Streudiagramm weist darauf hin, dass die Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring mit zunehmendem Alter der MPS-I-PatientInnen abnimmt.



**Abbildung 24:** Streudiagramm. X- Achse: Alter in Jahren beim Untersuchungszeitpunkt (MPS I - Subtyp Morbus Hurler); Y-Achse: Dicke des parafovealen Rings in  $\mu\text{m}$ .

#### 7.2.4 Streudiagramm Perifovealer Ring x Alter bei MPS I (M. Hurler)

Von den 22 PatientInnen mit Morbus Hurler gab es insgesamt 60 Augenscans, bei denen die Werte des perifovealen Rings ermittelt werden konnten (rechtes Auge: 30, linkes Auge: 30). Die Werte für das rechte und linke Auge der jeweiligen PatientInnen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt gemittelt. Dargestellt ist die stark negative Korrelation ( $r = -0,615$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen dem Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt und der Dicke der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  im perifovealen Ring. Das Streudiagramm zeigt auf, dass die Dicke der Netzhaut im perifovealen Ring mit zunehmendem Alter der MPS-I-PatientInnen stark abnimmt.



**Abbildung 25:** Streudiagramm. X- Achse: Alter in Jahren beim Untersuchungszeitpunkt (MPS I – Subtyp Morbus Hurler); Y-Achse: Dicke des perifovealen Rings in  $\mu\text{m}$ .

## 7.3 Subgruppenanalyse: Morbus Scheie

### 7.3.1 Deskriptive Statistik: M. Scheie

Von den 3 MPS-I-PatientInnen mit dem Scheie-Syndrom standen 18 OCT-Scans zur Verfügung (9 des linken und 9 des rechten Auges). In der Tabelle 7 wurden die Werte für das rechte und das linke Auge pro PatientIn bereits gemittelt zusammengerechnet. Das Durchschnittsalter der PatientInnen mit Scheie-Syndrom betrug 27,78, wobei der/die Jüngste 13 Jahre alt war und der/die Älteste 32 Jahre alt war. Die jeweiligen Mittelwerte für die Dicke der zentralen Fovea, den parafovealen und den perifovealen Ring werden in der Tabelle 7 neben der Range, den Maximal- und Minimalwerten sowie den Standardabweichungen abgebildet.

**Tabelle 7: Deskriptive Statistik MPS I - Subtyp M. Scheie**

	<b>N</b>	<b>Range</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>
<b>Age at examination (years)</b>	9	19	13	32	27,78	5,783
<b>Central retinal thickness (µm)</b>	9	51	185	236	211,11	17,913
<b>Parafoveal Ring (µm)</b>	9	143	150	293	232,89	37,435
<b>Perifoveal Ring (µm)</b>	9	103	174	277	192,22	32,549

### 7.3.2 Korrelationsanalyse nach Pearson Test: M. Scheie

Beim Scheie-Subtyp zeigte sich statistisch eine signifikante ( $p < 0,05$ ), stark negative Korrelation ( $r = -0,723$ ) zwischen dem Alter der PatientInnen und der Netzhautdicke im parafovealen Ring (s. Tabelle 8; signifikante Korrelationen mit \* gekennzeichnet;  $p < 0,05$ ).

Weiterhin lag beim Scheie-Subtyp eine statistisch hochsignifikante ( $p < 0,01$ ), sehr stark negative Korrelation ( $r = -0,943$ ) zwischen dem Alter und der Netzhautdicke des perifovealen Rings vor (s. Tabelle 8).

Zwischen dem Alter und der Netzhautdicke in der zentralen Fovea bestand nach dem Pearsons Korrelationskoeffizienten ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang bei Morbus Scheie (s. Tabelle 8).

**Tabelle 8: Korrelationsanalyse MPS I – Subtyp M. Scheie**

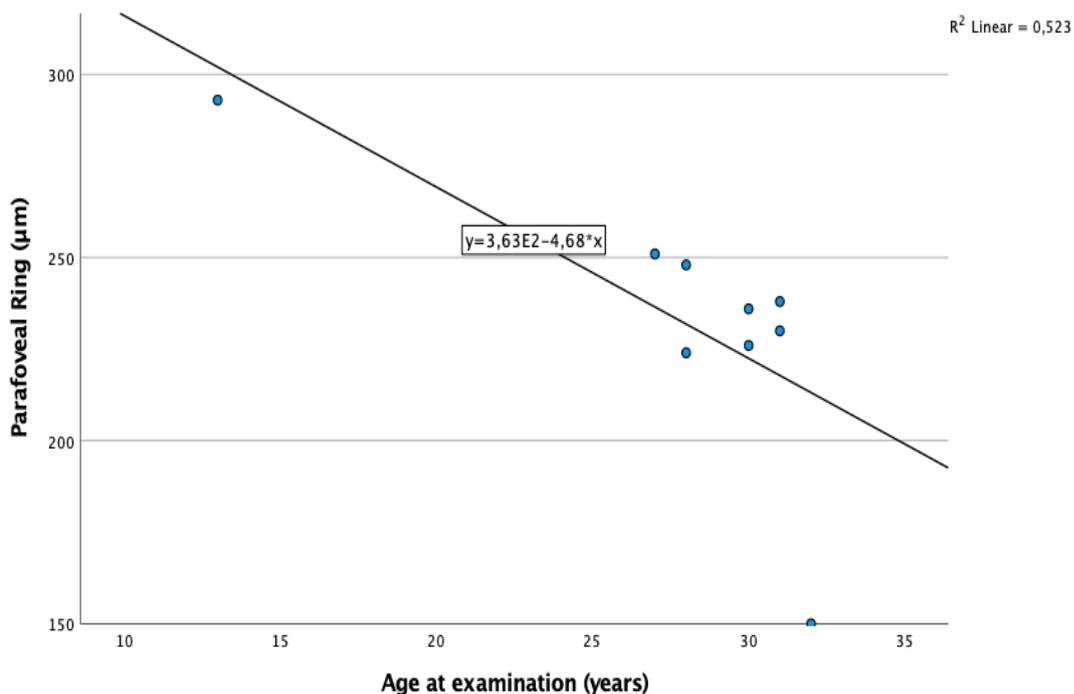
		<b>Age at examination (years)</b>	<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Age at examination (years)</b>	Pearson Correlation	1	-0,312	-,723*	-,943**
	Sig. (2-tailed)		0,413	0,028	0,000
	N	9	9	9	9
<b>Central retinal thickness (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-0,312	1	0,389	0,417
	Sig. (2-tailed)	0,413		0,301	0,264
	N	9	9	9	9
<b>Parafoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-,723*	0,389	1	0,589
	Sig. (2-tailed)	0,028	0,301		0,095
	N	9	9	9	9
<b>Perifoveal Ring (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	Pearson Correlation	-,943**	0,417	0,589	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,264	0,095	
	N	9	9	9	9

