

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Sven Günther Meuth

Optische Kohärenztomographie bei Morbus Fabry

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Konrad Stange
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Marius Ringelstein

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Widmung

Diese Arbeit ist meiner Mutter, Christiane Stange gewidmet, die mir das Gebiet der Medizin von klein auf näherbrachte und mich ermutigte, diesen Weg ebenfalls einzuschlagen.

Liste der Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden in Form eines Posters veröffentlicht:

Stange K., Albrecht P., Cavallari M., Dietrich M., Lenders M., Pogoda C., Stamile C., Marzullo A., Hartung H.P., Aktas O., Brand E., Duning T., Ringelstein M., *Optical coherence tomography in Fabry disease*. Abstract 549, DGN-Kongress 2020 – Abstracts, URN: urn:nbn:de:101:1-2020110317121833688422

Zusammenfassung

Morbus Fabry ist eine seltene, x-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit. Durch einen Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A kommt es zur Akkumulation von Sphingolipiden in diversen Zelltypen, darunter Kapillarendothelien, Nervenzellen, Kardiomyozyten und am Auge in Hornhautepithelzellen. Unbehandelt zeigt die Erkrankung einen letalen Verlauf. Dies ist meist auf Myokardinfarkte und zerebrale Insulte zurückzuführen. Da Betroffene in der Frühphase der Erkrankung an unspezifischen Symptomen (Schmerzen, Parästhesien, gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen) leiden, werden die adäquate Diagnosestellung und der Beginn der Enzymersatztherapie oft erheblich verzögert. Als Goldstandard der Diagnostik gilt die aufwändige und kostenintensive molekulargenetische Untersuchung. Im klinischen Alltag praktikablere Verfahren sind die Messung der Enzymaktivität im Blut oder Urin. Insbesondere im Hinblick auf heterozygote Patientinnen sind diese Tests jedoch oft nicht ausreichend sensitiv. Ein Untersuchungsverfahren, das diese diagnostische Unsicherheit kompensiert, leicht und kosteneffektiv durchzuführen ist, könnte helfen, die korrekte Diagnose früher zu stellen und den Krankheitsverlauf unter der Enzymersatztherapie zu beurteilen. Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur hochauflösenden zwei- und dreidimensionalen Darstellung der Netzhaut (lat. *Retina*). Dicke und Volumen der unterschiedlichen Netzhautschichten können mittels OCT im Mikrometerbereich quantifiziert werden. Da im Rahmen der Fabry-Erkrankung sowohl Ablagerungen von Stoffwechselprodukten, als auch Schäden des Nervensystems durch Entzündungsreaktionen auftreten, sind pathologische Veränderungen der Retinaschichten zu erwarten, was bislang aber noch nicht belegt wurde.

Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir 107 genetisch gesicherte Fabry-Patienten des Fabry-Zentrums der Universitätsklinik Münster mittels neuester *Spectral-Domain-OCT* Technik und verglichen die Ergebnisse mit denen von 107 gesunden Kontrollprobanden. Die retinale Nervenfaserschicht wurde anhand eines 3,4 mm durchmessenden peripapillären Ringscans beurteilt, die Makula anhand eines 6 mm durchmessenden parafovealen Volumenscans. Mittels automatisierter Bearbeitungssoftware konnten die einzelnen retinalen Schichten segmentiert und quantifiziert werden.

Es zeigten sich pathologische Veränderungen verschiedener Retinaschichten. Insbesondere die äußere plexiforme Schicht (engl. OPL, *outer plexiform layer*) war bei Fabry-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen signifikant in ihrem Volumen verdickt. Da in dieser Schicht ein kapilläres Netz für die Blutversorgung von tieferen Retinaanteilen verläuft, könnte dies Ausdruck der Akkumulation von Sphingolipiden in den Gefäßendothelien sein.

Die innere Körnerschicht (engl. INL, *inner nuclear layer*) hingegen, war bei Erkrankten signifikant dünner als bei den gesunden Probanden. Dies könnte ein Hinweis auf einen Nervenzelluntergang in dieser Schicht sein, in der sich Zellkörper verschiedener Neurone der visuellen Reizweiterleitung befinden.

Zusammenfassend konnten wir erstmals Hinweise auf eine retinale Beteiligung bei Morbus Fabry nachweisen. Dies könnte für die Prognose der Patienten relevant sein. Zudem könnten die genannten pathologischen Veränderungen bestimmter Retinaschichten auf ein erkrankungstypisches Schädigungsmuster hinweisen, welches eine frühe Diagnosestellung von Fabry-Patienten in der Zukunft unterstützen könnte. Longitudinale OCT-Untersuchungen von Fabry-Patienten könnten helfen, um einen möglichen Stellenwert dieser Methode im Rahmen des Therapiemonitorings zu evaluieren.

Abstract

Fabry disease is a rare, x-linked, lysosomal storage disorder. Enzyme deficiency of α -galactosidase A leads to accumulation of sphingolipids in various cell types, including capillary endothelia, cardiomyocytes, neurons and corneal cells of the eye. Since patients initially often complain of non-specific symptoms, the correct diagnosis and the initiation of the essential enzyme replacement therapy are frequently delayed. Diagnostic gold standard is the cost-intensive DNA sequencing. Enzyme activity measurement tests in blood or urine are more feasible, but are not sufficiently sensitive, particularly with regard to female heterozygous patients. Novel biomarkers for diagnosis and monitoring of the disease are warranted. Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive tool to generate structural high-resolution two- and three-dimensional images of the retina. The aim of this study was to evaluate a possible retinal involvement in Fabry disease and, if so, to identify Fabry-specific retinal layer abnormalities to facilitate the early diagnosis in the future.

We examined 107 genetically confirmed Fabry-patients from the Fabry-Center at the University Hospital in Münster using the latest spectral domain OCT technology and compared the results with those of 107 healthy control subjects. The retinal nerve fiber layer was assessed using a 3.4 mm diameter peripapillary ring scan, and the macular layers, using the 6 mm ETDRS grid in parafoveal volume scans. The different retinal layers were automatically segmented and quantified using the software provided by the manufacturer.

The outer plexiform layer (OPL) was significantly thicker in volume in Fabry-patients compared to healthy controls, possibly indicating accumulation of sphingolipids in the vascular endothelia of the capillary network in this layer. The inner nuclear layer (INL), on the other hand, was significantly thinner in patients than in healthy controls, as possible correlate for inflammatory neuronal cell death.

In summary, our findings reveal for the first time a retinal involvement and distinct retinal layer alterations in Fabry disease, that are detectable by spectral domain OCT. These findings may add new insights into the pathophysiology of the disease and could possibly facilitate to make an earlier diagnosis. Longitudinal investigations are highly desirable to validate the possible use of OCT for treatment monitoring in the future.

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Abb.	Abbildung
ANS	Autonomes Nervensystem
AOO	<i>adaptive optics ophthalmoscopy</i>
BM	<i>Bruch's Membrane</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomografie
EDSS	<i>expanded disability status scale</i>
EDTRS	<i>early diabetic treatment retinopathy study</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EML	<i>External limiting membrane</i>
engl.	englisch
e.V.	eingetragener Verein
Gb-3, Gl-3	Globotriaosylceramid, Ceramidtrihexosid
GCL	<i>ganglion cell layer</i>
GC-IPL	<i>ganglion cell inner plexiform layer</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLA	α -Galaktosidase A
ILM	<i>inner limiting membrane</i>
INL	<i>inner nuclear layer</i>
IPL	<i>inner plexiform layer</i>
Kontr.	Kontrollen
lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
lyso-Gl3	Globotriaosylsphingosin
lat.	lateinisch
M.	Morbus
mm	Millimeter

µm	Mikrometer
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSSI	<i>Mainz-Severity-Score-Index</i>
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OCT	<i>optical coherence tomography</i>
ONL	<i>outer nuclear layer</i>
OPL	<i>outer plexiform layer</i>
Pat.	Patienten
PR ½	<i>inner/outer photoreceptors</i>
PNS	Peripheres Nervensystem
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RNFL	<i>retinal nerve fiber layer</i>
RPE	<i>retinal pigment epithelium</i>
SD-OCT	<i>Spectral domain – Optical coherence tomography</i>
sog.	sogenannt
SuS	Susac-Syndrom
TD-OCT	<i>Time domain – Optical coherence tomography</i>
TIA	transitorische ischämische Attacke
TMT	<i>total macular thickness</i>
TMV	totales makuläres Volumen
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UKM	Universitätsklinikum Münster
V.	<i>Vena</i>
vgl.	vergleiche
ZNS	Zentrales Nervensystem
2-D	zweidimensional
3-D	dreidimensional

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	
1.1	Das Krankheitsbild des Morbus Fabry	1
1.1.1	Allgemeines	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Ätiologie	2
1.1.4	Pathogenese	3
1.1.5	Klinik und Verlauf	3
1.1.6	Diagnose	9
1.1.7	Therapie	10
1.1.8	Prognose	11
1.2	Anatomie der Retina	11
1.2.1	Embryologie	11
1.2.2	Makroskopischer Aufbau	12
1.2.3	Mikroskopischer Aufbau	13
1.3	Grundzüge der Optischen Kohärenztomographie	16
1.3.1	Allgemeines	16
1.3.2	OCT bei neurologischen Erkrankungen	19
1.4	Ziele dieser Arbeit	20
2	Material und Methoden	
2.1	Studientyp	23
2.2	Studienpopulation	23
2.2.1	Patientenkollektiv	23
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.2.3	Kontrollenauswahl	24
2.3	Untersuchungsmaterialien und -methoden	24
2.3.1	Verwendetes OCT-Gerät und Software	25
2.3.2	OCT-Bildgebung und Segmentation	25
2.4	Statistische Auswertung	28

2.5	Ethikvotum	29
3	Ergebnisse	
3.1	Demographische und klinische Daten	30
3.2	Vergleich der Ergebnisse der retinalen Schichtvolumina	32
3.2.1	Innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht	32
3.2.2	Peripapilläre RNFL, Makulagesamtvolumen und weitere Retinaschichten	33
3.3	Assoziation der OCT-Parameter mit dem <i>Mainz-Severity-Score-Index</i>	36
4	Diskussion	
4.1	Deskriptive Statistik	38
4.2	Vergleich der Ergebnisse der retinalen Schichtvolumina	39
4.3	Assoziation der OCT-Parameter mit dem <i>Mainz-Severity-Score-Index</i>	43
4.4	Limitationen	44
4.5	Schlussfolgerungen	46
4.6	Ausblick	47
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	48
6	Anhang	54
7	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild des Morbus Fabry

1.1.1 Allgemeines

Der Morbus Fabry, auch M. Anderson-Fabry oder *Angiokeratoma corporis diffusum*, zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten.

Erstmals wurde die Erkrankung im Jahr 1898 unabhängig voneinander von dem deutschen Dermatologen Johannes Fabry (1) und dem britischen Chirurgen und Anatomen William Anderson (2) beschrieben.

Ein X-chromosomal vererbter Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A führt zu der Akkumulation von Ceramidtrihexosid in Endothelzellen, Nervenzellen, Kardiomyozyten, glatten Muskel- und Hornhautepithelzellen. Als frühe Zeichen dieser Multisystemerkrankung können Symptome wie Akroparästhesien und Hypohidrosis sowie Angiokeratomie gewertet werden. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu kardialer, renaler, ophthalmologischer und ZNS-Beteiligung, unter Umständen bis zum Myokardinfarkt, der Niereninsuffizienz und dem zerebralen Insult.

Aufgrund der Symptomenvielfalt ist die korrekte Diagnose der Erkrankung oft verzögert und wird mitunter erst nach einer Nieren- oder Herztransplantation gestellt (3).

Dem Vererbungsmodus zufolge sind meist Männer von M. Fabry betroffen, doch auch heterozygote Frauen können - gegebenenfalls milder - erkranken.

Seit Einführung einer Enzymersatztherapie im Jahr 2001 ist die Erkrankung kausal therapierbar (4).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des M. Fabry wird weltweit auf ca. 1:40.000 geschätzt und ist in allen Ethnien bekannt. Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, sind in der Literatur teils deutlich von der hier angegebenen Häufigkeit abweichende Angaben zu finden. Eine Ungenauigkeit lässt sich eventuell daher erklären, dass Frauen in älteren Publikationen lediglich als asymptotische Konduktorinnen betrachtet wurden. Mittlerweile ist aber davon auszugehen, dass heterozygote Frauen milder und erst in höherem Lebensalter erkranken (4).

1.1.3 Ätiologie

Eine Mutation des α -Galaktosidase A Gens (GLA) auf dem langen Arm des X-Chromosoms am Genlocus Xq22.1 führt zu einem Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A.

Es sind über 500 verschiedene Defekte, darunter Punkt-, Missense-, Nonsense-, Insertions- und Deletionsmutationen im GLA-Gen bekannt, von denen die Mehrzahl einen kompletten Ausfall des Enzyms bewirkt. Gemäß Germain et al. (2010) (5) handelt es sich um einen X-chromosomalen Erbgang (engl. *X-linked inheritance*).

Den Mendel'schen Gesetzen entsprechend vererbt jeder betroffene Vater zu 100 % die Mutation an seine Töchter. Söhne sind genetisch erkrankungsfrei. In der *Fabry Registry*[®] Datenbank (ca. 9.000 Pat.) aufgenommene heterozygot betroffene Frauen zeigten zu 70 % für die Erkrankung typische Symptome. Dies könnte auf einer fehlerhaften, sogenannten schiefen X-Inaktivierung (engl. *skewed X-Inactivation*) beruhen, bei der das mutierte X-Chromosom in den entsprechenden Zielorganen und Geweben mit einer höheren Wahrscheinlichkeit exprimiert wird, als das gesunde X-Chromosom (5). Da die während der Embryonalperiode stattfindende X-Inaktivierung ein individuelles Mosaik von Zellen mit gesundem und mutationstragendem X-Chromosom

kreiert, lässt sich so die unterschiedliche Bandbreite von Symptomen bei weiblichen Patientinnen erklären.

1.1.4 Pathogenese

Ein Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galaktosidase A verursacht eine Ablagerung von Stoffwechselprodukten, insbesondere von Globotriaosylceramid (Gb-3, Gl-3, auch Ceramidtrihexosid) und Globotriaosylsphingosin (lyso-Gb3, lyso-Gl3). Diese sind im menschlichen Organismus am Aufbau von Zellmembranen beteiligt (6). Eine Akkumulation dieser Stoffe in den Lysosomen – ubiquitären Zellorganellen – von Kapillarendothelien, Nierenzellen (Podozyten, Mesangium-, Tubulus-, Glomerulumzellen), Kardiomyozyten, Nervenzellen und Hornhautepithelzellen führt zu entsprechenden klinischen Symptomen.

Die genauen biochemischen und zellulären Vorgänge, die einen Zusammenhang zwischen Ablagerung der Sphingolipide und den letztendlich M. Fabry-typischen Organdysfunktionen erklären würden, sind bislang nicht detailliert erforscht (7).

1.1.5 Klinik und Verlauf

Es wird zwischen klassischen hemizygoten (männlichen) Patienten und heterozygoten Patientinnen mit Residualaktivität der α -Galaktosidase A {ca. in 70 % der Fälle symptomatisch (8)} unterschieden. Beginn der Frühmanifestationen ist das Schulkindalter.

Schmerzen:

Etwa 60-80 % der betroffenen Patienten zeigen Schmerzen als Frühsymptom der Erkrankung.

Typischerweise sind kleine Nervenfasern des peripheren (PNS) und autonomen (ANS) Nervensystems zuerst betroffen, welches sich in zwei verschiedenen Entitäten von Schmerzen äußert. Zum einen in den sogenannten Fabry-Krisen,

die durch rezidivierende brennende Schmerzattacken mit Beginn in den distalen Extremitäten charakterisiert sind, zum anderen chronische Dauerschmerzen mit akralen Parästhesien. Als mögliche Triggerfaktoren werden unter anderem körperliche Aktivität, Wärmeexposition und Infekte beschrieben (4).

Ein effektives Schmerzmanagement korreliert eng mit der Lebensqualität der Patienten.

Gastrointestinale Beschwerden

Etwa die Hälfte der Patienten (Frauen > Männer) mit M. Fabry klagen über postprandiale abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Nausea und Emesis, welches mit einem reduziertem Body-Mass-Index (BMI) einhergehen kann (9). Ursächlich wird eine Akkumulation von Gb-3 in den autonomen Ganglien des Intestinums angesehen (8).

