

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ophthalmologische Befunde
beim Marfan-Syndrom: eine retrospektive
Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Goergen

aus Baden-Baden

Datum der Promotion:

25.06.2017

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Abstrakt.....	7
1.1. Deutsch	7
1.2. Englisch	8
2. Einleitung.....	9
2.1. Geschichte	9
2.2. Epidemiologie	9
2.3. Pathogenese.....	9
2.4. Systemische Manifestationen	11
2.5. Diagnostik	12
2.6. Therapie	14
2.7. Prognose.....	14
2.8. Okuläre Manifestationen	15
2.8.1. Ectopia lentis	16
2.8.2. Myopie.....	17
2.8.3. Bulbuslänge.....	17
2.8.4. Netzhaut	18
2.8.5. Hornhaut.....	18
2.8.6. Iris.....	19
2.8.7. Katarakt.....	19
2.8.8. Mikrosphärophakie	19
2.8.9. Linsenkolobom	19
2.8.10. Glaukom	19
2.8.11. Beschwerden	20
2.9. Ophthalmologische Interventionsmöglichkeiten.....	20

2.9.1. Korrektur von Refraktionsfehlern.....	20
2.9.2. Therapie der EL.....	20
2.9.3. Verfahren zur Behandlung von Netzhautkomplikationen	22
2.9.4. Glaukomtherapie	23
2.9.5. Augenärztliche Überwachung.....	23
2.10. Fragestellung	24
3. Methoden.....	25
3.1. Ausgangslage	25
3.2. Datengrundlage	25
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.4. Okuläre Dimensionen	26
3.4.1. Biometrie	26
3.4.2. Keratometrie	26
3.4.3. Pachymetrie	26
3.4.4. Refraktion	28
3.4.5. Augeninnendruckmessung	29
3.5. Augenuntersuchung	29
3.6. Statistik	31
3.7. Literaturrecherche	32
3.8. Ethik-Kommission	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Studienpopulation, demographische Beschreibung.....	33
4.2. Biometrie.....	33
4.3. Keratometrie	35
4.4. Pachymetrie	37
4.5. Refraktionsfehler.....	37
4.6. Augeninnendruck	39

4.7. Augenuntersuchung	39
4.8. Patienten unter 18 Jahren.....	47
5. Diskussion	50
5.1. Auswertung und Vergleich der Ergebnisse	51
5.2. Mögliche Fehlerquellen, Schwächen der Studie.....	68
6. Schlussfolgerung	69
7. Bibliografie	70
Lebenslauf	82
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	83
Eidesstattliche Versicherung	84
Danksagung	85

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1. Ghent-2 Nosologie 2010 nach (32).....	13
Tab. 2.2. Ghent-1 Nosologie 1996, okuläre Kriterien nach (52).....	13
Tab. 3.1. Befunde der Augenuntersuchung.....	30
Tab. 4.1. Vergleich von mittlerer Hornhautkrümmung (Kmed) und Astigmatismus (AST) für MFS Augen und Augen von Kontrollen.....	35
Tab. 4.2. Häufigkeit und Odds Ratio für hohe Myopie und Myopie bei MFS Patienten und Kontrollen	38
Tab. 4.3. Richtung der Subluxation bei Augen von Marfan Patienten mit Ectopia lentis	43
Tab. 4.4. Altersstratifizierung.....	47
Tab. 4.5. Vergleich von MFS Augen und Kontrollaugen, Altersklasse 0-6 Jahre und 7-9 Jahre.....	49
Tab. 4.6. Vergleich von MFS Augen und Kontrollaugen, Altersklasse 10-14 Jahre und 15-17 Jahre	49

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1. Spaltlampenfotografie des Vorderabschnittes in Mydriasis	16
Abb. 2.2. Entfernung einer dislozierten Linse bei einem Kind mit Marfan-Syndrom....	22
Abb. 4.1. Box-Whisker-Plot der Achsenlänge für MFS Augen und Augen von Kontrollen (mm)	33
Abb. 4.2. ROC Kurve der Achsenlänge (mm).....	34
Abb. 4.3. Box-Whisker-Plot der mittleren Hornhautkrümmung (Kmed in dpt) für MFS Augen und Augen von Kontrollen.....	35
Abb. 4.4. ROC Kurve der mittleren Hornhautkrümmung (Kmed in dpt).....	36
Abb. 4.5. Box-Whisker-Plot der zentralen Hornhautdicke (μm) für MFS Augen und Augen von Kontrollen.....	37
Abb. 4.6. Box-Whisker-Plot des sphärischen Äquivalents (dpt) für MFS Augen und Augen von Kontrollen.....	38

Abkürzungsverzeichnis

AL	Achsenlänge
ACD	Vorderkammertiefe (<i>engl.</i> : anterior chamber depth)
AD	Kammerwassertiefe (<i>engl.</i> : aqueous depth)
AST	Astigmatismus
AUC	Area Under Curve
CCT	Zentrale Hornhautdicke (<i>engl.</i> : central corneal thickness)
EL	Ectopia lentis
FAAD	Familiäres Aortenaneurysma und Dissektionssyndrom
FBN1	Fibrillin-1 Gen
GAT	Goldmann-Applanationstonometrie
HKL	Hinterkammerlinse
IOL	Intraokulärlinse
IOP	Augeninnendruck (<i>engl.</i> : intraocular pressure)
IQR	Interquartilsabstand
KF	Kirchenfensterphänomen
KI	Konfidenzintervall
Kmed	Mittlere Hornhautkrümmung
LT	Linsendicke (<i>engl.</i> : lens thickness)
MASS	Myopie, Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Haut (skin/striae), Skelett
MFS	Marfan-Syndrom
NA	Netzhautablösung
NCT	Non-Contact-Tensiometrie
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SA	Sphärischer Anteil des Refraktionsfehlers
SD	Standardabweichung (<i>engl.</i> : standard deviation)
SE	Sphärisches Äquivalent (<i>engl.</i> : spherical equivalent)
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
VA	Visus (<i>engl.</i> : visual acuity)
VKL	Vorderkammerlinse
ZA	Zylindrischer Anteil des Refraktionsfehlers

1. Abstrakt

1.1. Deutsch

Einleitung: Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine erbliche Bindegewebserkrankung und wird verursacht durch einen Defekt des Fibrillin-1 (FBN1) Gens. Es manifestiert sich an mehreren Organsystemen, u.a. mit kardiovaskulärer, okulärer und skelettaler Beteiligung. Zu den diagnostischen Kriterien des MFS gehören die Ectopia lentis (EL) und Myopie > 3 Dioptrien. **Zielsetzung:** Ziel dieser Arbeit war es, an dem bisher größten Patientenkollektiv eine ausführliche Beschreibung der ophthalmologischen Befunde beim MFS durchzuführen. **Methodik:** Die Daten der MFS Sprechstunde der Augenklinik der Charité Campus Virchow Klinikum von 12/2009 bis 12/2013 wurden retrospektiv ausgewertet. Verglichen wurden 285 MFS Patienten mit einer Kontrollgruppe von 267 Personen, bei denen die Diagnose MFS und andere Fibrillinopathien ausgeschlossen wurde. Die standardisierte Untersuchung der Patienten beinhaltete Biometrie, Keratometrie, Pachymetrie, Tensiomessung, Refraktionsbestimmung und eine augenärztliche Untersuchung (okuläre Adnexe, Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie). **Ergebnisse:** Es fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den MFS Augen und Augen von Kontrollen in Bezug auf Achsenlänge (AL), Kammerwassertiefe (AD), Vorderkammertiefe (ACD), Linsendicke (LT), mittlere Hornhautkrümmung (Kmed), zentrale Hornhautdicke (CCT), Refraktionsfehler (sphärisches Äquivalent - SE), Visus (VA) und Augeninnendruck (IOP). Des Weiteren unterschieden sich MFS Augen mit und ohne EL signifikant voneinander bezüglich ihrer AL, Kmed, CCT, SE, VA. Eine EL war ausschließlich bei MFS Patienten zu finden (35,5%), am häufigsten nach superior. Andere Befunde bei MFS Patienten waren: Katarakt (8,7%), Kirchenfensterphänomen der Iris (27,4%), Iridodonesis (3,6%), Myopie > 3 dpt (30,4%), Netzhautablösung (3,7%), Glaukom (2,4%) und Glaskörperveränderungen (2,4%). **Schlussfolgerung:** Nach der Ghent-2 Nosologie von 2010 stellen nur noch EL als Hauptkriterium und Myopie > 3 dpt als Teil des systemischen Scores ophthalmologische Kriterien zur Diagnosestellung eines MFS dar. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass die Mehrzahl der MFS Patienten weitere Veränderungen an ihren Augen haben. Daher ist eine vollständige ophthalmologische Untersuchung bei MFS Patienten auch weiterhin unverzichtbar, insbesondere um Patienten zu erkennen, die gefährdet sind, eine Ectopia lentis, ein Glaukom oder eine Netzhautablösung zu entwickeln.

1.2. Englisch

Background: Marfan syndrome (MFS) is a connective tissue disorder caused by mutations in the fibrillin-1 gene (FBN1). Multiple organ systems are affected, including the cardiovascular system, the eyes and the skeleton. MFS is diagnosed using the Ghent 2010 nosology, which combines clinical and genetic factors. The two diagnostic ocular features of the nosology are ectopia lentis (EL) and myopia > 3 D. **Objective:** The aim of this study was to evaluate and analyze the largest population of MFS patients to date who underwent a complete ophthalmological examination. **Methods:** We retrospectively collected data of patients with a suspicion for MFS who were examined from 12/2009 to 12/2013 at the Eye Clinic at Charité Berlin. The study group consisted of 285 MFS patients and was compared to a control group of 267 subjects in whom the diagnosis MFS and other fibrillinopathies was ruled out. All patients underwent a standardized clinical examination including biometry, keratometry, pachymetry, refraction, measurement of intraocular pressure, slitlamp examination and funduscopy. **Results:** There were statistically significant differences between MFS eyes and control eyes regarding their axial length (AL), aqueous depth (AD), anterior chamber depth (ACD), length thickness (LT), corneal curvature (Kmed), central corneal thickness (CCT), refractive error (spherical equivalent - SE), visual acuity (VA) and intraocular pressure (IOP). When comparing MFS eyes with and without EL, statistically significant differences were found for AL, Kmed, CCT, SE and VA. EL was found exclusively in MFS patients in 35,5%, most frequently in superior direction. Other findings in MFS patients include cataract (8,7%), iris transillumination defects (27,4%), iridodonesis (3,6%), myopia > 3 D (30,4%), retinal detachment (3,7%), glaucoma (2,4%), and pathologies of the vitreous (2,4%). **Conclusion:** Since their revision in 2010, only two ocular features remain relevant for diagnosis in the Ghent-2 nosology - EL and myopia > 3 D. Our results show that MFS eyes can have a large spectrum of ocular pathologies. Patients with a suspicion for MFS should undergo a complete ophthalmological examination to assess their risk for ectopia lentis, retinal detachment and glaucoma.

2. Einleitung

2.1. Geschichte

Antoine Bernard-Jean Marfan (1858 - 1942) (1), einer der Begründer der französischen Pädiatrie, stellte 1896 den Fall eines fünfjährigen Mädchens vor, das durch lange, dünne Extremitäten sowie „Spinnenfüße“ (*franz.:* pattes d'araignée) auffiel. Im Jahre 1902 prägte C. Achard (2) den Begriff „Arachnodaktylie“ (*griech.:* Spinnenfingrigkeit) für das Krankheitsbild, das ursprünglich als reine Abnormalität des Bewegungsapparats galt.

1914 beschrieb Friedrich Börger (3) in seiner Arbeit „Über zwei Fälle von Arachnodaktylie“ erstmalig eine okuläre Beteiligung mit Myopie und subluxierter Augenlinse. Im Jahre 1940 untersuchte Georgiana Dvorak-Theobald (1884 - 1971) (4) histologisch das Auge eines Kindes, das okuläre Auffälligkeiten zeigte: erhöhte Bulbuslänge, Megalokornea, miotische (enge) Pupillen und dislozierte Linsen.

1943 gelang dann erstmals die Identifikation kardiovaskulärer Manifestationen, als ein Aortenaneurysma bei einem Patienten mit Arachnodaktylie beschrieben wurde (5).

In ihrem Referenzartikel „The eye in the Marfan syndrome“ beschrieb Irene H. Maumenee (6) 1981 ausführlich die uns heute bekannten klinischen okulären Anomalien, die das Marfan-Syndrom (MFS) charakterisieren.

2.2. Epidemiologie

Das MFS ist die zweithäufigste erbliche Bindegewebserkrankung nach Osteogenesis imperfecta. Die Prävalenz des MFS wird mit 1,5 bis 17,2:100.000 angegeben (7-12). Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen (13). Die Ethnizität spielt offenbar keine Rolle für die Prävalenz, jedoch deuten einige Studien darauf hin, dass sich die Ausprägung der verschiedenen Symptome je nach Ethnizität unterscheiden kann (14). Beispielsweise zeigten asiatische MFS Patienten in einer Studie ein insgesamt stärker betroffenes kardiovaskuläres System, wiesen jedoch signifikant seltener eine Subluxation der Linse auf im Vergleich zu kaukasischen MFS Patienten (15).

2.3. Pathogenese

Das MFS ist eine autosomal-dominante Erkrankung. Bei etwa drei Viertel aller Fälle besteht eine positive Familienanamnese, die restlichen 25% der Fälle werden durch

spontane Neumutationen verursacht (16, 17). Die Vererbung des MFS zeichnet sich durch eine hohe Penetranz, aber auch durch große klinische Variabilität in ihrer Ausprägung, z.T. auch innerhalb einer Familie, aus (17). Sporadische Neumutationen scheinen oft zu einer schwereren Ausprägung zu führen (16, 17).

Der dem MFS zugrunde liegende Gendefekt findet sich auf Chromosomen 15q21.1 im Fibrillin-1 Gen (FBN1) (18). Dieser Defekt ist seit 1991 bekannt (18). FBN1 enthält 65 Exons, die für das Glykoprotein Fibrillin-1 kodieren (19).

Fibrillin-1 wird von Fibroblasten synthetisiert (20). Es ist 350 kD schwer und besteht aus 2871 Aminosäuren (20). Fibrillin-1 bildet den Hauptbestandteil der Mikrofibrillen (20), welche wichtige Aufgaben in der Extrazellulärmatrix übernehmen (18). Einige Fibrillin-1 Motive zeigen Ähnlichkeiten mit dem epidermalen Wachstumsfaktor (19), andere tragen zu einer indirekten Interaktion mit dem Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) bei (21). Außerdem beinhalten einige Motive Teile, die die Zelladhäsion mittels Integrinen vermitteln (22, 23) und damit bei der Verankerung in der Extrazellulärmatrix eine Rolle spielen (24).

Bei MFS Patienten wird ein verringerter Gehalt an Fibrillin (z.B. in der Haut und in Fibroblasten) gefunden (25). Dies kann mehrere Ursachen haben: Fehler in der Expression des Gens, der dreidimensionalen Struktur oder Zusammensetzung des Moleküls, oder auch durch vermehrte Degradation des veränderten Fibrillins (26).

Niedrige Fibrillin Konzentrationen führen zur Instabilität des Bindegewebes sowie zu erhöhten Plasmaspiegeln von aktivem TGF- β (27-29). Untersuchungen in murinen Tiermodellen für MFS zeigten, dass es durch erhöhte Freisetzung von TGF- β zur Störung der Lungenentwicklung und Ausbildung von Aortenaneurysmata kam (27). Nach Blockade des TGF- β Signalweges kam es zu einer Normalisierung der Lungenentwicklung, und die Aortenaneurysmata zeigten sich regredient (27).

Bisher sind über 3000 verschiedene Mutationen des FBN1 Gens bekannt, welche in der FBN1 Mutations-Database (<http://www.umd.be/FBN1/>) gesammelt werden (29). Über die Hälfte der Mutationen sind Missense-Mutationen (Austausch einer Aminosäure durch eine andere) (30, 31). Eine Studie zeigte, dass zwei Drittel der Missense-Mutationen, in denen ein Cystein-Rest substituiert oder eingesetzt wurde, zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von okulären Komplikationen führte (29). Weitere Genotyp/Phänotyp-Korrelationen sind bekannt, jedoch kann bisher nicht vorausgesagt werden, zu welchem Grad der Ausprägung eine bestimmte Mutation führt (31).

FBN1 Mutationen sind nicht nur für das MFS verantwortlich, sondern für ein breites Spektrum an Fibrillinopathien. Darunter auch weitere mit okulären Manifestationen: Ectopia lentis Syndrom, Weill-Marchesani-Syndrom, Shprintzen-Goldberg-Syndrom, MASS-Syndrom (Myopie, Mitralklappenprolaps, Striae, Skelett) (32).

2.4. Systemische Manifestationen

Das MFS manifestiert sich an mehreren Organen. Im Folgenden werden die verschiedenen Organsysteme mit ihren Manifestationen beschrieben. Zu den okulären Manifestationen siehe 2.8.

Kardiovaskuläre Manifestationen

Etwa 60–80% der Erwachsenen mit MFS haben eine Erweiterung (Dilatation) der Aortenwurzel. Diese besteht häufig seit der Kindheit (33), nimmt mit dem Alter zu (34) und stellt ein Risiko für Aortendissektion und -ruptur dar, die mit einer bis zu 80%igen Mortalität verbunden ist (35). Weitere kardiale Manifestationen des MFS sind ein Mitralklappenprolaps bei 50-80% (13), eine Erweiterung der proximalen Pulmonalarterien bei 70% und ein Trikuspidalklappenprolaps bei etwa 4% (36).

Skelettale Manifestationen

Das Wachstum der langen Röhrenknochen ist beim MFS vermehrt, was zu einer Dysproportionalität führt: die Extremitäten sind im Vergleich zum Rumpf verlängert (Dolichostenomelie in bis zu 55% der MFS Patienten (30)), was in einem verschobenen Verhältnis von Ober- zu Unterkörper (Abstand Boden - Os pubis) $> 0,85$ und Armspanne zu Größe ($>1,05$) Ausdruck findet. Ebenso sind die Finger relativ zur Handfläche gesehen größer (Arachnodaktylie, bis zu 78% der MFS Patienten (30, 37)), was sich im Walker-Murdoch und Steinberg Zeichen zeigt (38). Weiterhin finden sich bei bis zu zwei Dritteln der MFS Patienten Brustkorbdeformitäten (39) und eine Skoliose (39, 40). Ein Plattfuß (Pes planus) ist ein unspezifisches, aber dennoch häufiges Zeichen beim MFS (59% - 65%) (37, 41). Eine reduzierte Extension in den Ellenbogen zeigen 16% der Patienten (30). Zu den kraniofazialen Manifestationen des MFS gehören die Dolichocephalie (langer, dünner Schädel) bei 24%-60% (42, 43), die Retro- oder Mikrognathie bei 37%-63% (43, 44), und der gotische Gaumen (der harte Gaumen ist schmal und hoch gewölbt) bei bis zu 82% der Fälle (37).

Weitere Manifestationen

Eine durale Ektasie wurde in Studien bei bis zu 96% der untersuchten MFS Patienten festgestellt mit milden Befunden bis hin zu schwerer Erkrankung (Meningozele) (45, 46). Häufig ist die Duraektasie asymptomatisch, es kann aber zu radikulären Schmerzen und Inkontinenz durch Kompression der Nerven kommen (13, 47).

Als pulmologischen Befund finden sich vermehrt und rezidivierend Spontanpneumothoraces bei MFS Patienten (bis zu 14% (48)). Durch die Schlaffheit des Weichteilgewebes, das die großen Luftwege umgibt, und aufgrund kraniofazialer Missbildungen, entwickeln außerdem einige MFS Patienten ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (49, 50).

2.5. Diagnostik

Da das MFS eine Erkrankung ist, die mehrere Organsysteme betrifft und deren Ausprägung variabel ist, wurden zur Diagnose Kriterien etabliert. Zunächst wurden 1986 die sogenannten Berlin-Kriterien (51) eingeführt, um erbliche Bindegewebserkrankungen unterscheiden und klassifizieren zu können. Im Jahre 1996 wurden diese durch die Ghent-1 Nosologie ersetzt (52), da anhand der Berlin-Kriterien das MFS überdiagnostiziert wurde. Heute findet die überarbeitete Ghent-2 Nosologie von 2010 Anwendung (32).

Eine Übersicht über die aktuelle Nosologie bietet Tabelle 2.1., zum Vergleich die okulären Kriterien der Ghent-1 Nosologie in Tabelle 2.2.

Ghent-2 Nosologie 2010

Keine Familienanamnese für MFS:

Ao (Z Score ≥ 2) und EL = MFS

Ao (Z Score ≥ 2) und FBN1 = MFS

Ao (Z Score ≥ 2) und Systemischer Score
 ≥ 7 = MFS

EL und FBN1 und

Aortenwurzelerweiterung = MFS

Familienanamnese positiv für MFS:

EL = MFS

Systemischer Score ≥ 7 = MFS

Ao (Z Score ≥ 2 bzw. Z Score ≥ 3 bei Alter
< 20 Jahren) = MFS

Systemischer Score:

Walter-Murdoch und Steinberg-Zeichen - 3

Walter-Murdoch oder Steinberg-Zeichen - 1

Kielbrust (Pectus carinatum) - 1

Trichterbrust (Pectus excavatum) - 1

Knickfuß (Pes valgus) - 2

Plattfuß (Pes planus) - 1

Pneumothorax - 2

Durale Ektasie - 2

Verhältnis von oberem zu unterem
Segment vermindert und von Armspanne
zu Größe erhöht - 1

Skoliose oder Kyphose - 1

reduzierte Extension im Ellbogengelenk -

1

Faziale Dysmorphien (mind. 3) - 1

Dehnungsstreifen (Stria distensae) - 1

Myopie (> 3 dpt) - 1

Mitralklappenprolaps - 1

Maximum: 20 Punkte, Systemische
Beteiligung bei ≥ 7 Punkten

Tab. 2.1. Ghent-2 Nosologie 2010 nach (32)

Ao = Aortendurchmesser, Z Score (in SD über Mittelwert für Normalbevölkerung, angepasst für Alter und Körpergröße), EL (Ectopia lentis), FBN1 (FBN1 Mutation)

Ghent-1 Nosologie 1996

Hauptkriterium: bilaterale Ectopia lentis

Nebenkriterium: 1) abnorm flache Kornea 2) Verlängerung der Bulbusachse 3)
Hypoplastische Iris

Tab. 2.2. Ghent-1 Nosologie 1996, okuläre Kriterien nach (52)

2.6. Therapie

Bis heute ist kausal keine kurative Therapie für das MFS möglich. Die Behandlung von Patienten mit MFS zielt darauf, die Manifestationen der einzelnen Organsysteme zu behandeln und den zum Teil erheblichen Komplikationen, insbesondere den kardialen, vorzubeugen. Die Behandlung sollte multidisziplinär in spezialisierten Zentren erfolgen und folgende Komponenten beinhalten: Kardiologie, Ophthalmologie, Genetik (genetische Beratung), Orthopädie und Herz-/Thoraxchirurgie.