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

### 7.3.3 Streudiagramm Parafovealer Ring x Alter (Morbus Scheie)

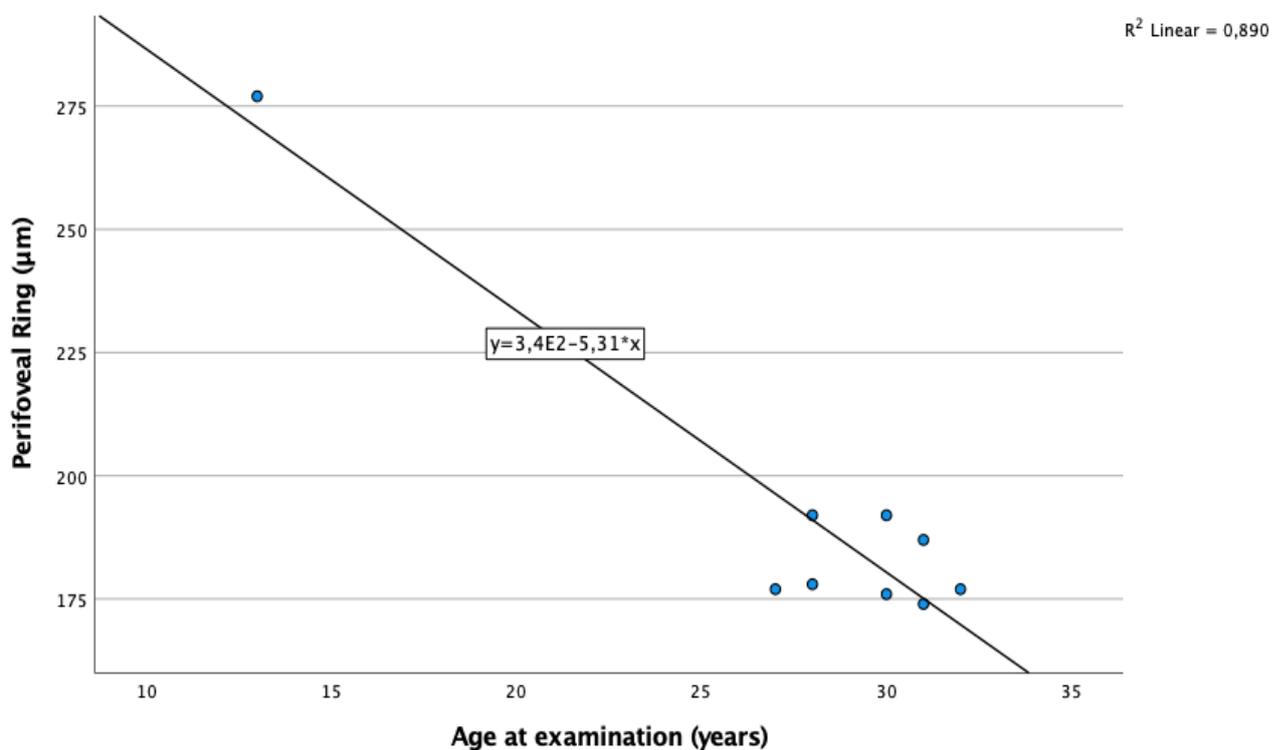
Von den 3 PatientInnen mit Morbus Scheie gab es insgesamt 18 OCT-Scans, bei denen die Werte des parafovealen Rings ermittelt werden konnten (rechtes Auge: 9, linkes Auge: 9). Die Werte für das rechte und linke Auge der jeweiligen PatientInnen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt gemittelt. Dargestellt ist die negative Korrelation ( $r = -0,723$ ;  $p < 0,05$ ) zwischen dem Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt und der Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring in  $\mu\text{m}$  (gemittelt über ein Augenpaar). Das Streudiagramm weist darauf hin, dass die Dicke der Netzhaut im parafovealen Ring mit zunehmendem Alter der MPS-I-PatientInnen abnimmt.



**Abbildung 26:** Streudiagramm. X-Achse: Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (MPS I - Subtyp Morbus Scheie). Y-Achse: Dicke des parafovealen Rings in  $\mu\text{m}$ .

### 7.3.4 Streudiagramm Perifovealer Ring x Alter (Morbus Scheie)

Von den 3 MPS-I-PatientInnen mit dem Scheie-Syndrom standen 18 OCT Scans zur Verfügung (9 des linken und 9 des rechten Auges). Die Werte für das rechte und linke Auge der jeweiligen PatientInnen wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt gemittelt. Dargestellt ist die negative Korrelation ( $r = -0,943$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt der Scheie-PatientInnen in Jahren und der Dicke des perifovealen Rings der Netzhaut in  $\mu\text{m}$ . Der Graph deutet darauf hin, dass die Netzhautdicke der Scheie-PatientInnen im perifovealen Ring mit steigendem Alter extrem abnimmt.



**Abbildung 27:** Streudiagramm. X-Achse: Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (MPS I - Subtyp Morbus Scheie). Y-Achse: Dicke des perifovealen Rings in  $\mu\text{m}$ .

## **8 Diskussion**

Durch die geringe Inzidenz und die z.T. hohen Mortalitätsraten gibt es in der Literatur bislang nur eine geringe Datenlage zu den klinischen Erscheinungsbildern und den organspezifischen Manifestationen der Stoffwechselerkrankung Mukopolysaccharidose (Tomatsu et al., 2019). Der Einsatz von früheren und wirksamen Behandlungen hat jedoch zu einer größeren Lebenserwartung geführt (Magalhães, Vilarés-Morgado, et al., 2021). Für den Erhalt einer guten Lebensqualität fehlen wissenschaftliche Daten, insbesondere zu den ophthalmologischen Veränderungen der betroffenen PatientInnen. Dies wurde zum Anlass genommen, die retinalen Veränderungen bei Mukopolysaccharidose I, II, III, IV und VI qualitativ und quantitativ mittels Funduskop und OCT zu untersuchen und auszuwerten.