Dermatologische Beteiligung:

Pathognomonisch ist das Auftreten sogenannter Angiokeratome. Diese zählen zu den benignen Neoplasien der Haut und bestehen aus angiomatösen Fehlbildungen mit verhornender Oberfläche, die als Reaktion auf gefäßendotheliale Schäden entstehen. Prädilektionsstellen sind das Gesäß, der Inguinal- und Umbilikalbereich sowie Schleimhäute {siehe Abbildung 1 (Abb. 1)}. Sie zeigen eine Größenprogredienz.

Beide Erstbeschreiber des M. Fabry erwähnten das Vorhandensein von Angiokeratomen als Kardinalsymptom, beziehungsweise als Grund der ärztlichen Konsultation in ihrem jeweiligen Patientenfall.



Abb. 1: Morphologie und typische Prädilektionsstellen der Angiokeratome
 Angiokeratome sind kleine, erhabene, dunkel-rote Effloreszenzen, die bevorzugt im Bereich der Lendenwirbelsäule (A), am Umbilicus (B), am Gesäß (C) und an den Flanken bzw. im Inguinalbereich (D) auftreten. Aus: D.P. Germain: Fabry disease. In: Orphanet Journal of Rare Diseases. Band 5, 2021, S. 30 (8)

Kardiale Auffälligkeiten:

Nach einer retrospektiven Studie über die Prävalenz kardialer Ereignisse bei M. Fabry vor Enzyersatztherapie waren ca. 45 % der Patienten davon betroffen (10).

Zu den genannten häufigsten Symptomen zählen die kardiale Hypertrophie (insbesondere linksventrikulär), Dyspnoe und Angina pectoris. Arrhythmien und persistierende Abnormalitäten des EKGs {ca. 10 % der Pat., PQ-, QT-Zeit-Veränderungen, QRS-Erhöhungen (4)} lassen sich durch eine Affektion des Erregungsbildungs- und Leitungssystems des Herzens sowie des darauf modulierend wirkenden autonomen Nervensystems erklären.

Neben dem Auftreten von Arrhythmien stellt die im Alter zunehmende myokardiale Fibrosierung mit einhergehender Herzinsuffizienz eine der Haupttodesursachen der Erkrankung dar (8).

Nierenbeteiligung:

Frühzeichen der renalen Manifestation ist die Mikroalbuminurie und -proteinurie, welche meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr einsetzt und das Resultat der Akkumulation von Gb-3 in den verschiedenen Funktionseinheiten der Niere ist.

Wie auch weitere klinische Aspekte verläuft die sogenannte Fabry-Nephropathie progredient bis zum terminalen Nierenversagen. Eine mit der eingeschränkten Organfunktion einhergehende Urämie ist die Haupttodesursache von Patienten mit undiagnostiziertem M. Fabry.

Zur Einschätzung der renalen Beteiligung und dessen Monitoring wird neben laborchemischen Untersuchungen (GFR, Serum Kreatinin, Cystatin C) eine einmalige Nierenbiopsie angestrebt.

Therapeutische Optionen stellen Nierenersatzverfahren und eine Nierentransplantation dar (8).

Zentral nervöse Beteiligung:

Neben Manifestationen im PNS sind auch das zentrale Nervensystem und die zerebralen Blutgefäße von der Erkrankung betroffen. Dies äußert sich typischerweise durch mikrovaskuläre, multifokale Durchblutungsstörungen und kann zu transitorisch ischämischen Attacken (TIA) oder zu manifesten ischämischen Insulten führen. (8) Daten des *Fabry Registry*[®] zufolge erlitten etwa 7 % der männlichen und 4 % der weiblichen Fabry-Patienten einen Schlaganfall. Dies jedoch im Mittel bereits im 40. Lebensjahr und in der Mehrzahl der Fälle ohne vorherige kardiale oder renale Organmanifestation. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Diagnose M. Fabry erst post-Infarkt gestellt.

Der individuellen Ursachenforschung zerebrovaskulärer Läsionen mittels kranialer Magnetresonanztomographie (MRT) kommt demzufolge eine

besondere Bedeutung zu, da Schlaganfälle ohne Manifestation anderer krankheitstypischer Symptome auftreten können (11).

Kaneski et al. (2006) (12) beschrieben, dass die Myeloperoxidase (lysosomales Enzym für die Regulation von Entzündungsprozessen) bei männlichen Fabry-Patienten mit dem Risiko für zerebrale Infarkte korreliert. Eine langjährige Enzymersatztherapie hatte weder einen Effekt auf die Level der Myeloperoxidase im Blut, noch konnte das Risiko für Schlaganfälle eliminiert werden.

Ophthalmologische Beteiligung:

Cornea verticillata:

Dies ist eine wirbelartige Hornhauttrübung, welche bei Untersuchung der Augen mit der Spaltlampe zu sehen ist. In der Regel wird der Visus durch diese Pathologie nicht beeinträchtigt (4), (8). Die *Cornea verticillata* gilt als klassische Augenmanifestation des Morbus Fabry und besitzt zudem eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität. Sie korreliert mit der Erkrankungsschwere. Differentialdiagnostisch kann die *Cornea verticillata* medikamentös induziert sein durch Einnahme von Amiodaron, Hydroxychloroquin, Gentamicin Augentropfen, Goldsalzen, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Tamoxifen. Es wird eine Koinkidenz dieser Pathologie mit dem Auftreten des Multiplen Myeloms beschrieben (13).

Okulo-vaskuläre Beteiligung:

Das Vorliegen einer retinal-vaskulären Beteiligung bei der Fabry-Erkrankung ist Bestandteil mehrerer Studien (14).

Der Terminus der *Tortuositas vasorum* beschreibt die „Schlängelung“ von Gefäßen, die am Augenhintergrund (lat. *Fundus oculi*) beispielsweise in der Funduskopie oder der OCT (s. Abb. 2) sichtbar sind. Bei Patienten mit M. Fabry wurde eine vermehrte Krümmung dieser Gefäße beobachtet (8).

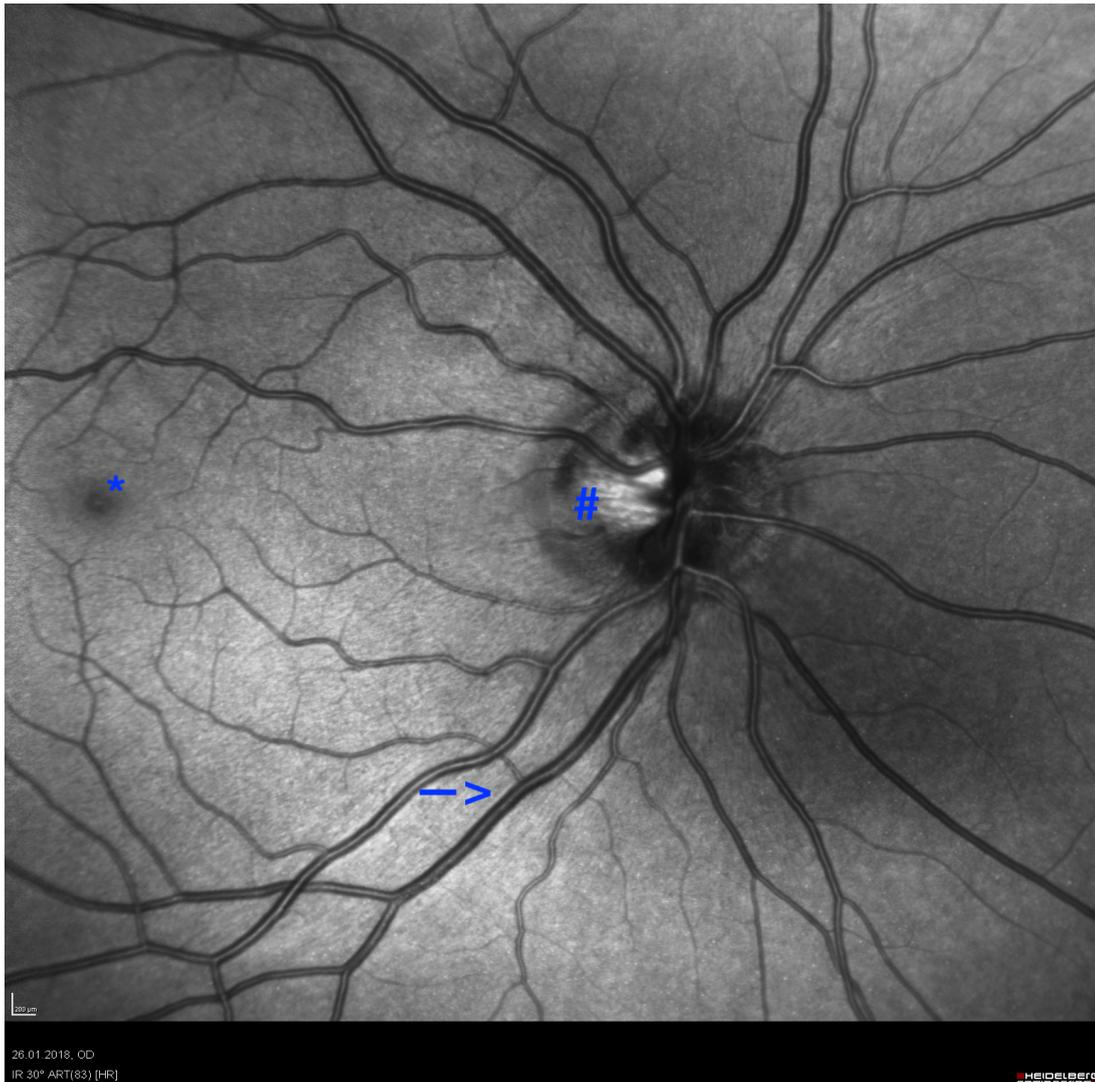


Abb. 2: OCT-Fundusaufnahme eines 25-jährigen, gesunden Probanden:

Zentral ist die Sehnervenpapille (#), am linken Bildrand die *Macula lutea* (*) zu erkennen. Die Aufnahme wird von retinalen Gefäßen (→) durchzogen.

Sodi et al. (2019) (14) beobachteten Konstriktionen retinaler Arteriolen, Dilatationen und Unregelmäßigkeiten der Venen, sowie eine ausgeprägte Tortuosität retinaler Gefäße in der Funduskopie. Im Rahmen einer computer-assistierten, semi-automatischen Analyse untersuchten sie jeweils 8 Augenpaare von Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Morbus Fabry und 8 gesunden Kontrollen. Dabei konnte eine signifikante Reduktion des Durchmessers (um 8 %) retinaler Arterien im Vergleich zu denen der gesunden Kontrollen gezeigt werden. So konnte eine möglicherweise Fabry-typische vaskuläre Pathologie mittels spezieller Software quantifiziert werden. Eine Verengung kleiner Gefäße kann somit als zusätzlicher Faktor neben der

Akkumulation von Gb-3 zu vaskulären Verschlüssen führen. Insbesondere bei jungen Patienten mit retinalen oder peripapillären Gefäßverschlüssen sollte dies als „red-flag“ im Hinblick auf eine nachfolgende Fabry-Diagnostik gewertet werden (13).

Im Gegensatz zur beschriebenen Gefäßverengung wurde die *Tortuositas vasorum* rein qualitativ auf ihr Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein durch die Interpretation der funduskopischen Aufnahmen von zwei Augenärzten unabhängig beurteilt (14). Die *Tortuositas vasorum* ist ein bisher kaum untersuchter, nicht quantifizierter Marker. In einigen *Case-Reports* (13) wird sie nicht mit vaskulären Verschlüssen assoziiert. In einer Studie des *Fabry Outcome Surveys* mit 366 Patienten sprach ihr Vorliegen jedoch für einen mitunter schwereren Verlauf der Fabry-Erkrankung (15).

1.1.6 Diagnose

Richtungsweisend für die Diagnosestellung sind das klinische Bild des Patienten sowie familien-/stammbaumanalytische Ansätze.

Des Weiteren kann im Urin und Blutplasma ein erhöhter Gehalt an Globotriaosylceramid (Gb-3) bestimmt werden. Als sehr spezifisch gilt die Aktivitätsmessung der α -Galaktosidase A aus Leukozyten mittels enzymatischem Assay. Bei Patientinnen, die aufgrund ihrer Heterozygotie eine Residualaktivität der α -Galaktosidase A aufweisen, ist diese Methode allerdings wenig zielführend. Durch die bestehende Residualaktivität der α -Galaktosidase A werden ca. ein Drittel der Patientinnen durch den Test nicht diagnostiziert (16). In solchen Fällen sind molekulargenetische Untersuchungen (Gensequenzierung, Mutationssuche) indiziert (5).

Relevante Differentialdiagnosen des klinischen Bildes sind vor allem systemischer Lupus erythematodes, Raynaud-Syndrom, rheumatoide Arthritis, rheumatisches Fieber und das Cobb-Syndrom (4).

1.1.7 Therapie

Im Jahr 2001 wurde eine Enzyersatztherapie mittels rekombinant hergestellter, humaner α -Galaktosidase A auf den Markt gebracht. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte die Erkrankung lediglich symptomatisch, z.B. mit Analgetika, therapiert werden. In Deutschland sind zwei Präparate mit vergleichbarer Effektivität zugelassen, die hinsichtlich Patientensicherheit und Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden. Hier sind Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) zu nennen. Beide Medikamente werden intravenös (i.v.) in zweiwöchigem Abstand infundiert. Es ist eine lebenslange Therapie erforderlich. Zu den in der Herstellerinformation häufig beschriebenen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Fieber, *flush*-artige und gastrointestinale Symptome sowie muskulo-skeletale Beschwerden (17). Bei einem 70 kg schweren Patienten betragen die Arzneimittelkosten einer Einzeldosis von 14 mg Agalsidase alfa (Dosierung: 0,2 mg/kg Körpergewicht) etwa 10.000 €. Die Enzyersatztherapie mittels Agalsidase alfa oder beta (ähnliche Therapiekosten) stellt bis dato die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit dar.

Hoffmann et al. (2007) (18) stellten in einer Kohorte von 800 Fabry-Patienten fest, dass nach Beginn der Enzyersatztherapie die von den Patienten beschriebenen Schmerzen signifikant abnahmen, wodurch sich auch die Lebensqualität relevant verbesserte.

Beck et al. (19) untersuchte die Auswirkungen von Agalsidase alfa (Replagal®) nach mindestens einjähriger Substitution auf klinische Parameter (Nierenfunktion (GFR), kardiale Pumpfunktion, Schmerzen, Lebensqualität). Bei Patienten, die zu Beginn eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen, konnte ein Progress verhindert werden. Außerdem konnte eine Reduktion der linksventrikulären Größe bei jenen Patienten gezeigt werden, die diesbezüglich bereits pathologische Veränderungen aufwiesen. Im Einklang mit den Ergebnissen von Hoffmann et al. (18) konnten sowohl Schmerzen als auch Lebensqualität durch Verabreichung der Enzyersatztherapie verbessert werden.

Damit das Enzym an seinen Wirkungsort, in die Lysosomen, gelangen kann, muss es dort per Endozytose aufgenommen werden. Bei einer gesonderten Mutationsvariante ist dieser Mechanismus gestört. Durch Substitution von Migalastat (Galafold®) kann rekombinante α -Galaktosidase A wieder in die Lysosomen aufgenommen werden (4).

Durch die vielfältigen Organmanifestationen erhalten die meisten Patienten zusätzlich Schmerzmittel (z.B. NSAR, schwache Opiode, Co-Analgetika) sowie Diuretika oder Antihypertensiva zur Therapie einer Herzinsuffizienz.

1.1.8 Prognose

Unbehandelt nimmt die Erkrankung einen letalen Verlauf. Ursächlich hierfür sind vor allem die kardiale Beteiligung oder Schlaganfälle (4). Bei nicht-behandelten (homozygoten) Patienten tritt der *Exitus letalis* durchschnittlich im 50. Lebensjahr, bei (heterozygoten) Patientinnen etwa im 70. Lebensjahr ein (10). Da Langzeitergebnisse der Enzymersatztherapie nicht vorliegen und diese im Idealfall vor Beginn lebenslimitierender Manifestationen begonnen werden sollte, konnte der Einfluss auf die Lebenserwartung noch nicht abschließend geklärt werden (4).