Eine regelmäßige kardiologische Überwachung ist für alle MFS Patienten von vitalem Interesse. Bei einem Durchmesser der Aortenwurzel von mindestens 5 cm, einer Zunahme des Durchmessers von mindestens 1 cm/Jahr, oder bei begleitender Herzklappenerkrankung sollte eine Operation erfolgen (53). Auch bei geplanter Schwangerschaft sollte eine vorangehende Operation angestrebt werden (53). Chirurgisch ist der Ersatz der Aortenwurzel nach Bentall (54) eine Möglichkeit zur Intervention (55).

Medikamentös kann durch Betablocker der Progredienz der Aortendilatation entgegengewirkt werden. Die Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Blutdruckamplitude reduziert dabei den Stress auf die Aorta. Losartan, ein Angiotensin-Rezeptorblocker, bewirkt dies durch Reduktion des TGF- β Signalweges (56).

2.7. Prognose

Während 1972 die mittlere Lebenserwartung eines MFS Patienten bei etwa 45 Jahren lag (57), hat sie stetig zugenommen und liegt mittlerweile bei über 60 Jahren (58). Gründe dafür sind zum einen die weltweite Zunahme der Lebenserwartung der Bevölkerung allgemein, zum anderen die verbesserten Möglichkeiten der Herz-/Thoraxchirurgie sowie der medikamentösen Therapie des MFS (58).

Durch eine interdisziplinäre Betreuung und prophylaktische Maßnahmen kann man der Entstehung vieler Komplikationen vorbeugen. Dabei sind die Aufklärung über die Erkrankung, eine angepasste Lebensweise und die Lebensplanung (bspw. Schwangerschaft) von grundlegender Bedeutung (58).

2.8. Okuläre Manifestationen

Physiologische Anatomie des Auges

Das Sinnesorgan Auge lässt uns die Umwelt visuell wahrnehmen. Die Augenlider dienen als Schutz des empfindlichen Augapfels (Bulbus), und zur Verteilung der Tränen. Die Bindehaut (Konjunktiva) überzieht die innere Oberfläche der Augenlider, schlägt im Fornix um und überzieht die Lederhaut (Sklera). Die Bindehaut verschmilzt am Limbus corneae mit der Sklera und geht hier in die klare Hornhaut (Kornea) über. Hinter der uhrglasartigen Kornea befindet sich die Vorderkammer des Auges, die mit einer klaren Flüssigkeit, dem Kammerwasser, ausgefüllt ist. Nach hinten wird die Vorderkammer durch die Regenbogenhaut (Iris) begrenzt, deren zentrale runde Öffnung die Pupille ist, deren Größe variabel ist. Hinter der Pupille befindet sich die transparente Linse, die zur Brechung des Lichtes dient und zur Akkomodation (*lat.*: anpassen, anlegen) fähig ist, wodurch die Brechkraft des Auges verändert werden kann. Bei Akkomodation kontrahiert sich der Ziliarmuskel im Ziliarkörper, an dem die Linse über die Zonulafasern befestigt ist. Dadurch nimmt die Krümmung der Linse und damit ihre Brechkraft zu. Zwischen Iris und Vorderfläche der Linse befindet sich die Hinterkammer, wo durch die Ziliarfortsätze das Kammerwasser gebildet wird, das zum Nährstofftransport und zur Aufrechterhaltung des Augeninnendrucks dient und durch die Vorderkammer zum Großteil über den Schlemm'schen Kanal im Kammerwinkel abfließt. Zwischen Linse und Netzhaut befindet sich der gallertartige Glaskörper (Corpus vitreum). Die Netzhaut (Retina) kleidet als innerste Schicht das Auge aus und beginnt hinter dem Ziliarkörper als „blinde Schicht“ (Pars caeca retinae) bevor sie an der Ora serrata in die mit spezialisierten Nervenzellen ausgestattete Pars optica retinae übergeht. In der Sehnervenpapille konfluieren die Nervenfasern der retinalen Ganglienzellschicht, hier beginnt der Sehnerv (Nervus opticus). Außen liegt der Retina die Aderhaut (Choroidea) auf, welche die äußeren Schichten der Retina mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Die Trennschicht zur Aderhaut bildet das retinale Pigmentepithel (RPE), das als Lichtfilter dient. Zwischen Aderhaut und RPE liegt die Bruch-Membran. Die weiße Sklera bildet die stabile äußere Hülle des Auges.

Vorkommen von Fibrillin im Auge

Fibrillin findet sich in mehreren Strukturen des Auges: in der Konjunktiva, in der Basalmembran des Hornhautepithels, im Endothel des Schlemm'schen Kanals, in der

Linsenkapsel und den Zonulafasern (59). An der Linsenkapsel liegt Fibrillin in drei Zonen vor, an der Vorderseite, im lamellaren Netzwerk und an der Rückseite (60). Die Zonulafasern sind eine zellfreie Struktur, die den Ziliarkörper mit der Äquatorialregion der Linse verbinden, und sind aufgebaut aus Fibrillin-haltigen Mikrofibrillen (61).

Darüberhinaus findet man Fibrillin im Bindegewebe der Iris und des Ziliarkörpers, sowie in der Lamina cribrosa, der Sklera, der Choroidea und der Bruch'schen Membran (59).

2.8.1. Ectopia lentis

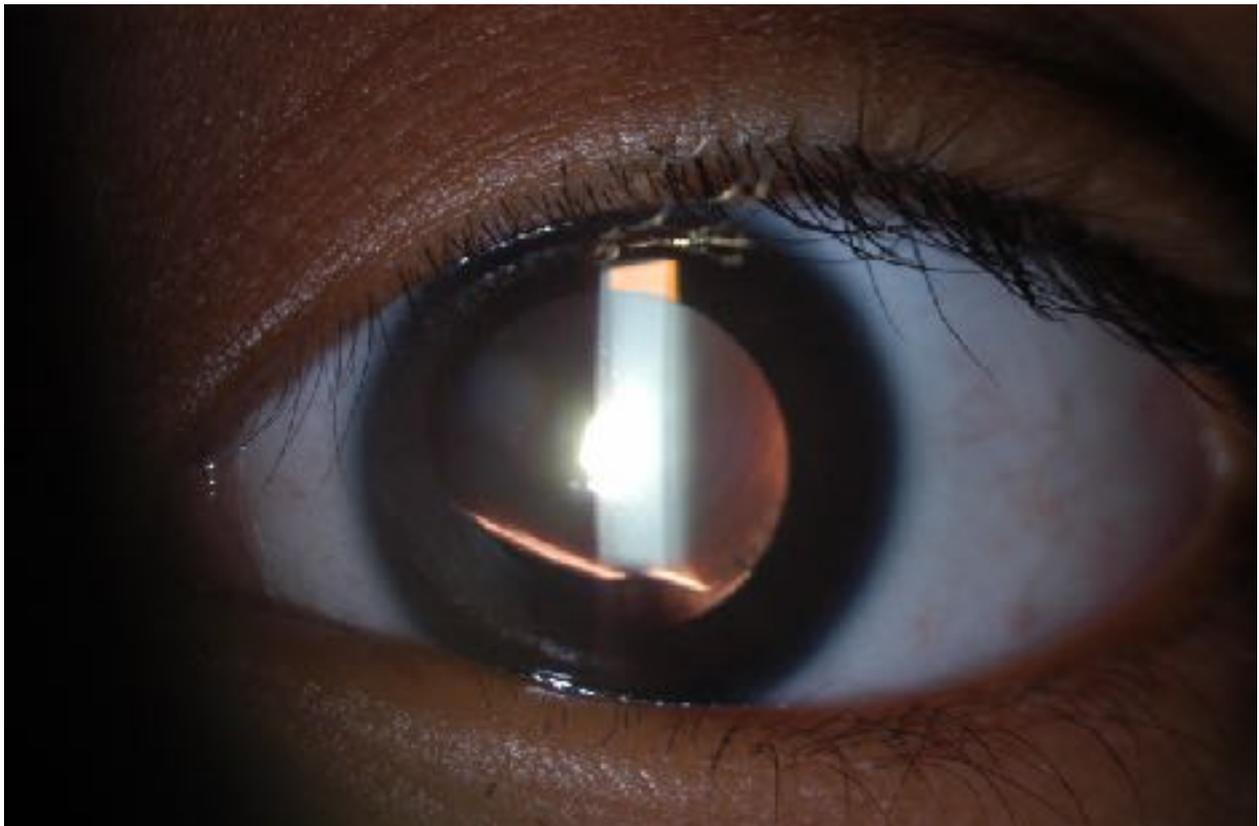


Abb. 2.1. Spaltlampenphotografie des Vorderabschnittes in Mydriasis
Man erkennt die nach oben luxierte Linse. Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. D. Salchow.

Eine *Ectopia lentis* (EL) wird bei 30% bis 80% der MFS Patienten gefunden (6, 62-65), häufig als erster pathologischer Befund. Diese Subluxation bis Luxation (in die Vorderkammer oder den Glaskörperraum) der Augenlinse ist gewöhnlich beidseitig, kann aber asymmetrisch sein. Am häufigsten ist eine Subluxation nach superior (66), Luxationen in die Vorderkammer oder den Glaskörperraum finden sich selten (in 2-3% der Subluxationen resultiert diese in einer Luxation) (67). Die adäquate Evaluation der EL erfordert eine Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis (52).

Linsenkapseln von MFS Patienten zeigen desorganisierte Fibrillin-Fragmente im vorderen Teil der Kapsel und einen verminderten Gehalt an Fibrillin in der Äquatorialregion, dem Ansatzort für die Zonulafasern. Diese wiederum sind in ihrer Anzahl reduziert und in ihrer Anordnung gestört, sie sind dünner und tendieren dazu, zu reißen (67). Herabgesetzte Produktion, veränderte Distribution und schwächere Verankerung der Fibrillin Fasern sowie ihre erhöhte Anfälligkeit zur Proteolyse scheinen eine Rolle in der Pathogenese der EL bei MFS Patienten zu spielen (66).

Eine Phakodonesis als Vorläufer einer EL bezeichnet ein Schlottern der Linse als Zeichen einer Schwäche der Zonulafasern (66).

Eine EL ist als Hauptkriterium der Ghent-2 Nosologie und vorangegangener Nosologien und Kriterien ein wichtiges Diagnosemerkmal des MFS, das sich besonders durch seine Spezifität für das Syndrom auszeichnet. Das MFS ist die häufigste nicht-traumatische Ursache einer EL (66). Zu den weiteren Ursachen zählen ein Trauma des Auges (68), sowie unter den hereditären Erkrankungen die Homocystinurie und das Weill-Marchesani-Syndrom, auch eine isolierte EL ist beschrieben (69-71).

2.8.2. Myopie

Eine weitere häufige okuläre Manifestation des MFS ist die *Myopie*, die bei etwa 34 - 50% von MFS Patienten beschrieben ist (67) verglichen mit 26,6 - 30,6% bei Westeuropäern (72, 73). Diese findet auch als diagnostisches Kriterium Einschluss in die Ghent-2 Nosologie. Beträgt sie über 3 dpt, wird hierfür im systemischen Score ein Punkt vergeben. Die Häufigkeit einer Myopie über 3 dpt wird bei MFS Patienten mit 29 - 39% angegeben (6, 63, 65), in der europäischen Normalbevölkerung dagegen nur mit etwa 10,8% (73).

2.8.3. Bulbuslänge

In Zusammenhang mit der Myopie steht die *erhöhte Achsenlänge* (AL; über 23,5 mm), welche eine Achsenmyopie (Kurzsichtigkeit aufgrund der Länge des Auges) bedingen kann und das Risiko für Netzhautforamina und Netzhautablösung erhöht (52). In der Ghent-1 Nosologie war eine erhöhte Achsenlänge ein diagnostisches Nebenkriterium, jedoch ohne Angabe eines Wertes, ab dem diese festzustellen war (52).

2.8.4. Netzhaut

Unterschieden werden muss zwischen peripheren Netzhautdegenerationen und der *Netzhautablösung* (Ablatio retinae; NA), die einen Notfall darstellt.

MFS Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Netzhautablösung und deren Prävalenz bei MFS reicht von 3,5% bis 38% (64, 74-78). In 30-42% der Fälle ist die Ablösung bilateral (67) und sie rezidiert in bis zu 46% (64).

Fibrillin ist nur in den Gefäßwänden der Netzhaut zu finden (59), sodass die Netzhautablösung wahrscheinlich eine Sekundärkomplikation des MFS darstellt. Mehrere prädisponierende Faktoren werden für die erhöhte Anfälligkeit für eine Netzhautablösung bei MFS verantwortlich gemacht; die größere Länge des Auges führt zu einer erhöhten Traktionskraft an der Netzhaut, ebenso wie luxierte Linsen bzw. vorangegangene Linsenoperationen bekanntermaßen das Risiko für eine Netzhautablösung erhöhen (66, 78).

2.8.5. Hornhaut

Eine *flache Kornea* (geringe Hornhautkrümmung) ist als Manifestation des MFS beschrieben und fand sich in der Ghent-1 Nosologie auch als diagnostisches Minor-Kriterium (52). Ein Grenzwert, ab dem diese zu diagnostizieren war, war in der Nosologie jedoch nicht festgelegt (52). Der Grund für die flachere Hornhaut bei MFS ist nicht geklärt. Es gibt Theorien, dass dies mit der erhöhten Bulbuslänge in Zusammenhang steht, oder auch dass es eine primär korneale Pathologie ist, die durch die veränderte Struktur der Mikrofibrillen verursacht wird (67).

Als unspezifisches Zeichen wurde eine *Megalokornea* bei einzelnen MFS Patienten beschrieben (74). Megalokornea beschreibt die Vergrößerung der Kornea auf einen Durchmesser von 13 mm oder mehr und kann als Teil einer systemischen Erkrankung oder isoliert auftreten. Die vergrößerte Achsenlänge beim MFS führt zu stärkerem Zug auf die Kornea und Sklera und kann damit zur Megalokornea führen (67).

Ein *Keratokonus* ist gekennzeichnet durch die progrediente Ausdünnung und Ausbuchtung der zentralen Hornhaut. Neben Einzelfallberichten (79, 80) konnte nicht gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen MFS und Keratokonus besteht (67). Maumenee (6) fand in ihrer Kohorte von 160 MFS Patienten keinen Fall von Keratokonus.

2.8.6. Iris

Das *Kirchenfensterphänomen* (Durchleuchtbarkeit; KF) der Iris kommt dadurch zustande, dass das hintere Irisepithel geringer als normal pigmentiert ist. Da das Irisstroma nicht pigmentiert ist (81), ergibt sich dann besonders in der Peripherie der Iris eine Durchleuchtbarkeit, die im regredienten Licht an der Spaltlampe am besten zu sehen ist (59). Maumenee fand eine Irisdurchleuchtbarkeit bei 10% der von ihr untersuchten MFS Patienten (6).

Ein *hypoplastischer M. dilatator pupillae* bzw. *M. sphincter pupillae* sind ebenfalls als Befunde beim MFS beschrieben und waren ehemals ein Minor-Kriterium der Ghent-1 Nosologie (52).

2.8.7. Katarakt

Manche Autoren nehmen an, dass *Katarakte* bei MFS Patienten früher auftreten, dies konnte jedoch bisher nicht belegt werden (52, 67).

2.8.8. Mikrosphärophakie

Bei einzelnen MFS Patienten wurde eine *Mikrosphärophakie* beschrieben (74), unter Maumenees Patienten fanden sich zwei Patienten mit diesem Befund (6). Mikrosphärophakie besteht, wenn die Linse klein, dick und kugelförmig ist, was wohl durch eine unvollständige oder fehlerhaft Genese der Zonulafasern verursacht wird (67).

2.8.9. Linsenkolobom

Ein echtes *Linsenkolobom* kommt durch eine inkomplette Ausbildung der Linse mit Spaltbildung (typisch inferotemporal) zustande. Laut Studien fanden sich Kolobome der Linse (i. S. einer Eindellung der Linse durch fehlenden Zug der Zonulafasern) bei bis zu 2,6% der untersuchten MFS Patienten (67, 74, 82).

2.8.10. Glaukom

Glaukome bei MFS Patienten sind in den meisten Fällen Offenwinkelglaukome (67). Ein primäres Offenwinkelglaukom kann bei histologisch veränderten Kammerwinkeln beim MFS entstehen (83). Sekundär kann ein Offenwinkelglaukom bei MFS Patienten postoperativ nach Netzhautchirurgie, Linsen Chirurgie oder chronischer Iritis auftreten

(67). Die Gefahr des akuten (Winkelblock-) Glaukoms geht beim MFS v.a. von der Luxation der Linse in die Vorderkammer aus (84, 85).

Unter Maumenees (6) Patienten war das Glaukom keine häufige Diagnose (3,1%), in allen Fällen war es mit einer vorausgegangen Netzhautablösung assoziiert. In einer Studie von Izquierdo et al. aus dem Jahr 1992 fand sich bei 5% der MFS Patienten ein Glaukom, davon in der Hälfte der Fälle ein primäres Offenwinkelglaukom, in der anderen Hälfte ein sekundäres Glaukom nach Augenoperation (86).

2.8.11. Beschwerden

Verschwommensehen ist eine häufige Beschwerde bei Patienten mit MFS. Dies kann durch Myopie bedingt sein oder durch einen (progressiven) Astigmatismus bei EL, der mit Brille oder Kontaktlinse nicht zufriedenstellend korrigiert werden kann. Monokulare Doppelbilder können durch denselben Mechanismus entstehen. Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Übelkeit können Symptome eines akuten Glaukoms sein. Ein plötzlicher Visusverlust kann durch eine Linsenluxation oder eine akute Netzhautablösung verursacht werden, welche oft mit den Prodromi Lichtblitzen und Rußregen einhergeht (67).

2.9. Ophthalmologische Interventionsmöglichkeiten

2.9.1. Korrektur von Refraktionsfehlern

Optische Korrekturen in Form von Brillen oder Kontaktlinsen genügen in den meisten Fällen zum Myopie- und Astigmatismusausgleich (66).

2.9.2. Therapie der EL

Trotz EL ist der Visus oft hinreichend gut. Wenn die Subluxation gering ist, sieht der Patient durch den phaken Anteil der Pupille, wohingegen er bei einer stark ausgeprägten Subluxation möglicherweise durch den aphaken Anteil sieht. Bei ausgeprägter EL ist eine optische Korrektur wegen hoher Refraktionsfehler und unregelmäßigem Astigmatismus oft unzureichend und eine Operation indiziert. Generell sollte zunächst versucht werden, die durch eine EL verursachten Refraktionsfehler optisch zu korrigieren (67). Wird bei Kindern eine chirurgische Intervention nötig, sollte diese zeitnah durchgeführt werden, da sich sonst eine irreversible Amblyopie entwickeln kann (67).

Die Indikationen zur Operation der Linse sind: 1) EL, die trotz bester optischer Korrektur den Visus signifikant herabsetzt, 2) Linsenluxation in den Glaskörperraum, 3) Linsenluxation in die Vorderkammer (evtl. mit sekundärem Glaukom), sowie 4) visuell signifikante Katarakt (67). Operativ wird die dislozierte Linse entfernt, dabei sind eine Vitreolensektomie mit Zugang über die Pars plana oder über einen vorderen Zugang möglich (67, 87-89). Die postoperative Aphakie kann durch Brillen oder Kontaktlinsen korrigiert werden (66), was insbesondere bei Kindern oft die erste Wahl ist, da Langzeitergebnisse einer Intraokulärlinsen (IOL) Implantation bei Kindern noch nicht ausreichend erforscht sind (90). MFS Patienten können jedoch auch unter einer erhöhten Komplikationsrate beim Gebrauch von Kontaktlinsen leiden, sodass manchmal eine IOL Implantation unumgänglich scheint (91).

Wegen der Schwäche des Zonularapparates und der daraus resultierenden Kapselinstabilität stellt die Implantation einer IOL bei MFS Patienten generell eine Herausforderung dar. IOLs können an verschiedene Strukturen befestigt werden: die Implantation in den Kapselsack, die in der Regel bevorzugt wird, kann bei Bedarf mit einem Kapselspannring kombiniert werden. Andere Optionen sind eine Iris-fixierte oder Kammerwinkel-gestützte Vorderkammerlinse (VKL), eine skleral oder Iris-fixierte Hinterkammerlinse (HKL) (66).