### **8.1 Veränderungen der Netzhaut bei MPS I, II, III, IV und VI**

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden qualitative Daten von 34 MPS-PatientInnen erhoben, die an MPS I, II, III, IV oder VI erkrankt sind. Die Bildgebung zeigte in der Funduskopie und in der OCT bezüglich verschiedener retinaler Parameter eindeutig pathologische Befunde, die in Kapitel 6 pro MPS Subtyp sowohl beispielhaft verbildlicht als auch tabellarisch für die Kohorten dargestellt und beschrieben worden sind (s. Kapitel 6.1 Qualitative Analyse).

Die in Kapitel 6.1 erhobenen Befunde der qualitativen Analyse decken sich größtenteils mit den in der Literatur beschriebenen ophthalmologischen Ausprägungen bei MPS. Parafoveale Atrophien, subfoveale Verdickungen, hyperreflektive ELM sowie parapapilläre choroidale Atrophien konnten sowohl in der Literatur als auch in den Fundusfotos und OCT-Scans der vorliegenden Arbeit beobachtet werden (Mack et al., 2018; Magalhães, Cunha, et al., 2021; Magalhães, Vilarés-Morgado, et al., 2021; Naik et al., 2021; Seok et al., 2015b; Sornalingam et al., 2019). Bis auf MPS IV und VI scheinen diese retinalen Ausprägungen bei allen Subtypen eher gehäuft vertreten zu sein, was sich ebenfalls in der allgemeinen Studienlage widerspiegelt (Tomatsu et al., 2019). Die Übersichtsarbeit von Tomatsu et al. (2019) resümiert bezüglich MPS IV, dass es bisher nur sehr vereinzelte Fälle gäbe, die eine Retinopathie gezeigt hätten (Tomatsu et al., 2019). Auch die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass Retinopathien bei MPS IV eher ein Problem geringerer klinischer Relevanz darstellen, da keine der sieben PatientInnen Veränderungen an der Retina gezeigt hat und lediglich ein/e PatientIn eine choroidale Atrophie aufwies. Interessant sind weiterhin vor allem die erhobenen Befunde zu MPS VI, da die bisherige Studienlage zu dem Vorhandensein von Retinopathien bei diesem Subtyp uneindeutig ist. Aktuelle Reviews sehen keine Verbindung zwischen MPS VI und Retinopathien (Fenzl et al., 2015; Tomatsu et al., 2019), obwohl in Einzelfällen

Netzhautveränderungen nachgewiesen werden konnten (Huang et al., 2015). Hierzu zeigen die Daten dieser Arbeit bei zwei MPS-VI-PatientInnen das Vorliegen einer parafovealen Atrophie. Weitere Anomalien an der Retina sind nicht aufgetreten, wobei die geringe Stichprobenzahl beachtet werden muss. Zusammenfassend lässt sich das Auftreten von Retinopathien bei MPS VI laut den Daten dieser Arbeit - entgegen der Meinung von größeren Übersichtsarbeiten - nicht eindeutig ausschließen.

Ein von den oben genannten retinalen Parametern unabhängiger, aber zusätzlich interessanter pathologischer Befund in dieser Arbeit war der eines MPS-I-Patienten mit Schießscheibenmakulopathie. Die Schießscheibenmakulopathie wurde in der Literatur bezüglich MPS bisher selten beschrieben, sodass Mack et al. sie für eine bisher unerkannte phänotypische Variante bei MPS I halten (Mack et al., 2018).

Zusammenfassend zeigt der erste Teil dieser Arbeit in der quantitativen Analyse eine hohe Variabilität der phänotypischen retinalen Ausprägungen bei MPS, welche vorige Studien ebenfalls beschrieben haben (Del Longo et al., 2018; Tomatsu et al., 2019). Wie diese Variabilität zustande kommt und ob sie aus der unterschiedlich verbleibenden Enzymaktivität resultiert oder vom Genotyp abhängt, ist bislang ungeklärt (Sornalingam et al., 2019).

## **8.2 Einfluss des Alters auf die Netzhautdegeneration**

Die quantitative Analyse im zweiten Teil dieser Arbeit galt der genaueren Differenzierung hinsichtlich des Lebensalters und des Voranschreitens der Netzhautdegeneration. Es konnte lediglich für die MPS-I-PatientInnen eine repräsentative Zahl an OCT Scans erhoben werden und somit nur für diese Gruppe eine quantitative Analyse durchgeführt werden. Die erhobenen Daten zeigen, dass die MPS-I-PatientInnen im zeitlichen Verlauf eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke im peri- und parafovealen Bereich des auf die Fovea gelegten Kreisdiagramms (s. Kapitel 5.5.3 Auswahl des Netzhautbereiches) zu verzeichnen haben, und zwar sowohl in der Gesamtanalyse als auch in der Subgruppenanalyse (M. Hurler vs. M. Scheie). Diese erhobenen Korrelationen können natürlich nur als Hinweis auf Kausalität gewertet werden und sind keinesfalls beweisend.

Die wenigen vorliegenden Studien, die sich mit dem Thema beschäftigen, sind in der Regel Querschnitts- oder Fallstudien, sodass der genaue Einfluss des Alters auf die Netzhautdegeneration bisher kaum untersucht wurde. Dass es sich bei der Retinopathie jedoch eher um einen fortschreitenden Prozess handelt, deutet beispielsweise eine der wenigen vorhandenen Verlaufsstudien eines zu Beginn 29-jährigen MPS-III-Patienten an: seine OCT-

Scans wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren beurteilt und zeigen, dass mit voranschreitendem Alter ein zunehmend amorphes Erscheinungsbild der äußeren und später der inneren Netzhautschichten auftritt (Wilkin et al., 2016). Pathophysiologisch wird die Progression der Netzhautdegeneration auf die zunehmende Ansammlung der GAG in den RPE-Zellen, den Müllerzellen und der Photorezeptormatrix zurückgeführt, welche durch die nachlassende Enzymaktivität bei MPS verursacht sei (Del Longo et al., 2018; Mack et al., 2018; Seok et al., 2015b). Die genauen Ursachen der voranschreitenden Netzhautdegenerationen sind noch nicht abschließend aufgeklärt, aber es wird angenommen, dass die oben genannten GAG Ablagerungen im Verlauf zu Hypertrophie des RPE sowie Funktionsstörungen der Müllerzellen und der Photorezeptormatrix führen, wodurch sekundär Funktionsstörungen und Degeneration der Photorezeptoren verursacht werden (Mack et al., 2018; Magalhães, Cunha, et al., 2021; C. G. Summers & Ashworth, 2011).