1.2 Anatomie der Retina

1.2.1 Embryologie

Die Retina (Netzhaut) ist unter entwicklungsgeschichtlicher Betrachtung ein vorgeschobener Anteil des Zwischenhirns. In der 4. Embryonalwoche entwickeln sich laterale paarige Aussackungen, die sog. Augenbläschen als Ausstülpungen des ersten Gehirnbränschens (*Prosenzephalon*). Sie liegen innen dem

Oberflächenektoderm an und induzieren durch Berührung die Linsenplakode. Durch diesen Kontakt stülpt sich das Augenbläschen zum Augenbecher, die Linsenplakode zum Linsenbläschen ein. Aus dem Linsenbläschen entwickelt sich die Linse des Auges, aus dem äußeren Blatt des Augenbechers entsteht das Pigmentepithel und aus seinem inneren Blatt die Retina. Der Augenbecherstiel, also die Verbindung zwischen Augenbecher und *Diencephalon*, wird zum *Nervus opticus* (20).

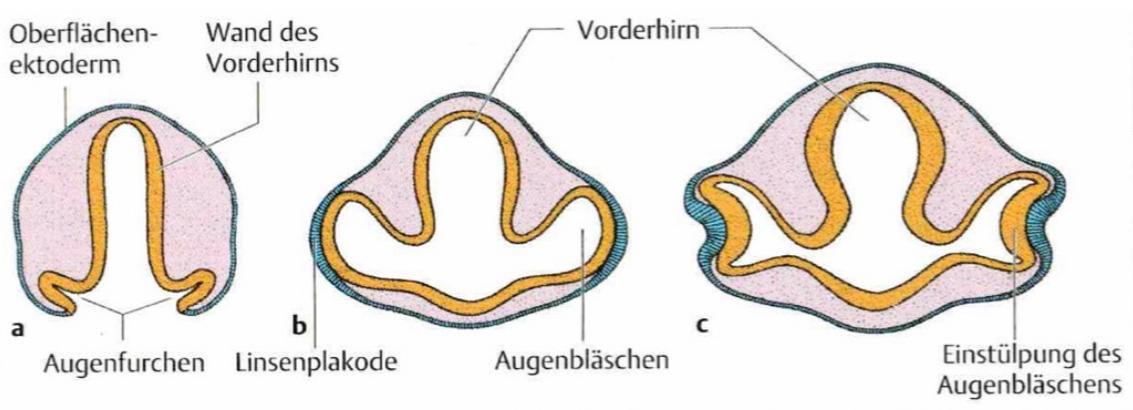


Abb. 3: schematische Grafik der Entwicklung von Augenbläschen und Linsenplakode

a-c: Querschnitte durch das Vorderhirn. **a:** 22 Tage alter Embryo: Die Augenfurche sind zu sehen, das Neuralrohr ist noch offen. Im Horizontalschnitt erscheint die Öffnung auf der Ventralseite. **b:** 4 Wochen alter Embryo: Die Augenbläschen berühren das Oberflächenektoderm. Man beachte die leichte Verdickung des Ektoderms (Linsenplakode). **c:** 5-mm-Embryo: Augenbläschen und Linsenplakode stülpen sich ein. Aus: T.W. Sadler, J. Langman: Taschenlehrbuch Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. 536 S., S. 463

1.2.2 Makroskopischer Aufbau

Die Retina lässt sich in zwei Abschnitte unterteilen. Die lichtempfindliche *Pars optica retinae*, die den Augenhintergrund bedeckt und Sinneszellen enthält und die nicht lichtempfindliche *Pars caeca retinae*. Der Übergang dieser beiden Abschnitte wird aufgrund seiner Form als *Ora serrata* (gezackter Rand) bezeichnet. Letztere lässt sich wiederum in zwei Bereiche aufteilen, die an den

Ziliarkörper angrenzende *Pars ciliaris retinae* und die die Rückseite der Iris bedeckende *Pars iridica retinae*. Da die *Pars caeca retinae* keine Sinneszellen enthält und nur aus einer pigmentierten, doppelten Endothelschicht besteht, wird dieser Teil der Netzhaut auch als der „blinde“ Abschnitt (*Pars caeca*) bezeichnet (21).

1.2.3 Mikroskopischer Aufbau

Mikroskopisch besteht die *Pars optica retinae* aus 10 Schichten, von denen in jeder ein charakteristischer Teil des Reizweiterleitungssystems lokalisiert ist. Die Schichten 2-10 zählen zum inneren Retinablatt. Die 1. Schicht, das Pigmentepithel, welches zum äußeren Retinablatt gehört, dient der Regeneration des Lichtsensors 11-cis-Retinal und der Phagozytose der sich stetig erneuernden Membranen der Außensegmente der Lichtsinneszellen.

Diese Nervenzellen, bzw. ihr lichtrezeptiver Fortsatz in Form von Stäbchen oder Zapfen, sind in der 2. Schicht lokalisiert. Die beiden Typen von Photorezeptoren haben einen ähnlichen Aufbau, unterscheiden sich jedoch in ihrer spektralen Empfindlichkeit. Die helligkeitsempfindlichen Stäbchen sind für das skotopische (schwarz-weiß), die farbempfindlichen Zapfen für das photopische (Farbsehen) verantwortlich. Durch die Weiterleitung der Reize aus den Photorezeptoren entstehen Signale, die über den *Nervus opticus*, die Sehbahn und das *Corpus geniculatum laterale* an den visuellen Kortex im Okzipitallappen der Großhirnrinde fortgeleitet werden.

Am Anfang dieser Signalkaskade stehen die Sinneszellen, die mit ihren Perikaryen in der äußeren Körnerschicht (engl. *outer nuclear layer*, ONL) das erste Neuron bilden. Dessen synaptische Verbindungszone zu den nachgeschalteten Bipolarzellen wird als äußere plexiforme Schicht (engl. *outer plexiform layer*, OPL) bezeichnet. Als sog. Interneurone sind Amakrin- und Horizontalzellen den Photorezeptoren horizontal zwischengeschaltet und wirken modulierend auf die Reizverarbeitung im optischen System. Ihre Perikarya sowie die der Bipolarzellen kommen in der inneren Körnerschicht (engl. *inner nuclear*

layer, INL) zu liegen. Die darauffolgende Synapsenzone zwischen Bipolarzellen und Ganglienzellen wird als innere plexiforme Schicht (engl. *inner plexiform layer*, IPL) bezeichnet.

In der Ganglienzellschicht (engl. *ganglion cell layer*, GCL) sind die Ganglienzellen, als drittes Neuron der Sehbahn, zu finden. Die von der äußeren bis zur inneren Gliagrenzmembran (Schicht 3 und 10) reichenden Müller-Stützzellen, die als eine Sonderform der Glia des ZNS anzusehen sind, nehmen vermutlich auch lichtleitende Funktionen wahr.

Entsprechend des Aufbaus des *Stratum nervosum retinae* verlaufen Erregung und Lichteinfall auf entgegengesetztem Weg, sodass die eintreffenden Lichtstrahlen alle zehn Retinaschichten passieren müssen, bevor sie in den Rezeptoren des ersten Neurons den Vorgang der Phototransduktion auslösen (s. Abb. 4).

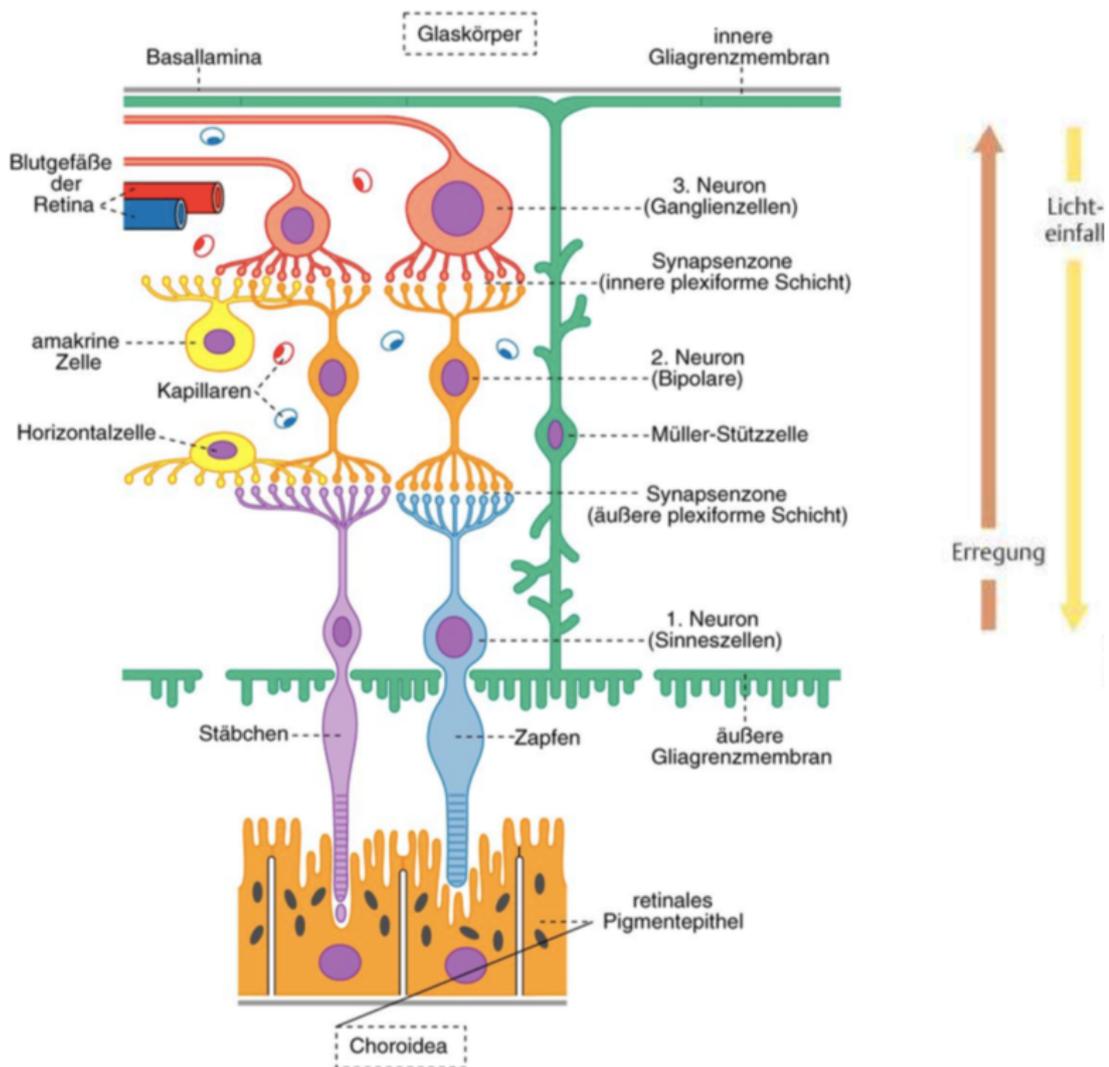


Abb. 4: Neuronale Elemente der Retina (Schemazeichnung)

Für detaillierte Erklärungen der visuellen Reizweiterleitung s. Text. Die Pfeile am rechten Bildrand verdeutlichen den entgegengesetzten Weg der Lichtstrahlen und der neuronalen Erregung. Modifiziert nach: U. Welsch, T. Deller, W. Kummer, Lehrbuch Histologie. 4. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. 699 S., S. 583

Dieser Prozess beschreibt eine Isomerisierung des Lichtsensors 11-cis-Retinal, der über eine G-Protein gekoppelte Kaskade zur Hyperpolarisation der Photorezeptoren führt.

Die Gesamtheit der Axone der Ganglienzellen vereinigen sich in der retinalen Nervenfaserschicht (engl. *retinal nerve fiber layer*, RNFL) (9. Schicht) zum *Discus nervi optici* und schließlich zum myelinisierten *Nervus opticus* (22).

Bei der Beobachtung des Augenhintergrundes (Funduskopie, Ophthalmoskopie) imponieren vor allem zwei besondere Areale der Retina. Die *Macula lutea* (gelber Fleck) ist ein ca. 1,5 mm weiter Bereich in der Mitte des hinteren Augenpols, in dessen Zentrum sich die sog. *Fovea centralis* befindet. An dieser, von Benninghoff und Drenckhahn (2014) (22) auch als „Ort des schärfsten Sehens“ bezeichneten Stelle, existieren ausschließlich ca. 110.000 Zapfen mit 1:1 Verschaltung zu den Ganglienzellen (22). Etwa vier Millimeter nasal davon liegt die *Papilla nervi optici*. In diesem Bereich befinden sich keine Photorezeptoren, da sich hier die Axone der Ganglienzellen als retinale Nervenfaserschicht (engl. *retinal nerve fiber layer*, RNFL) sammeln, um als Nervus opticus den *Bulbus oculi* zu verlassen. Folglich entsteht ein Gesichtsfeldausfall, der „blinde Fleck“. Aufgrund der nach innen gestülpten Morphologie dieses Bereiches, bezeichnet man ihn auch als *Excavatio papillae* (23). In der Mitte der Papille treten die versorgenden Gefäße der *Pars optica retinae*, die *A. centralis retinae* (aus der *A. ophthalmica*) und die *V. centralis retinae* ein bzw. aus. Die Zentralarterie teilt sich in einen superioren, inferioren, nasalen und temporalen Ast auf und versorgt so alle vier Quadranten der Retina. Diese, innerhalb der RNFL und GCL verlaufenden Gefäße, sind für die arterielle Versorgung dieser, sowie weiterer innerer Retinaschichten (IPL, INL) verantwortlich. Die äußeren Retinaanteile ab der OPL hingegen, werden durch die stark vaskularisierte Choroidea versorgt. Beide Gefäßsysteme entspringen einem Ast der *A. carotis interna*, der *A. ophthalmica*, die im *Canalis opticus* durch die Schädelbasis in die Orbita zieht (24).

1.3 Grundzüge der Optischen Kohärenztomographie

1.3.1 Allgemeines

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf dem Prinzip der sog. Michelson-Interferometrie beruht. Dabei wird nahes

Infrarotlicht durch einen Strahlenteiler sowohl auf die zu untersuchende Probe, als auch auf einen Referenzspiegel projiziert. Das einfallende Licht wird von den verschieden streuenden Schichten der Probe in unterschiedlichem Ausmaß als Echo reflektiert. Das Gerät verändert sukzessive die Entfernung zwischen Strahlenteiler und Referenzspiegel. Ist diese Entfernung zwischen Lichtquelle und der Probe genauso groß wie die Entfernung zwischen Lichtquelle und Referenzspiegel, interagiert das von der Probe reflektierte Licht mit dem vom Referenzspiegel reflektiertem Licht. Es werden Interferenzmuster erstellt, die von einer Fotodiode detektiert werden und so schließlich ein Tiefenprofil der Probe erzeugen (25). Eine vereinfachte Grafik des Prinzips der OCT zeigt Abb. 5.