Kammerwinkel-gestützte VKL haben bei MFS Patienten ein erhöhtes Risikoprofil. Komplikationen sind eine Instabilität der IOL, Iritis und Glaukom (67). Besonders bei jungen Patienten ist die VKL Implantation assoziiert mit einer hohen Komplikationsrate (66). Jedoch gibt es Studien, die Iris-fixierte VKL bei MFS Patienten erfolgreich eingesetzt haben (66). Bei mit transskleralen Nähten fixierten IOLs sind Komplikationen beschrieben wie sekundäres Glaukom, erhöhtes Risiko einer Netzhautablösung und postoperativen Endophthalmitis und insbesondere bei Kindern ein spätes Brechen der Nähte und der IOL (66, 92). Ergebnisse anderer Studien legen nahe, dass eine IOL mit skleral fixiertem Kapselspannring eine sichere Methode zur Korrektur der Aphakie mit signifikanter Verbesserung des Visus darstellt (66, 93).

Durchweg sind bei MFS Patienten die Komplikationsraten der Katarakt Operation gegenüber der normalen Bevölkerung erhöht (67, 94). Bei Kindern waren die häufigsten Komplikationen der Nachstar und eine späte IOL Dezentralisationen (93).

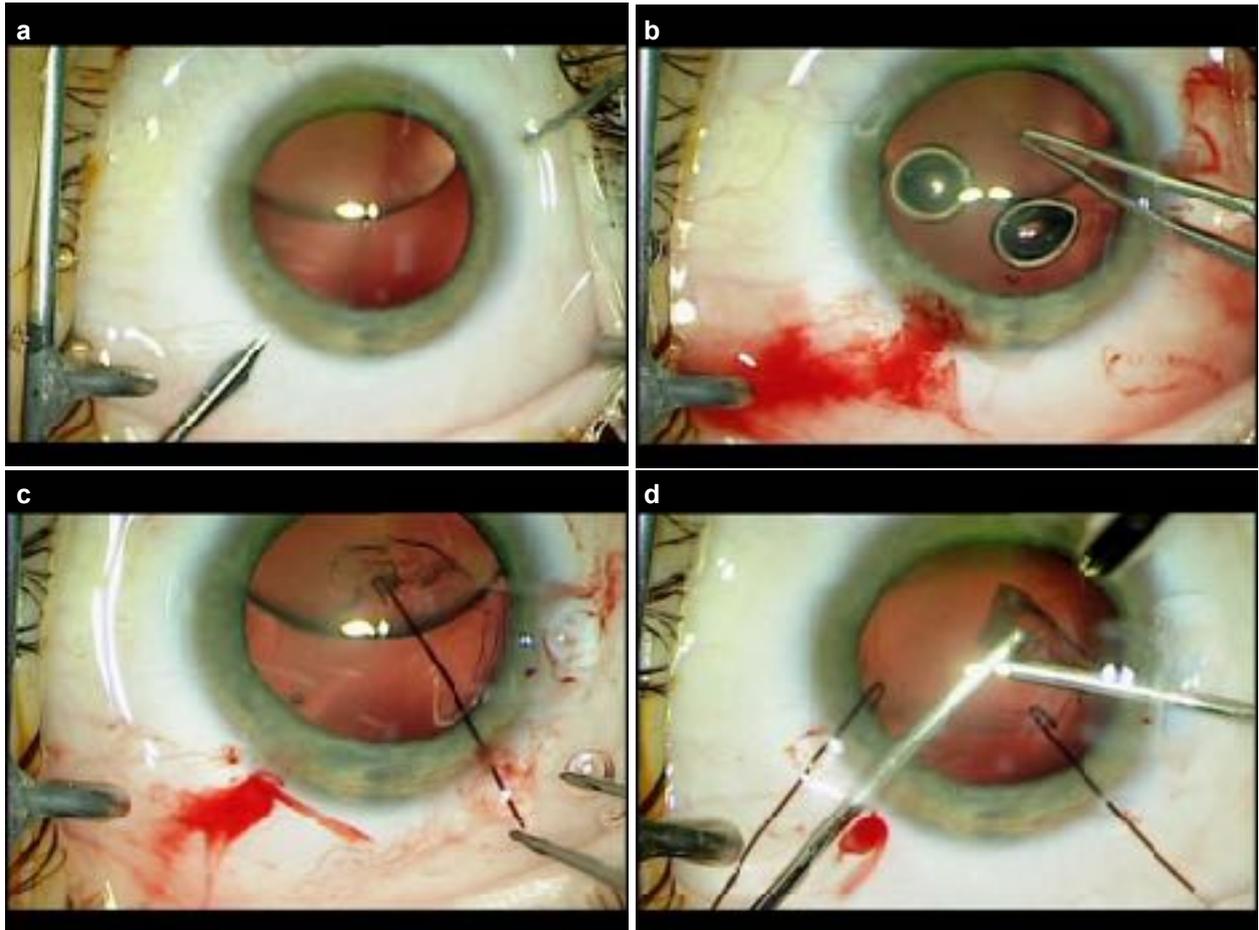


Abb. 2.2. Entfernung einer dislozierten Linse bei einem Kind mit Marfan-Syndrom
 Bild a Anlegen der Parazentese, Bild b Manuelle Kapsulorhexis mit Utrata Pinzette, Bild c Stabilisieren des Kapselsacks mit Irishäkchen, Bild d Entfernung des Linsenmaterials mit bimanueller Saug-/Spültechnik. Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. D. Salchow.

2.9.3. Verfahren zur Behandlung von Netzhautkomplikationen

Bei manchen Formen peripherer Netzhautdegenerationen kann eine prophylaktische Laserintervention sinnvoll sein, zumeist ist diese jedoch nicht notwendig (95). Bei einer Netzhautablösung am Partnerauge, hoher Myopie oder Aphakie sollte eine Laserbehandlung eher in Erwägung gezogen werden (67). Besonders wichtig ist die Aufklärung der Patienten über Prodromi einer Netzhautablösung (Photopsien, Rußregen, Gesichtsfeldausfälle).

Vitreoretinale Operationen bei MFS Patienten mit Netzhautablösung können kompliziert sein, da die oft relativ jungen Patienten eine dünne Sklera, schwer dilatierbare Pupillen, eventuell eine EL aufweisen können (66). Buckelchirurgie (operative Behandlung mittels Plomben oder Cerclage) wird z.T. als erste Wahl empfohlen, wenn die Linse nicht luxiert ist, bei geringer Subluxation mit gutem Funduseinblick oder wenn die Netzhautrisse anterior von oder um den Äquator positioniert sind (66). Eine Vitrektomie wird zumeist

empfohlen, wenn die Buckelchirurgie versagt hat, bei proliferativer Vitreoretinopathie, einer posterior luxierten Linse, einer subluxierten oder getrübten Linse, die eine eindeutige Einschätzung des Fundus verhindert, sowie bei großen Netzhautrissen (66). In der Vergangenheit waren die Ergebnisse der Netzhautchirurgie bei MFS Patienten teilweise enttäuschend. Moderne Operationstechniken haben dies verbessert und die postoperativen Ergebnisse lassen sich mittlerweile mit denen von gesunden Patienten vergleichen. Ein erfolgreiches Anlegen der abgelösten Netzhaut gelingt in 75-89% der unkomplizierten MFS Fälle (67). Zu schlechteren Ergebnissen kommt es immer noch bei proliferativer Vitreoretinopathie und schlecht dilatierbaren Pupillen (67).

Da die Inzidenz von beidseitiger Netzhautablösung beim MFS erhöht ist, sollte auch das nicht-betroffene Auge regelmäßig untersucht werden. In Hochrisiko-Fällen kann eine prophylaktische Behandlung diskutiert werden (67).

2.9.4. Glaukomtherapie

Die medikamentöse Glaukomtherapie entspricht der bei Patienten ohne MFS. Als chirurgische Therapiemöglichkeiten des Glaukoms beim MFS kann eine tiefe Sklerektomie bzw. Trabekulektomie angewandt werden (67). Ist eine dislozierte Linse die Ursache für das Glaukom, muss diese entfernt werden (67).

2.9.5. Augenärztliche Überwachung

MFS Patienten brauchen regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, zur Korrektur von Refraktionsfehlern und um die o.g. Komplikationen frühzeitig diagnostizieren zu können. Besonders Kinder mit Verdacht auf MFS sollten überwacht werden zur Amblyopie-Prävention. Der Augeninnendruck sollte bei MFS Patienten regelmäßig gemessen werden, Linsenposition, -stabilität und Transparenz sollten beurteilt und eine Funduskopie bei weiter Pupille regelmäßig von einem Augenarzt durchgeführt werden. Jedes neu aufgetretene, ophthalmologische Symptom sollte zügig abgeklärt werden (67).

2.10. Fragestellung

Seit Maumenees Artikel aus dem Jahr 1981 wurden auf den Gebieten der Diagnostik und Therapie entscheidende Fortschritte gemacht. Auch aus ophthalmologischer Sicht haben sich sowohl die diagnostischen als auch die Behandlungsmöglichkeiten der Komplikationen des MFS verbessert.

Seitdem haben sich einige Studien mit der Beschreibung der okulären Pathologien bei MFS Patienten befasst, deren Ergebnisse zum Teil recht unterschiedlich sind. Aus Deutschland liegen zu diesem Thema jedoch bisher wenig Daten vor.

Ziel dieser Arbeit war zum einen an dem bisher größten untersuchten Patientenkollektiv eine ausführliche Beschreibung der ophthalmologischen Befunde von MFS Patienten durchzuführen und diese mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, zum anderen die Evaluation der aktuellen Ghent-2 Nosologie hinsichtlich ihrer okulären Kriterien.

Wir stellten uns dazu folgende Fragen:

- Wie häufig finden sich die bereits bekannten okulären Pathologien in unserer Kohorte? Gibt es Unterschiede zur Literatur dahingehend?
- Gibt es neue (seltene) okuläre Befunde beim MFS?
- Gibt es Befunde, die auf eine schwere Augenbeteiligung (definiert als Vorliegen einer Ectopia lentis) hindeuten?
- Wie ist die visuelle Beeinträchtigung von MFS Patienten?

Hinsichtlich der Ghent-2 Nosologie:

- Tritt die Myopie (> 3 dpt Teil des systemischen Scores der Ghent-2 Nosologie) signifikant häufiger beim MFS als bei Kontrollen auf?
- Gibt es zusätzliche Kriterien, die sensitiv bzw. spezifisch genug sind, um in die Diagnosestellung des MFS mit einzufließen?
- Lassen sich diese Kriterien in jedem Alter anwenden?
- Gibt es für diese Kriterien diagnostische Testtrennwerte? (mit besonderem Hinblick auf ehemalige Kriterien der Ghent-1 Nosologie bzw. in der Literatur: flache Kornea, vergrößerte Achsenlänge)
- Sind diese Kriterien auch in Abwesenheit von EL anwendbar?

3. Methoden

3.1. Ausgangslage

624 Patienten wurden von 12/2009 bis 12/2013 im Rahmen der interdisziplinären Marfan-Sprechstunde an der Augenklinik Charité-Universitätsmedizin untersucht.

3.2. Datengrundlage

Die Patientendaten und alle weiteren verwendeten Daten, die in dieser Arbeit ausgewertet worden sind, stammen aus Patientenstammblätern und Anamnesebögen.

Die Diagnose des MFS Syndroms beziehungsweise einer anderen Fibrillinopathie wurde in Zusammenschau aller Befunde (Kardiologie, Ophthalmologie, Genetik, Orthopädie) nach der Ghent-2 Nosologie gestellt.

Bei 285 der 624 Patienten wurde ein MFS diagnostiziert. Bei 21 Patienten fand sich ein Loey-Dietz-Syndrom (LDS), bei 22 Patienten ein Familiäres Aortenaneurysma und Dissektionssyndrom (FAAD), bei 26 Patienten konnte die Diagnose MFS weder ausgeschlossen noch bestätigt werden, so dass bei diesen ein Verdacht auf MFS bestehen blieb. Bei 267 Patienten wurden die obigen Diagnosen ausgeschlossen.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium war eine bestätigte MFS Diagnose. Für die vorliegende Studie wurden alle Patienten, bei denen das MFS und andere Fibrillinopathien ausgeschlossen wurden, als Vergleichsgruppe (Kontrollen) herangezogen. Von der statistischen Auswertung wurden Patienten mit LDS, FAAD und unbestätigtem Verdacht auf MFS ausgeschlossen. Damit blieben insgesamt 552 Patienten übrig, die in diese Studie eingeschlossen wurden, 285 MFS Patienten und 267 Kontrollen. Es wurden jeweils beide Augen für die statistische Analyse ausgewertet (570 MFS Augen, 534 Augen von Kontrollen).

Im Verlauf der Studie wurden 143 Patienten mehrmals in der Augenklinik untersucht. Für die statistische Analyse wurden die Ergebnisse der jeweils letzten Untersuchung verwendet.

Die klinische ophthalmologische Untersuchung der Patienten wurde standardisiert durchgeführt. Angaben wurden jeweils zu beiden Augen gemacht. Folgende Untersuchungen wurden dokumentiert und ausgewertet:

3.4. Okuläre Dimensionen

3.4.1. Biometrie

- *Achsenlänge (AL) in mm*
Die Achsenlänge entspricht der Distanz zwischen dem Scheitelpunkt der Hornhautoberfläche und der vorderen Netzhautoberfläche.
- *Kammerwassertiefe (AD) in mm*
Die Kammerwassertiefe entspricht der Entfernung zwischen Korneaendothel und Linsenvorderfläche.
- *Vorderkammertiefe (ACD) in mm*
Die Vorderkammertiefe wird definiert als der Abstand zwischen dem Scheitelpunkt der Hornhautvorderfläche und der Linsenvorderfläche.
- *Linsendicke (LT) in mm*
Die Linsendicke ist definiert als der Abstand zwischen der Vorder- und Hinterfläche der Linse.

3.4.2. Keratometrie

- *Mittlere Hornhautkrümmung (Kmed) in dpt*
Die Krümmung der Hornhaut wird angegeben als Brechkraft in Dioptrien. Der Mittelwert von steilem und flachen Meridian wurde zur Analyse verwendet.
- *Astigmatismus in dpt*
Der korneale Astigmatismus beschreibt den nicht sphärischen Brechungsfehler der Hornhaut, der sich aus der Differenz der Brechkraft von steilem und flachen Meridian errechnet.

3.4.3. Pachymetrie

- *Zentrale korneale Dicke (CCT) in μm*
Die Hornhautdicke wird bestimmt durch den Abstand zwischen Vorder- und Rückfläche der Hornhaut.

Die Messungen wurden mittels IOL Master™ V.3.01 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland), LENSTAR LS 900® (Haag-Streit Holding AG, Könitz, Schweiz), ORBSCAN II® (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA), GALILEI™ V5.2.1 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Schweiz) Dual Scheimpflug analyzer oder A-Scan

Kontakt Ultraschall Quantel medical Compact Touch (Haag-Streit Holding AG, Könitz, Schweiz) durchgeführt und standardisiert erfasst.

Der IOL Master misst AL, ACD, Keratometrie und Astigmatismus. LENSTAR misst AL, AD, LT, Keratometrie, Astigmatismus sowie CCT. ORBSCAN misst Keratometrie, Astigmatismus und CCT. GALILEI misst AL, ACD, LT, Keratometrie, Astigmatismus und CCT. Mit dem Ultraschall lassen sich AL, ACD und LT bestimmen.

Prinzipien der Messung:

Ultraschall

Ultraschall wird als Routineverfahren seit Jahrzehnten zur ophthalmologischen Diagnostik eingesetzt. Der Ultraschallkopf dient dabei als Erzeuger und Empfänger der Schallwellen, die durch Unterschiede in der Reflektion Gewebegrenzschichten erkennen lassen. Durch den hohen Impedanzunterschied zwischen Luft und Wasser muss der Schallkopf mit einem Gel direkten Kontakt zum Auge oder zum geschlossenen Augenlid haben (96).

Optische Kohärenz Tomographie (OCT) und Partielle Kohärenz Interferometrie (PCI)

Bei der OCT ist kein direkter Kontakt mit dem Auge nötig, hier wird computergestützt die Reflektivität von okulären Strukturen mittels Infrarotlicht gemessen und durch Analyse der Verzögerung zwischen ausgesendetem und reflektiertem Licht die Position der reflektierenden Schicht kodiert. Werden dabei zwei Strahlen verwendet, bezeichnet man die Technik als PCI. Dazu gehört der IOL Master (97).

Optische Niedrig-Kohärenz-Reflektometrie (OLCR)

Die OLCR ist eine Messmethode, die keinen direkten Kontakt erfordert. Durch einen Lichtstrahl niedriger Kohärenz werden Signale gesendet und wieder empfangen, durch deren Verrechnung sich ein Tiefen- und Oberflächenprofil erstellen lässt (98). Dazu gehört der Lenstar LS 900.

Das "Orbscan korneale Topographie System" bedient sich der spaltlampen-gestützten Pachymetrie. Dazu fertigt es mehrere Spaltbilder in einem 45 Grad Winkel zur antero-posterioren Achse des Auges an und eine Software errechnet daraus durch Rekonstruktion die Krümmung und Dicke der Kornea (99).

Der Galilei Dual Scheimpflug Analyzer kombiniert zwei rotierende Kameras mit einer Hornhauttopographie. Ähnlich des Orbscan Systems werden mit Hilfe einer Spaltlampe Bilder von gegenüberliegenden Seiten des beleuchteten Spaltes gemacht und mittels einer Software verrechnet (100).

3.4.4. Refraktion

- *Refraktion in dpt*

Gemessen als objektive Refraktion mit sphärischem (SA) und zylindrischem Anteil (ZA) in Dioptrien mit Achslage in Grad. Ausgewertet wurde das Sphärische Äquivalent (SE). Das SE errechnet sich anhand folgender Formel:

$$SA + (ZA / 2) = SE$$

Die objektive Refraktion wurde mittels Autorefraktometer Humphrey Instruments Model HARK 599 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) bestimmt. Die untersuchenden Ärzte nahmen bei Bedarf eine subjektive Refraktion vor.

Prinzip der Messung:

Von einer Infrarotquelle trifft Messlicht auf die Netzhaut des Auges und wird dort zurück an den Blendenort reflektiert. Sensoren bzw. Kameras registrieren nun die von der jeweiligen Fehlsichtigkeit abhängige Abweichung des Reflexlichtes vom Blendenort (101).

- Visus (Sehschärfe) in Dezimalangabe, gemessen wurde der korrigierte Visus

Prinzip der Messung:

Der Visus wurde entweder ebenfalls mittels Autorefraktometer bestimmt oder bei Bedarf mittels Optotypen nach DIN 58220.

3.4.5. Augeninnendruckmessung

- Augeninnendruck (IOP) in mmHg

Die Augeninnendruckmessung wurde mittels Non-Contact-Tensiometrie (NCT) mit dem NIDEK NT-530 (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) oder bei erhöhten Werten (> 20 mmHg) in der NCT Messung zusätzlich mittels Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) durchgeführt.

Prinzip der Messung:

Bei der NCT wird die Hornhaut mittels eines Impulses mit kurzzeitig erhöhtem Luftdruck applaniert. Es ist kein direkter Kontakt zum Auge nötig, über eine optische Rückkopplung wird die Kraft gemessen, die benötigt wurde, um die Hornhaut zu applanieren (102).

Bei der Appplanationstonometrie wird ebenso die Kraft gemessen, die notwendig ist, die Hornhaut zu applanieren, dies geschieht jedoch mittels eines Kolbens (und einer darüber verbundenen Messtrommel), der direkten Kontakt zum Auge hat. Die GAT stellt bis heute den Goldstandard der klinischen IOP-Messung dar (102).

3.5. Augenuntersuchung

Es erfolgte eine komplette augenärztliche Untersuchung, welche folgende Komponenten beinhaltet:

- Inspektion der Lider und okulären Adnexae
- Biomikroskopische Untersuchung mittels Spaltlampe zur Beurteilung des vorderen Augenabschnitts (Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris – inklusive Beurteilung der Irisdurchleuchtbarkeit, Linse – Lage und ggf. Trübung in Mydriasis, vorderer Glaskörper)
- Fundusuntersuchung in Mydriasis mittels indirekter Ophthalmoskopie

Die Untersuchungen wurden durch den jeweils die MFS Sprechstunde leitenden Oberarzt und Facharzt für Augenheilkunde (2009 bis 2012 Dr. P. Ruokonen, ab 2012 Prof. Dr. D. Salchow) kontrolliert.

Eine Übersicht über die erhobenen Parameter bietet Tabelle 3.1..

	Normalbefund	Pathologien (Beispiele)
Lider	reizarm	Ptosis, Rötung, Blepharitis, Blepharospasmus, Meibomdrüsensekretverhalt, Hordeolum
Bindehaut	reizarm	Rötung, Silikongranulom, Melanosis conjunctivae, Pterygium, zystische Sickerkissen
Hornhaut	klar, glatt spiegelnd	Pigmentendothelpräzipitate, Trübung, Narbe, Keratopathie (nicht näher bezeichnet), Cornea guttata, Hornhauttransplantat, Cornea verticillata, Gerontoxon
Vorderkammer	tief, intraokular reizfrei	flache Vorderkammer, Krukenbergspindeln
Iris	altersgerecht	Kirchenfensterphänomen, Iridodonesis, Iridektomie, Irissynechien
Pupille	rund, spielt	verzogen, miotisch (eng), Korektopie
Linse	altersentsprechend	Aphakie, Pseudophakie, Katarakt, Phakodonesis, Kolobom
Linsenposition	in loco	subluxiert oder luxiert mit Angabe der Richtung
Papille	randscharf und vital	exkaviert, randunscharf, schräger Sehnerveneintritt, vergrößert, farbarm
Makula	altersgerecht	stumpf, Makulablutung, Makulopathie (nicht näher bezeichnet), Pigmentverschiebung, Makulaforamen, Makulanarbe
Fundus	regelmäßig	choroidaler Nävus, myoper Fundus, Fibrae medullares, Turtuositas vasorum
Netzhaut	liegt an	periphere Netzhautdegenerationen, periphere Narben, myope Dehnungsherde, Ablatio retinae, periphere Blutungen
Glaskörper	ohne pathologischen Befund	Glaskörpertrübung, zentrale Destruktion, Glaskörperablösung, luxierte Linse im Glaskörperraum

Tab. 3.1. Befunde der Augenuntersuchung
Alle gefundenen Pathologien wurden erfasst.