Ein aktuelles Review von Tomatsu et al. (2019) beschäftigt sich weiterhin mit dem Zeitpunkt des Auftretens von Retinopathien bei MPS I, II, III, IV und VI. Die Ergebnisse des Reviews zeigen, dass bei Babys und Kleinkindern (bis 5 Jahre) mit MPS noch keine Retinopathien sichtbar sind, während ältere Kinder schon stark betroffen sein können - je nach MPS Subtyp (Tomatsu et al., 2019). Das Review zeigt beispielsweise, dass Retinopathien bei MPS I erst ab einem Alter von 10 Jahren auftreten, während sie bei MPS III schon ab ca. 5 Jahren auftreten (Tomatsu et al., 2019). Interessanterweise zeigen viele der eingeschlossenen MPS-I-PatientInnen der hier vorliegenden Arbeit schon deutlich vor dem 10. Lebensjahr Anzeichen einer Retinopathie durch eine beginnende Ausdünnung der Netzhaut (s. Kapitel 7.0 Quantitative Analyse). Es ist also zumindest für MPS I anzunehmen, dass Retinopathien auch deutlich vor dem 10. Lebensjahr auftreten können. Der Grund für möglicherweise verspätet entdeckte Netzhautdegenerationen in anderen Studien dürfte (u. a.) die zum Teil sehr früh auftretende Hornhauttrübung bei MPS I sein, die die Diagnose einer beginnenden Retinopathie erschwert (J. L. Ashworth et al., 2006; Naik et al., 2021). Darüber hinaus können kleinste Veränderungen der Netzhaut inzwischen durch die Verwendung zwei- und dreidimensionaler Diagnoseverfahren wie der OCT selbst bei klinisch unauffälligem Fundus entdeckt werden (Magalhães, Cunha, et al., 2021). Die Daten dieser Arbeit zeigen außerdem, dass es sinnvoll sein kann, die Netzhaut von MPS PatientInnen auch bei zunächst unauffälligem OCT-B-Bild mittels Thickness Map/Heat Map (s. 5.5.2 Vermessungstechnik: Heidelberg Eye Explorer) zu untersuchen, da eine beginnende Netzhautausdünnung hier schon lange vor Veränderungen im B-Bild auffällig werden kann (s. Kapitel 7.0 Quantitative Analyse).

### 8.3 Verlauf der zentripetalen Netzhautdegeneration

Weiterhin kann anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten vermutet werden, dass die Netzhautdegeneration von peripher nach zentral fortschreitet, d.h. die Perifovea tendenziell eher bzw. in einem früheren Alter von der Degeneration betroffen sind als die Parafovea und das Zentrum der Fovea. Dazu passen würden die stark negativen Korrelationen zwischen dem Alter und der Netzhautdicke der Perifovea, die etwas weniger starken Korrelationen zwischen dem Alter und der Netzhautdicke der Parafovea und vor allem die fehlende Korrelation zwischen dem Alter und der Dicke der Netzhaut in der zentralen Fovea (s. Kapitel 7.0 Quantitative Analyse). Diese erhobenen Korrelationen können jedoch nur ein Hinweis auf Kausalität sein, sind jedoch keinesfalls beweisend. Nichtsdestotrotz passen diese Daten zu der Annahme, dass die Netzhautdegeneration in ihrem Verlauf zentripetal gerichtet ist. Ebenso lassen dies zahlreiche Studien vermuten, die spezifischer die Degeneration der einzelnen Netzhautschichten untersucht haben. Diese (größtenteils) Fall- und Querschnittstudien beschreiben nahezu übereinstimmend, dass es para- und perifoveal zu einer Ausdünnung der Netzhautschichten kommt, vor allem der ellipsoiden Zone (= Übergang der Außen- und Innensegmente der Photorezeptoren), während zentral zunächst eher keine Ausdünnungen der einzelnen Netzhautschichten beschrieben werden (Mack et al., 2018; Magalhães, Cunha, et al., 2021; Naik et al., 2021; Seok et al., 2015b; Sornalingam et al., 2019). Gegenteilig wird in vielen Studien zentral von der Zunahme des Umfangs einer einzelnen Netzhautschicht berichtet: der zentralen fovealen ELM (Mack et al., 2018; Magalhães, Cunha, et al., 2021; Naik et al., 2021; Seok et al., 2015b). Aus welchen Gründen die Netzhautausdünnung zentripetal zu verlaufen scheint und warum die Region der ELM zentral in der Fovea häufig verdickt/hyperreflektiv im OCT erscheint, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und bislang nicht eindeutig zu beantworten. Mausmodelle weisen darauf hin, dass bei einer Erkrankung mit MPS der GAG-Stoffwechsel vor allem im RPE gestört ist und es maßgeblich dort zur GAG-Akkumulation kommt, was zumindest erklären könnte, warum die äußeren Netzhautschichten vor den inneren betroffen sind (Hennig et al., 2004; Li & Davidson, 1995). Warum die fovealen äußeren Netzhautschichten jedoch zunächst unversehrt bleiben, während sie peri- und parafoveal ausdünnen, ist unklar. Auch über die Ursache der fovealen Hyperreflexion im Bereich der ELM ist bislang wenig bekannt. In der Literatur wird vorgeschlagen, dass es sich um angesammelte GAG in den Müllerzellen, unverdaute abnorme äußere Photorezeptorsegmente oder abnorme Kollagenablagerungen handeln könnte (Mack et al., 2018; Magalhães, Cunha, et al., 2021). Mack et al. (2018) vermuten zur Lokalisation (vorwiegend ist die ELM der Fovea betroffen), mögliche strukturelle und funktionelle Unterschiede der fovealen Astrozyten zu den

Müllerzellen. Evtl. seien die fovealen Astrozyten primitiver Natur mit eingeschränkter enzymatischer Aktivität, wodurch die lokale Enzymaktivität foveal schneller überschritten werde (Mack et al., 2018). Bislang kann über die wahre Ursache zur Hyperreflexion in der Region der ELM jedoch nur gemutmaßt werden.

## **8.4 Limitationen der Arbeit**

### **8.4.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie. Eine Schwäche der vorliegenden Arbeit ist das Fehlen von longitudinalen Daten.