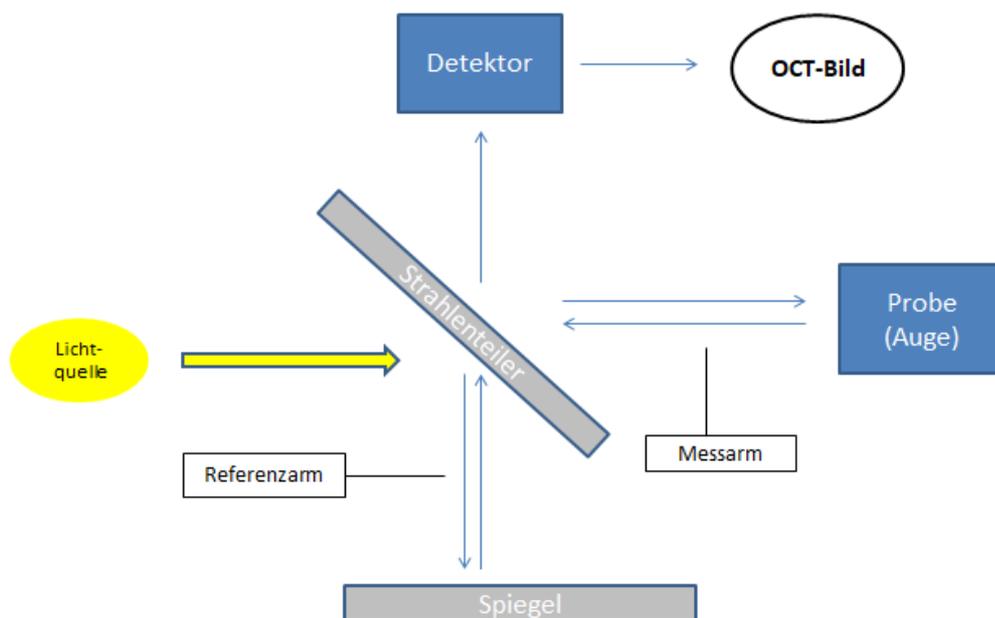


Abb. 5: Schematische Funktionsweise der OCT

Aus: N. Keser, Optische Kohärenztomografie zur Quantifizierung neuronaler Degeneration in verschiedenen Netzhautschichten bei Amyotropher Lateralsklerose, Dissertationsschrift., S. 27, <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=52668>

Modifiziert nach: B. J. Greenberg, et al. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. Ther. Adv Neurol Disord, 2010. 3(3): p. 153-160. (26)

Ein hochauflösendes, zweidimensionales Schnittbild der Probe (OCT-Tomogramm) kann generiert werden, wenn mehrere axiale Tiefenscans (A-Scans) an dicht benachbarten Stellen des Zielobjekts zusammengesetzt werden.

Dabei wird die Intensität des Signals jedes axialen Scans in Graustufen umgesetzt und zu einem 2D-OCT-Bild kombiniert (27).

Erstmalige Aufmerksamkeit erfuhr die OCT im Jahr 1991 nach der Veröffentlichung von Huang et al. (28). Die ersten OCT-Modelle (OCT-1 und OCT-2) besaßen eine Auflösung von 12-15 Mikrometern (μm), die neuen OCT-3 Versionen dagegen erreichen eine Auflösung von 2-3 μm (29). Im Jahr 2004 wurde die menschliche Retina erstmalig in hochauflösender OCT Technik untersucht. Die hierbei genutzten *Spectral-Domain-OCT*-Geräte (syn. *Fourier domain OCT*, *SD-OCT*) zeichnen sich gegenüber dem bis dahin gebräuchlicheren *Time-Domain-OCT* (*TD-OCT*) durch eine um ein Vielfaches gesteigerte Auflösung und Scangeschwindigkeit (ca. 2 Sekunden / Scan eines Auges) aus. Dies ermöglichte fortan die *in-vivo* Beobachtung retinaler Strukturen, die bislang histologischen Präparaten vorbehalten war (30). Im Vergleich zu den auf *time-domain* basierenden Vorgängermodellen, die bei der Untersuchung der Retina eine medikamentöse Pupillendilatation voraussetzten, ist bei der Untersuchung der Retina mit *spectral-domain* Modellen eine medikamentöse Weitstellung der Pupille in der Regel nicht mehr notwendig (31).

Stärken der OCT gegenüber anderen ubiquitären tomographischen Verfahren wie der MRT, CT oder Sonografie liegen vor allem in der Bildauflösung (2-3 μm) (29), vgl. MRT: ca. 1 mm), der fehlenden Belastung durch ionisierende Strahlen und der Möglichkeit der kontaktlosen Messung. Etwaige Schäden durch dieses schwache Laserenergie nutzende Verfahren sind bislang nicht in der Literatur beschrieben.

Nachteilig erweist sich die geringe Eindringtiefe von nur wenigen Millimetern, was die Anwendungsgebiete dieses Verfahrens einschränkt. Bei bestimmten Indikationen gilt die OCT aber als einzigartige Diagnostik. Darüber hinaus ist eine gewisse Kooperationsfähigkeit seitens des Patienten nötig, der mit seinen Augen einen Lichtpunkt im Gerät fixieren muss. Daher ist die Aussagekraft dieser Untersuchung beispielsweise bei Kindern oder Patienten mit Kopftremor limitiert. Die OCT kann dementsprechend überall dort gut angewandt werden, wo eine nur wenige Millimeter dünne Probe hochauflösend im Bereich von Mikrometern untersucht werden soll. Aufgrund dieser Eigenschaften eignet sich die OCT

insbesondere zur Untersuchung der Netzhaut, da ein präzises und aussagekräftiges Ergebnis mit der Auflösung der oben genannten 3D-Tomografie-Methoden nicht möglich ist.

Entsprechend einer Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. aus dem Jahr 2017 hat sich die OCT als Standardverfahren zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Erkrankungen des Augenhintergrunds etabliert. Dazu zählen Erkrankungen der Netzhautmitte, wie Makulaforamina oder die diabetische Makulopathie (31).

Neben dem Einsatz in der Ophthalmologie wird die OCT zunehmend in der kardiologischen Bildgebung genutzt, wo mittels spezieller OCT-Katheter z.B. Gefäßwandveränderungen in hochauflösender Qualität dargestellt werden können. So lassen sich die exakten Gefäßdimensionen vor Koronar-Stent-Implantationen bestimmen oder die Ursache von Stent-Thrombosen untersuchen (32). Auch im Fachbereich der Urologie werden OCT-Katheter eingesetzt. Ein Beispiel ist die transurethrale Detektion von Präkanzerosen des Urothelkarzinoms der Harnblase (33).

1.3.2 OCT bei neurologischen Erkrankungen

Die Anwendung der OCT bei verschiedenen neuroinflammatorischen und -degenerativen Erkrankungen konnte relevante Erkenntnisse zum pathophysiologischen Verständnis und zum Krankheitsverlauf beitragen.

Eine klinikinterne Arbeitsgruppe untersuchte 2012 die neuronale Degeneration verschiedener Netzhautschichten bei Patienten mit Multipler Sklerose. Dort zeigte sich eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke, der Gesamtmakuladicke (engl. *total macular thickness*, TMT), aber auch tieferer Netzhautanteile, wie der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) (34). Diese traten erwartungsgemäß nach vorheriger Sehnerventzündung (Opticusneuritis, ON), aber insbesondere auch ohne vorangehende ON, als möglicher Hinweis auf subklinische ONs oder eine retrograde trans-synaptische Degeneration auf. Die

Ergebnisse dieser Studie korrelierten mit dem Grad der körperlichen Behinderung, gemessen mittels EDSS (*expanded disability status scale*).

Zu ähnlicher Schlussfolgerung kamen im Jahr 2015 Ringelstein et al., die bei Patienten mit Susac-Syndrom (SuS), einer Autoimmunerkrankung mit Gefäßokklusionen in Gehirn, Innenohr, Netzhaut und relevante Differentialdiagnose der MS, umschriebene Schichtdickenabnahmen fast aller Retinaschichten mittels OCT feststellten. SuS-spezifische retinale Schädigungsmuster im OCT konnten hierbei klar von denen der MS abgegrenzt werden und fanden auch Eingang in die aktuellen Diagnosekriterien des SuS (35), (36).

1.4 Ziele dieser Arbeit

Die Frühmanifestation der Fabry-Erkrankung ist meist jahrelang geprägt von relativ unspezifischen Symptomen wie Schmerzen oder gastrointestinalen Beschwerden. Dieser Umstand, zusammen mit der eher niedrigen Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung, erschweren und verzögern häufig eine frühe Diagnosestellung. Nicht selten wird ein M. Fabry erst nach Auftreten einer massiven Organmanifestation (z.B. Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz) diagnostiziert. Es ist allerdings Konsensus mehrerer Studien, dass Organschädigungen bereits im Kindes- und Jugendalter beginnen (8). Daher wäre ein frühzeitiger Beginn einer Enzymersatztherapie von hoher Bedeutung, um die Progredienz der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Dies ist nur bei einer raschen Diagnosestellung mit möglichst kurzer Latenz nach dem Auftreten von klassischen Symptomen möglich.

Bis dato existiert allerdings kein hinreichend sensitiver und spezifischer Screeningtest für Morbus Fabry. Eine Messung der Enzymaktivität in Leukozyten oder die Untersuchung des Urins auf Ausscheidung der akkumulierenden Sphingolipide sind weitreichend eingesetzte Verfahren. Insbesondere bei

heterozygoten Patientinnen mit Restaktivität der α -Galaktosidase A sind diese Tests jedoch aufgrund häufiger falsch-negativer Ergebnisse nicht valide genug (16).

Als Goldstandard der Diagnostik gilt eine aufwendige molekulargenetische Untersuchung, die jedoch nur wenige Zentren in Deutschland anbieten. Dagegen gehört ein OCT-Gerät mittlerweile zur Standardausrüstung fast jeder ophthalmologischen Praxis.

Im Verlauf der Erkrankung kann eine Nierenbiopsie Aufschluss über die renale Beteiligung geben. Entsprechende Biomarker, die die Schwere der Fabry-Erkrankung oder einen Erfolg der Enzyersatztherapie messen, haben bisher keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Zwar wurden im Rahmen von Studien Korrelationen des Biomarker lyso-Gb3 mit der individuellen Erkrankungsschwere (objektiviert mit dem *Mainz Severity Score Index*, MSSI) festgestellt, jedoch nur angewandt für männliche (homozygote) Patienten (37).

Neben einer Manifestation im peripheren Nervensystem führt die Fabry-Erkrankung auch zu Läsionen von Neuronen im ZNS und schädigt Kapillarendothelien (s. Kapitel 1.1.5). In diesem Kontext ist es nicht unerheblich, dass die Retina entwickungsgeschichtlich ein vorgelagerter Anteil des Zwischenhirns ist. Diese Tatsache ermöglicht es, durch die Untersuchung der Retina Rückschlüsse auf Erkrankungen des ZNS zu ziehen. Darüber hinaus ist bislang nicht bekannt, ob neben der Cornea verticillata auch eine retinale Beteiligung eine ophthalmologische Manifestation des M. Fabry darstellt.

Eine bildgebende Untersuchung der Retina mit Entdeckung pathologisch veränderter Retinaschichten, könnte ein krankheitsspezifisches Schädigungsmuster aufdecken. Dies könnte sowohl unterstützend als Screeningtest, als auch für eine Einschätzung der Erkrankungsschwere und zum Therapiemonitoring genutzt werden. Die OCT bietet sich als nichtinvasive und kosteneffektive Untersuchungstechnik an, da sie ohne relevantes Nebenwirkungsprofil leicht durchführbar ist. Ihre Vorzüge wurden bereits im Kapitel 1.3 „Grundzüge der Optischen Kohärenztomographie“ aufgezeigt.

Da es bisheriger Konsens ist, dass die Enzyersatztherapie die bereits konsolidierten Augenmanifestationen des Morbus Fabry nicht zurückdrängen kann (38), muss angenommen werden, dass eine mögliche retinale Abnormalität trotz Enzymsubstitution erhalten bleiben wird.

Mögliches Ziel wäre die Etablierung pathologisch veränderter Retinaschichten als klinischer Marker (pathognomonische okuläre Veränderung). Dieser sollte im Idealfall spezifischer als z.B. die *Cornea verticillata* anwendbar sein, da er potenziell weniger beeinflusst durch die Einnahme diverser Medikamente sein könnte.

Die Erkenntnisse dieser Studie könnten zu einem geschärften Bewusstsein für pathologische retinale Veränderungen bei Morbus Fabry unter Neurologen und insbesondere Augenärzten führen, und damit sowohl die diagnostische Verzögerung als auch mögliche Spätfolgen reduzieren. Die Erkrankung könnte mit okulärer Manifestation bereits im Frühstadium bei der Routineuntersuchung in der ophthalmologischen Praxis auffallen.

2 Material und Methoden

2.1 Studientyp

Die Daten und Untersuchungen wurden im Sinne einer prospektiven *cross*-sektionalen *Multi-Center*-Studie der Universitätskliniken für Neurologie in Düsseldorf (UKD) und Münster (UKM) erhoben.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Patientenkollektiv

151 Patienten, mit genetisch gesichertem Morbus Fabry, die im Fabry-Zentrum des UKM behandelt wurden, waren für diese Studie verfügbar. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 107 Patienten (64 Frauen und 43 Männer) (insges. 214 Augen) für die finalen Analysen berücksichtigt werden.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war ein genetisch gesicherter (phänotypisch erkrankungsauslösende Mutationen im α -Galaktosidase A Gen), inkl. einer Mutation mit milderer Erkrankungsschwere (p.A143T-Mutation) Morbus Fabry. Ferner war ein Mindestalter von 18 Lebensjahren und eine OCT-Untersuchung des Augenhintergrundes mit den für die Studie relevanten Scansequenzen (Ringscan, nFast) gefordert. Ein Teil der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, erhielten zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung eine medikamentöse Enzymersatztherapie.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren OCT-Scans von unzureichender Qualität waren, sodass sie für die Datenerhebung nicht verwendet werden konnten. Hierbei war der Scan entweder unscharf, nicht fokussiert oder schlecht

belichtet. Manifeste Erkrankungen der Netzhaut, wie z.B. die Retinitis pigmentosa oder diabetische Retinopathie waren ebenfalls Ausschlusskriterien, da sie mit der genauen Messung der Retinaschichten interferieren könnten. Des Weiteren wurden Patienten mit der sog. p.D313Y – Mutation ausgeschlossen (n=8), da in der aktuellen Literatur kontroverse Meinungen zirkulieren, ob diese Mutation - auch als *Genetic variation of unknown significance (GVUS)* bezeichnet - überhaupt Morbus Fabry auslöst.

2.2.3 Kontrollenauswahl

Insgesamt wurden 107 gesunde Kontrollprobandinnen und -probanden (62 Frauen, 45 Männer) für die OCT-Untersuchungen der Retina rekrutiert. Die Probanden setzten sich hauptsächlich aus Mitarbeitern der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) und deren Angehörigen zusammen und durften keine chronischen Allgemein- bzw. Augenerkrankungen aufweisen. Genaue statistische Angaben das Patienten- und Kontrollenkollektiv betreffend, finden sich im Kapitel 3.1.

2.3 Untersuchungsmaterialien und -methoden

Die Durchführung der OCT-Scans bei den Patienten sowie die Dokumentation der klinischen Parameter wurde von Prof. Dr. Thomas Duning, Oberarzt der neurologischen Klinik des UKM (seit 2021 Chefarzt der Klinik für Neurologie am Klinikum Bremen Ost) und seinen Mitarbeitern realisiert. Die OCT-Untersuchung der Probanden erfolgte durch zuvor in der Untersuchungstechnik angeleitete Mitarbeiter der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Düsseldorf, einschließlich durch mich. Die Datenerhebung und -prozessierung aus den OCT-Scans von Patienten und Probanden wurde ausschließlich von mir durchgeführt.

2.3.1 Verwendetes OCT-Gerät und Software

Die OCT-Aufnahmen der Patienten und Probanden wurden mit einem *Spectral-Domain-OCT*-Gerät (Spectralis® OCT) Baujahr 2010 der Firma Heidelberg Engineering GmbH durchgeführt. Für die Archivierung und nachfolgend näher beschriebene Bearbeitung der OCT-Bilder wurde die Software *Heidelberg Eye Explorer* (Version 6, Markteinführung: 2014) verwendet.

2.3.2 OCT-Bildgebung und Segmentation

Im Rahmen dieser Studie wurden jeweils zwei unterschiedliche OCT-Scans pro Auge herangezogen, im Folgenden auch graphisch dargestellt:

- 1.) peripapillärer, zirkulärer Scan (Ringscan) zur Berechnung der RNFL-Dicke
- 2.) transfoveal-horizontale Scans (nFast) zur Ermittlung des totalen makulären Volumens (TMV) sowie der tieferen Retinaschichten

Zu 1.): Diese Aufnahmen (bestehend aus je 1024 A-Scans) wurden vom Untersucher manuell auf einen 3,5 mm durchmessenden, zirkulären Bereich um die *Papilla nervi optici* zentriert (s. Abb. 6).