Im Hinblick auf diagnostische Kriterien wurde besonders auf das Auftreten einer Ectopia lentis geachtet. So wurde die Linse beschrieben als „in loco“ (*lat.*: am Ort) oder disloziert mit Angabe der Richtung der Dislokation.

Die EL wurde diagnostiziert ab sichtbaren Zonulafasern oder sichtbarem Rand der Linse in Mydriasis. Der Befund wurde beschrieben und fotografiert. Eine standardisierte Graduierung der Luxation wurde nicht vorgenommen, wie dies auch Maumenee im Sinne einer kategoriale Variable (Vorliegen einer EL: ja oder nein) tat (6).

Metrische Variablen (AL, AD, ACD, LT, Kmed, AST, CCT, IOP, SE, VA) sind pro Auge angegeben, kategoriale Variablen (EL, KF, NA, etc.) pro Patient mit Angabe, ob die jeweilige Pathologie einseitig oder beidseitig dokumentiert war.

Aufgrund mangelnder Compliance oder technischer Probleme wurden nicht alle Untersuchungen bei allen Patienten durchgeführt. Prozentangaben beziehen sich im Folgenden auf die Gesamtzahl der für diese Untersuchung vorliegenden Daten, wenn nicht anders angegeben.

3.6. Statistik

Die patientenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Diagnose) wurden in einer Microsoft Excel 2007-Datenbank (Microsoft, Redmond, WA, USA) erfasst und verwaltet. Die Patienten wurden mit einer Patienten ID anonymisiert und alle weiteren Daten in SPSS Statistics 22 (IBM, Armonk, NY, USA) erfasst.

Die statistische Auswertung für kategoriale Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Test durchgeführt. Berechnet wurde bei signifikantem Unterschied außerdem die Odds Ratio mit Angabe des Konfidenzintervalls. Für metrische normalverteilte Variablen wurde die Auswertung auf statistische Signifikanz mittels t-Test, für metrische nicht normalverteilte Variablen mittels Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Der Signifikanz Level war 5%. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), wo relevant zusätzlich die Spannweite in Klammern.

Verglichen wurden MFS Patienten mit Kontrollen und MFS Augen mit Augen von Kontrollen.

Die grafische Darstellung erfolgte mit Tabellen oder Box-Whisker-Plot Grafiken. Diese sind gekennzeichnet durch eine Kastendarstellung der Verteilung von Variablen. Dabei sind folgende Punkte dargestellt: die untere Begrenzung des Kastens repräsentiert das untere Quartil, die obere Begrenzung das obere Quartil, der schwarze Strich zeigt den Median. Die „Whisker“, die Antennen außerhalb der Box, entsprechen 1,5 x dem Interquartilsabstand (IQR). Werte außerhalb dieser Spanne werden mittels Punkten (Ausreißer $> 1,5 \times \text{IQR}$ und $< 3 \times \text{IQR}$) bzw. Sternen (Extremwerte, $> 3 \times \text{IQR}$) dargestellt.

Weiterhin wurden Receiver-Operator-Characteristic (ROC) Kurven und deren Area Under Curve (AUC) verwendet. ROC Kurven sind in der Medizin eine weitverbreitete Methode zur Evaluation eines diagnostischen Testverfahrens. Die AUC dient zur Bewertung des Tests hinsichtlich seiner Prädiktivität. Dabei haben wir Werte von 0,5 - 0,7 als nicht bis wenig prädiktiv, 0,7 - 0,9 mäßig prädiktiv und 0,9 bis 1 als hoch prädiktiv interpretiert (103). Des Weiteren lassen sich anhand von ROC Kurven Testtrennwerte errechnen, die zwischen einem positiven bzw. negativen Testergebnis unterscheiden. Dieser Wert ist charakterisiert als der Punkt der grafischen Darstellung, der am nächsten liegt zum oberen linken Eckpunkt des Graphs und lässt sich anhand der Formel Youden's $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ berechnen (103).

Eine statistische Beratung wurde am Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durch Frau Dipl.-Math. Olga Jakob durchgeführt.

3.7. Literaturrecherche

Eine MEDLINE Suche nach Literatur auf Englisch, Deutsch und Französisch veröffentlicht bis 05/2016 wurde durchgeführt mit folgenden Schlagwörtern: Marfan, Marfan syndrome, fibrillin, fibrillin 1, lens subluxation, ectopia lentis, mit verschiedenen Kombinationen der relevanten Stichwörter, darunter: lens, cornea, glaucoma, retina, myopia. Zusätzliche Quellen baten die Referenzen aus verwendeten Artikeln.

Die Literatur wurde mittels Endnote X7 (Thomson Reuters, New York City, NY, USA) erfasst und in ein Literaturverzeichnis überführt.

3.8. Ethik-Kommission

Die retrospektive klinische Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation, demographische Beschreibung

Insgesamt wurden die Daten von 552 Patienten (1104 Augen) ausgewertet, darunter 285 MFS Patienten (570 MFS Augen) und 267 Kontrollen (534 Augen von Kontrollen).

Das mittlere Alter der MFS Patienten lag bei $33,0 \pm 15,8$ (Spanne 1-75) Jahren im Gegensatz zu Kontrollen mit $29,1 \pm 14,9$ (3-76) Jahren, der Unterschied war statistisch signifikant.

Die Geschlechtsverteilung zeigte insgesamt 307 Männer (55%) und 251 Frauen (45%). Von den MFS Patienten waren 153 Männer (53,7%) und 132 Frauen (46,3%), unter den Kontrollen waren 150 Männer (56,2%) und 117 Frauen (43,8%). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

4.2. Biometrie

Achsenlänge

MFS Augen waren länger im Vergleich zu Augen von Kontrollen ($24,25 \pm 1,74$ mm verglichen mit $23,89 \pm 1,31$ mm; $p < 0,001$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (siehe Abbildung 4.1.).

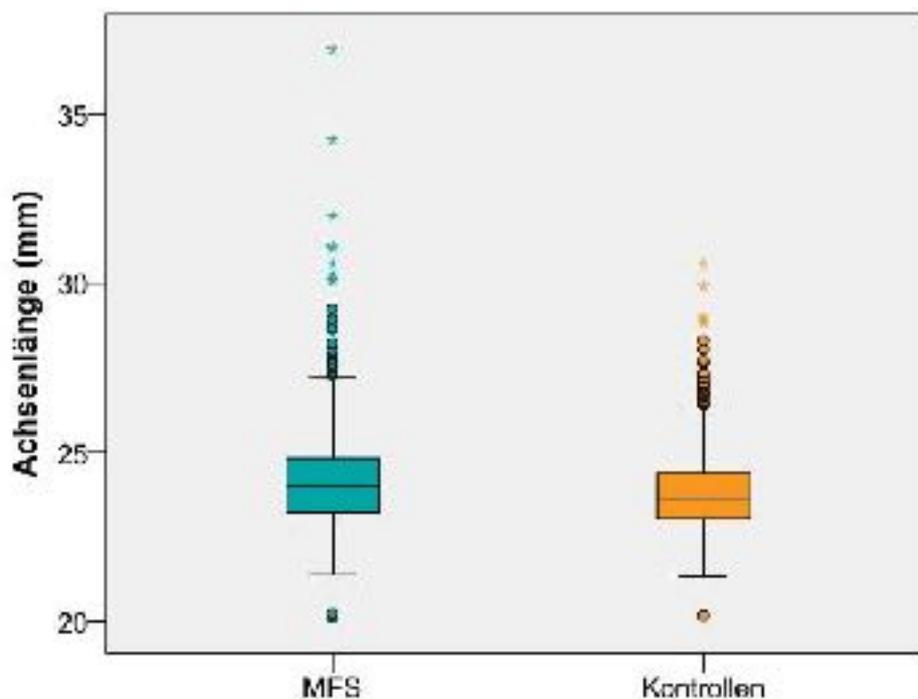


Abb. 4.1. Box-Whisker-Plot der Achsenlänge für MFS Augen und Augen von Kontrollen (mm)

Zur Evaluierung der AL als diagnostisches Kriterium für das MFS hinsichtlich Spezifität/Sensitivität erstellten wir eine ROC Kurve der AL (siehe Abbildung 4.2.). Für die AUC ergab sich ein Wert von 0,57 und somit ein nicht aussagekräftiger prädiktiver Wert.

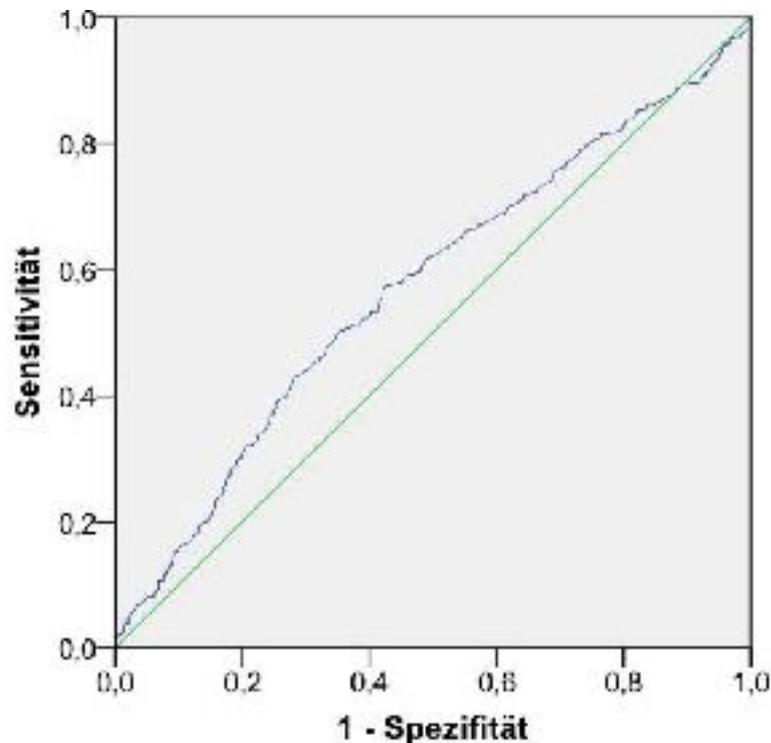


Abb. 4.2. ROC Kurve der Achsenlänge (mm)

Kammerwassertiefe

Die Kammerwassertiefe war bei MFS Augen signifikant geringer als bei Augen von Kontrollen ($2,99 \pm 0,42$ mm im Gegensatz zu $3,11 \pm 0,62$ mm; $p = 0,04$).

Vorderkammertiefe

Die Vorderkammer von MFS Augen war durchschnittlich $3,41 \pm 0,47$ mm tief im Gegensatz zu Augen von Kontrollen, bei der sie $3,5 \pm 0,38$ mm tief war ($p = 0,001$).

Linsendicke

Zur Analyse der LT wurden aphake und pseudophake Augen ausgeschlossen, also nur Augen ausgewertet, die phak waren.

Die Linsen von MFS Augen waren signifikant dicker als die der Augen von Kontrollen ($4,0 \pm 0,4$ mm im Vergleich zu $3,82 \pm 0,42$ mm; $p < 0,001$).

Vergleich MFS Augen mit und ohne EL

MFS Augen mit EL hatten im Mittelwert eine AL von $24,5 \pm 2,06$ mm, MFS Augen ohne EL eine AL von $24,03 \pm 1,33$ mm. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Kammerwassertiefe, Vorderkammertiefe oder Linsendicke zwischen MFS Augen mit und ohne EL.

4.3. Keratometrie

Die Augen von MFS Patienten hatten eine flachere Hornhaut und einen höheren Astigmatismus als die Augen von Kontrollen (siehe Tabelle 4.1. und Abbildung 4.3.).

	MFS	Kontrolle	p
Kmed (dpt)	$41,56 \pm 1,89$	$42,83 \pm 1,5$	$< 0,001$
AST (dpt)	$-1,23 \pm 1,01$	$-1,03 \pm 0,74$	0,015

Tab. 4.1. Vergleich von mittlerer Hornhautkrümmung (Kmed) und Astigmatismus (AST) für MFS Augen und Augen von Kontrollen

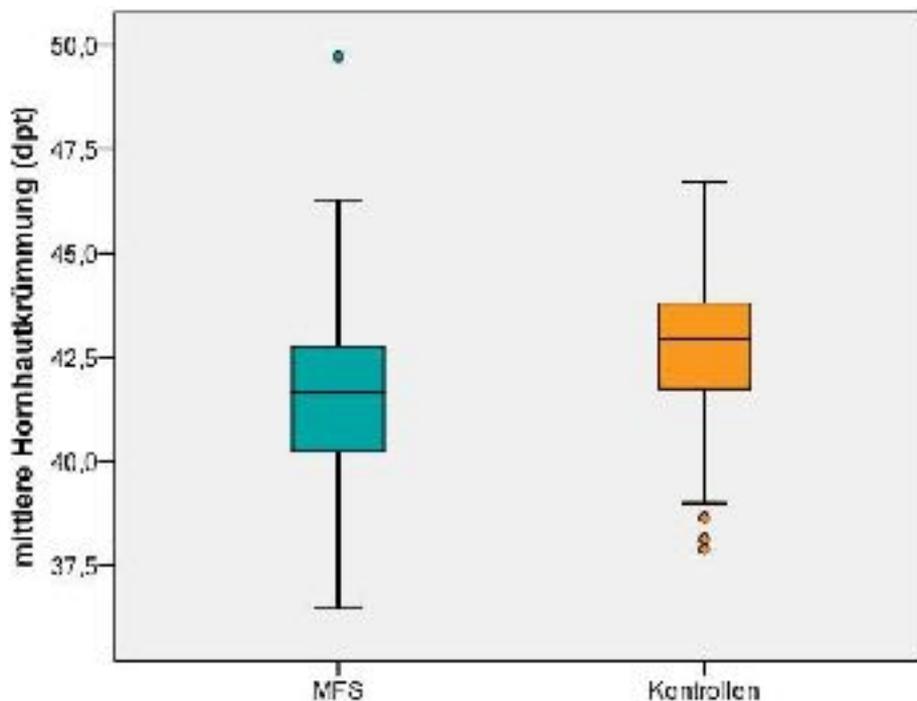


Abb. 4.3. Box-Whisker-Plot der mittleren Hornhautkrümmung (Kmed in dpt) für MFS Augen und Augen von Kontrollen

Zur Evaluierung des Kmed als diagnostisches Kriterium hinsichtlich Spezifität/Sensitivität erstellen wir eine ROC Kurve der Kmed (siehe Abbildung 4.4.).

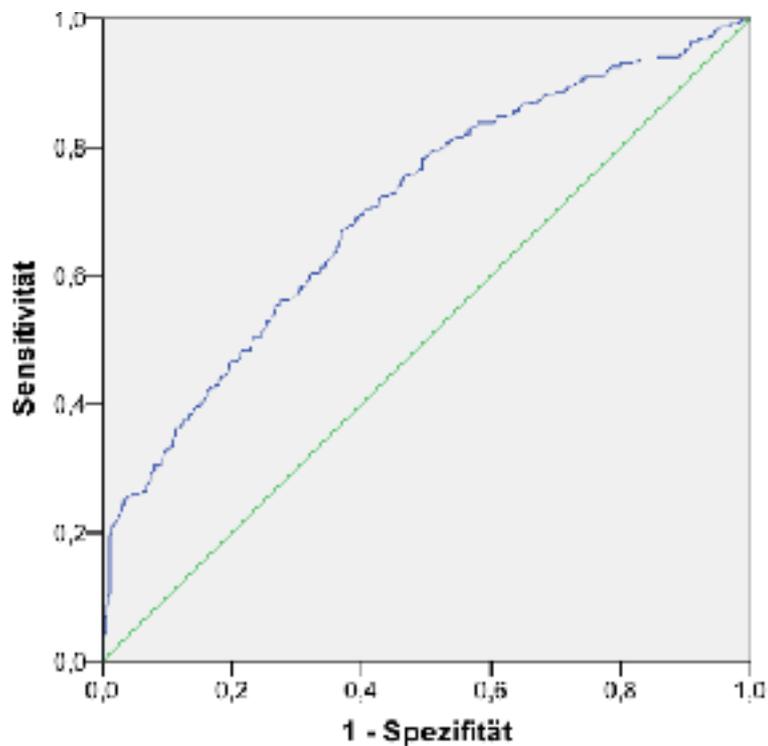


Abb. 4.4. ROC Kurve der mittleren Hornhautkrümmung (Kmed in dpt)

Die AUC betrug 0,7 für Kmed (dpt) und hatte damit einen moderaten prädiktiven Wert. Der maximale Wert für Sensitivität + Spezifität - 1 (Youden's J) ergab sich für ein Kmed von 41,8 dpt, 64,2% der MFS Augen hatten einen Kmed < 41,8 dpt.

Vergleich MFS Augen mit und ohne EL

MFS Augen mit EL hatten eine flachere Hornhaut als die Augen von MFS Patienten ohne EL (Kmed $40,97 \pm 1,73$ dpt verglichen mit $41,88 \pm 1,84$ dpt). Dieser Unterschied war signifikant.

Die Augen von MFS Patienten mit EL hatten ebenso einen statistisch signifikant stärkeren Astigmatismus als die Augen von MFS Patienten ohne EL ($-1,63 \pm 1,15$ dpt im Gegensatz zu $-1 \pm 0,9$ dpt).

4.4. Pachymetrie

Die Hornhaut von MFS Augen war dünner als die von Augen von Kontrollen ($530,14 \pm 41,31 \mu\text{m}$ im Vergleich zu $547,02 \pm 39,18 \mu\text{m}$; $p < 0,001$), siehe Abbildung 4.5.. Die AUC bei Anfertigen einer ROC Kurve betrug 0,63 und war damit nicht bis wenig prädiktiv.

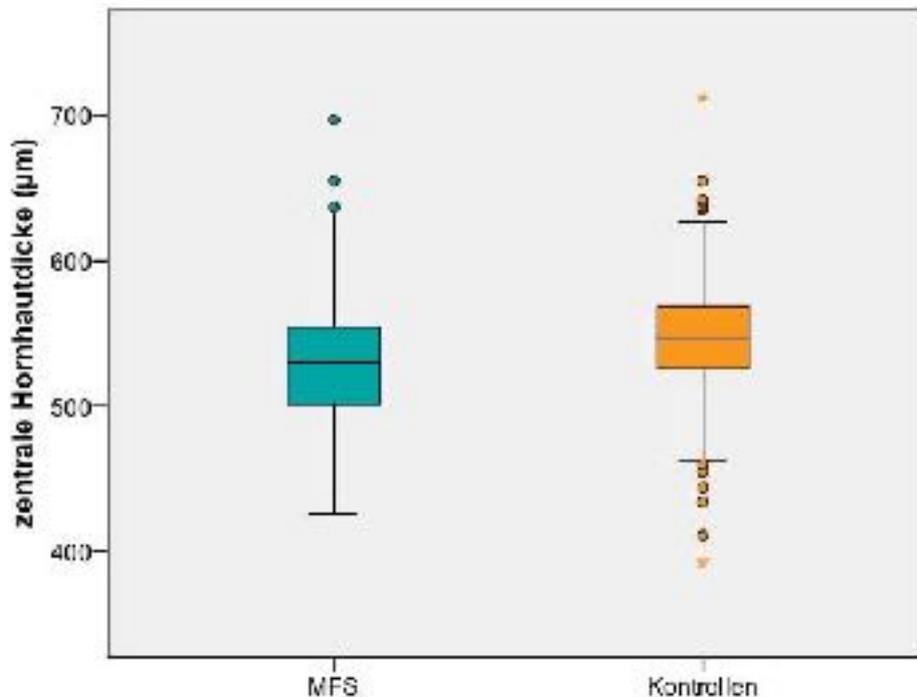


Abb. 4.5. Box-Whisker-Plot der zentralen Hornhautdicke (μm) für MFS Augen und Augen von Kontrollen

Vergleich MFS Augen mit und ohne EL

Die Hornhaut von MFS Augen mit EL war weniger dünn als die von MFS Augen ohne EL ($535,99 \pm 43,69 \mu\text{m}$ im Vergleich zu $525,31 \pm 39,74 \mu\text{m}$). Der Unterschied war statistisch signifikant.

4.5. Refraktionsfehler

MFS Augen waren myoper als Augen von Kontrollen ($\text{SE } -2,0 \pm 3,8 \text{ dpt}$ im Vergleich zu $-1,2 \pm 2,6$; $p < 0,001$), siehe Abbildung 4.6.. Die AUC der ROC Kurve betrug 0,61 und war damit nicht bis wenig prädiktiv.