### **8.4.2 Anzahl der TeilnehmerInnen**

Durch die geringe Inzidenz bei MPS konnten in die Quantitative Statistik nur 25 MPS-I-PatientInnen eingehen, was ein sehr geringer Stichprobenumfang ist. Die Gefahr einer kleinen Stichprobe liegt statistisch darin, dass bestimmte Effekte übersehen werden können. Beispielsweise korreliert in der vorliegenden Arbeit das Alter nicht mit der Dicke der Netzhaut in der zentralen Fovea. Dies ist aber nicht gleichbedeutend damit, dass es bei MPS mit voranschreitendem Alter keine fovealen Veränderungen gäbe. Sornalingam et al. (2019) fanden beispielsweise eine leicht verringerte mittlere Dicke der zentralen Fovea bei 12 untersuchten MPS PatientInnen verschiedener Subtypen und verschiedenen Alters (Sornalingam et al., 2019). Inwiefern sich die Dicke der Netzhaut in der zentralen Fovea verändert, ist in der Zukunft in Studien mit größeren Stichproben zu untersuchen.

### **8.4.3 OCT Apparatur und Bildqualität**

Ein weiteres Problem der Arbeit ist, dass die OCT-Scans zweier verschiedener OCT verwendet und verglichen wurden. Es existieren Studien, die sich mit dem Problem der Vergleichbarkeit der Scans verschiedener OCT beschäftigen und einen mittleren Unterschied in der mittleren Netzhautdicke von  $59,1\mu\text{m}$  zwischen SD-OCT und Topcon SS-OCT vorschlagen (Hanumunthadu et al., 2021). Nichtsdestotrotz sollte eine mögliche Ungenauigkeit dieser Werte in Betracht gezogen werden, welche sich wiederum auf die Statistik der vorliegenden Arbeit auswirkt.

Weiterhin sind OCT-Scans mit unterschiedlicher Bildqualität in diese Arbeit eingeflossen und beurteilt worden. Die Bildqualität hängt maßgeblich von der Kooperation der PatientInnen ab.

Fehlende Kooperation und Mitwirkung erklären beispielsweise, warum es für den perifovealen Ring des Kreisdiagramms weniger verfügbare Daten für die Statistik gab.

#### **8.4.4 Unterschiedliche Therapieverfahren**

Ein weiteres Problem in der Auswertung der quantitativen Daten liegt darin, dass die untersuchten MPS-I-PatientInnen in den letzten Jahren zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Therapien wahrgenommen haben, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Frage gestellt werden muss. In der vorliegenden Arbeit haben die meisten MPS-I-PatientInnen eine ERT erhalten, während einige, jedoch nicht alle, eine HRCT bekommen haben.

Über die HRCT ist aus vorigen Studien bekannt, dass sie vor allem sinnvoll ist, wenn sie in den ersten zwei Lebensjahren durchgeführt wird (Magalhães, Cunha, et al., 2021). Dann scheint sie auf den Sehapparat bezogen Sehschärfe, Hornhauttrübung und Sehnervenschwellung zu stabilisieren oder zu verbessern (Fenzl et al., 2015; Magalhães, Cunha, et al., 2021; Naik et al., 2021; Summers et al., 2010). Die ERT kann bei rechtzeitig begonnener Therapie Hornhauttrübungen stabilisieren oder verbessern (Magalhães, Cunha, et al., 2021). Da sie die Blut-Hirn- und wahrscheinlich auch Blut-Retina-Schranke nicht passieren kann, hat die ERT jedoch vermutlich keinen Einfluss auf die Netzhautfunktion (Laraway et al., 2016; Magalhães, Cunha, et al., 2021). Zusammenfassend deutet die Studienlage darauf hin, dass systemische Therapien allgemein zwar positive Effekte auf das Auge haben, aber bislang keine Effekte bezüglich einer Verbesserung der Netzhautfunktion gezeigt haben (Magalhães, Cunha, et al., 2021; Naik et al., 2021; Summers et al., 2010). Passend dazu zeigten Magalhaes et al. (2021) in einer Fallstudie mit einer 12-jährigen MPS-I-Patientin, dass trotz früher HRCT und ERT ab dem ersten Lebensjahr und somit normwertigen Enzymleveln von Beginn der Erkrankung an, die typischen Retinopathie-Befunde im OCT auftraten (Magalhães, Cunha, et al., 2021).

#### **8.5 Zukunftsperspektive**

Systemische Therapiemöglichkeiten wie die ERT und HRCT haben die Lebensspanne von MPS PatientInnen verlängert, sodass es jetzt möglich wird, einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der okulären Manifestationen zu bekommen (Magalhães, Cunha, et al., 2021). Da die gängigen systemischen Therapien jedoch zumindest keinen Einfluss auf die retinalen Veränderungen zu haben scheinen, müssen in der Zukunft andere therapeutische Verfahren für den Sehapparat entwickelt werden, um die Lebensqualität der PatientInnen erhalten zu können (Nan, Park, & Maeng, 2020). In Studien zur Gentherapie sind beispielsweise bereits verschiedene Vektoren für eine korrigierende Behandlung untersucht worden, u. a zur

Übertragung des veränderten IDUA-Gens bei MPS-I-PatientInnen (Hurt, Dickson, & Curiel, 2021). Solche Therapien könnten durch den direkten Gentransfer in das Auge möglicherweise eine ergänzende Therapie zu ERT und HRCT darstellen und haben im Mausmodell beispielsweise schon die GAG Ansammlung im RPE umkehren können (Li & Davidson, 1995). Die Sicherheit und Umsetzung solcher Therapien ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Basierend auf der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer Querschnittsstudie der Grundstein für Erkenntnisse zu retinalen Veränderungen bei MPS im zeitlichen Verlauf gelegt. In der Zukunft sind Längsschnittstudien unter Therapiekontrolle mit einer begleitenden Untersuchung der PatientInnen über mehrere Jahre nötig, um den genauen Verlauf der Netzhautdegeneration pro MPS Subtyp zu skizzieren, den Zeitpunkt des Beginns der Retinopathien zu spezifizieren sowie Methoden zu entwickeln, um das hyperreflektive Material in der Region der ELM zu identifizieren. Ziel der Forschung sollte sein, den Retinopathien von MPS PatientInnen in der Zukunft frühzeitig mit geeigneten Therapien entgegenwirken zu können, um die Lebensqualität bei gesteigerter Lebenserwartung erhalten zu können.