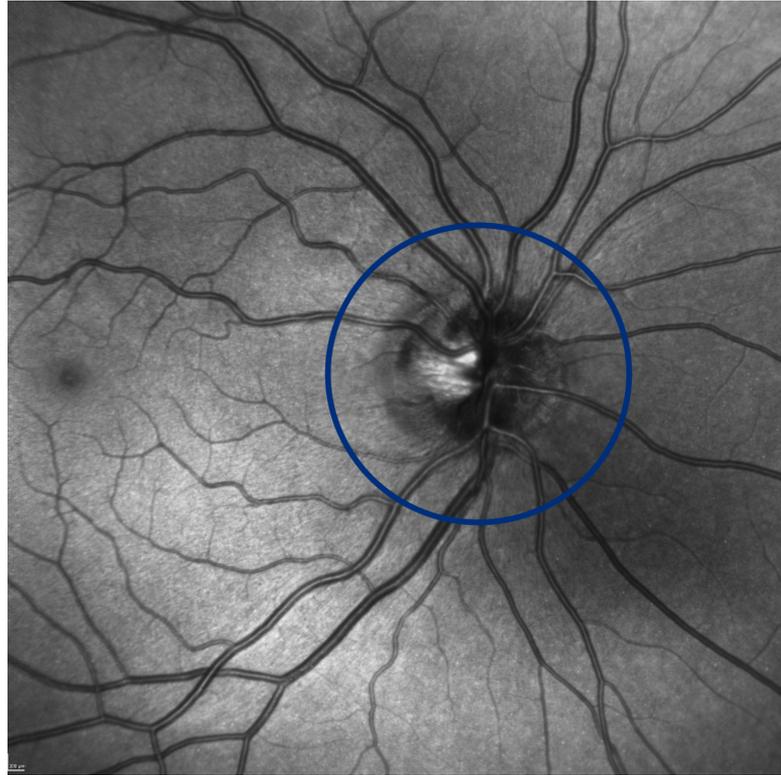


Abb. 6: Ringscan um die Sehnervenpapille

OCT-Fundusaufnahme eines 25-jährigen, gesunden Probanden. Die gemittelte peripapilläre RNFL-Dicke wurde anhand dieses Scans bestimmt.

Zu 2.): Diese Scans bestehen aus 25 vertikalen, parallelen B-Scans mit einem Abstand von etwa 240-250 μm angeordnet um die *Fovea centralis*. Das TMV wurde mithilfe des weit verbreiteten 1, 3 und 6 mm *Early Diabetic Treatment Retinopathy Study (EDTRS)* Rasters vermessen. Um präzisere Ergebnisse zu erhalten, wurde dieses manuell auf die *Fovea centralis* nachzentriert (s. Abb. 7).

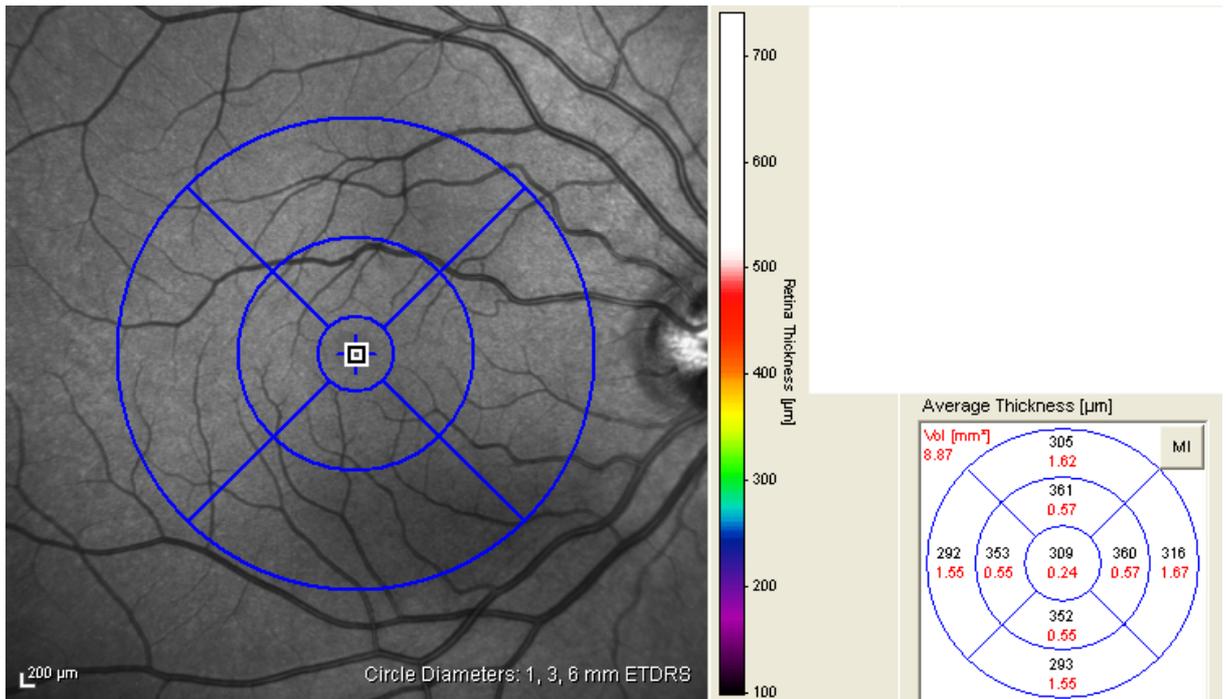


Abb. 7: Volumetrische OCT-Aufnahme zur Bestimmung des TMV

Links die Ansicht des EDTRS-Rasters (in blau) zentriert auf die Fovea. Rechts die korrelierenden Volumina und Schichtdicken. (Volumenangaben in Rot in mm^3 , Schichtdicken in Schwarz in μm). Das Material stammt von ebengleichem Probanden der vorherigen OCT-Aufnahmen.

Mit modernen Softwarekomponenten gelingt es, die Bildqualität weiter zu optimieren: *ART (Automated Real Time)* ist ein Mechanismus, bei dem die fertige Aufnahme aus dem Mittel mehrerer Einzelaufnahmen zusammengesetzt wird. Auch durch das von Heidelberg *Engineering* entwickelte *TruTrack®*, einem *Eye-Tracking*-Verfahren, werden unerwünschte Augenbewegungen des Patienten während der Aufnahme überarbeitet. Alle Aufnahmen wurden in einer *high-resolution* Bildqualität aufgenommen und sind dementsprechend aus 10-100 Einzelbildern gemittelt. Zur Untersuchung der RNFL und weiter tiefer gelegener Retinaschichten wurden transfoveal-horizontale B-Scans (wiederum aus 100 Aufnahmen gemittelt) verwendet. Diese wurden automatisch durch den *Heidelberg Eye Explorer* oder manuell entsprechend der einzelnen Schichten segmentiert, indem der Verlauf der Trennlinien an den Schichtgrenzen nachjustiert wurde. Ein entsprechendes Beispiel zeigt nachfolgende Abb. 8.

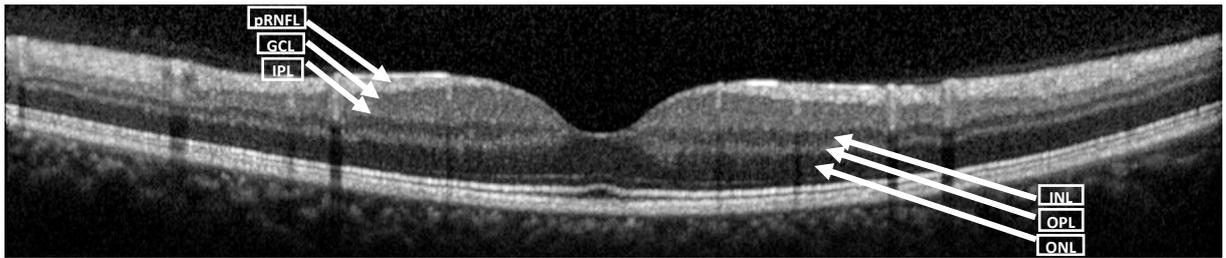


Abb. 8: Beurteilung der Retinaschichten mittels einer transfoveal-horizontalen OCT-Aufnahme

Die Schichtgrenzen wurden automatisch positioniert und bei groben Abweichungen manuell adjustiert (semi-automatisches Verfahren) und sind durch Pfeile gekennzeichnet.

RNFL = retinal nerve fiber layer, GCL = ganglion cell layer, IPL = inner plexiform layer, INL = inner nuclear layer, OPL = outer plexiform layer, ONL = outer nuclear layer

2.4 Statistische Auswertung

Alle Parameter wurden zunächst mittels Microsoft Excel erhoben. Für die statistische Analyse und die graphische Aufarbeitung der Daten wurden die Programme „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) Version 20.0.0 für Windows 10 (IBM, Armonk, New York, USA) sowie Graphpad Prism 5.0 für Windows 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, Kalifornien, USA) genutzt.

Als primäre Outcome-Parameter in dieser Studie wurden Veränderungen in den Volumina von peripapillärer RNFL (pRNFL), des TMV, der RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL und RPE gewählt, die zwischen Morbus Fabry Patienten und gesunden Probanden verglichen wurden. Zum Vergleich des Lebensalters zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung wurde ein zweiseitiger T-Test, und für das Geschlecht ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die OCT-Parameter wurden mittels einer GEE (Generalized estimating equation) verglichen. Da von jedem Studienteilnehmer Messwerte von beiden Augen existieren, diese aber statistisch als „zu einer Person gehörig“ berücksichtigt werden müssen, bezieht die GEE die sogenannte inter-eye-correlation, d.h. den Zusammenhang zwischen den zwei Augen eines Studienteilnehmers mit ein. Das Alter zum Zeitpunkt der OCT-Messung und das Geschlecht wurden als Kovariable in die GEE-Analyse aufgenommen.

Als klinisches Korrelat der Erkrankungsschwere wurde der durchschnittliche Punktwert im Mainz Severity Score Index (MSSI) der verschiedenen Kohorten herangezogen. Dieser Score wird in der klinischen Einteilung des Morbus Fabry weltweit verwendet und findet sich im Anhang auf S. 54.

Die Assoziation der OCT-Parameter mit dem MSSI erfolgte ebenfalls mittels GEE-Analyse.

Als Signifikanzniveau wurden p-Werte $\leq 0,05$ (mit „*“ gekennzeichnet) bei den statistischen Tests herangezogen, p-Werte $\leq 0,01$ wurden durch „**“ und p-Werte $\leq 0,001$ durch „***“ markiert.

2.5 Ethikvotum

Die Studie wurde vor Beginn hinsichtlich ethischer und rechtlicher Grundsätze von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf beurteilt. Am 18.08.2014 erhielt das zugehörige Studienprotokoll unter dem Titel „Untersuchung von axonalem und neuronalem Zelluntergang der Retina bei neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie“ ein positives Votum mit der Nummer 4389R.

Die Studie wurde im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki von 2013 durchgeführt. Eine Finanzierung durch Dritte ist zu keiner Zeit erfolgt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Daten

Von den 107 in dieser Studie eingeschlossenen Fabry-Patienten betrug das Durchschnittsalter 46,2 Jahre. Es wurden zwei Subgruppen gebildet:

- 1.) 75 Patienten mit einer klassischen, die Erkrankung in voller Penetranz hervorrufenden Fabry-Mutation (ø 45,4 Jahre) und
- 2.) 32 Patienten (ø 47,9 Jahre) mit einer milden Mutationsvariante (p.A143T-Mutation).

Die 107 gesunden Kontrollen waren mit durchschnittlich 40,0 Jahren signifikant jünger, wofür jedoch statistisch korrigiert wurde.

Der Anteil der Frauen unter den Fabry-Patienten lag insgesamt bei 59,5 %, in der Gruppe der Kontrollen waren 57,9 % weiblich. Die Kohorte der p.A143T-Mutationsvariante wies mit 65,6 % einen etwas höheren Anteil an Frauen auf als die anderen Gruppen.

Für die Bestimmung des MSSI-Gesamtwertes werden die Ergebnisse des allgemeinen MSSI, des neurologischen MSSI, des kardiovaskulären MSSI und des renalen MSSI addiert. Insgesamt kann ein maximaler Gesamtwert von 76 Punkten und ein minimaler Gesamtwert von 0 Punkten erreicht werden. Aus folgenden Parametern setzt sich beispielsweise der allgemeine MSSI-Wert zusammen: charakteristische Gesichtsexpression, Angiokeratome, muskuloskelettale Beschwerden, periphere Ödeme, Cornea verticillata, Hyperhidrosis, abdominale Schmerzen, Diarrhoe/Obstipation, Hämorrhoiden, pulmonale Beteiligung und eine eventuelle Herzinsuffizienz gemessen anhand des Schweregrades gemäß der Einteilung der *New York Heart Association* (NYHA). Die einzelnen Parameter aller MSSI-Unterscores finden sich im Anhang auf S. 54. In dieser Studie lag der MSSI-Gesamtwert bei den Fabry-Patienten im Mittel bei 16 Punkten. In den beiden Subgruppen lag er bei Patienten mit klassischen Mutationen mit durchschnittlich 19,2 Punkten signifikant höher ($p \leq 0,05$) in der Gruppe der p.A143T-Mutation (durchschnittlich 7,6 Punkte) signifikant ($p \leq 0,05$) niedriger.

Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung mit einer Enzymersatztherapie (Fabrazyme®, Replagal®, Galafold®) behandelt wurden, lag gemittelt über beide Fabry-Subgruppen bei 61,7 %. Etwa 70 % der Patienten mit klassischer Mutation erhielten eine Enzymersatztherapie, bei den p.A143T-Trägern waren es im Durchschnitt nur ca. 40 %. Die genannten Werte sind in nachstehender Tabelle 1 (Tab. 1) aufgeführt.

	Einheit	Fabry ges.	Klassische Fabry Mutation	Mutationsvariante A143T	Kontrollen	Statistik
n	-	107	75	32	107	-
Alter bei OCT^A	Jahre: Durchschnitt ± SEM ^C	46,17 ± 1,37	45,45 ± 1,631	47,86 ± 2,538	40,03 ± 1,558	p= 0,0035
Geschlecht^B	% weiblich	59,81	57,33	65,63	57,94	p= 0,694
MSSI ges.	Durchschnitt	16,06 ± 1,14	19,23 ± 1,32	7,63 ± 1,38	-	-
Enzymersatztherapie bei OCT	% aktuell Einnahme	61,68	70,27	40,63	-	-

Tab. 1: Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer

^ADas Alter bei OCT wurde mit zweiseitigem T-Test verglichen. ^BDas Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. ^CSEM: Standardfehler (engl. standard error of the means, OCT = optische Kohärenztomographie, *MSSI = Mainz Severity Score Index*)

3.2 Vergleich der retinalen Schichtvolumina

3.2.1 Innere Körnerschicht und äußere plexiforme Schicht

In der inneren Körnerschicht (Inner nuclear layer, INL) der Fabry-Patienten zeigte sich ein mittleres Volumen von $0,95 \text{ mm}^3$. Die INL der Kontrollen hatte ein durchschnittliches Volumen von $0,97 \text{ mm}^3$. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Schichtvolumens der INL der Fabry-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.

Bei der äußeren plexiformen Schicht (Outer plexiform layer, OPL) der Fabry-Patienten wurde ein mittleres Volumen von $0,83 \text{ mm}^3$ bestimmt. Die OPL der Kontrollen zeigte ein durchschnittliches Volumen von $0,80 \text{ mm}^3$. Hier konnte eine signifikante Volumenzunahme der OPL der Fabry-Patienten, verglichen mit der OPL der Kontrollen, gezeigt werden.

Reduziert man das Kollektiv der Fabry-Patienten um die 32 Personen mit der p.A143T-Mutationsvariante, erhöht sich das Signifikanzniveau für die INL im Vergleich mit der Kontrollgruppe (s. Abb. 9).