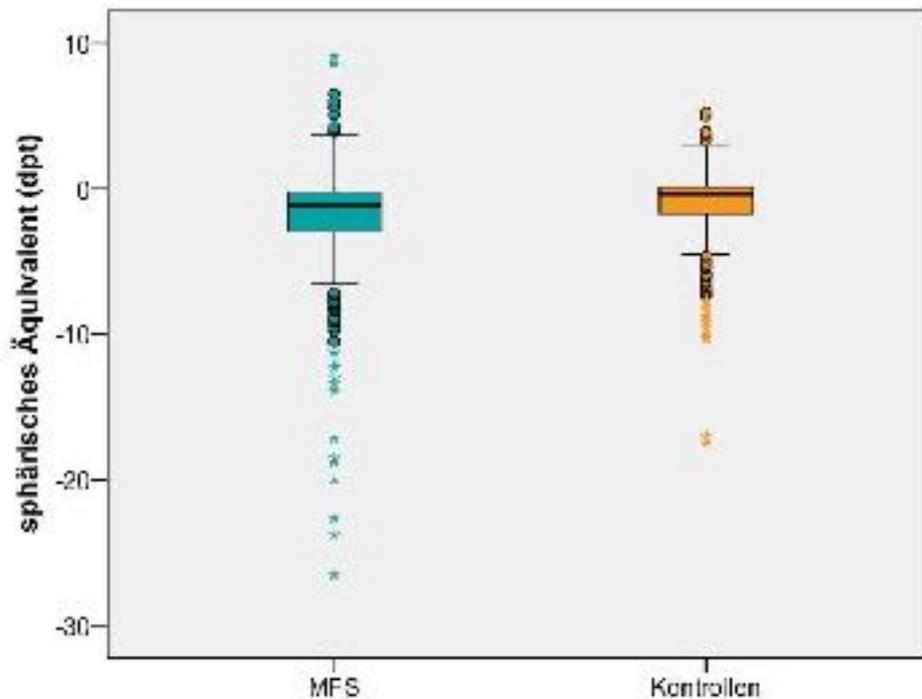


Abb. 4.6. Box-Whisker-Plot des sphärischen Äquivalents (dpt) für MFS Augen und Augen von Kontrollen

Vergleich MFS Augen mit und ohne EL

Des Weiteren waren MFS Augen mit EL myoper als MFS Augen ohne EL (SE $-2,6 \pm 4,8$ dpt im Vergleich zu $-1,8 \pm 3,4$ dpt; $p < 0,001$).

Zur Evaluation des Kriteriums Myopie bzw. hohe Myopie anhand des SE findet sich eine Übersicht über die Häufigkeiten in Tabelle 4.2.. Die Angaben beziehen sich auf Patienten, war ein Patient auf einem Auge myop, so wurde er als myop gewertet.

	MFS	Kontrollen	OR	KI
hohe Myopie > 3 dpt	80 (31,4%)	45 (19,1%)	1,9 *	1,3 - 3,0
Myopie > 0,75 dpt	174 (67,4%)	113 (47,3%)	2.3 *	1,6 - 3,3

Tab. 4.2. Häufigkeit und Odds Ratio für hohe Myopie und Myopie bei MFS Patienten und Kontrollen
Angaben pro Patient, signifikante Unterschiede mit * markiert. Odds Ratio Werte adjustiert mit Geschlecht und Alter.

Von den MFS Patienten mit einer Myopie > 3 dpt hatten 57,5% zusätzlich eine EL. Die durchschnittliche AL von MFS Augen mit Myopie > 3 dpt betrug $25,2 \pm 1,8$ mm

verglichen mit MFS Augen ohne hohe Myopie mit einer AL von $23,8 \pm 1,3$ mm ($p < 0,001$) und Kontrollen mit einer hohen Myopie (AL $25,9 \pm 1,5$ mm; $p 0,53$).

Visus

MFS Augen hatten einen signifikant niedrigeren Visus als Augen von Kontrollen ($0,84 \pm 0,25$ verglichen mit $0,94 \pm 0,2$; $p < 0,001$). Der Visus unterschied sich weiterhin signifikant zwischen MFS Patienten mit EL ($0,72 \pm 0,3$) und MFS Patienten ohne EL ($0,9 \pm 0,2$).

Der Status der Linse hatte einen Einfluss auf den Visus: bei Patienten mit IOL nach EL lag der Visus bei $0,73 \pm 0,2$, bei Patienten mit Aphakie bei $0,43 \pm 0,3$, bei Patienten mit EL ohne Korrektur bei $0,75 \pm 0,3$.

4.6. Augeninnendruck

MFS Augen hatten einen niedrigeren IOP als Augen von Kontrollen ($14,64 \pm 3,4$ mmHg im Gegensatz zu $15,10 \pm 3,2$ mmHg; $p=0,01$). 4,9% der MFS Augen hatten einen IOP ≥ 21 mmHg im Gegensatz zu 5,3% der Augen von Kontrollen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Es fand sich ebenso kein signifikanter Unterschied des IOP zwischen MFS Augen mit und ohne EL.

4.7. Augenuntersuchung

Lider

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 268 MFS Patienten und 256 Kontrollen. Pathologien der Lider waren in beiden Gruppen vergleichbar selten.

Bei einem MFS- und einer Kontrolle fand sich jeweils eine einseitige Ptosis. Milien waren bei einem MFS Patienten beidseits zu finden. Eine Kontrolle hatte beidseits gerötete Lider (ohne Angabe der Ursache).

Zwei MFS Patienten und eine Kontrolle hatten jeweils beidseits eine Blepharitis. Eine Kontrolle hatte beidseits einen Blepharospasmus.

Ein MFS Patient fiel durch Meibomdrüsensekretverhalt beidseits auf. Ein MFS Patient hatte einseitig ein Hordeolum.

Bindehaut

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 273 MFS Patienten und 257 Kontrollen.

Zwei MFS Patienten hatten jeweils einseitig gerötete Konjunktiven, zwei Kontrollen jeweils einseitig und zwei Kontrollen beidseitig.

Bei einem MFS Patienten fand sich an einem Auge ein Silikongranulom (bei Zustand nach Vitrektomie mit Silikonöl wegen einer Netzhautablösung).

Eine Kontrolle zeigte eine Melanosis conjunctivae beidseits.

Ein MFS Patient hatte einseitig ein Pterygium.

Ein MFS Patient hatte beidseits zystische Sickerkissen (bei Zustand nach Trabekulektomie aufgrund eines beidseitigen Glaukoms).

Hornhaut

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 269 MFS Patienten und 258 Kontrollen.

Bei einem MFS Patienten fanden sich beidseits Pigmentendothelpräzipitate (ohne ursächliche Diagnose).

Bei zwei MFS Patienten waren die Hornhäute beidseits getrübt, bei einem weiteren MFS Patienten einseitig und bei einer Kontrolle beidseits (ohne Angabe des Grundes).

Eine Kontrolle fiel durch eine einseitige Hornhautnarbe auf.

Jeweils ein MFS und eine Kontrolle hatten einseitig eine nicht näher bezeichnete Keratopathie.

Drei MFS Patienten zeigten beidseits eine Cornea guttata ohne Hornhautödem.

Ein MFS Patient hatte ein Hornhauttransplantat (ohne Angabe des Grundes).

Ein MFS Patient hatte einseitig eine Cornea verticillata (Vortexkeratopathie, ohne Angabe des Grundes).

Ein MFS Patient hatte beidseits ein Gerontoxon (62 Jahre, männlich).

Vorderkammer

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 275 MFS Patienten und 260 Kontrollen.

Bei einem MFS Patienten fand sich beidseits eine flache Vorderkammer.

Bei zwei MFS Patienten fielen jeweils beidseits Krukenbergspindeln auf.

Iris

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 191 MFS Patienten und 236 Kontrollen.

Ein Kirchenfensterphänomen fand sich bei 76 MFS Patienten (27,4%; 39 Frauen, 37 Männer) und 24 Kontrollen (9,2%; neun Frauen, 15 Männer) und war damit bei MFS Patienten signifikant häufiger dokumentiert. Die Odds Ratio für das Vorliegen des MFS bei Patienten mit KF lag bei 3,7 (KI 2,3 - 6,1; Wert adjustiert mit Geschlecht und Alter). Bei 63 MFS Patienten (83%) und bei 19 Kontrollen (80%) war der Befund beidseitig. Von den MFS Patienten mit Kirchenfensterphänomen hatten 33 (43,4%) auch eine EL. Ein KF war auch bei MFS Patienten ohne EL verglichen mit Kontrollen signifikant häufiger (OR 3,1, KI 1,8 - 5,3).

Eine Iridodonesis fand sich ausschließlich bei MFS Patienten. Von den zehn betroffenen MFS Patienten (3,6%) waren fünf Männer und fünf Frauen. Die Iridodonesis war in 80% der Fälle beidseitig. Sieben der zehn Patienten hatten auch eine EL.

Weitere Befunde an der Iris waren eine Iridektomie bei einem MFS Patienten beidseits und bei zwei MFS Patienten einseitig (ohne Angabe des Grundes). Bei einer Kontrolle zeigten sich Irissynechien (Ursache unbekannt).

Pupille

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 267 MFS Patienten und 260 Kontrollen.

Bei jeweils einer Kontrolle und einem MFS Patienten waren beide Pupillen verzogen (MFS Patient nach einer Vitrektomie, Ursache unbekannt bei der Kontrolle).

Auffällig eng zeigte sich die Pupille bei zwei MFS Patienten jeweils beidseits.

Bei zwei MFS Patienten fiel einseitig eine Korektorie (Zustand nach Trabekulektomie, MFS Patient mit zystischem Sickerkissen bei Glaukom) auf.

Linse

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 220 MFS Patienten und 243 Kontrollen (Unter Normalbefund fielen hier auch MFS Patienten mit Ectopia lentis, jedoch unauffälliger Linse soweit beurteilbar. Zur EL siehe *Linsenposition*).

Bei 13 MFS Patienten bestand eine beidseitige Aphakie, bei einem MFS Patient eine einseitige. Ein Patient aus der Kontrollgruppe war einseitig aphak, jedoch ohne EL in der Vergangenheit.

Einseitig pseudophak waren vier MFS Patienten, beidseitig pseudophak 18 MFS Patienten. Von den 22 pseudophaken MFS Patienten hatten 17 eine EL in der Vergangenheit, bei drei ließ sich der Grund für die Pseudophakie nicht identifizieren und bei zwei MFS Patienten hatte die Pseudophakie andere Gründe als eine EL. Eine Kontrolle war einseitig pseudophak, eine EL war nicht der Grund dafür.

Linsenposition

Bei zehn MFS Patienten war eine ausreichende Mydriasis zur Beurteilung der Linsenposition nicht möglich, daher konnte keine definitive Diagnose hinsichtlich der EL erfolgen. Eine Ectopia lentis fanden wir ausschließlich bei MFS Patienten.

Von den 101 MFS Patienten mit EL (36,7%) war diese bei 81 Patienten beidseitig (80,2%) und bei 20 Patienten einseitig (19,8%). 43 dieser Patienten waren männlich (42,5%) und 58 weiblich (57,5%). Das mittlere Alter der MFS Patienten mit EL lag bei $30,3 \pm 15,4$ Jahren, während MFS Patienten ohne EL durchschnittlich älter waren ($34,5 \pm 15,8$ Jahre). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Bei 70 Patienten wurde die subluxierte Linse in der Untersuchung gesehen. Bei zwölf der 14 aphaken MFS Patienten war der Grund für die beidseitige Aphakie eine wegen Subluxation oder Luxation der Linse durchgeführte Operation (Lentektomie).

Bei 16 MFS Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung pseudophak waren, war eine beidseitige Operation wegen subluxierter Linse durchgeführt worden. Ein MFS Patient hatte einseitig eine IOL und war auf dem anderen Auge aphak, nachdem er in der Vergangenheit aufgrund einer beidseitigen EL operiert worden war.

Bei zwei Patienten war die Untersuchung nicht möglich, aber eine EL war aus der Anamnese bekannt. Ein MFS Patient hatte eine beidseitige Phakodonesis.

In der Hälfte der Fälle war keine Angabe zur Richtung der Subluxation gemacht (Daten unvollständig oder diese konnte nicht aus der Anamnese in Erfahrung gebracht werden). War die Richtung bekannt, so war die Subluxation in 79,6% der Fälle nach superior, gefolgt von 10% der Subluxationen nach superonasal. Es fanden sich aber auch vereinzelt Subluxationen in alle anderen Richtungen (siehe Tabelle 4.3.). Eine Linse war in den Glaskörper luxiert.

Richtung der Subluxation	Anzahl (Prozent)
superior	74 (79,6%)
superior, nasal	9 (9,7%)
superior, temporal	1 (1,1%)
nasal	5 (5,4%)
temporal	1 (1,1%)
inferior	2 (2,2%)
Glaskörper	1 (1,1%)
keine Angabe	89
Gesamt	182

Tab. 4.3. Richtung der Subluxation bei Augen von Marfan Patienten mit Ectopia lentis
Anzahl und prozentualer Anteil an der Gesamtzahl aller Augen mit Ectopia lentis mit Richtungsangabe sind angegeben.

Katarakt

Eine Katarakt fanden wir bei 24 MFS Patienten (8,7%; zwölf Männer, zwölf Frauen), davon einseitig bei fünf MFS Patienten und beidseitig bei 19 MFS Patienten. Von den 16 Kontrollen (6,1%; sieben Männer, neun Frauen) mit Katarakt, war diese bei drei Kontrollen einseitig und bei 13 Kontrollen beidseitig. Eine Katarakt war nicht signifikant häufiger bei MFS Patienten. MFS Patienten mit Katarakt waren im Mittel $49,9 \pm 12,9$ Jahre alt, Kontrollen mit Katarakt älter ($55,6 \pm 10,8$ Jahre), dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

Linsenkolobom

Bei einer 58-jährigen MFS Patientin fand sich anamnestisch ein Linsenkolobom, die Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung pseudophak.

Papille

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 248 MFS Patienten und 235 Kontrollen. Eine exkavierte Papille fand sich bei vier MFS Patienten beidseitig und bei einem MFS Patienten einseitig. Bei fünf Kontrollen war eine exkavierte Papille beidseitig und bei einer Kontrolle einseitig dokumentiert.

Bei zwei MFS Patienten wurde eine randunscharfe Papille beidseitig und bei einem MFS Patienten einseitig gesehen. Dieser Befund wurde bei fünf Kontrollen beidseitig und bei einer Kontrolle einseitig erhoben.

Ein schräger Sehnerveneintritt wurde bei neun MFS Patienten beidseitig und bei drei MFS Patienten einseitig gefunden, sowie bei 8 Kontrollen beidseitig und bei drei Kontrolle einseitig.

Eine vergrößerte Papille (Makropapille) wurde bei zwei MFS Patienten beidseitig und bei einem MFS Patienten einseitig gefunden, bei drei Kontrollen beidseitig.

Bei einem MFS Patienten zeigte sich die Papille auf einer Seite farbarm.

Makula

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 252 MFS Patienten und 247 Kontrollen.

Eine "stumpfe" Makula (d.h. mit reduziertem Reflex) hatten vier MFS Patienten beidseitig und ein MFS Patient einseitig, vier Kontrollen beidseitig und zwei Kontrollen einseitig.

Bei einem MFS Patienten fiel einseitig eine Makulablutung auf.

Eine nicht näher charakterisierte Makulopathie fand sich bei zwei MFS Patienten beidseitig und bei einem einseitig, bei einer Kontrolle wurde eine Makulopathie beidseitig gesehen.

Eine Pigmentverschiebung im Bereich der Makula fiel bei sechs MFS Patienten beidseitig und bei fünf MFS Patienten einseitig auf; dieser Befund wurde bei zwei Kontrollen beidseitig und bei einer Kontrollen einseitig erhoben.

Ein Makulaforamen wurde bei einer Kontrolle an einem Auge gefunden.

Eine einseitige Makulanarbe zeigten jeweils ein MFS Patient und eine Kontrolle.

Fundus

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 267 MFS Patienten und 255 Kontrollen.

Bei zwei MFS Patienten fand sich jeweils an einem Auge ein choroidaler Nävus.

Bei zwei MFS Patienten fand sich ein ausgeprägt myoper Fundus beidseits, bei einem 19-jähriger MFS Patient mit einem SE von -22,75 dpt rechts und -26,5 dpt links, sowie bei einem 14-jährigen MFS Patienten mit einem SE von -18,5 dpt rechts und -18,75 dpt links. Ein 25-jähriger MFS Patient hatte einseitig einen myopen Fundus bei einem SE von -4,75 dpt auf dem betroffenen Auge.

An einem Auge einer Kontrolle sah man Fibrae medullares. Bei einer Kontrolle fand sich beidseits eine Tortuositas vasorum ohne Angabe des Grundes.

Netzhaut

Ein beidseitiger Normalbefund fand sich bei 246 MFS Patienten und 247 Kontrollen.

Periphere, nicht näher beschriebene Netzhautdegenerationen fand man bei 17 MFS Patienten (4,9%), davon bei elf beidseitig und bei sechs einseitig, sowie bei sechs Kontrollen (1,7%, jeweils die Hälfte ein- und beidseitig).

Zehn MFS Patienten (3,7%; acht Männer, zwei Frauen) hatten anamnestisch eine Netzhautablösung, deren mittleres Alter lag bei $36,4 \pm 15,5$ Jahren, im Gegensatz zu zwei Kontrollen (0,8%; zwei Männer), die 9 und 55 Jahre alt waren. Netzhautablösungen waren damit signifikant häufiger bei MFS und das Risiko bei MFS eine NA zu entwickeln mit einer OR von 2,8 (KI 1,0 - 22,2; Wert adjustiert mit Alter und Geschlecht) erhöht.

Die Netzhautablösung war bei zwei MFS Patienten einseitig, bei sechs beidseitig und bei zwei Patienten war diese Information nicht verfügbar. Bei einer Kontrolle war die Netzhautablösung einseitig, bei der anderen beidseitig. Weibliche MFS Patienten waren dabei im Schnitt $25 \pm 9,9$ Jahre alt, männliche MFS Patienten $39,3 \pm 15,8$ Jahre alt (Unterschied nicht statistisch signifikant). Von den MFS Patienten mit Netzhautablösung hatten sieben auch eine EL (70%), sechs davon hatten eine Linsenoperation in der Vergangenheit.

Der durchschnittliche Visus der Augen von MFS Patienten mit Netzhautablösung lag bei $0,4 \pm 0,4$, der Visus bei Augen von MFS Patienten ohne NA bei $0,8 \pm 0,2$ und war damit statistisch signifikant besser ($p < 0,001$). Der Visus von Augen von Kontrollen mit NA lag bei $0,5 \pm 0,5$, der Unterschied war nicht signifikant. Die mittlere Achsenlänge bei Augen von MFS Patienten mit NA lag bei $28,6 \pm 3,8$ mm im Gegensatz zu $24,1 \pm 1,5$ mm bei Augen von MFS Patienten ohne NA ($p < 0,001$) und Augen von Kontrollen mit NA: $25,6 \pm 2$ mm.

Myope Dehnungsherde der Netzhaut zeigten jeweils eine MFS Patientin (SE rechts unbekannt, links -4,25 dpt) und eine Kontrolle (SE -5 dpt rechts und -5 dpt links) an beiden Augen.

Weitere Netzhautbefunde waren beidseitige, periphere Netzhautblutungen bei einer Kontrolle. Zwei MFS Patienten hatten die Diagnose einer Retinopathia centralis serosa.

Glaskörper

Angaben zum Glaskörper wurden insgesamt nur bei 30 Patienten gemacht. Ein beidseitiger Normalbefund wurde bei 14 MFS Patienten und neun Kontrollen dokumentiert.

Auffällige Befunde wurden ausschließlich bei MFS Patienten gesehen.

Darunter war eine Glaskörpertrübung, die in drei Fällen beidseitig und bei einem MFS Patienten einseitig vorlag. Bei einem MFS Patienten wurde eine zentrale Destruktion des Glaskörpers an beiden Augen gesehen. Eine Glaskörperablösung wurde bei einer MFS Patientin (45 Jahre) einseitig festgestellt. Bei einem weiteren MFS Patienten (46 Jahre, männlich) war die Linse in den Glaskörper luxiert.

Die sieben MFS Patienten mit dokumentierten pathologischen Veränderungen des Glaskörpers (drei Männer, vier Frauen) waren im Schnitt $36,3 \pm 9,9$ Jahre alt. Vier der MFS Patienten mit Glaskörperveränderungen hatten außerdem eine EL, vier Patienten ebenso Netzhautveränderungen, davon wiederum hatten zwei periphere Netzhautdegenerationen und zwei eine Netzhautablösung.

Glaukom

Ein Glaukom (nicht näher definiert) hatten acht MFS Patienten (2,8%; vier Männer, vier Frauen), diese waren im Mittel $49,6 \pm 11,8$ Jahre alt im Vergleich zu Kontrollen mit Glaukom (sechs Patienten, mittleres Alter $49,0 \pm 14,1$ Jahre) und MFS Patienten ohne Glaukom: $32,7 \pm 15,6$ Jahre. Die Unterschiede des Alters waren nicht signifikant. Von diesen sieben MFS Patienten hatten vier außerdem eine EL und zwei eine Netzhautablösung. Keine der Kontrollen hatte eine EL oder Netzhautablösung.

Die Augen von Patienten mit MFS und Glaukom hatten eine dünnere Hornhaut (CCT im Durchschnitt $515 \pm 63 \mu\text{m}$) als solche ohne Glaukom (CCT: $530 \pm 40 \mu\text{m}$), jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei zehn MFS Patienten (3,5%; sieben Männer, drei Frauen, Alter $39,6 \pm 21,2$ Jahre) bestand ein Glaukomverdacht, hiervon hatten drei Patienten eine EL und einer eine Netzhautablösung.

Ein Glaukom fand sich nicht signifikant häufiger bei MFS Patienten als bei Kontrollen.

Bei fünf Kontrollen (1,8%; drei Männer, zwei Frauen, Alter im Durchschnitt $38 \pm 14,9$ Jahre) bestand der Verdacht auf ein Glaukom. Ein Glaukomverdacht bestand nicht signifikant häufiger bei MFS Patienten als bei Kontrollen.

Nebendiagnosen

Als Nebendiagnose wurde bei einem MFS Patienten ein Z.n. Venenastverschluss, bei zwei MFS Patienten ein Z.n. Zentralarterienverschluss festgestellt, diese Diagnosen fanden sich bei Kontrollen nicht.

Unter den Kontrollen fand sich eine Kontrolle mit Trochlearisparese, eine Kontrolle mit persistierender Arteria hyaloidea und zwei Kontrollen mit kongenitaler Toxoplasmose (beide Kontrollen mit Makulaforamen bzw. Makulanarbe einseitig).

4.8. Patienten unter 18 Jahren

Um zu analysieren, ob bestimmte Manifestationen des MFS bereits ab einem bestimmten Lebensalter auftreten, wurden die Patienten außerdem in Altersklassen eingeteilt. Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Altersklassen und Gruppen (MFS/Kontrolle) gibt Tabelle 4.4..