## **9 Zusammenfassung**

Mukopolysaccharidose ist eine seltene, hereditäre Stoffwechselerkrankung und führt durch die Fehlfunktion von lysosomalen Enzymen zur Ablagerung von Stoffwechselprodukten in Geweben und Organen. Durch die Enzymdefekte kommt es zu einem weitreichenden Spektrum an klinischen Manifestationen, z.B. kardiovaskuläre und kognitive Beeinträchtigungen, Atemwegserkrankungen und Gelenkkontrakturen. Das vorrangige ophthalmologische Problem der PatientInnen sind Hornhauttrübungen, welche durch den Einsatz von perforierenden Keratoplastiken und DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty) behandelt werden können. Die moderne Bildgebung zeigt, dass bei Mukopolysaccharidose neben Hornhauttrübungen auch Veränderungen an der Retina auftreten, welche den Visus stark beeinträchtigen können. Ziel dieser Arbeit war es das Vorkommen retinaler Anomalien bei den MPS Subtypen I, II, III, IV und VI in einer qualitativen Analyse mittels Fundusfotografie und Optischer Kohärenztomographie zu untersuchen. In einer quantitativen Analyse sollte zusätzlich der Progress der Netzhautdegeneration von MPS-I-PatientInnen im zeitlichen Verlauf bewertet werden. Die Ergebnisse zeigten, dass retinale Anomalien bei allen untersuchten MPS Subtypen auftraten, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Im zeitlichen Verlauf konnte bei den MPS-I-PatientInnen eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke para- und perifoveal festgestellt werden, wobei der Prozess zentripetal gerichtet war, also die Perifovea in einem früheren Alter als die Parafovea und das Zentrum der Fovea betroffen war. Die Ergebnisse dieser Studie können dazu dienen, den Verlauf der Netzhautdegeneration bei der angeborenen Stoffwechselerkrankung Mukopolysaccharidose detaillierter zu verstehen. Dies könnte einen Beitrag zur Erforschung der bisher raren okulären therapeutischen Möglichkeiten liefern, was die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen maßgeblich steigern würde. Zukünftige Studien müssen den Effekt begleitender Therapien (Enzymersatztherapie, Hämatopoetische Stammzelltransplantation, Gentherapien etc.) auf die Studienlage überprüfen.

## **10 Summary**

Mucopolysaccharidosis is a rare, hereditary metabolic disorder and results in the deposition of metabolites in tissues and organs due to the malfunction of lysosomal enzymes. The enzyme defects result in a wide range of clinical manifestations, such as cardiovascular and cognitive impairment, respiratory disease and joint contractures. The primary ophthalmologic problem in patients is corneal opacities, which can be treated with the use of penetrating keratoplasty and DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty). Modern imaging shows that in addition to corneal opacities, changes in the retina occur in mucopolysaccharidosis, which can severely affect visual acuity. The aim of this study was to investigate the occurrence of retinal abnormalities in MPS subtypes I, II, III, IV and VI in a qualitative analysis using fundus photography and optical coherence tomography. In a quantitative analysis, we additionally aimed to evaluate the progression of retinal degeneration in MPS I patients over time. The results showed that retinal abnormalities occurred in all MPS subtypes studied, but to different degrees. Over time, a significant decrease in retinal thickness was observed para- and perifoveally in the MPS I patients, with the process being centripetally directed, meaning that the perifovea was affected at an earlier age than the parafovea and the center of the fovea. The results of this study may serve to understand in more detail the course of retinal degeneration in mucopolysaccharidosis. This could contribute to the exploration of ocular therapeutic options, which have been rare to date, and would significantly improve the quality of life of affected patients. Future studies need to examine the effect of concomitant therapies (enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapies, etc.) on the study situation.

## **11 Abkürzungsverzeichnis**

**ELM** External Limiting Membrane

**GAG** Glykosaminoglykane

**GCL** Ganglion Cell Layer

**HEE** Heidelberg Eye Explorer

**ILM** Internal Limiting Membrane

**INL** Inner Nuclear Layer

**IS/OS** Photoreceptor inner and outer segment junction

**MPS** Mukopolysaccharidose

**OCT** Optische Kohärenztomografie

**ONL** Outer Nuclear Layer

**OPL** Outer Plexiform Layer

**RNFL** Retinal Nerve Fibre Layer

**RPE** Retinal Pigmented Epithelium

**SRT** Substratreduktionstherapie

**UKE** Universitätsklinikum Eppendorf

## 12 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Darstellung der Pars optica retinae und der Pars caeca retinae sowie ihres Übergangs ineinander an der Ora serrata (Schünke et. al., 2018).....	19
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung der verschiedenen Netzhautschichten (Lang et al., 2019).....	21
<b>Abbildung 3:</b> Fundusfotografie einer menschlichen Netzhaut (Damms & Guzek, 2014).....	22
<b>Abbildung 4:</b> Fundusfotografien (jeweils linkes Auge) von zwei MPS Patienten (Seok et al., 2015b).....	23
<b>Abbildung 5:</b> Funktionsweise eines SD-OCT (Inhoffen, 2020). ....	24
<b>Abbildung 6:</b> Nomenklatur eines Expertengremiums für anatomische Orientierungspunkte auf OCT-B-Scans des Heidelberg Spectralis (Staurenghi et al., 2014).....	27
<b>Abbildung 7:</b> Abbildung einer „Thickness Map“ in der Heidelberg Eye Explorer Software..	37
<b>Abbildung 8:</b> ETDRS-Kreisdiagramm (M. Kim et al., 2016) .....	38
<b>Abbildung 9:</b> B- Scan mit Querschnitt durch die Fovea (Seok et al., 2015b).....	38
<b>Abbildung 10:</b> Fundusfotos des rechten Auges einer 20- jährigen MPS I Patientin .....	42
<b>Abbildung 11:</b> Autofluoreszenz der 20-jährigen MPS I Patientin. ....	42
<b>Abbildung 12:</b> OCT-B-Scan der 20- jährigen MPS I Patientin .....	43
<b>Abbildung 13:</b> Zoom des OCT-B-Scan aus Abbildung 12.....	43
<b>Abbildung 14:</b> Fundusfoto eines 15- jährigen MPS II Patienten .....	44
<b>Abbildung 15:</b> OCT-B-Scan des 15-jährigen MPS II Patienten .....	44
<b>Abbildung 16:</b> OCT-B-Scan eines 4- jährigen MPS III Patienten.....	44
<b>Abbildung 17:</b> Zoom des OCT-B-Scan aus Abb. 16 .....	45
<b>Abbildung 18:</b> Thickness Map und Heat Map des 4-jährigen Jungen mit MPS III.....	45
<b>Abbildung 19:</b> Fundusfotographie einer 28-jährigen MPS IV Patientin .....	46
<b>Abbildung 20:</b> OCT-B-Scan eines 25-jährigen MPS VI Patienten .....	46
<b>Abbildung 21:</b> Heat Map und Thickness Map des 25-jährigen MPS VI-Patienten.....	47
<b>Abbildung 22:</b> Streudiagramm. X-Achse: Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (MPS I allgemein ohne Subgruppenanalyse); Y-Achse: Dicke des Parafovealen Rings in $\mu\text{m}$ . ....	50
<b>Abbildung 23:</b> Streudiagramm. Streudiagramm. X- Achse: Alter in Jahren beim Untersuchungszeitpunkt (MPS I allgemein ohne Subgruppenanalyse); Y-Achse: Dicke des Perifovealen Ring in $\mu\text{m}$ . ....	51
<b>Abbildung 24:</b> Streudiagramm. Streudiagramm. X- Achse: Alter in Jahren beim Untersuchungszeitpunkt (MPS I- Subtyp Morbus Hurler); Y-Achse: Dicke des Parafovealen Rings in $\mu\text{m}$ . ....	54