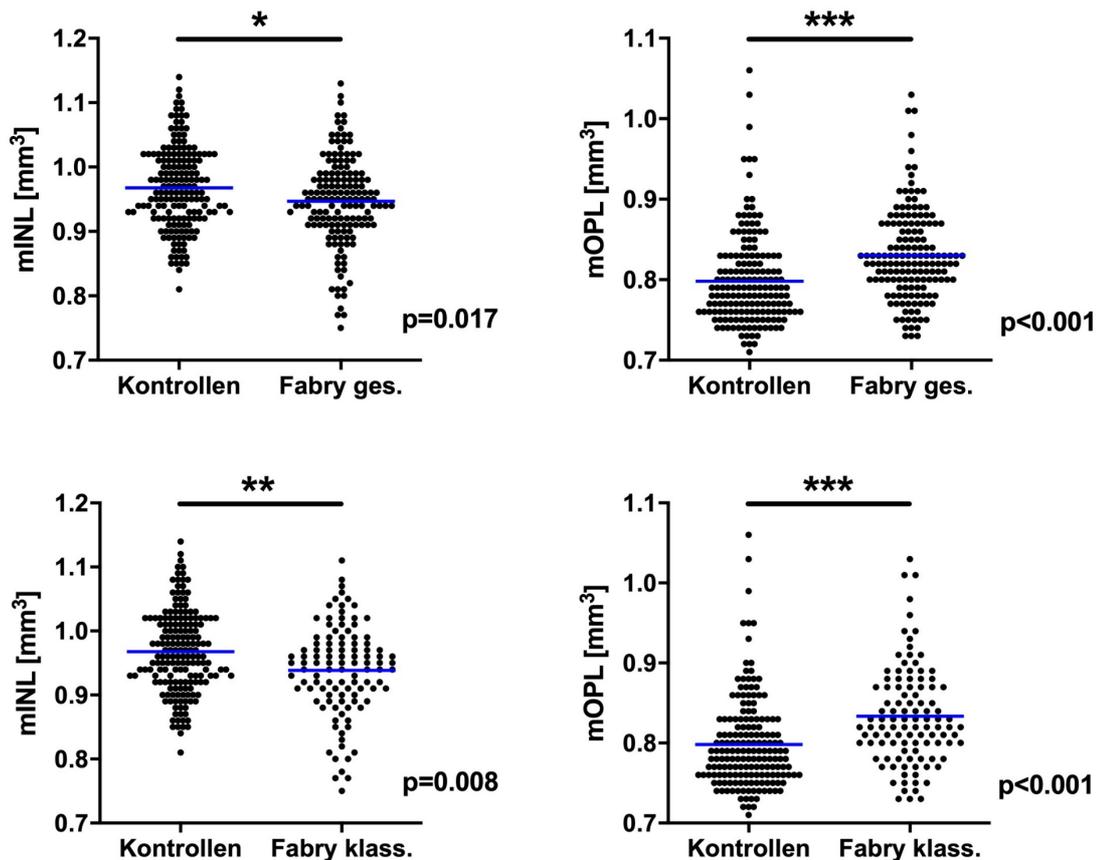


Abb. 9: Streudiagramme der Schichtvolumina von INL und OPL
 Jeder Punkt stellt jeweils ein Auge eines Patienten bzw. eines gesunden Probanden dar. Die Gruppe „Fabry ges.“ enthält jeweils auch die Patienten mit der p.A143T-Mutation. „Fabry klass.“ schließt nur die Patienten mit der klassischen Mutation ein. Der Mittelwert einer Gruppe ist durch einen horizontalen, blauen Strich gekennzeichnet. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant erachtet und mit einem Stern (*), p-Werte $\leq 0,001$ mit drei Sternen (***) markiert. *mINL* = mean inner nuclear layer, *mOPL* = mean outer plexiform layer

3.2.2 Peripapilläre RNFL, Makulagesamtvolumen und weitere Retinaschichten

Beim Vergleich der peripapillären RNFL {Ø 98,74 μm (Pat.) vs. Ø 100,9 μm (Kontr.)} und des TMV {Ø 8,7 mm^3 (Pat.) vs. Ø 8,7 mm^3 (Kontr.)} konnten keine signifikanten Unterschiede in den Volumina der Schichten zwischen Morbus Fabry-Patienten und gesunden Kontrollen gezeigt werden. Auch die makuläre RNFL {Ø 0,97 mm^3 (Pat.) vs. Ø 0,96 mm^3 (Kontr.)}, GCL {Ø 1,1 mm^3 (Pat.) vs. Ø 1,1 mm^3 (Kontr.)}, IPL {Ø 0,89 mm^3 (Pat.) vs. Ø 0,89 mm^3 (Kontr.)}, ONL {Ø 1,8 mm^3 (Pat.) vs. Ø 1,8 mm^3 (Kontr.)} und RPE {Ø 0,39 mm^3 (Pat.) vs. Ø 0,39 mm^3 (Kontr.)}

(Kontr.}) unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Die entsprechenden Mittelwerte und eine graphische Aufarbeitung sind Abb. 10 und Tab. 2 zu entnehmen.

Auch bei einer Subgruppenanalyse der oben genannten Retinaschichten, aufgeteilt in „klassische Fabry Mutationen“ und der „Mutationsvariante p.A143T“, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem jeweiligen Patientenkollektiv und der Gruppe der Kontrollprobanden herausgefunden werden.

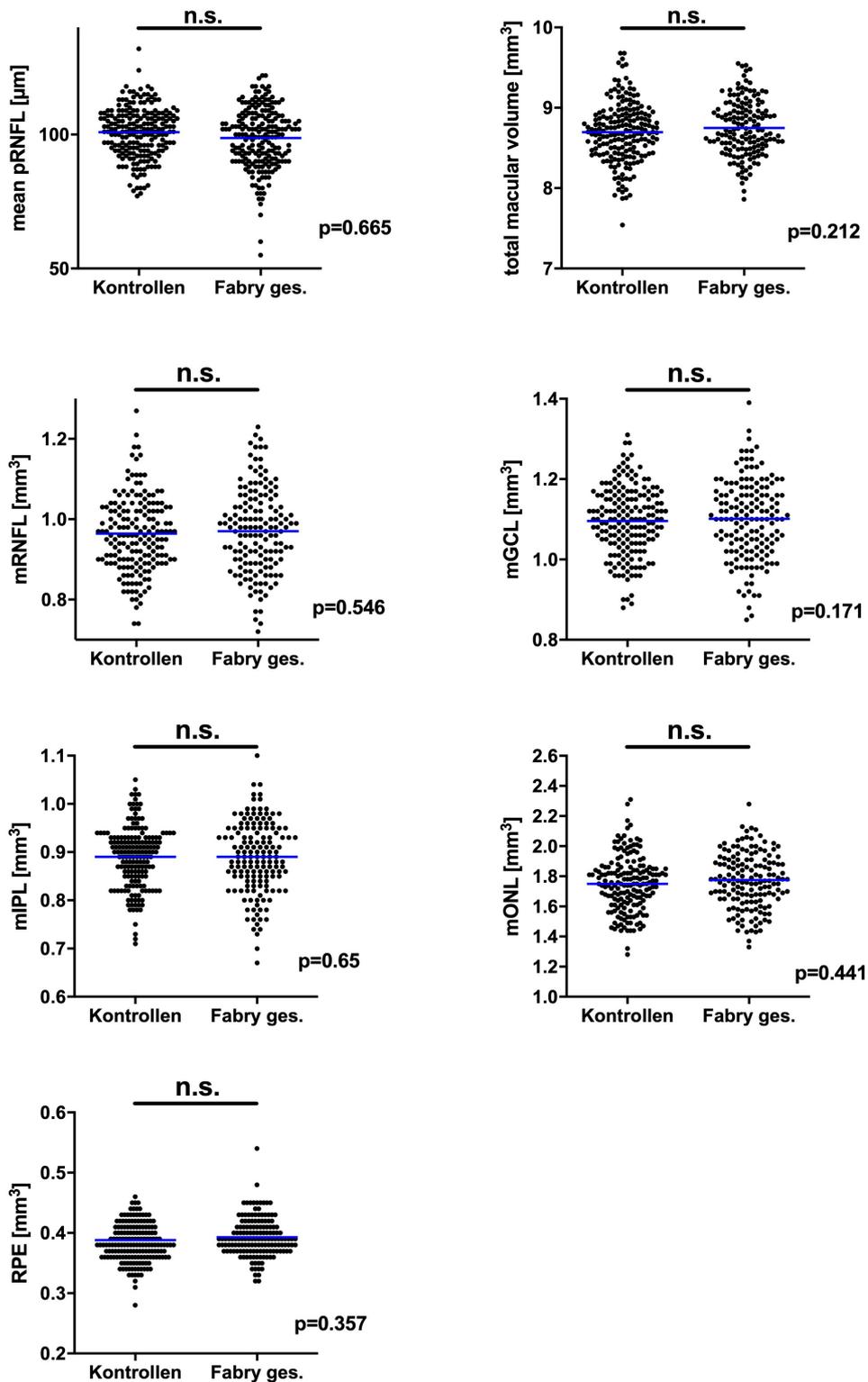


Abb. 10: Streudiagramme der Schichtvolumina von pRNFL, TMV, mRNFL, GCL, IPL, ONL und RPE

Jeder Punkt stellt jeweils ein Auge eines Patienten bzw. eines gesunden Probanden dar. Der Mittelwert einer Gruppe ist durch einen horizontalen, blauen Strich gekennzeichnet. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant erachtet. n.s. = nicht signifikant, *m pRNFL* = mean peripapillar retinal nerve fiber layer, *TMV* = total macular volume, *mRNFL* = mean retinal nerve fiber layer, *mGCL* = mean ganglion cell layer, *mIPL* = mean inner plexiform layer, *mONL* = mean outer nuclear layer, *RPE* = retinal pigment epithelium

Retinaschichten	Kontrollen	Fabry-Patienten	Statistik
pRNFL ($\mu\text{m} \pm$ SEM ^A)	100,9 \pm 0,64	98,74 \pm 0,78	p= 0,665
TMV (mm ³)	8,7 \pm 0,03	8,7 \pm 0,03	p= 0,212
mRNFL (mm ³)	0,96 \pm 0,008	0,97 \pm 0,009	p= 0,546
GCL (mm ³)	1,1 \pm 0,006	1,1 \pm 0,008	p= 0,171
IPL (mm ³)	0,89 \pm 0,005	0,89 \pm 0,006	p= 0,65
INL (mm ³)	0,97 \pm 0,005	0,95 \pm 0,006 ^{*B}	p= 0,017
OPL (mm ³)	0,8 \pm 0,004	0,83 \pm 0,005 ^{***B}	p< 0,001
ONL (mm ³)	1,8 \pm 0,01	1,8 \pm 0,02	p= 0,441
RPE (mm ³)	0,39 \pm 0,004	0,39 \pm 0,003	p= 0,357

Tab. 2: Mittelwerte und Standardfehler aller Retinaschichten

^AStandardfehler, ^BSignifikanter Unterschied der Messwerte der Fabry-Patienten verglichen mit den Kontrollen, *pRNFL* = *peripapillar retinal nerve fiber layer*, *TMV* = *total macular volume*, *mRNFL* = *mean retinal nerve fiber layer*, *GCL* = *ganglion cell layer*, *IPL* = *inner plexiform layer*, *INL* = *inner nuclear layer*, *OPL* = *outer plexiform layer*, *ONL* = *outer nuclear layer*, *RPE* = *retinal pigment epithelium*

3.3 Assoziation der OCT-Parameter mit dem Mainz-Severity-Score-Index

Es konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Organmanifestationen der Fabry-Patienten, dargestellt durch den MSSI-Gesamtwert sowie diverse MSSI-Subscores, und dem TMV, sowie den Volumina der RNFL, GCL, IPL, INL und ONL gezeigt werden. Eine detaillierte Übersicht der assoziierten Parameter zeigt Tab. 3.

Der *MSSI total score* (MSSI Gesamtwert) korrelierte positiv mit der RNFL, GCL und IPL. Dies ist gleichbedeutend damit, dass bei höheren Schichtvolumina ein höherer MSSI-Wert angegeben wurde. Bei der ONL hingegen zeigte sich eine negative Korrelation.

Für den *MSSI Cardiac*, der die Fabry-typische Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems berücksichtigt, fanden sich negative Korrelationen für die Volumina der RNFL und GCL. Die ONL wies eine positive Korrelation auf.

Der *MSSI Renal*, ein nierenspezifischer MSSI-Subscore, zeigte durchweg negative Zusammenhänge bezogen auf den jeweiligen Punktwert und die Schichtvolumina der RNFL, GCL, IPL und INL.

	MSSI Ges.		MSSI allg.		MSSI kardial		MSSI renal		MSSI neur.	
	p-Wert	B-Wert	p-Wert	B-Wert	p-Wert	B-Wert	p-Wert	B-Wert	p-Wert	B-Wert
mp RNFL (μm)	0,153	1,068	0,138	-1,366	0,157	-1,141	0,116	-1,276	0,214	-0,911
TMV (mm^3)	0,376	0,01	0,372	-0,024	0,446	-0,01	0,021 *	-0,038	0,995	0
mRNFL (mm^3)	0,011 *	0,012	0,109	-0,012	0,008 *	-0,014	0,007 *	-0,017	0,098	-0,009
mGCL (mm^3)	0,008 *	0,01	0,288	-0,009	0,044 *	-0,008	0,020 *	-0,012	0,322	-0,005
mIPL (mm^3)	0,002 *	0,005	0,174	-0,008	0,155	-0,003	0,020 *	-0,007	0,728	-0,001
mINL (mm^3)	0,863		0,307	-0,006	0,118	-0,004	0,028 *	-0,008	0,3	-0,004
mOPL (mm^3)	0,553	0,001	0,572	0,002	0,325	-0,002	0,804	0,001	0,731	-0,001
mONL (mm^3)	0,013 *	-0,015	0,302	0,013	0,036 *	0,017	0,550	0,006	0,106	0,015
mRPE (mm^3)	0,828		0,79	-0,001	0,912	0	0,210	-0,003	0,948	0

Tab. 3: Assoziation der OCT-Parameter der Fabry-Patienten mit dem MSSI:

p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant erachtet und sind in der Tabelle in „Fett“ und mit einem Stern (*) markiert. Der B-Wert gibt je nach Vorzeichen an, ob zwischen den einzelnen retinalen Schichten und den verschiedenen MSSI-Werten eine positive oder negative Korrelation besteht. mpRNFL = mean peripapillar retinal nerve fiber layer, TMV = total macular volume, mRNFL = mean retinal nerve fiber layer, GCL = ganglion cell layer, IPL = inner plexiform layer, INL = inner nuclear layer, OPL = outer plexiform layer, ONL = outer nuclear layer, RPE = retinal pigment epithelium, Fabry ges. = Fabry-Patienten gesamt, MSSI ges. = Mainz Severity Score Index gesamt, MSSI allg. = MSSI allgemein, MSSI neur. = MSSI neurologisch

4 Diskussion

Ziel der durchgeführten Studie war es, zu untersuchen, ob es beim Morbus Fabry eine retinale Krankheitsbeteiligung gibt und ob diese mittels optischer Kohärenztomographie bei diesen Patienten detektierbar ist.

4.1 Deskriptive Statistik

Morbus Fabry ist eine heterogene Erkrankung mit mehreren Hundert beschriebenen pathogenen Mutationen des GLA-Gens, bisher ohne etablierte Verbindung zwischen Genotyp und jeweiligem Phänotyp.

Um dieser Tatsache gerecht zu werden, wurde das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen dividiert. Die Kohorte der „klassischen Fabry Mutation“ mit 75 Patienten weist einen genetisch gesicherten Defekt des GLA-Gens mit (nahezu) vollständigem Funktionsverlust der α -Galaktosidase A auf. Die weiteren 32 Patienten sind von der sogenannten p.A143T / c.427G>A Mutation betroffen. Diese Missense-Mutation ist Bestandteil kontroverser Diskussionen in der aktuellen Literatur. *Case-reports*, z.B. Smid et al. (2015), (39) oder Terryn et al. (2013), (40) beschreiben Patienten mit insgesamt schwach ausgeprägten Organmanifestationen und hinterfragen die Relevanz dieser Mutation, auch im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Enzyersatztherapie.

Die 32 p.A143T-Patienten dieser Studie wiesen mit durchschnittlich 8 Punkten einen deutlich geringeren MSSI-Wert auf, verglichen mit der Patientengruppe der klassischen Fabry-Mutationen (\emptyset 19 Punkte). Da sich dieser Score auf das Vorliegen verschiedener Fabry-typischer Organmanifestationen (Angiokeratome, Akroparästhesien, Nierenbeteiligung etc.) begründet, spricht dies für eine insgesamt geringer ausgeprägte Klinik der p.A143T-Patienten. Darüber hinaus war der Anteil jener Patienten, die zum Zeitpunkt der OCT-Untersuchung eine Enzyersatztherapie erhielten, bei den p.A143T-Patienten mit im Mittel 40 % signifikant geringer, verglichen mit den klassischen

Mutationsträgern (ø 70 %). Dies untermauert noch einmal den Aspekt der weniger stark von der Fabry-Erkrankung betroffenen p.A143T-Träger.