Altersklasse (Jahre)	MFS	Kontrollen	Gesamt
0-6	7	2	9
7-9	9	8	17
10-14	21	26	47
15-17	15	36	51
Gesamt	52	72	124

Tab. 4.4. Altersstratifizierung
Häufigkeiten MFS Patienten und Kontrollen in der jeweiligen Altersgruppe.

Altersklasse 0-6 Jahre

Es fanden sich zwei MFS Patienten mit EL (28,5%) und ein MFS Patient mit KF (14,3%). Eine 6-jährige MFS Patientin hatte eine hohe Myopie (SE -23,75 dpt einseitig, Refraktion des anderen Auges nicht dokumentiert).

Altersklasse 7-9 Jahre

In dieser Altersklasse fanden sich sechs MFS Patienten mit EL (66,6%), drei MFS Patienten mit KF (33,3%) und eine Kontrolle mit MFS, sowie ein MFS Patient mit

Iridodonesis (11,1%). Eine 9-jährige Kontrolle hatte anamnestisch eine Netzhautablösung (Ursache unbekannt).

Altersklasse 10-14 Jahre

Bei elf MFS Patienten fand sich eine EL (52,3%). Bei acht Patienten ein Kirchenfensterphänomen, davon zwei Kontrollen und sechs MFS Patienten (28,5%).

Altersklasse 15-17 Jahre

Bei sechs MFS Patienten bestand eine EL (40%), ein MFS Patient hatte einseitig eine Katarakt (6,7%). Von den zwei festgestellten Kirchenfensterphänomenen war jeweils eine Kontrolle und ein MFS Patient (6,7%). Ein MFS Patient zeigte periphere Netzhautdegenerationen beidseits (6,7%).

Eine Übersicht über den Vergleich der biometrischen Variablen liefern die Tabellen 4.5. und 4.6..

Ab der Altersklasse 7-9 Jahre zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen jungen MFS Augen und Kontrollaugen hinsichtlich ihrer Hornhautkrümmung und ihres Visus. In der Altersklasse 15-17 Jahre unterschieden sich außerdem signifikant der Astigmatismus und der Refraktionsfehler (SE).

Parameter	MFS (0-6)	Kontrollen (0-6)	MFS (7-9)	Kontrollen (7-9)
AL (mm)	22,2 ± 1,4	23,3 ± 0	24,5 ± 2	23,2 ± 1,3
AD (mm)	2,6 ± 0,4	-	3,2 ± 0	-
ACD (mm)	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3,7 ± 0,2	3,3 ± 0,3
LT (mm)	4,4	-	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,1
Kmed (mm)	8,1 ± 0,3	8,3 ± 0,1	* 8,5 ± 0,4	* 7,8 ± 0,2
Kmed (dpt)	40,9 ± 1,8	40,1 ± 0,4	* 39,8 ± 2,2	* 42,6 ± 1,4
AST (dpt)	-1,6 ± 1,4	-1,8 ± 0,1	-1,1 ± 0,7	-0,9 ± 0,5
CCT (µm)	504 ± 31	-	553 ± 31	565 ± 36
SE (dpt)	-3,8 ± 7,5	-0,25 ± 0	-0,5 ± 3,4	-0,5 ± 2,8
VA	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0	* 0,8 ± 0,2	* 0,9 ± 0,3
IOP (mmHg)	12,5 ± 1,5	10,5 ± 0,7	14,3 ± 4	16,4 ± 4,2

Tab. 4.5. Vergleich von MFS Augen und Kontrollaugen, Altersklasse 0-6 Jahre und 7-9 Jahre Achsenlänge (AL), Kammerwassertiefe (AD), Vorderkammertiefe (ACD), Linsendicke (LT), mittlere Hornhautkrümmung (Kmed), Astigmatismus (AST), zentrale Hornhautdicke (CCT), sphärisches Äquivalent (SE) des Refraktionsfehlers, Visus (VA), Augeninnendruck (IOP). Signifikante Unterschiede (p < 0,05) sind fett und mit einem * markiert. Fehlende Werte sind durch - ersetzt.

Parameter	MFS (10-14)	Kontrollen (10-14)	MFS (15-17)	Kontrollen (15-17)
AL (mm)	23,7 ± 1,9	23,5 ± 0,8	23,9 ± 1,1	23,8 ± 1
AD (mm)	2,9 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3 ± 0,2	3 ± 0,3
ACD (mm)	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,4
LT (mm)	3,6 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,6 ± 0,2
Kmed (mm)	* 8,3 ± 0,4	* 7,9 ± 0,3	* 8,1 ± 0,4	* 7,8 ± 0,3
Kmed (dpt)	* 40,9 ± 2	* 42,7 ± 1,5	* 41,5 ± 2,4	* 42,5 ± 1,6
AST (dpt)	-1,5 ± 1,3	-0,8 ± 0,5	* -1,7 ± 1,1	* -0,9 ± 0,5
CCT (µm)	547 ± 40	556 ± 46	530 ± 42	548 ± 35
SE (dpt)	-2,7 ± 5	-0,2 ± 1,8	* -3,3 ± 3,7	* -1 ± 1,8
VA	* 0,8 ± 0,2	* 1 ± 0,1	* 0,8 ± 0,2	* 1 ± 0,1
IOP (mmHg)	15,1 ± 3,7	16,6 ± 3	14,1 ± 3,2	15,6 ± 2,6

Tab. 4.6. Vergleich von MFS Augen und Kontrollaugen, Altersklasse 10-14 Jahre und 15-17 Jahre Achsenlänge (AL), Kammerwassertiefe (AD), Vorderkammertiefe (ACD), Linsendicke (LT), mittlere Hornhautkrümmung (Kmed), Astigmatismus (AST), zentrale Hornhautdicke (CCT), sphärisches Äquivalent (SE) des Refraktionsfehlers, Visus (VA), Augeninnendruck (IOP). Signifikante Unterschiede (p < 0,05) sind fett und mit einem * markiert. Fehlende Werte sind durch - ersetzt.

5. Diskussion

Das MFS ist die zweithäufigste angeborene Bindegewebserkrankung nach Osteogenesis imperfecta. Es manifestiert sich besonders am kardiovaskulären, skelettalen und okulären System.

1981 veröffentlichte Irene Maumenee einen Artikel über die okulären Manifestationen des MFS, der uns bis heute als Standard gilt (6). Seitdem haben sich auf den Gebieten der Diagnostik und Therapie große Fortschritte ergeben, sowohl in der Augenheilkunde als auch in anderen Fachbereichen.

Der dem MFS zugrundeliegende Gendefekt im Fibrillin-1 Gen wurde 1991 beschrieben (18). Seit Identifizierung des mutierten Proteins, das für die fast ubiquitären Beeinträchtigungen beim MFS verantwortlich ist, wurde neben seiner Rolle in der Stabilität der Extrazellulärmatrix auch seine Rolle als Teil der Signalkaskade des TGF-beta beschrieben (21). Weitere Studien haben dazu beigetragen die Rolle des Fibrillin in der Entwicklung und im Aufbau des Auges besser zu verstehen (59).

Zielsetzung der Studie

Derzeit wird die Ghent-2 Nosologie zur Diagnosestellung verwendet, diese legt besondere Gewichtung auf die EL und die Aortendilatation. Seit ihrer Überarbeitung 2010 stellen nur noch die EL als Hauptkriterium und die Myopie > 3 dpt als Teil des systemischen Scores diagnostische okuläre Kriterien dar. Es ist aber bekannt, dass MFS Patienten weitere okuläre Pathologien aufweisen.

Das Ziel unserer Studie war es, anhand einer umfangreichen Kohorte von MFS Patienten und Kontrollen, welche gründlich ophthalmologisch untersucht wurde, eine aktuelle Übersicht der okulären Merkmale des MFS zu erstellen und die diagnostischen Kriterien (Ghent-2 Nosologie) hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu überprüfen.

5.1. Auswertung und Vergleich der Ergebnisse

Diagnosestellung des Marfan Syndroms

Die Diagnosestellung fand durch ein multidisziplinäres Team in Zusammenschau aller Befunde nach der Ghent-2 Nosologie (siehe Einleitung) statt. Frühere Studien verwendeten die Ghent-1 Nosologie oder ältere diagnostische Kriterien (6, 62, 63, 65, 104-106). Dies sollte beachtet werden, wenn unsere Ergebnisse mit denen früherer Studien verglichen werden. Es wurde aber gezeigt, dass die Übereinstimmung beider Ghent Nosologien sehr hoch ist, was die Diagnose MFS betrifft (58, 107, 108). Wir gehen somit davon aus, dass sich unsere Ergebnisse in Bezug auf die diagnostischen Kriterien mit denen früherer Studien vergleichen lassen.

Studienkonzeption

Nach unserer Kenntnis ist die vorliegende Studie diejenige mit der größten Kohorte an MFS Patienten (n = 285). Die bisher größte publizierte Studie ist die von Maumenee (6) mit 160 MFS Patienten.

Wir verglichen retrospektiv MFS Patienten mit einer Kontrollgruppe, die sich aus den Patienten, bei denen die Diagnosen MFS und andere Fibrillinopathien ausgeschlossen wurden, rekrutierte. Diese war von ähnlichem Umfang wie die MFS Gruppe (267 Patienten). Man muss jedoch bedenken, dass unsere Kontrollgruppe nicht der Normalbevölkerung entspricht. Es handelt sich hier um Patienten, die aufgrund eines Verdachtes auf MFS hin untersucht wurden. Die gleiche Methodik hatten auch Sultan et al. (104) und Heur et al. (62), deren Kontrollgruppen ebenso aus Patienten bestanden, bei denen ein Verdacht auf MFS ausgeschlossen wurde. Einen anderen Ansatz wählten Kara et al. (105) und Konradsen et al. (106), hier bestanden die Kontrollgruppen aus Krankenhauspersonal und deren Angehörigen. Kara et al. (105) passten die Kontrollgruppe der Studiengruppe nach Alter und Refraktionsfehler an. Beide Forschungsgruppen schlossen Patienten mit vorangegangenen Augenoperationen aus (105, 106). Kara et al. (105) schlossen zusätzlich Patienten mit intraokularer Entzündung und Glaukom aus. Wir schlossen Patienten mit vorangegangenen Augenoperationen nicht aus, da sie angesichts der Pathologie des MFS einen relativ großen Anteil repräsentieren und besonders Patienten mit EL (auch solche, die eine Linsenoperation in der Vergangenheit hatten) interessant für diese Studie waren.

Andere Studien (6, 63, 65, 109, 110) hatten keine Kontrollgruppe.

Zudem unterschieden sich die zur statistischen Analyse angewandten Methoden in der Literatur zum Teil. Wir schlossen zur Analyse von metrischen Variablen beide Augen ein wie einige vorangegangene Studien (6, 62, 63, 104, 109). Andere Studien schlossen beispielsweise nur das rechte Auge (65, 105) bzw. das myopere Auge (106) ein. Ähnlich wie bei Maumenee (6) unterschieden sich in unserer Studie die Anzahl der zur Auswertung zur Verfügung stehenden Daten für verschiedene Untersuchungen aufgrund von mangelnder Verfügbarkeit im Rahmen einer retrospektiven Studie. Auch daher sind unterschiedliche Ergebnisse zumindest teilweise erklärbar.

Demographie

Das Durchschnittsalter unserer MFS Patienten lag bei $33,0 \pm 15,8$ (1 - 75) Jahren, das der Kontrollen lag bei $29,1 \pm 14,9$ (3 - 76) Jahren, MFS Patienten waren statistisch signifikant älter. Dies erklärt teilweise das häufigere Auftreten altersabhängiger Befunde (z.B. Katarakt) in der MFS Gruppe im Vergleich mit unseren Kontrollen.

Im Vergleich mit früheren Studien lag das Alter unserer MFS Patienten jedoch im Mittelfeld, wobei die Altersspanne unserer MFS Patienten größer war als bei früheren Studien (6, 62, 63, 65, 104-106, 109). Um eine möglichst große Aussagekraft zu haben und um analysieren zu können, ob bestimmte okuläre Manifestationen des MFS sich bereits in der Kindheit oder Jugend zeigen, schlossen wir Patienten jeden Alters ein. Im Gegensatz dazu schlossen Konradsen et al. (63, 106) bewusst nur Patienten älter als 12 Jahre ein.

In unserer Studie waren die Geschlechter annähernd gleich vertreten: von den MFS Patienten waren 53,7% männlich und 46,7% weiblich, von den Kontrollen 56,2% männlich und 43,8% weiblich (die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant). Da das MFS autosomal-dominant vererbt wird, ist eine Gleichverteilung unter den Geschlechtern zu erwarten.

Biometrie

Augen von MFS Patienten (mittlere Achsenlänge (AL) von $24,25 \pm 1,74$ mm) waren signifikant länger als die von Kontrollen (mittlere Achsenlänge von $23,9 \pm 1,31$ mm). Frühere Studien berichteten Achsenlängen von 24 - 24,8 mm bei MFS Patienten (6, 63, 65, 105, 109, 110). Somit stimmen unsere Ergebnisse gut mit der Literatur überein. Die durchschnittliche Achsenlänge eines Erwachsenen aus der mitteleuropäischen

Normalbevölkerung wird mit $23,6 \pm 0,7$ mm angegeben (111, 112), unsere Kontrollen liegen also geringfügig über dem statistischen Mittelwert für eine normale Achsenlänge. Wir fanden bei 66,5% der MFS Augen eine Achsenlänge über 23,5 mm, also eine erhöhte Achsenlänge, was die Ergebnisse von Drolsum et al. (65) bestätigt (65%). Von den MFS Augen hatten 33,7% eine Achsenlänge von über 24,5 mm im Vergleich zu 46,7% bei Drolsum et al. (65) und 51% bei Konradsen et al. (63).

Durch unsere Daten wird bestätigt, dass Patienten mit MFS im Durchschnitt längere Augen haben als die Normalbevölkerung. Dies kann zu einer Achsenmyopie und zu einem erhöhtem Risiko für Komplikationen führen, welche weiter unten diskutiert werden.

Weiterhin fanden wir, dass MFS Augen mit EL eine signifikant höhere Achsenlänge ($24,5 \pm 2,06$ mm) hatten als MFS Augen ohne EL ($24,03 \pm 1,33$ mm) und bestätigen damit Befunde früherer Studien (65, 105, 109). Von den MFS Augen mit EL hatten 69,3% eine Achsenlänge über 23,5 mm und 40,1% eine AL über 24,5 mm. Die AL von MFS Augen ohne EL ($24,0 \pm 1,3$ mm) unterschied sich jedoch nicht signifikant von der AL von Augen von Kontrollen ($23,9 \pm 1,31$ mm). Somit ist die wichtigste ophthalmologische Komplikation des MFS, die EL, mit einer erhöhten Achsenlänge assoziiert.

Obwohl die Augen von MFS Patienten also im Vergleich zu Kontrollen und zur Normalbevölkerung länger waren, fanden wir eine niedrigere Kammerwassertiefe (AD) bei MFS Augen ($2,99 \pm 0,42$ mm), diese war signifikant niedriger als die AD von Augen von Kontrollen ($3,11 \pm 0,62$ mm). In der Literatur konnten wir keine Vergleichswerte für die Kammerwassertiefe bei MFS Augen finden.

Der Parameter der Vorderkammertiefe (ACD) ist eng mit dem der AD verbunden (siehe Methoden). Die ACD von MFS Augen war signifikant flacher als die von Kontrollen (ACD von MFS Augen $3,41 \pm 0,47$ mm, Augen von Kontrollen $3,5 \pm 0,38$ mm). Wehrli et al. (110) fanden eine tiefere Vorderkammer bei MFS Augen ($3,63 \pm 0,59$ mm) als wir, während Drolsum et al. (65) eine flachere Vorderkammer ($2,83 \pm 0,34$ mm) fanden. Beide Studien hatten keine Kontrollgruppe und die Untersuchungen wurden mittels Kontaktultraschall durchgeführt. Hierbei kann es durch Indentation der Hornhaut zu einer Verringerung der Vorderkammertiefe kommen, im Gegensatz zu den von uns angewandten Methoden. Der Mittelwert der Vorderkammertiefe für die

mitteleuropäische Normalbevölkerung liegt bei $3,1 \pm 0,4$ mm (111, 113) gemessen mit Kontaktultraschall, was den höheren Wert in der vorliegenden Studie erklärt.

Die verringerte Vorderkammertiefe bei MFS lässt sich teilweise dadurch erklären, dass MFS Patienten signifikant dickere Linsen ($4 \pm 0,4$ mm) im Vergleich zu Kontrollen ($3,82 \pm 0,42$ mm) hatten. Wehrli et al. (110) fanden hingegen deutlich dünnere Linsen bei MFS Patienten ($3,84 \pm 0,48$ mm) als wir. Der Normwert für die Linsendicke liegt bei $4,0 \pm 0,2$ mm (114).

Wie auch Drolsum et al. (65) und Konradsen et al. (115) fanden wir keinen signifikanten Unterschied der Vorderkammertiefe und Linsendicke zwischen MFS Augen mit und ohne EL. Man könnte erwarten, dass subluzierte Linsen durch den verringerten Zug der Zonulafasern dicker sind als nicht subluzierte Linsen, dies konnte in unserer Studie jedoch nicht gezeigt werden.

Keratometrie

Die Augen von MFS Patienten hatten eine flachere Hornhaut als die von Kontrollen ($41,56 \pm 1,89$ dpt im Gegensatz zu $42,83 \pm 1,5$ dpt von Kontrollen). Dies bestätigt Daten aus früheren Studien, die eine mittlere Hornhautkrümmung (Kmed) von 40,8 - 42,2 dpt bei MFS Patienten fanden (6, 62, 63, 65, 104, 106, 116). Darüber hinaus hatten die Augen von MFS Patienten mit EL eine flachere Hornhaut ($40,97 \pm 1,73$ dpt) als die Augen von MFS Patienten ohne EL ($41,88 \pm 1,84$ dpt), was auch Maumenee (6), Heur et al. (62) und Sultan et al. (104) fanden.

Verglichen mit Maumenees Angabe von 19% hatten 21,4% der MFS Augen dieser Studie eine mittlere Hornhautkrümmung < 40 dpt. Drolsum et al. (65) setzten als Grenzwert eine Kmed $< 41,5$ dpt fest und fanden, dass 46,8% der MFS Patienten eine Kmed $< 41,5$ dpt aufwiesen, von unseren MFS Patienten wiesen 67,4% eine Kmed $< 41,5$ dpt auf. Heur et al. (62) schlugen als Grenzwert ein Kmed < 42 dpt vor, was 74,5% ihrer MFS Patienten hatten und 62,4% unserer MFS Patienten. Für eine mittlere Hornhautkrümmung $< 41,8$ dpt fanden wir die höchste Sensitivität/Spezifität (64,2% der MFS Augen verglichen mit 35,8% der Augen von Kontrollen).

In engem Zusammenhang zur Hornhautkrümmung steht der Astigmatismus. Wie Maumenee (6) fanden wir auch einen höheren Astigmatismus von $-1,23 \pm 1,01$ dpt bei Augen von MFS Patienten verglichen mit Augen von Kontrollen ($-1,03 \pm 0,74$ dpt). Dieser unterschied sich weiterhin signifikant zwischen MFS Augen mit Ectopia lentis

($-1,63 \pm 1,15$ dpt) und MFS Augen ohne Ectopia lentis ($-1 \pm 0,9$ dpt). Da wir hier den kornealen und nicht lentikulären Astigmatismus maßen, deutet dies auf eine stärkere Hornhautkrümmung bei MFS Augen mit EL unabhängig der dislozierten Linse hin. Bedacht werden muss jedoch die relative Überpräsentation von flachen Hornhautkrümmungen bei Myopien (siehe weiter unten) im Sinne einer „Emmetropisierung“.

Pachymetrie

Gemessen wurde in dieser Studie die zentrale Hornhautdicke (CCT) und nicht wie beispielsweise von Konradsen et al. (106) die geringste Hornhautdicke. Daher wurden die Ergebnisse hier mit Studien verglichen, die ebenfalls die CCT maßen.

Die Ergebnisse der Pachymetrie zeigten, dass Augen von MFS Patienten mit 530 ± 41 μm eine signifikant dünnere Hornhaut als Augen von Kontrollen (547 ± 39 μm) hatten. Frühere Studien fanden zentrale Hornhautdicken von 502 - 564 μm bei MFS Patienten (62, 65, 104, 105, 109, 116). Sultan et al. (104) fanden eine dünnere Hornhaut (502 ± 42 μm), während Setälä et al. (109) (525 ± 25 μm), Heur et al. (62) mit $543,5 \pm 37$ μm und Drolsum et al. (65) (530 ± 38 μm) ähnliche Werte maßen. Kara et al. (105) hingegen fanden weitaus dickere Hornhäute bei MFS Patienten (564 ± 40 μm). Diese große Spannweite der zentralen Hornhautdicke in den verschiedenen Studien kommt möglicherweise durch unterschiedliche Messmethoden zustande, so wurde die CCT in den Studien mittels Ultraschall (62, 65, 105, 109) oder Orbscan (65, 104) gemessen. Unterschiede in der Zusammensetzung der Studiengruppen sowie andere Einschlusskriterien (Drolsum et al. (65) beispielsweise schlossen aphake Augen von der Analyse der CCT aus) können ebenso die Ergebnisse beeinflussen.

Insgesamt fanden alle Studien jedoch eine dünnere Hornhaut bei MFS Patienten verglichen mit Kontrollen bzw. der Normalbevölkerung, was unsere Ergebnisse bestätigen.