<b>Abbildung 25:</b> Streudiagramm. X- Achse: Alter in Jahren beim Untersuchungszeitpunkt (MPS I – Subtyp Morbus Hurler); Y-Achse: Dicke des Perifovealen Rings in $\mu\text{m}$ .....	55
<b>Abbildung 26:</b> Streudiagramm. X-Achse: Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (MPS I Subtyp Scheie PatientInnen). Y-Achse: Dicke des Parafovealen Rings in $\mu\text{m}$ .....	58
<b>Abbildung 27:</b> Streudiagramm. X-Achse: Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (MPS I Subtyp Scheie PatientInnen). Y-Achse: Dicke des Perifovealen Rings in $\mu\text{m}$ . .....	59

### **13 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Zusammenfassung der in der Literatur gefundenen Berichte retinaler Anomalien von MPS PatientInnen im OCT .....	33
<b>Tabelle 2:</b> Häufigkeit des Auftretens retinaler Anomalien bei MPS I, II, III, IV und VI .....	41
<b>Tabelle 3:</b> Deskriptive Statistik MPS I Allgemein .....	48
<b>Tabelle 4:</b> Korrelationsanalyse MPS I Allgemein .....	49
<b>Tabelle 5:</b> Deskriptive Statistik MPS I - Subtyp M. Hurler .....	52
<b>Tabelle 6:</b> Korrelationsanalyse MPS I - Subtyp M.Hurler .....	53
<b>Tabelle 7:</b> Deskriptive Statistik MPS I - Subtyp M. Scheie .....	56
<b>Tabelle 8:</b> Korrelationsanalyse MPS I - Subtyp M. Scheie .....	57

## 14 Literaturverzeichnis

- Anawis M A. Hunter syndrome (MPS II-B): a report of bilateral vitreous floaters and maculopathy. *Ophthalmic Genet.* 2006; 27(2): 71-72.
- Ashworth J, Kruse F, Bachmann B, Tormene A P, Suppiej A, Parini R, Guffon N. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2010; 38.
- Ashworth J L, Biswas S, Wraith E, Lloyd I C. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51(1): 1-17.
- Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Zilch HG (2020) *Duale Reihe Anatomie, 5. Auflage*, Thieme Verlag, Stuttgart.
- Baudisch F (2018) *Die Optische Kohärenztomographie (OCT) - Analyse der retinalen Nervenfaserschicht und der Retinafundusdicke nach Alter, Papillengröße und Refraktionsfehler sowie bei Patienten mit Optikopathien und arterieller Hypertonie.* Med. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Clarke LA (1993) Mucopolysaccharidosis Type I. In: GeneReviews. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Hrg.) Seattle (WA), University of Washington Seattle; October 31, 2002.
- Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Cox GF. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009; 123(1), 229-240.
- Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(2), 120.
- 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).
- Damms T, Guzek B. (2014). *Kurzlehrbuch Augenheilkunde, 5. Auflage*, Elsevier GmbH, München.
- Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(2), 125.
- Ehnes A (2013) *Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatischen Analyse von individuellen Netzhautschichten in optischen Kohärenztomographie-B-Scans.* Med. Dissertation. Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Fenzl C R, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 1633-1644.
- Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, Fahnehjelm KT, Summers CG, Hartz PR., Scarpa M. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95(5).
- Filocamo M, Tomanin R., Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(2), 129.
- Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2008; 49(10), 4290-4296.
- Fraldi A, Serafini M, Sorrentino NC, Gentner B, Aiuti A, Bernardo ME. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(Suppl 2), 130.
- Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(5), 379-388.
- Grehn F (2019) *Augenheilkunde, 32. Auflage*, Springer- Verlag, Berlin.
- Hanumunthadu D, Keane PA, Balaskas K, Dubis AM, Kalitzos A, Michaelides M, Patel, PJ. Agreement Between Spectral-Domain and Swept-Source Optical Coherence Tomography Retinal Thickness Measurements in Macular and Retinal Disease. *Ophthalmol Ther.* 2021; 10(4), 913-922.
- Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017; 22, 385-406.
- Hennig AK, Ogilvie JM., Ohlemiller KK, Timmers AM, Hauswirth WW, Sands MS. AAV-mediated intravitreal gene therapy reduces lysosomal storage in the retinal pigmented epithelium and improves retinal function in adult MPS VII mice. *Mol Ther.* 2004; 10(1), 106-116.
- Huang CT, Chu SY, Lee YC. Optical Coherence Tomography of Chorioretinopathy Caused by Mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 2015; 122(7), 1535-1537.