Lenders et al. (2016) konnten im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 25 p.A143T (c.427G>A) Patienten und 58 Patienten mit klassischen Morbus Fabry-Mutationen folgendes feststellen: Die lyso-Gb3-Spiegel im Blut dieser Patientengruppe war im Vergleich zu Patienten mit klassischen Fabry-Mutationen signifikant geringer. Die p.A143T-Patienten wiesen signifikant weniger Organmanifestationen und insgesamt eine mildere Klinik als die klassischen Mutationsträger auf. (41) Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit.

4.2 Vergleich der Ergebnisse der retinalen Schichtvolumina

Beim Vergleich der mittels OCT bestimmten retinalen Schichtvolumina konnten wir für zwei Schichten signifikante Abweichungen zwischen gesunden Kontrollen und Fabry-Patienten feststellen.

Die INL der Fabry-Patienten war in ihrem Volumen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant reduziert. In einer weiteren Analyse wurde nur die INL der 75 von klassischen Mutationsvarianten betroffenen Patienten mit der INL der gesunden Kontrollen verglichen und es ergab sich hierdurch ein Anstieg der Signifikanz. Mikroanatomisch betrachtet kann man in der inneren Körnerschicht die Perikarya der Bipolarzellen, der Müller-Gliazellen, der Horizontalzellen und die der amakrinen Zellen beobachten (23). Eine Reduktion des INL-Schichtvolumens bei den Fabry-Patienten könnte für einen Fabry-typischen Untergang von Neuronen sprechen, wie er beispielsweise bereits an Neuronen des peripheren Nervensystems nachgewiesen wurde (42), (43). Einschränkend muss man allerdings sagen, dass keine signifikanten Unterschiede in den Schichtvolumina der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) zwischen Kontrollen und Patienten detektiert werden konnten. In der RNFL verlaufen die nicht-myelinisierten Axone der Ganglienzellen (in der GCL) und bilden an der *Papilla nervi optici* in ihrer Gesamtheit den *Nervus opticus*. Dass das RNFL-Volumen

eine hohe Streuung zwischen einzelnen Individuen zeigt und mannigfaltigen Störfaktoren (Astigmatismus, okulärer Perfusionsdruck, Alkoholkonsum etc.) unterliegt, schlussfolgerten Myers et al. (2015) (44).

Eine rezente OCT-Studie von Cakmak et al. (2020), die 25 Fabry-Patienten mit 37 gesunden Kontrollen verglich, bestätigt die hier gezeigte Unversehrtheit der RNFL-Dicke und des makulären Volumens (45).

Dass durch die Fabry-Erkrankung Schäden in okulären Nervenfasern verursacht werden, ist hinlänglich durch die klinische Manifestation der Cornea verticillata bekannt. Dahingehend deutet auch eine Studie von Bitirgen et al. (2018), die eine Reduktion kornealer Nervenfasern verbunden mit einer herabgesetzten kornealen Sensibilität (auf taktile Reize) bei Patienten mit Morbus Fabry nachweisen konnten. Ihre Ergebnisse korrelierten auch mit der Erkrankungsschwere, bestimmt anhand des MSSI-Wertes (46). Bei der in dieser Arbeit beobachteten Ausdünnung der INL könnte es sich somit um einen Fabry-spezifischen, aber bisher unverstandenen Pathomechanismus handeln, welcher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde.

Als weiteres Ergebnis des Vergleichs der retinalen Schichtvolumina ist eine signifikante Volumenzunahme der OPL der Fabry-Patienten gegenüber den Kontrollen zu nennen. In der OPL verläuft ein Netzwerk arterieller Kapillaren für die Blutversorgung tiefer Retinaanteile, das einem Hauptast der Zentralarterie entspringt (47). Eine Volumenzunahme dieser Schicht bei Morbus Fabry-Patienten könnte als Ausdruck der Akkumulierung von Sphingolipiden in den Kapillarendothelien interpretiert werden. Besondere Bedeutung kommt in diesem Kontext eine histopathologische Studie von Font (1972) zu, der das Auge eines Fabry-Patienten post-mortem mittels Elektronenmikroskopie untersuchte. Es konnten Lipidablagerungen in den glatten Muskelzellen der Media und den Endothelzellen der kleinen und mittelgroßen Arteriolen der Choroidea, der Retina, des Ziliarkörpers und der Iris festgestellt werden. Des Weiteren fanden sich Ablagerungen in den Endothelzellen und Perizyten der Netzhautkapillaren und der Choriocapillaris. Diese wurden auch in der Basalzellschicht des Hornhautepithels, des Pigmentepithels der Iris und des Linsenepithels beobachtet. Die retinalen Ganglienzellen zeigten keine Ablagerungen von

Lipiden. Ultrastrukturelle Untersuchungen ergaben, dass sich das Lipidmaterial aus dichten, laminierten, osmiophilen Einschlüssen zusammensetzte (48). In einer Arbeit von Weingeist und Blodi (1971) konnten in der Elektronenmikroskopie vergleichbare Ablagerungen – eine weibliche Fabry-Patientin betreffend – festgestellt werden (49).

Sodi et al. (2020), gingen in ihrer Arbeit der Hypothese von retinalen Gefäßokklusionen durch Ablagerungen von Sphingolipiden bei Fabry-Patienten nach. Mit einem neuartigen Untersuchungsverfahren, der sog. *adaptive optics ophthalmoscopy (AOO)*, konnten sie mikroskopische *in-vivo* Aufnahmen retinaler Gefäße generieren. Es konnten Trübungen der Gefäßwände von retinalen Arteriolen und Kapillaren als Korrelat von Ablagerungen in glatten Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden. Dabei ging das Vorhandensein von Ablagerungen in Kapillaren klinisch mit einem eher schweren Krankheitsverlauf einher. Obwohl 83 % der 18 Studienteilnehmer eine Enzymersatztherapie erhielten, ließen sich die oben beschriebenen retinalen Gefäßalterationen feststellen (50). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit könnten damit bestätigt werden.

In einem *Case-Report* (Ersoz et Ture, 2018) wurde bei einem elfjährigen Mädchen, dass an einem Ziliararterienverschluss und einer akuten ischämischen Optikusneuropathie (AION) erkrankte, ein Morbus Fabry diagnostiziert (51). Die Relevanz einer retinalen Gefäßmanifestation als unterstützender Faktor für die Diagnosestellung eines Morbus Fabry könnte damit in den Fokus einer möglichen Frühdiagnostik rücken.

Dennoch bleibt der genaue Mechanismus, durch den sich die von mir nachgewiesene Schichtvolumenzunahme der OPL begründen ließe, von spekulativem Charakter. Eine denkbare Erklärung wäre auch eine entzündliche Begleitreaktion, verursacht durch die Einlagerungen der Sphingolipide in den Endothelien und glatten Muskelzellen. In Anlehnung an Biancini et al. (2012) zirkulieren im Blut von Fabry-Patienten vermehrt pro-inflammatorische Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$ und IL-6, welches als Ausdruck der Akkumulation von Globotriaosylceramid (Gb-3) gewertet werden konnte (52).

Darüber hinaus ist die Möglichkeit einer Modifikation der INL- und OPL- Volumina durch die Einnahme einer Enzyersatztherapie und somit einer Stagnation der pathologischen Gb-3-Ablagerungen zu diskutieren. In diesem Kontext bedeutend ist eine longitudinale Studie, die Michaud (2019) durchführte. Er untersuchte über einen Zeitraum von fünf Jahren verschiedene okuläre Pathologien mit besonderem Fokus auf den Effekt der Enzyersatztherapie bei Fabry-Patienten (53). Die 28 eingeschlossenen Patienten wurden jährlich hinsichtlich Refraktionsfehler, Korneadicke und -topografie, Mikroaneurysmata, Gesichtsfeld, Intraokulardruck, Tortuositas vasorum und Katarakt untersucht. Sowohl Patienten mit, als auch Patienten ohne Enzyersatztherapie zeigten über den Studienzeitraum einen Krankheitsprogress. Am stärksten erhöhte sich die Prävalenz der konjunktivalen Mikroaneurysmata (+80 %) und des Kataraktes der hinteren Augenkammer (+75 %). Dabei konnte die perimetrische Untersuchung – durchgeführt, um einen möglichen neuronalen Schaden des visuellen Systems aufzudecken – keine signifikanten Veränderungen über die Zeit nachweisen. Zusammenfassend konnte keine positive Beeinflussung okulärer Manifestationen der Fabry-Erkrankung mittels Agalsidase alfa oder beta festgestellt werden (53). Auf die Ergebnisse der genannten Studie stützend wäre es denkbar, dass die hier beschriebenen Veränderungen der INL und OPL irreversibel sind. Sofern diese maßgeblich durch Sphingolipidablagerungen zustande kämen, könnte eine weitere Volumenänderung, insbesondere der OPL, unter Enzyersatztherapie sistieren. Da in der Arbeit von Michaud (2019) (53) eine Progredienz der Augenbeteiligung der Fabry-Erkrankung unter Enzyersatztherapie erkannt wurde, scheint eine Existenz weiterer krankheitsbeeinflussender Faktoren neben den Gb-3-Ablagerungen wahrscheinlich.

4.3 Assoziation der OCT-Parameter mit dem Mainz-Severity-Score-Index

Um die Ergebnisse der retinalen Volumenveränderungen in den klinischen Kontext der jeweiligen Patienten zu setzen, wurden Assoziationen der OCT-Parameter mit dem MSSI-Gesamtwert sowie einigen organspezifischen MSSI-Unterscores analysiert. Die Mehrheit, der im Kapitel 3.3 beschriebenen signifikanten Assoziationen, betrafen jedoch jene Retinaschichten, für die beim vorausgehenden Vergleich der Volumina zwischen gesunden Kontrollen und Patienten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Diese, in der statistischen Analyse als „signifikant“ markierten Werte, haben somit für die Studie keinerlei praktische Aussagekraft.

Für den *MSSI Renal*, einem nierenspezifischen MSSI-Subscore, konnten wir eine negative Korrelation bezogen auf das durchschnittliche INL-Volumen zeigen. In diesem Score wird eine Nierenfunktionsstörung wie in folgender Tab. 4 graduiert.

Renaler MSSI

Klinik	Punktwert
keine Proteinurie	0
Proteinurie (ggf. Hämaturie)	4
tubuläre Dysfunktion, niedrige GFR oder Kreatinin Clearance	8
terminale Niereninsuffizienz (Serum Kreatinin Level > 3,5 mg/dl)	12
Nierenersatzverfahren/ -transplantation	18

Tab. 4: Zusammensetzung des nierenspezifischen MSSI (*MSSI renal*)

Für die verschiedenen Stadien einer Nierenbeteiligung werden Punkte von 0 bis 18 vergeben. Modifiziert nach: Whybra et al, *Measurement of disease severity and progression in Fabry disease, Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, Oxford PharmaGenesis, 2006. (54)

In diesem Patientenkollektiv gingen höhere Punktwerte des *MSSI Renal*, somit eine stärkere Nierenmanifestation der Fabry-Erkrankung, mit niedrigeren Werten der INL-Volumina einher.

In der im vorherigen Kapitel 4.2 erläuterten Arbeit von Sodi et al. (2020), in der mittels der *adaptive optics ophthalmoscopy* (AOO) die Sphingolipidablagerungen in retinalen Gefäßen visualisiert werden konnten, fand sich ein bedingt vergleichbarer Zusammenhang. Der Grad der Gefäßokklusion, sichtbar in der AOO und quantifiziert durch die sog. *wall-to-lumen ratio*, korrelierte dort invers mit der glomerulären Filtrationsrate der Fabry-Patienten. Für andere klinische Parameter, die eine kardiale oder zerebrale Beteiligung der Fabry-Erkrankung erfassten, konnten keine Assoziationen hinsichtlich der *wall-to-lumen ratio* gezeigt werden (50). Ein genauer kausaler Zusammenhang zwischen den nierenspezifischen MSSI-Werten und dem Volumen der INL lässt sich bis dato nicht hinreichend klären.

Obgleich keine direkte Korrelation zwischen Erkrankungsschwere anhand Gesamt-MSSI und OPL- / INL-Volumina gezeigt werden konnte, finden sich doch subtile Hinweise auf eine mögliche Korrelation der OCT-Werte mit der Krankheitsausprägung. Die Feststellung, dass sich die signifikanten Unterschiede bezüglich INL- und OPL-Volumen bei Nichtberücksichtigung der milder betroffenen p.A143T-Patientenkohorte verstärkten (s. Abb. 9), könnte als vorsichtiger Trend in diese Richtung angesehen werden. Der MSSI-Durchschnittswert war in dieser Subgruppe gegenüber der Gruppe der „klassischen Mutationsträger“ um rund 60 % niedriger.

4.4 Limitationen

Verallgemeinernd sollte bedacht werden, dass die Evidenz einer prospektiven Arbeit gemäß der evidenzbasierten Medizin im Vergleich zum internationalen Goldstandard einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) eine nur eingeschränkte Gültigkeit aufweist (55). In dieser Studie waren beispielsweise das Patienten- und Kontrollprobandenkollektiv hinsichtlich des Alters nicht optimal abgestimmt.

Bekannte Schwächen des von mir verwendeten Studientyps liegen darin, dass mögliche Störfaktoren (sog. *Confounder*) in den Datensammlungen nicht

ausreichend enthalten oder schlichtweg unbekannt sind und so Einfluss auf die Ergebnisse nehmen.

Darüber hinaus ist für die Durchführung einer prospektiven Studie eine einheitliche und korrekte Dokumentation der Patientenakten ein wesentliches Kriterium. Da zu einem späteren Zeitpunkt auf altes Datenmaterial und korrekte Erinnerungen von Patienten (z.B. Vorerkrankungen) zurückgegriffen wird, ist dieser Studientyp, durch menschliche Fehler, oft verfälscht. Das Phänomen des hier einsetzenden *Recall Bias* (dt.: Erinnerungseffekt) beschreibt eine kognitive Verzerrung, bei der Patienten sich nur ungenau an bestimmte Risikofaktoren oder Details ihrer Krankheitsgeschichte erinnern können oder manchen Aspekten eine übermäßige Bedeutung beimessen (56). Es könnten Patienten, die beispielsweise in ihrer Vergangenheit an einem Glaukomanfall erkrankten, fälschlicherweise in die Studie inkludiert worden sein.

Eine bedeutende Limitation der vorliegenden Arbeit ist der Tatsache geschuldet, dass für die OCT-Untersuchung das aktive Mitwirken des Patienten gefordert ist. So müssen Patienten den Anweisungen des Untersuchers Folge leisten, einen Lichtpunkt fixieren und den Kopf in einer ruhigen Position halten können. Demzufolge ist das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie in einem recht guten klinischen Zustand und eher wenig von zerebralen Komplikationen der Fabry-Erkrankung betroffen, welche eine Durchführung der Untersuchung beeinträchtigen würde. Dieses Merkmal wird auch als sog. Selektionsbias bezeichnet. Nachteilig erweist sich die resultierende geringere Repräsentation des Studienkollektivs für den klassischen Morbus Fabry.

Abschließend sei erwähnt, dass die Fabry-Erkrankung mit aktuell über 500 beschriebenen verschiedenen Mutationen des GLA-Gens von einer immensen Heterogenität geprägt ist. Die Ausprägung verschiedener Organmanifestationen unterliegt dabei einer hohen Spannweite. Klare Zusammenhänge zwischen Geno- und Phänotyp existieren bis dato nicht. Ungeachtet dessen, dass es hier mit 107 eingeschlossenen Patienten gelungen ist, für eine vergleichsweise seltene Erkrankung eine angemessene Stichprobengröße zu gewinnen, sollte eine eventuell hohe Varianz innerhalb dieses Patientenkollektivs berücksichtigt werden.

4.5 Schlussfolgerungen

Morbus Fabry besitzt eine relevante okuläre Beteiligung, die sich sowohl durch neuronalen Schaden - in Vorgängerarbeiten als Sensibilitätsverlust der Cornea beschrieben -, als auch durch vaskuläre Okklusionen - in Studien vergangenen Jahres *in-vivo* mikroskopisch dargestellt - auszeichnet. Eine retinale Manifestation des Morbus Fabry war bislang nicht beschrieben worden und konnte mittels OCT durch diese Arbeit nahegelegt werden.