Drolsum et al. (65) und Heur et al. (62) fanden geringe Unterschiede in der Hornhautdicke zwischen MFS Patienten mit EL und ohne EL, die aber nicht statistisch signifikant waren (65). In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Hornhaut von MFS Patienten ohne EL (526 ± 39 μm) statistisch signifikant dünner war als die von MFS Patienten mit EL (536 ± 45 μm). Im Gegensatz dazu fanden Sultan et al. (104) wie auch Kara et al. (105) eine signifikant dünnere Hornhaut bei MFS Patienten mit EL.

Eine schlüssige Erklärung dafür haben wir nicht. Auch hier könnten unterschiedliche Messmethoden für die Ergebnisse verantwortlich sein, weitere Studien werden benötigt, um einen eindeutigen Trend festzustellen.

Die dünnere und flachere Hornhaut bei MFS Patienten im Vergleich zu Kontrollen ist möglicherweise bedingt durch die veränderte Biometrie der Augen von MFS Patienten oder durch eine veränderte Histoarchitektur der Hornhaut selbst. In der Konfokalmikroskopie zeigte sich bei MFS Patienten eine Veränderung des kornealen Stromas mit einer undurchsichtigen extrazellulären Matrix, sowie einer Verdünnung der Hornhaut (105). Iordanidou et al. (117) fanden bei MFS Patienten eine hyperreflektive Matrix im Hornhautstroma und vermuteten eine Ansammlung von funktionslosen Fibrillinfasern oder ein anderes Reflektionsverhalten von abnormem Fibrillin.

Klinisch kann eine dünne Hornhaut einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms darstellen (118). Daher ist es wichtig, bei MFS Patienten ein Glaukom auszuschließen. Besser noch ist es, die Hornhautdicke zu messen und dem Ergebnis entsprechend das weitere Vorgehen auszurichten.

Die Ergebnisse der okulären Dimensionen untermauern die Hypothese, dass MFS Augen einen veränderten Aufbau aufgrund des Fibrillindefektes zeigen. Dieser veränderte Aufbau resultiert in veränderten Proportionen des MFS Auges (erhöhte Achsenlänge, flachere Vorderkammer, dickere Linse, flachere, dünnere Kornea) und hat klinische Folgen wie z.B. eine Achsenmyopie und das damit einhergehende erhöhte Risiko, eine Netzhautablösung zu entwickeln.

Die Achsenlänge erwies sich in unserer Studie nicht als verlässliches Diagnosekriterium für das MFS. Es konnte kein klarer Testtrennwert zur Diskrimination zwischen MFS und Kontrollen ermittelt werden. Weiterhin war der Unterschied der Achsenlänge zwischen MFS Patienten ohne EL und Kontrollen nicht signifikant, sodass dies als Kriterium in Abwesenheit von EL nicht in Frage käme. Wir schlagen daher nicht vor, die Achsenlänge als okuläres Kriterium wieder in die Diagnosekriterien einzuführen.

Maumenee (6) schlug vor, dass eine flache Kornea (ohne Angabe eines Wertes) ein charakteristisches Zeichen des MFS sei, das zur Diagnosesicherung dienen kann. Auch andere Studien fanden signifikant flachere Hornhäute bei MFS Patienten und zogen dies als diagnostisches Kriterium in Betracht bzw. evaluierten Testtrennwerte dafür (62, 65). Wir konnten zeigen, dass für eine mittlere Hornhautkrümmung von $< 41,8$ dpt (bzw.

zur klinischen Praktikabilität 41,5 dpt) mit einer OR von 3,5 (KI 2,6 - 4,8) das Risiko für ein MFS signifikant erhöht war. Dieses Kriterium sollte in zukünftigen prospektiven Studien validiert werden.

Refraktionsfehler

Die Angaben zu durchschnittlichen Refraktionsfehlern (SE) bei MFS Patienten variieren in der Literatur von -1,1 bis -5,3 dpt (65, 104, 106, 110). Sämtliche Studien fanden im Durchschnitt eine Myopie bei MFS Patienten. Unsere Ergebnisse bestätigten dies, die Myopie bei MFS Augen in unserer Studie war mit einem durchschnittlichen Refraktionsfehler von $-2,0 \pm 3,8$ dpt eher milde. Der Unterschied zu Augen von Kontrollen (SE von $-1,2 \pm 2,6$ dpt) war jedoch signifikant.

Es zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen Augen von MFS Patienten mit und ohne EL (SE von $-2,6 \pm 4,7$ dpt und $-1,8 \pm 3,4$ dpt), auch Drolsum et al. (65) und Sultan et al. (104) berichteten eine höhere Myopie bei MFS Patienten mit EL.

In unserer Studie hatten 67,4% der MFS Patienten eine Myopie $> 0,75$ dpt und 31,4% eine Myopie > 3 dpt. Von den MFS Patienten mit einer Myopie > 3 dpt hatten 57,5% eine Ectopia lentis. Dies legt die Vermutung nahe, dass die beiden Pathologien miteinander assoziiert sind.

Die durchschnittliche Achsenlänge von MFS Augen mit Myopie > 3 dpt betrug $25,2 \pm 1,8$ mm verglichen mit MFS Augen ohne hohe Myopie mit einer Achsenlänge von $23,8 \pm 1,3$ mm ($p < 0,001$) und Kontrollen mit einer hohen Myopie (AL $25,9 \pm 1,5$ mm; $p 0,53$). der Grund für die hohe Myopie scheint also in erster Linie eine Achsenmyopie zu sein, was mit Angaben der Literatur übereinstimmt (65).

In unserer Studiengruppe war die Myopie > 3 dpt mit 31,4% signifikant häufiger als bei Kontrollen (19,1%), die Risikoerhöhung (für ein MFS bei einer Myopie > 3 dpt) war mit einer OR von 1,8 jedoch nur moderat. Laut European Eye Epidemiology Consortium findet sich in der europäischen Normalbevölkerung eine Myopie $> 0,75$ dpt bei 30,6% und eine Myopie > 3 dpt bei 10,8% (73). Maumenee (6), Konradsen et al. (63) und Drolsum et al. (65) beschreiben eine Prävalenz von 29 - 38% für die Myopie > 3 dpt bei MFS Patienten. Unsere MFS Patienten spiegeln diese Daten also gut wieder. Die vergleichsweise hohe Prävalenz der Myopie in unserer Kontrollgruppe kann dadurch erklärt werden, dass diese nicht der Normalbevölkerung entspricht.

Es bleibt aber zu diskutieren, ob dieses Kriterium als Teil des systemischen Scores in der Ghent-2 Nosologie wirklich aussagekräftig genug ist. Insbesondere sollte hier bedacht werden, dass die Prävalenz der Myopie geographisch deutliche Unterschiede aufweist. In Südostasien beispielsweise sind 80-90% der jungen Erwachsenen myop, während der Anteil in Europa geringer ist (73, 119).

Visus

In dieser Studie hatten die MFS Patienten einen durchschnittlichen Visus von $0,84 \pm 0,25$, der damit signifikant geringer war als der Visus der Kontrollen ($0,94 \pm 0,2$). Der Visus der MFS Patienten ist damit vergleichbar mit anderen Studien, die einen durchschnittlichen Visus von 0,8 - 0,9 fanden (63, 65, 105).

Von Maumenees (6) Patienten hatten 84,6% einen Visus $\geq 0,5$, und 8,5% einen Visus $\leq 0,1$. In der vorliegenden Studie hatten 91,8% der MFS Augen einen Visus $\geq 0,5$ und 2,5% einen Visus $\leq 0,1$. Mögliche Gründe für den besseren Visus im Vergleich zu Maumenees (6) Patienten sind unter anderem die verbesserten Therapiemöglichkeiten des MFS.

Sieben MFS Patienten (2,5%) hatten einen Visus $\leq 0,3$ (Sehbehinderung nach Definition des Deutschen Augenärztesverbandes (120)) auf dem besseren Auge. Darunter war ein 26-jähriger MFS Patient mit bilateraler Netzhautablösung und EL in der Anamnese (Visus 0,05), eine 6-jährige weibliche MFS Patientin mit einer Myopie > 3 dpt und bilateraler EL (Visus 0,2), ein 40-jähriger, männlicher MFS Patient mit bilateraler EL und Netzhautablösung (Visus 0,3), des Weiteren eine 18-jährige MFS Patientin mit bilateraler Netzhautablösung (Amaurosis), eine 70-jährige MFS Patientin mit Katarakt und Makuladegeneration beidseitig (Visus 0,2), eine 21-jährige MFS Patientin mit bilateraler EL (Visus 0,2) und eine 47-jährige MFS Patientin mit jeweils beidseitiger Katarakt und Myopie > 3 dpt (Visus 0,06).

Zu einer Visusminderung bei MFS Patienten können zahlreiche Faktoren beitragen. In unserer Studie waren die häufigsten Gründe eine Ectopia lentis, eine Netzhautablösung, eine Myopie > 3 dpt und eine Katarakt.

Aufgrund moderner Diagnostik und besserer Operationstechniken ist bei MFS Patienten heute der Erhalt bzw. die Wiederherstellung eines guten Visus möglich. Maumenee (6) zeigte in ihrer Studie, dass die besten Ergebnisse erzielt werden konnte, wenn MFS Patienten bereits jung therapiert wurden. Einer der Hauptgründe für einen reduzierten

Visus bei jungen Patienten war die inadäquate Korrektur eines Refraktionsfehlers und konsekutive Amblyopie (6, 65). Ein weiterer wichtiger Grund für einen erniedrigten Visus war eine Netzhautablösung (6, 63).

Das Studiendesign unserer Studie erlaubt es nicht, Aussagen über Verbesserungen des Visus bei MFS Patienten zu treffen, hierzu wären longitudinale Studien nötig.

Augeninnendruck

Der Augeninnendruck war bei MFS Patienten ($14,64 \pm 3,4$ mmHg) statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($15,1 \pm 3,2$ mmHg), wobei dieser Unterschied klinisch nicht relevant ist. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen MFS Augen mit und ohne EL, im Gegensatz zur Studie von Kara et al. (105), deren MFS Augen mit EL einen signifikant niedrigeren Augendruck hatten als MFS Augen ohne EL. Eine Erklärung für den niedrigen Augendruck bei MFS Patienten könnte ein fälschlich zu niedrig gemessener Druck bei dünnerer Hornhaut sein. Es ist bekannt, dass eine geringere zentrale Hornhautdicke mit niedriger gemessenem Augendruck assoziiert ist (121). Kara et al. (105) stellten die Hypothese auf, dass der niedrig gemessene Augendruck bei MFS Patienten durch die veränderten elastischen Eigenschaften der Kornea zustande kommen könnte.

Ectopia lentis

Die Prävalenz der Ectopia lentis (EL) bei MFS Patienten wird von 30,2-87% angegeben (6, 62-65, 104, 109). Die von uns gefundene Prävalenz von 36,7% der MFS Patienten mit EL lässt sich folgendermaßen einordnen. Ähnliche Prävalenzen fanden Chandra et al. (64) mit 30,2% und Setälä et al. (109) mit 37%, einige andere Studien lagen geringfügig höher mit Prävalenzen von 45% (Kara et al. (105)), 46% (106) und 54% (63). Maumenees (6) Studie fand eine Prävalenz von 60% und Drolsum et al. (65) von 62%, während Sultan et al. (104) und Heur et al. (62) eine EL bei 87% bzw. 79% fanden. Diese teils stark unterschiedlichen Prävalenzen lassen sich womöglich dadurch erklären, dass durch Verwendung aktueller Diagnosekriterien (im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien) weniger Patienten als früher mit MFS (und mehr mit Ectopia lentis Syndrom) diagnostiziert wurden (58). Eine weitere Möglichkeit kann durch die Populationsauswahl bestehen, die vorliegende Studie fand in Deutschland statt, während vorangegangene Studien in Großbritannien (64), Frankreich (104), Skandinavien (63, 65, 106), der Türkei (105) und den USA (6, 62) durchgeführt wurden.

Bekannt ist, dass sich die Häufigkeit verschiedener Manifestationen des MFS zwischen unterschiedlichen Ethnizitäten unterscheidet (15). Weiterhin ist bekannt, dass einige Mutationen eher dafür prädestinieren okuläre Komplikationen zu entwickeln (29). Inwiefern diese Mutationen geographisch variieren, ist jedoch nicht bekannt.

Die Richtung der Subluxation war übereinstimmend mit der Literatur in über 3/4 unserer Fälle nach superior (6, 104). Maumenees (6) Hypothese war, dass die Linse dahin disloziert, wo die gegenüberliegenden Zonulafasern am schwächsten sind und nachgeben. Dies könnte damit zusammenhängen, dass sich die Zone des embryonalen Schlusses des optischen Vesikels inferolateral befindet. Jedoch konnten wir bestätigen, dass die Linse bei MFS in alle Richtungen subluxieren kann.

MFS Patienten mit Ectopia lentis waren im Durchschnitt jünger ($30,3 \pm 15,4$ Jahre; vergleichbar mit anderen Studien (64)) als MFS Patienten ohne EL ($34,5 \pm 15,8$ Jahre). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Dies könnte ein Hinweis sein, dass sich die EL entweder früh bei MFS Patienten manifestiert oder gar nicht mehr. Interessant wäre die Dokumentation des Alters bei Erstauftreten der EL, was einer prospektiven longitudinalen Studie an MFS Patienten vorbehalten bleibt. Maumenee (6) beschrieb in ihrer Studie zwei Phasen, in denen die EL gehäuft auftrat nach unauffälliger Erstuntersuchung zuvor: im Alter von 0 bis 5 Jahren und von 10 bis 19 Jahren. Sie hypothesisierte, dass in der ersten Gruppe die EL bei einer Untersuchung leicht übersehen werden kann, hielt dies jedoch in der zweiten Gruppe für unwahrscheinlich und schlussfolgerte, dass dies eine echte Phase des Erstauftretens einer Ectopia lentis sei (6).

Beide Geschlechter waren gleich häufig betroffen wie dies auch in früheren Studien beschrieben wurde (6, 65, 105) und die Annahme, dass eine Ectopia lentis bei Männern wegen vermeintlich stärkerer physischer Aktivität häufiger sei, wurde von uns nicht bestätigt (6).

Wir definierten eine schwere Augenbeteiligung als Ectopia lentis bei MFS und fanden signifikante Unterschiede zwischen MFS Patienten mit und ohne EL bezüglich der Achsenlänge, zentralen Hornhautdicke, mittleren Hornhautkrümmung, des Refraktionsfehlers und in der Häufigkeit des Kirchenfensterphänomens und der Netzhautablösung (siehe dazu *Irisanomalien* und *Netzhautveränderungen*).

Cornea guttata

Es fanden sich bei drei MFS Patienten beidseitig eine Cornea guttata, eine Abnormalität des Hornhautendothels, während kein Kontrollpatient diese Veränderung aufwies. Bereits Setälä et al. (109) beschrieben dies bei einem Drittel der MFS Patienten mit EL und wenigen MFS Patienten ohne EL. Arranz-Marquez et al. (122) beschrieben diesen Befund an einem 42-jährigen MFS Patienten mit phakolytischem Glaukom. Iordnadou et al. (117) sahen zwar auch Veränderungen am Hornhautendothel, fanden in ihrer Studie aber keine Fälle von Cornea guttata und vermuteten, dass dies auch als Alterserscheinung im Rahmen der durch die bessere medizinische Versorgung älter werdenden MFS Patienten verursacht sein könnte.

Außer dem Alter gibt es weitere Risikofaktoren für die Ausbildung von Cornea guttata wie z.B. Nikotinabusus (123), über die für unsere Patienten keine Aussage gemacht werden kann. Ob eine Cornea guttata vermehrt beim MFS auftritt kann mit unserer Studie nicht abschließend geklärt werden. Wir halten dies jedoch im Rahmen der beim MFS gehäuft auftretenden Hornhautveränderungen für plausibel.

Keratokonus und Megalokornea

In unserer Studie gab es keinen Fall von Keratokonus oder Megalokornea. Weder in Maumenees (6) Studie noch in anderen, kleineren Studien (62, 63, 65, 104-106, 109) fanden sich MFS Patienten mit Keratokonus. Für die Prävalenz von Megalokornea bei MFS Patienten finden sich keine Zahlen, Maumenee (6) schrieb, dass Megalokornea bei MFS Patienten häufig sei, lieferte jedoch aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit der Messung des Korneadurchmessers keine genauen Daten.

Warum weder Keratokonus noch Megalokornea trotz der veränderten und dünneren Hornhaut kein häufiger Befund beim MFS sind, bleibt fraglich.

Pigmentdispersionssyndrom

Im untersuchten Patientengut fanden sich zwei MFS Patienten mit Krukenberg-Spindeln, einer Ablagerung von Pigment auf der Hornhautrückfläche bei Pigmentdispersionssyndrom.

In der Literatur sind zwei Fälle von MFS Patienten mit Pigmentdispensionsglaukom, einer Form des Offenwinkelglaukoms bei Pigmentdispersionssyndrom, beschrieben. Bei beiden fanden sich Krukenberg-Spindeln als Ausdruck der Pigmentdispersionsstörung

(124, 125). Dieser Befund wurde in unserer Studie bei keiner Kontrolle gefunden. Allerdings kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht gefolgert werden, dass ein Pigmentdispersionssyndrom gehäuft bei MFS Patienten auftritt. Möglicherweise kann eine Metaanalyse aller verfügbarer Studien der okulären Manifestationen des MFS helfen, diese Frage zu beantworten.

Irisanomalien

In der vorliegenden Studie zeigten 27,4% der MFS Patienten ein Kirchenfensterphänomen (KF) im Gegensatz zu 9,2% der Kontrollen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und ging mit einem 3,7-fach erhöhten Risiko für das MFS einher. Der Befund war in 83% der Fälle bilateral und 43,4% der MFS Patienten mit KF hatten eine Ectopia lentis. Vergleicht man nur die MFS Patienten ohne EL mit den Kontrollen, so war ein KF ebenfalls signifikant häufiger.

Maumenee (6) fand ein Kirchenfensterphänomen bei 10% der MFS Patienten, Drolsum et al. (65) eine Irishypoplasie bei 3,4%. In anderen Studien wurde keine Angabe zur Häufigkeit des KF bei MFS Patienten gemacht. Die unterschiedlichen Häufigkeiten und fehlenden Angaben könnten dadurch zustande kommen, dass das KF leicht übersehen werden kann und dass darauf weniger geachtet wird, da es nicht Bestandteil der Ghent-2 Nosologie ist.

Da das Kirchenfensterphänomen auch in Abwesenheit von EL in unserer Studie signifikant häufiger bei MFS Patienten auftrat, halten wir weitere Studien für sinnvoll, um dies zu bestätigen und womöglich die Wiedereinführung des Kirchenfensterphänomens in die diagnostischen Kriterien zu erwägen.

Bei 3,5% der MFS Patienten fanden wir eine Iridodonesis. Diese war also insgesamt relativ selten, jedoch ausschließlich bei MFS Patienten zu finden. Eine Iridodonesis wurde nach unserer Kenntnis bisher ausschließlich als Begleiterscheinung von EL beschrieben (52, 67). Der Zusammenhang zwischen Iridodonesis und EL wird in dieser Arbeit insofern bestätigt, dass 70% der MFS Patienten mit Iridodonesis auch eine EL hatten. Eine Möglichkeit ist, dass die Iridodonesis ein Warnzeichen und damit mögliches Früherkennungsmerkmal für EL darstellt. Hier wären longitudinale Untersuchungen nötig, um diese Frage zu klären. Aus der vorliegenden Studie lässt sich nicht ableiten, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Merkmale auftraten.

Katarakt

Die Katarakt ist ein mit zunehmendem Alter häufiger Befund. Während eine Katarakt bei jungen Erwachsenen selten ist, tritt sie ab einem Alter von 70 Jahren in 64% der europäischen Normalbevölkerung auf und kann somit als eine altersbedingte Veränderung der Linse angesehen werden (126). Konradsen et al. (63) fanden eine mit 15,7% erhöhte Prävalenz der Katarakt bei MFS im Vergleich zur Normalbevölkerung.

In der vorliegenden Studie hatten 8,7% der MFS Patienten (durchschnittliches Alter $49,9 \pm 12,9$ Jahre) eine Katarakt. Im Vergleich dazu hatten 6,1% der Kontrollen (durchschnittliches Alter $55,6 \pm 10,8$ Jahre) eine Katarakt. Die Unterschiede in Häufigkeit und Alter waren nicht statistisch signifikant. Der Unterschied zur Studie von Konradsen et al. (63) könnte daher rühren, dass unsere MFS Patienten im Mittel jünger waren (durchschnittliches Alter: 33 Jahre im Vergleich zu 39 Jahren bei Konradsen et al. (63)), sodass womöglich mehr Patienten von Konradsen et al. (63) eine altersabhängige Katarakt hatten.

Der Zeitpunkt der Diagnose und in diesem Fall auch der Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie stimmt nicht immer mit dem Erstauftreten von Symptomen überein. Die Möglichkeit, dass eine Katarakt bei MFS Patienten früher auftritt, ist hiermit nicht ausgeschlossen, ist aber aufgrund unserer Daten nicht wahrscheinlich.

Linsenkolobom

In der vorliegenden Kohorte fand sich eine 58-jährige Patientin (0,3%) mit Linsenkolobom. Dieser Befund ist am ehesten wie andere Befunde der Literatur (67, 82) im Sinne einer Einkerbung der Linse als Folge des fehlenden Zuges der Zonulafasern zu interpretieren, wie dies auch schon Maumenee beschrieb (6).

Netzhautveränderungen

Zu Studienzwecken unterschieden wir zwischen Netzhautdegenerationen und Netzhautablösung. Zu den peripheren Netzhautdegenerationen gehören u.a. Pflastersteine, Weiß ohne Druck- Läsionen, Gitterdegenerationen und retinale Risse ohne Netzhautablösung (6). Da eine Netzhautablösung eine schwerwiegende Komplikation des MFS ist, ist sie in diesem Zusammenhang relativ gut untersucht.