- Hurt SC, Dickson PI, Curiel DT. Mucopolysaccharidoses type I gene therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44(5), 1088-1098.
- Inhoffen W (2020). Optische Kohärenztomografie. In Heimann H, Lommatzsch KUA, Wachtlin J (Hrs.), *Atlas des Augenhintergrundes (2. Auflage)*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Jahn C (2018). *Netzhautveränderungen im fortgeschrittenen Lebensalter*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität zu Köln.
- Kapoor S, Liasis A, Nischal KK. Choroidal Deposits in a Patient With Mucopolysaccharidoses Type 1. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(8).
- Kim M, Kim D, Jo Y, Kim J. The Effect of Machine Aging on the Measurements of Optical Coherency Tomography. *Journal of the Korean Ophthalmological Society.* 2016; 57, 1087.
- 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), 151-153.
- Kolb H, Fernandez E, Nelson R (1995). *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. [OnlineimInternet.]URL:[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/pdf/Bookshelf\\_NBK11530.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/pdf/Bookshelf_NBK11530.pdf) Stand: 20.05.2022, 12:30].
- Kowalski T, Ruddle JB, de Jong G, Mack, HG. Expanding the phenotype of mucopolysaccharidosis type II retinopathy. *Ophthalmic Genet.* 2021; 42(5), 631-636.
- Kubaski F, de Oliveira Poswar , Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD, Barth AL, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(3).
- Lang G, Lang G (2019). *Netzhaut (Retina)*. In: Lang G, Esser J, Gareis O, Lang G, Lang S, Spraul C, Wagner P, Hrsg. *Augenheilkunde. 6., überarbeitete Auflage*. Stuttgart: Thieme.
- Laraway S, Mercer J, Jameson E, Ashworth J, Hensman P, Jones SA. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 2016; 178, 219-226.
- Lee KM, Lee EJ, Kim TW, Kim H. Comparison of the Abilities of SD-OCT and SS-OCT in Evaluating the Thickness of the Macular Inner Retinal Layer for Glaucoma Diagnosis. *PLoS One.* 2016, 11(1).
- Li T, Davidson BL. Phenotype correction in retinal pigment epithelium in murine mucopolysaccharidosis VII by adenovirus-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(17), 7700-7704.
- Liang F, Audo I, Sahel JA, Paques M. Retinal degeneration in mucopolysaccharidose type II. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251(7), 1871-1872.
- Lin HY, Chan WC, Chen LJ, Lee YC, Yeh SI, Niu DM, Lin SP. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7(5).
- 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.
- Magalhães A, Cunha AM, Vilares-Morgado R, Leão-Teles E, Rodrigues E, Falcão M, Falcão-Reis F. Macular Changes in a Mucopolysaccharidosis Type I Patient with Earlier Systemic Therapies. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021; 8866837.
- Magalhães A, Meira J, Cunha AM., Moreira RJ, Leão-Teles E, Falcão M, Falcão-Reis F. Fundoscopic Changes in Maroteaux-Lamy Syndrome. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2019; 4692859.
- Magalhães A, Vilares-Morgado R, Cunha AM, Leão-Teles E, Falcão M, Carneiro Â, Falcão-Reis F. Increased Choroidal Thickness in Morquio Syndrome. *Case Rep Ophthalmol.* 2021; 12(3), 816-823.
- Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. (2013). Swept-source OCT. *Retina Today Magazine*. [OnlineimInternet]URL:[https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0913RT\\_F2\\_Michalewska.pdf](https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0913RT_F2_Michalewska.pdf) Stand: 20.05.2022, 12:30]
- Michaud M, Belmatoug N, Catros F, Ancellin S, Touati G, Levade T, Gaches F. Mucopolysaccharidosis: A review. *Rev Med Interne.* 2020; 41(3), 180-188.
- Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2), 63-72.
- Naik VD, Usgaonkar UPS, Albal VH. A Case Report of Retinal Changes in Mucopolysaccharidosis I. *Recent Developments in Medicine and Medical Research Vol. 5,* 2021; 54-63.
- Nan H, Park C, Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int,* 2020, 2408402.

- Parini R, Biondi A. The new frame for Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(Suppl 2), 117.
- 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), 103-107.
- Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, Espejo-Mojica AJ, Losada JC, Suarez DA, Tomatsu S. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments. *Drugs.* 2019; 79(10), 1103-1134.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2018). 5.14 Netzhaut (Retina). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (Hrsg.) *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie.* 5. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Seok S, Lyu IJ, Park KA, Oh SY. Response to: spectral domain optical coherence tomography imaging of mucopolysaccharidoses I, II, IV A, and VI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015a; 253(11), 2055-2056.
- 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.* 2015b; 253(12), 2111-2119.
- Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res.* 2019; 62(4).
- Sornalingam K, Javed A, Aslam T, Sergouniotis P, Jones S, Ghosh A, Ashworth J. Variability in the ocular phenotype in mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol.* 2019; 103(4), 504-510.
- Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, Mason RW, Tadao O, Tomatsu S. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2018; 125(1-2), 4-17.
- Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology.* 2014; 121(8), 1572-1578.
- Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(4), 295-304.
- Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(5), 34-40.
- Summers CG, Fahnehjelm KT, Pitz S, Guffon N, Koseoglu ST, Harmatz PR, Scarpa M. Systemic therapies for mucopolysaccharidosis: ocular changes following haematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement therapy – a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2010; 38.
- Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(7).
- Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33(4), 421-427.
- Ting DS, Cheung GC, Lim LS, Yeo IY. Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43(9), 815-819.
- Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med.* 2019; 8(9).
- Usui T, Shirakashi M, Takagi M, Abe H, Iwata K. Macular edema-like change and pseudopapilledema in a case of Scheie syndrome. *J Clin Neuroophthalmol.* 1991;11(3), 183-185.
- Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(5), 49-59.
- Wagner VF, Northrup H (1993). Mucopolysaccharidosis Type III. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Hrs.), *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington.
- Waldstein SM, Faatz H, Szimacsek M, Glodan AM, Podkowinski D, Montuoro A, Schmidt-Erfurth U. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye.* 2015; 29(3), 409-415.

- 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), 217-227.
- Xiong K, Gong X, Li W, Yuting L, Meng J, Wang L, Wenyong H. Comparison of Macular Thickness Measurements Using Swept-Source and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Healthy and Diabetic Subjects. *Curr Eye Res.* 2021; 46(10), 1567-1573.
- Yoon MK, Chen RW, Hedges TR, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Duker JS. High-speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography of the retina in Hunter syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007; 38(5), 423-428.
- 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.

## **15 Danksagung**

Zuallererst möchte ich Herrn Dr. Simon Dulz für seine herausragende Betreuung danken. Sein Engagement hat einen entscheidenden Beitrag zu meiner Arbeit geleistet. In jeder Phase der Entstehung stand mir Herr Dr. Simon Dulz geduldig zur Seite, hat sich meiner Fragen angenommen und konstruktiv Kritik geübt.

Darüber hinaus möchte ich meiner Familie - insbesondere meinen Eltern Helga und Ulrich von Eßen - danken, die mich von Beginn meines Studiums an bis zur Vollendung dieser Arbeit ausnahmslos unterstützt und motiviert haben und mir in jeder Lebenslage zur Seite stehen. Ohne eure Geduld und euren Zuspruch über all die Jahre wäre es nicht möglich gewesen.

## **16 Lebenslauf (entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen)**

## **17 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....