Die OCT nimmt in den letzten Jahren im Fachbereich der Neurologie einen immer wichtigeren Stellenwert als diagnostisches *Tool* und zum Progredienz- bzw. Therapiemonitoring diverser Erkrankungen ein. Dabei liegen klare Vorteile dieses mittlerweile gut etablierten bildgebenden Verfahrens in der beispiellos hohen Auflösung im Bereich weniger Mikrometer, der raschen und nicht-invasiven Durchführbarkeit, in der hohen Reproduzierbarkeit longitudinaler Untersuchungen und in den vertretbaren Untersuchungskosten.

Die Fabry-Erkrankung gilt als komplexe und heterogene Sphingolipidose, die sich klinisch in vielen Facetten präsentieren kann. Zugrundeliegende Pathomechanismen auf Molekularebene sind bislang nur in Ansätzen verstanden. Eine in den letzten zehn Jahren rapid steigende Anzahl von Veröffentlichungen beweist nach wie vor die Aktualität dieses Themas.

Der in dieser Studie entdeckte pathologische Befund der Volumina der OPL und INL ist bisher noch nicht beschrieben und könnte eine neue Perspektive für das genauere pathomechanistische Verständnis des Morbus Fabry eröffnen. Dabei nimmt die OCT die Rolle eines neuen und vielversprechenden Diagnostikums ein, welches in Zukunft unterstützend auf eine frühzeitige Erstdiagnose und der Überwachung einer Enzyersatztherapie bei M. Fabry wirken könnte.

4.6 Ausblick

In dieser Arbeit konnten pathologische Veränderungen bestimmter Retinaschichten bei Patienten mit Morbus Fabry nachgewiesen werden.

Aufgrund des cross-sektionalen Studiendesigns, konnte nur eine „Momentaufnahme“ der retinalen Veränderungen generiert werden. Obwohl durch den Einzug der Enzymersatztherapie das Überleben und die Lebensqualität auf Grundlage einiger Studien (8), (19) gesteigert werden konnten, sollte in zukünftigen Forschungsansätzen den zugrundeliegenden pathologischen und molekularbiologischen Vorgängen eine besondere Aufmerksamkeit geboten werden. Um den eventuellen Einfluss von Enzymersatzpräparaten und supportiven Medikamenten auf die Volumina der INL und OPL zu beurteilen, sind zukünftige longitudinale Untersuchungen ebenfalls hilfreich.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Johannes Fabry. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1898;42:187–200.
2. William Anderson. A case of „Angeio-Keratoma“. The British Journal of Dermatology. April 1898;10:113–7.
3. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese A-K, Hennerici MG, u. a. Brain magnetic resonance imaging findings fail to suspect Fabry disease in young patients with an acute cerebrovascular event. Stroke. Juni 2015;46(6):1548–53.
4. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2018. 1002 S.
5. Germain DP, Benistan K, Angelova L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. Rev Med Interne. Dezember 2010;31 Suppl 2:S209-213.
6. Elstein D, Altarescu G, Beck M, Herausgeber. Fabry disease. Dordrecht ; New York: Springer; 2010. 512 S.
7. Maria D. Sanchez-Niño. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. Juni 2011;26(6):1797–802.
8. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 22. November 2010;5:30.
9. Björn Hoffmann. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 5. Dezember 2007;12:1447–53.
10. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, u. a. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. Juli 2009;24(7):2102–11.
11. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. März 2009;40(3):788–94.

12. Kaneski CR, Moore DF, Ries M, Zirzow GC, Schiffmann R. Myeloperoxidase predicts risk of vasculopathic events in hemizygous males with Fabry disease. *Neurology*. 12. Dezember 2006;67(11):2045–7.
13. Rothstein K, Gálvez JM, Gutiérrez AM, Rico L, Criollo E, De-la-Torre A. Ocular findings in Fabry disease in Colombian patients. *Biomedica*. 01 2019;39(3):434–9.
14. Sodi A, Nicolosi C, Vicini G, Lenzetti C, Virgili G, Rizzo S. Computer-assisted retinal vessel diameter evaluation in Fabry disease. *Eur J Ophthalmol*. 13. November 2019;1120672119886985.
15. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, u. a. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. März 2004;34(3):236–42.
16. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta*. März 2005;353(1–2):201–3.
17. Agalsidase Alfa (Replagal) Herstellerinformationen [Internet]. [zitiert 15. Februar 2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_de.pdf
18. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, u. a. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. August 2007;23(6):535–42.
19. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, u. a. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. Dezember 2004;34(12):838–44.
20. Sadler TW, Langman J. Taschenlehrbuch Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart NYC: Georg Thieme Verlag; 2014. 536 S.
21. Aumüller G. Anatomie. 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014. 1332 S. (Duale Reihe).
22. Drenckhahn D, Benninghoff A, Waschke J, Herausgeber. Taschenbuch Anatomie. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. 582 S.
23. Welsch U, Deller T, Kummer W. Lehrbuch Histologie. 4. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. 699 S.

24. Trepel, Martin. Neuroanatomie, Struktur und Funktion. In München: Elsevier, Urban & Fischer; 2004. S. 297–310.
25. Eter, N. Optische Kohärenztomographie. *Der Ophthalmologe*. 2004;(8):775–6.
26. Greenberg BM, Frohman E. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*. Mai 2010;3(3):153–60.
27. Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2004;9(1):47.
28. Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J, Stinson W, Chang W, u. a. Optical coherence tomography. *Science*. 22. November 1991;254(5035):1178–81.
29. Barry Cense, Nader A. Nassif, Teresa C. Chen, Mark C. Pierce, Seok-Hyun Yun, B. Hyle Park, Brett E. Bouma, Guillermo J. Tearney, and Johannes F. de Boer. Ultrahigh-resolution high-speed retinal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Optics Express*. 2004;12:2435–47.
30. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, u. a. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1. März 2004;29(5):480–2.
31. D. Pauleikhoff, St. Franziskus Hospital Münster N. Feltgen, Universitätsaugenklinik Göttingen, G.E. Lang, Universitätsaugenklinik Ulm, C. Lange, Universitätsaugenklinik Freiburg, M. Maier, Universitätsaugenklinik TU München B. Bertram, Augenarztpraxis Aachen, F. Holz, Universitätsaugenklinik Bonn, P. Mussinghoff, St. Franziskus Hospital Münster M. Alnawaiseh, Universitätsaugenklinik Münster M.L. Farecki, St. Franziskus Hospital Münster. Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft OCT-Angiographie in Deutschland: Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche [Internet]. 2017 Jan [zitiert 15. Februar 2021]. Verfügbar unter: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2017/05/Stellungnahme-_OCT-Angiographie.pdf
32. Schneider VS, Abdelwahed Y, Riedel M, Böhm F, Steiner JK, Blum K, u. a. Einsatz der optischen Kohärenztomographie in der interventionellen Kardiologie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *Kardiologe*. April 2018;12(2):153–66.
33. Wang H-W, Chen Y. Clinical applications of optical coherence tomography in urology. *Intravital*. 2014;3(1):e28770.

34. Albrecht P, Ringelstein M, Müller AK, Keser N, Dietlein T, Lappas A, u. a. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult Scler.* Oktober 2012;18(10):1422–9.
35. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, Böckenfeld Y, Schwindt W, u. a. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Dezember 2016;87(12):1287–95.
36. Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Bühn B, Harmel J, Müller A-K, u. a. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology.* 18. August 2015;85(7):610–8.
37. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, u. a. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 26. Februar 2008;105(8):2812–7.
38. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* Februar 2007;91(2):210–4.
39. Smid BE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Kok WEM, u. a. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. *Clin Genet.* August 2015;88(2):161–6.
40. Terryn W, Vanholder R, Hemelsoet D, Leroy BP, Van Biesen W, De Schoenmakere G, u. a. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr „Mutation“ in Fabry Disease: Implications for Screening Studies and ERT. *JIMD Rep.* 2013;8:101–8.
41. Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, Canaan-Kühl S, Duning T, Stypmann J, u. a. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet J Rare Dis.* 04 2016;11(1):54.
42. Scott LJ, Griffin JW, Luciano C, Barton NW, Banerjee T, Crawford T, u. a. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology.* 12. April 1999;52(6):1249–54.
43. Gemignani F, Marbini A, Bragaglia MM, Govoni E. Pathological study of the sural nerve in Fabry's disease. *Eur Neurol.* 1984;23(3):173–81.
44. Myers CE, Klein BEK, Meuer SM, Swift MK, Chandler CS, Huang Y, u. a. Retinal thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in eyes without retinal abnormalities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol.* März 2015;159(3):445-456.e1.

45. Cakmak AI, Atalay E, Cankurtaran V, Yaşar E, Turgut FH. Optical coherence tomography angiography analysis of fabry disease. *Int Ophthalmol*. 30. Juni 2020;
46. Bitirgen G, Turkmen K, Malik RA, Ozkagnici A, Zengin N. Corneal confocal microscopy detects corneal nerve damage and increased dendritic cells in Fabry disease. *Sci Rep*. 16 2018;8(1):12244.
47. Kolb H, Fernandez E, Nelson R, Herausgeber. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [zitiert 1. August 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/>
48. Font RL, Fine BS. Ocular pathology in fabry's disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Am J Ophthalmol*. März 1972;73(3):419–30.
49. Weingeist TA, Blodi FC. Fabry's disease: ocular findings in a female carrier. A light and electron microscopy study. *Arch Ophthalmol*. Februar 1971;85(2):169–76.
50. Sodi A, Germain DP, Bacherini D, Finocchio L, Pacini B, Marziali E, u. a. IN VIVO OBSERVATION OF RETINAL VASCULAR DEPOSITS USING ADAPTIVE OPTICS IMAGING IN FABRY DISEASE. *Retina* (Philadelphia, Pa). August 2020;40(8):1623–9.
51. Ersoz MG, Ture G. Cilioretinal artery occlusion and anterior ischemic optic neuropathy as the initial presentation in a child female carrier of Fabry disease. *Int Ophthalmol*. April 2018;38(2):771–3.
52. Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG, u. a. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. Februar 2012;1822(2):226–32.
53. Michaud L. Longitudinal study on ocular manifestations in a cohort of patients with Fabry disease. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0213329.
54. Whybra C, Bähner F, Baron K. Measurement of disease severity and progression in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Herausgeber. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* [Internet]. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006 [zitiert 2. August 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11612/>
55. Blümle A, Meerpohl JJ, Wolff R, Antes G. Evidenzbasierte Medizin und systematische Übersichtsarbeiten: Die Rolle der Cochrane Collaboration. *MKG-Chirurg*. Mai 2009;2(2):86–92.

56. Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesthesia & Analgesia*. Oktober 2015;121(4):1034–42.

6 Anhang

6.1 Tabelle zur Bestimmung des *Mainz-Severity-Score-Index (MSSI)* (54)

Table 1 The Mainz Severity Score Index (MSSI) and the Fabry Outcome Survey adaptation of the Mainz Severity Score Index (FOS-MSSI)

General score				Neurological score					
Sign/symptom	Rating	MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms	Sign/symptom	Rating	MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms
Characteristic facial appearance	No	0	–		Tinnitus	No	0	0	
Angiokeratoma	Yes	1	–			Mild	1	1	Any
	None	0	0			Severe	2	–	
	Some	1	1.5	Any	Vertigo	No	0	0	
	Extensive	2	–			Mild	1	1	Any
Oedema	No	0	0			Severe	2	–	
	Yes	1	1		Acroparaesthesia	No	0	0	
Musculoskeletal	No	0	0			Occasional	3	4	Pain attacks
	Yes	1	1			Chronic	6	6	Chronic pain
Cornea verticillata	No	0	0		Fever pain crisis	No	0	–	
	Yes	1	1			Yes	2	–	
Diaphoresis	Normal	0	0		Cerebrovascular	No	0	0	
	Hypo/hyper	1	1			Ischaemic lesions (in MRI/CT)	1	3	
	Anhidrosis	2	2			TIA/migraine etc.	3	6	TIA, PRIND
Abdominal pain	No	0	0			Stroke	5	–	
	Yes	2	2		Psychiatric/psychosocial				
Diarrhoea/constipation	No	0	0		Depression	No	0	0	
	Yes	1	1			Yes	1	1	
Haemorrhoids	No	0	0		Fatigue	No	0	–	
	Yes	1	1			Yes	1	–	
Pulmonary	No	0	0		Reduced activity level	No	0	–	
	Yes	2	2	Breathing difficulties		Yes	1	–	
New York Heart Association (NYHA) classification*	Class I	1	–						
	Class II	2	2	Angina					
	Class III	3	–						
	Class IV	4	–						
Maximum score		18	13.5		Maximum score		20	15	
Cardiovascular score				Renal score					
Sign/symptom	Rating	MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms	Sign/symptom	Rating	MSSI score	FOS-MSSI score	Adaptation to signs and symptoms
Changes in cardiac muscle thickness	No	0	0		Evidence of renal dysfunction	No proteinuria	0	0	
	Thickening of wall/septum	1	–			Proteinuria	4	4	Haematuria/proteinuria
	LVH seen on ECG	6	6			Tubular dysfunction/low GFR or creatinine clearance	8	8	Renal failure
	Cardiomyopathy (< 15 mm)	8	10	Heart failure		End-stage renal failure (serum creatinine levels > 3.5 mg/dl)	12	–	
	Severe cardiomyopathy (> 15 mm)	12	–			Dialysis	18	18	Dialysis/transplantation
Valve insufficiency	No	0	0						
	Yes	1	1	Valve disease					
ECG abnormalities	No	0	0						
	Yes	2	2	Conduction abnormalities and arrhythmia					
Pacemaker	No	0	0						
	Yes	4	4	Surgery					
Hypertension	No	0	0						
	Yes	1	1						
Maximum score		20	18		Maximum score		18	18	

*Limitation on physical activity according to NYHA classification is as follows. Class I: none; ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnoea or anginal pain, but echocardiography reveals heart involvement. Class II: slight; comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, etc. Class III: marked; comfortable at rest, but less than ordinary physical activity causes fatigue, etc. Class IV: unable to carry out any physical activity without discomfort; symptoms of cardiac insufficiency or of anginal syndrome may be present even at rest and physical activity increases discomfort.

CT, computed tomography; ECG, electrocardiography; GFR, glomerular filtration rate; LVH, left ventricular hypertrophy; MRI, magnetic resonance imaging; PRIND, prolonged reversible ischaemic neurological deficit; TIA, transient ischaemic attack.

From: [Chapter 32. Measurement of disease severity and progression in Fabry disease](#)



Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.
Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors.
Oxford: [Oxford PharmaGenesis](#); 2006.
Copyright © 2006, Oxford PharmaGenesis™.

NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Marius Ringelstein, der mir ermöglichte, diese wissenschaftliche Arbeit durchzuführen. Die vielen Besprechungen, Ratschläge und Korrekturen haben an der Vollendung dieser Arbeit maßgeblich mitgewirkt.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Philipp Albrecht, für die Unterstützung im Entstehungsprozess dieser Arbeit und den Austausch mit den internationalen Kooperationspartnern für die geplante Veröffentlichung.

Ich danke ferner Prof. Dr. med. Thomas Duning für die Bereitstellung der Untersuchungsergebnisse und klinischen Daten der Fabry-Patienten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Rainer Guthoff, für die Übernahme der Co-Betreuung und für die unkomplizierten Kontaktaufnahmen als Ansprechpartner für ophthalmologische Fragestellungen.

Ich danke ebenso Herrn Dr. rer. nat. Michael Dietrich, für die fortwährende Unterstützung auf dem Gebiet der Statistik, Frau Jana Rybak und Frau Margit Weise für die Anleitung in der OCT-Untersuchung, sowie meinem Kommilitonen Herrn Sven Baasen, der sich als Proband bereitstellte. Für die Überlassung des Forschungsthemas im Jahr 2017 danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung und Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth für die Weiterbetreuung von 2020 – 2021.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern, Dr. med. Thoralf Stange und Christiane Stange bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und meine Promotion begleiteten. Ich danke meinem Bruder, Felix Stange für die Korrektur meiner Dissertation und die Unterstützung bei grafischen Aspekten.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Ehefrau, Michelle Stange, für ihre endlose Geduld und Bestärkung, die mich in schwierigen Zeiten immer wieder für die Fertigstellung dieser Arbeit motiviert hat.