Die Angaben zur Häufigkeit von Netzhautablösung bei MFS variieren von 3,9% - 15,4% in den Studien mit ähnlichem Studienaufbau (6, 63, 64). In der Literatur werden Prävalenzangaben von bis zu 38% gefunden (74, 75, 77, 127).

Mit 3,7% war bei unseren MFS Patienten eine Netzhautablösung selten, vergleichbar mit den Ergebnissen von Konradsen et al. mit 3,9% (63) und Maumenee mit 8,1% (6). Die Häufigkeit einer Netzhautablösung bei MFS Patienten war im Vergleich zu Kontrollen dennoch signifikant erhöht. Die Mehrzahl der MFS Patienten mit NA waren männlich, wobei es in früheren Studien Unterschiede gab. Zwei Drittel der Patienten mit NA von Chandra et al. (64) waren männlich ebenso wie in Studien von Sharma et al. (127) und Abboud (128). Hingegen waren von Maumenees (6) Patienten mit NA zwei Drittel weiblich. Ein eindeutiger Trend lässt sich hieraus also nicht ableiten. Sharma et al. (127) erklärten die vermeintliche männliche Überrepräsentation dadurch, dass der Zugang zum Gesundheitssystem für Frauen in Ländern des mittleren und fernen Ostens erschwert sei und dass ein okuläres Trauma, das zur Netzhautablösung führen kann, bei Männern häufiger auftrete.

Das durchschnittliche Alter von MFS Patienten mit Netzhautablösung lag in unserer Studie bei $36,4 \pm 15,5$ Jahren, ähnlich der Ergebnisse von Chandra et al. (64). Weibliche MFS Patienten mit NA waren dabei im Schnitt 10 Jahre jünger, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Das Alter bei Erstauftreten der NA konnte in dieser Studie nicht in allen Fällen in Erfahrung gebracht werden. Maumenee (6) fand das Erstauftreten der NA bei fast 70% vor einem Alter von 20 Jahren.

In unserer Studie hatten 70% der MFS Patienten mit Netzhautablösung eine Ectopia lentis, bei Maumenee waren es 100% (6). Eine Ectopia lentis ist ein bekannter Risikofaktor für eine Netzhautablösung, die subluxierte Linse führt durch den Zug am Glaskörper zu kleinen Rissen oder Löchern in der peripheren Netzhaut (78). 60% unserer MFS Patienten mit Netzhautablösung hatten eine Linsenoperation in der Vergangenheit. Auch vorangegangene Augenoperationen (bei MFS Patienten v.a. Linsenoperationen) prädisponieren bekanntermaßen für die Entwicklung einer Netzhautablösung (78). Von Maumenees Patienten, die wegen einer Ectopia lentis behandelt wurden, entwickelten 22% eine Netzhautablösung (6). Im Falle einer Vitrektomie in der Vorgeschichte wurden Prävalenzen von bis zu 41% beschrieben (78). Ein weiterer Befund an MFS Augen mit Netzhautablösung war eine signifikant längere Achsenlänge im Vergleich zu MFS Augen ohne Netzhautablösung ($28,6 \pm 3,8$ mm

verglichen mit $24,1 \pm 1,5$ mm). Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Maumenee (6) und in engem Zusammenhang mit der (Achsen-)Myopie, die bei den MFS Patienten mit Netzhautablösung (SE von $-2,3 \pm 4$ dpt) etwas stärker ausgeprägt war als bei MFS Patienten ohne Netzhautablösung (SE von $-2 \pm 3,8$ dpt); der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Dass eine Netzhautablösung eine primäre Komplikation des MFS ist, ist eher unwahrscheinlich. Fibrillin ist in der Netzhaut lediglich in den Gefäßwänden zu finden (59). Sekundäre Ursachen für eine Netzhautablösung sind wahrscheinlicher. Unsere Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass MFS Patienten mit einer erhöhten Achsenlänge, Ectopia lentis oder hohen Myopie ein erhöhtes Risiko für eine Netzhautablösung haben.

MFS Patienten mit Netzhautablösung hatten einen deutlich erniedrigten Visus ($0,4 \pm 0,4$) verglichen mit MFS Patienten ohne Netzhautablösung ($0,8 \pm 0,2$). Moderne Therapiemöglichkeiten haben die visuellen Ergebnisse bei Patienten mit NA insgesamt verbessert, sodass der Visus sich zwischen MFS Patienten mit Netzhautablösung und Kontrollen mit Netzhautablösung nicht signifikant unterschied ($0,5 \pm 0,5$).

Eine mögliche Erklärung für die relativ niedrige Prävalenz der Netzhautablösung bei unseren MFS Patienten ist, dass das Auftreten einer Netzhautablösung nach Linsenoperation in den letzten Jahren durch verbesserte Operationstechniken deutlich abgenommen hat (63, 65). Möglicherweise wird sich dadurch auch die visuelle Prognose der MFS Patienten mit Netzhautablösung in Zukunft weiter verbessern.

Glaukom

Ein Glaukom hatten sieben MFS Patienten (2,5%), vier davon hatten eine Ectopia lentis, zwei eine Netzhautablösung. Aufgrund der retrospektiven Natur unserer Studie konnte die Ätiologie des Glaukoms nicht geklärt werden, da sich hierzu kaum Angaben fanden. Es liegt aber nahe, dass es sich zumeist um ein sekundäres Glaukom handelt. Drolsum et al. (65) beschrieben in ihrer Kohorte zwei MFS Patienten (2,3%) mit Glaukom, darunter einer der beiden mit einem Sekundärglaukom nach Linsenluxation, der andere mit einem phakolytischen Glaukom. Konradsen et al. (63) fanden ein Glaukom bei 5% ihrer Patienten, jedoch ohne nähere Angabe zur Ätiologie.

Ein Glaukom war in dieser Studie bei MFS Patienten nicht signifikant häufiger zu finden als bei Kontrollen. Mögliche Gründe für ein Glaukom bei MFS sind, dass es aufgrund

des veränderten Kammerwinkels (erhöhter posttrabekulärer Widerstand) eher ein Offenwinkelglaukom entstehen könnte (129). Weitere Risikofaktoren, die unsere MFS Patienten mit Glaukom aufwiesen, sind stattgehabte Augenoperationen (Netzhaut- oder Linsen Chirurgie), was wiederum sekundäre Glaukome nahelegt.

Glaskörperveränderungen

In dieser Studie zeigten ausschließlich MFS Patienten Veränderungen des Glaskörpers, allerdings sehr selten (2,5% der MFS Patienten). Die an unseren MFS Patienten beschriebene Glaskörperveränderungen waren Trübung, Destruktion, hintere Ablösung und eine flottierende Linse im Glaskörperraum (diese wurde auch als Luxation gewertet). In anderen Studien fanden sich ebenso Linsenluxationen in den Glaskörperraum (6, 67, 122) und posteriore Glaskörperabhebungen (130). Die wichtigste Pathologie des Glaskörpers beim MFS scheint die Luxation der Linse in den Glaskörperraum zu sein mit möglichen Komplikationen wie Netzhautablösung, Uveitis oder Glaukom (122, 131).

MFS Patienten unter 18 Jahren

Eine Ectopia lentis fand sich in unserer Studie bereits in der jüngsten Altersklasse (0-6 Jahre) bei 28,5% der MFS Patienten und ist damit ein schon bei jüngsten MFS Patienten relativ häufiger Befund, der die Sehschärfe signifikant herabsetzen und eine Behandlung erfordern kann. Maumenee (6) teilte die Patienten in leicht unterschiedliche Altersklassen ein, fand aber im Wesentlichen ähnliche Ergebnisse. In der jüngsten Klasse mit 0-5 Jahren fand sich eine EL bei 50% der Patienten. In der Altersklasse 7-9 Jahre unserer Studie hatten 66,6% eine EL, unter den 6-9-Jährigen aus Maumenees (6) Studie hatten 75% eine EL und von den 10-19-Jährigen 56,7%. Die 10-17-Jährigen unserer Studie hatten in 46% der Fälle eine EL. Darüber hinaus fanden sich bereits ab früher Kindheit weitere für das MFS typische Veränderungen mit Kirchenfensterphänomen, Iridodonesis, Myopie > 3 dpt und Katarakt.

Auffällig war, dass MFS Patienten in allen Altersklassen (außer 0-6 Jahre, wahrscheinlich aufgrund zu kleiner Fallzahlen) einen signifikant niedrigeren Visus und eine signifikant flachere Hornhaut als Kontrollen hatten. Der niedrigere Visus war in unserer Kohorte besonders durch Ectopia lentis und Myopie > 3 dpt bedingt, eine Netzhautablösung war nur bei einer Kontrolle und keinem MFS Patienten zu finden. Bei

Kindern ist es dabei besonders wichtig, frühzeitig mit einer Refraktionskorrektur oder der Therapie einer EL einzugreifen, um eine Amblyopie und damit einen irreversiblen Visusverlust zu verhindern (6, 132). Die flache Hornhaut bei MFS scheint ein Merkmal zu sein, das sich schon in frühester Kindheit zeigt, sodass sich dieses Merkmal unter anderem deswegen in unserer Studie als geeignetes Diagnosekriterium gezeigt hat.

5.2. Mögliche Fehlerquellen, Schwächen der Studie

Bedingt durch den retrospektiven Charakter unserer Studie ergeben sich inhärente Nachteile. Fehlerhafte oder fehlende Daten lassen sich im Nachhinein kaum identifizieren oder vervollständigen. Kausalzusammenhänge lassen sich nur bedingt erstellen. Aus diesem Grunde lassen sich mit Hilfe retrospektiver Studien vor allem Hypothesen erstellen, die jedoch mit prospektiven Studien bewiesen oder widerlegt werden müssen. Ebenso konnte der von einigen Autoren vermutete progrediente Verlauf einiger MFS Merkmale mit dem gewählten Studiendesign nicht untersucht werden.

Durch unterschiedliche Messgeräte mit unterschiedlichen Funktionsweisen kann es zu teilweise signifikanten Unterschieden der verschiedenen Messergebnisse gekommen sein, ebenso kann durch wechselnde Untersucher eine gewisse Variabilität bei der Befunderhebung entstanden sein. Aufgrund des hohen Qualitätsstandards und der Überprüfung durch zwei Fachärzte im Verlauf der Studie kann diese jedoch als gering angesehen werden. Um Fehler bei der Datenerfassung und -auswertung zu minimieren, wurden alle Patientenakten von der Autorin der vorliegenden Arbeit persönlich analysiert. Ein Informationsdefizit ergab sich dadurch, dass keine standardisierte Beschreibung der Allgemeinanamnese, Vorgeschichte (Operationen etc.) und aktuellen Medikation erfolgte. Dadurch konnten keine verlässlichen Zeitangaben (z.B. Erstauftreten der Symptome, Reihenfolge des Auftretens von Pathologien) und daraus resultierende Schlussfolgerungen gemacht werden.

Die Patienten und Kontrollen stammten alle aus der MFS Sprechstunde der Augenklinik und waren mit einem Verdacht auf MFS überwiesen worden. Daher muss davon ausgegangen werden, dass es sich dabei nicht um eine reine Kontrollgruppe im Sinne völlig unbeteiligter Personen handelt, sondern diese eventuell einen marfanoiden Habitus hatten oder einige der diagnostischen Kriterien erfüllten. Die Kontrollgruppe entspricht somit nicht der Normalbevölkerung.

Um gegebenenfalls weitere signifikante Unterschiede nachweisen zu können, wäre eine größere Fallzahl im Kleinkind- und Schulkindesalter nötig.

Ein indirekter Einschluss der molekulargenetischen Untersuchungen ist insofern erfolgt, dass diese am Marfan-Zentrum zur Diagnosestellung ausgewertet wurden. Die genauen Mutationen und daraus folgend eine Genotyp-Phänotyp Korrelation war jedoch nicht Teil dieser Studie.

6. Schlussfolgerung

Die Stärken unserer Studie bestehen darin, dass eine große Anzahl an Patienten (bis dato nach unserer Kenntnis die größte) untersucht wurde und eine standardisierte, umfassende ophthalmologische Untersuchung erfolgte. Die Diagnose MFS bzw. deren Ausschluss wurde durch ein multidisziplinäres Team gesichert und erfolgte durch Verwendung aktueller diagnostischer Kriterien (Ghent-2 Nosologie). Durch die genetische Testung konnte die Gruppe von Patienten mit unbestätigtem Verdacht auf MFS sehr klein gehalten werden.

Nach der Ghent-2 Nosologie stellen nur noch eine Ectopia lentis als Hauptkriterium und eine Myopie > 3 dpt als Teil des systemischen Scores okuläre Kriterien zur Diagnosestellung eines MFS dar. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass die Mehrzahl der MFS Patienten weitere Veränderungen an ihren Augen haben.

Als Schlussfolgerungen dieser Arbeit sind zu ziehen:

- Eine Ectopia lentis ist ein hochspezifisches Zeichen für MFS. Assoziiert ist diese Komplikation insbesondere mit einer erhöhten Achsenlänge.
- Eine ernste Komplikation des MFS stellt die Netzhautablösung dar. Risikofaktoren für eine Netzhautablösung sind eine Ectopia lentis, eine stark erhöhte Achsenlänge, sowie eine vorausgegangene Linsenoperation.
- Wir fanden als seltene Befunde beim MFS ein Pigmentdispersionssyndrom und Cornea guttata. Ob ein Zusammenhang dieser Befunde mit dem MFS besteht, bleibt zu klären.
- Die visuelle Beeinträchtigung beim MFS kann bei adäquater Versorgung gering gehalten werden. Risikofaktoren für einen verminderten Visus sind dabei v.a. eine Netzhautablösung, eine Ectopia lentis und ein unausgeglichener Refraktionsfehler. Bei Kindern ist es dabei besonders wichtig, eine Amblyopie zu verhindern.
- Die Myopie > 3 dpt tritt beim MFS verglichen mit Kontrollen und der Normalbevölkerung vermehrt auf. Sie ist jedoch kein spezifisches Kriterium.
- Wir schlagen vor, eine flache Hornhaut ($< 41,5$ dpt) als diagnostisches Kriterium in Betracht zu ziehen. Dieses ist bereits in Kindheit und Jugend vorhanden, ebenso in Abwesenheit einer Ectopia lentis.
- Wir halten weitere Studien für nötig, die sich damit beschäftigen, ob ein Kirchenfensterphänomen auch als diagnostisches Kriterium in Frage käme.

7. Bibliografie

1. Marfan AB. Un cas de déformation congénital des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Bull Mém Soc Méd Hôp (Paris). 1896;13:220-6.
2. Achard C. Arachnodactylie. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1902;19:834-40.
3. Börger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. Zeitschrift für Kinderheilkunde. 12(2):161-84.
4. Dvorak-Theobald G. The Histologic Study of an Eye from a Child Suffering with Arachnodactyly. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1940;38:235-41.
5. R.W. Baer HBT, E.H. Oppenheimer. Congenital Aneurysmal Dilatation of the Aorta Associated With Arachnodactyly. Bull Johns Hopkins Hosp. 1943;6:309.
6. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1981;79:684-733.
7. Lynas MA. Marfan's syndrome in Northern Ireland; an account of thirteen families. Annals of human genetics. 1958;22(4):289-309.
8. Sun QB, Zhang KZ, Cheng TO, Li SL, Lu BX, Zhang ZB, Wang W. Marfan syndrome in China: a collective review of 564 cases among 98 families. Am Heart J. 1990;120(4):934-48.
9. Gray JR, Bridges AB, Faed MJ, Pringle T, Baines P, Dean J, Boxer M. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. Journal of medical genetics. 1994;31(1):51-4.
10. Fuchs J. Marfan syndrome and other systemic disorders with congenital ectopia lentis. A Danish national survey. Acta paediatrica. 1997;86(9):947-52.
11. Chiu HH, Wu MH, Chen HC, Kao FY, Huang SK. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. Mayo Clinic proceedings. 2014;89(1):34-42.
12. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, Stochholm K, Ostergaard JR, Andersen NH, Gravholt CH. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:153.
13. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. Annu Rev Med. 2000;51:481-510.
14. Yoo EH, Woo H, Ki CS, Lee HJ, Kim DK, Kang IS, Park P, Sung K, Lee CS, Chung TY, Moon JR, Han H, Lee ST, Kim JW. Clinical and genetic analysis of Korean

patients with Marfan syndrome: possible ethnic differences in clinical manifestation. *Clinical genetics*. 2010;77(2):177-82.

15. Franken R, den Hartog AW, van de Riet L, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, de Waard V, Zwinderman AH, Groenink M, Yip JW, Mulder BJ. Clinical features differ substantially between Caucasian and Asian populations of Marfan syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(11):2793-8.

16. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9501):1965-76.

17. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(6):755-60.

18. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352(6333):337-9.

19. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pangilinan T, Bonadio J. Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Human molecular genetics*. 1993;2(7):961-8.

20. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *The Journal of cell biology*. 1986;103(6 Pt 1):2499-509.

21. Yuan X, Downing AK, Knott V, Handford PA. Solution structure of the transforming growth factor beta-binding protein-like module, a domain associated with matrix fibrils. *The EMBO journal*. 1997;16(22):6659-66.

22. Sakamoto H, Broekelmann T, Cheresh DA, Ramirez F, Rosenbloom J, Mecham RP. Cell-type specific recognition of RGD- and non-RGD-containing cell binding domains in fibrillin-1. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(9):4916-22.

23. D'Arrigo C, Burl S, Withers AP, Dobson H, Black C, Boxer M. TGF-beta1 binding protein-like modules of fibrillin-1 and -2 mediate integrin-dependent cell adhesion. *Connective tissue research*. 1998;37(1-2):29-51.

24. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*. 1992;69(1):11-25.

25. Schaefer GB, Godfrey M. Quantitation of fibrillin immunofluorescence in fibroblast cultures in the Marfan syndrome. *Clinical genetics*. 1995;47(3):144-9.

26. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *The New England journal of medicine*. 1990;323(3):152-9.
27. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature genetics*. 2003;33(3):407-11.
28. Gelb BD. Marfan's Syndrome and Related Disorders — More Tightly Connected Than We Thought. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):841-4.
29. Ramachandra CJ, Mehta A, Guo KW, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2015;187:585-91.
30. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binguet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Ades LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *American journal of human genetics*. 2007;81(3):454-66.
31. Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, Dugan S, Kwan A, Liang D, Hyland JC, Hoyme HE, Hudgins L, Manning MA. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155A(11):2661-8.
32. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of medical genetics*. 2010;47(7):476-85.
33. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 1999;83(9):1364-8.
34. Ekhomu O, Naheed ZJ. Aortic Involvement in Pediatric Marfan syndrome: A Review. *Pediatric cardiology*. 2015;36(5):887-95.

35. Baumann F, Makaloski V, Diehm N. [Aortic aneurysms and aortic dissection: epidemiology, pathophysiology and diagnostics]. *Der Internist*. 2013;54(5):535-42.
36. Pyeritz RE, Wappel MA. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *The American journal of medicine*. 1983;74(5):797-807.
37. Laffargue F, Lienhardt-Roussie A, Lacombe D, Delrue MA. [Clinical signs of Marfan syndrome in children under 10 years of age]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2013;20(11):1193-200.
38. Tinkle BT, Saal HM. Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics*. 2013;132(4):e1059-72.
39. Redlinger RE, Jr., Rushing GD, Moskowitz AD, Kelly RE, Jr., Nuss D, Kuhn A, Obermeyer RJ, Goretsky MJ. Minimally invasive repair of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and marfanoid features. *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(1):193-9.
40. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, 3rd, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1995;77(6):867-76.
41. Stheneur C, Tubach F, Jouneaux M, Roy C, Benoist G, Chevallier B, Boileau C, Jondeau G. Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2014;16(3):246-50.
42. Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, Sanders SP, Bieber FR, Lin A, MacLeod P, Hall B, Graham JM, Jr. Diagnosis and management of infantile marfan syndrome. *Pediatrics*. 1990;86(6):888-95.
43. Ting BL, Mathur D, Loeys BL, Dietz HC, 3rd, Sponseller PD. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *Journal of children's orthopaedics*. 2010;4(6):545-51.
44. Poole AE. Craniofacial aspects of the Marfan syndrome. *Birth defects original article series*. 1989;25(4):73-81.
45. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, Kaufmann U, Negrini E, von Kodolitsch Y, Gensini GF. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9182):910-3.

46. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K. Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One*. 2013;8(9):e75264.
47. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(12):1562-8.
48. Neuville M, Jondeau G, Crestani B, Taille C. [Respiratory manifestations of Marfan's syndrome]. *Revue des maladies respiratoires*. 2015;32(2):173-81.
49. Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep disorders in Marfan's syndrome. *Lancet*. 1991;337(8753):1359-60.
50. Mo L, He Q, Wang Y, Dong B, He J. High prevalence of obstructive sleep apnea in Marfan's syndrome. *Chinese medical journal*. 2014;127(17):3150-5.
51. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988;29(3):581-94.
52. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62(4):417-26.
53. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(17):1382-91.
54. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968;23(4):338-9.
55. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1999;340(17):1307-13.
56. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *European heart journal*. 2013;34(45):3491-500.
57. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *The New England journal of medicine*. 1972;286(15):804-8.
58. von Kodolitsch Y, De Backer J, Schuler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, Hillebrand M, Fuisting B, Sheikhzadeh S, Rybczynski M, Kolbel T, Puschel K,

- Blankenberg S, Robinson PN. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *The application of clinical genetics*. 2015;8:137-55.
59. Wheatley HM, Traboulsi EI, Flowers BE, Maumenee IH, Azar D, Pyeritz RE, Whittum-Hudson JA. Immunohistochemical localization of fibrillin in human ocular tissues. Relevance to the Marfan syndrome. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(1):103-9.
60. Mir S, Wheatley HM, Hussels IE, Whittum-Hudson JA, Traboulsi EI. A comparative histologic study of the fibrillin microfibrillar system in the lens capsule of normal subjects and subjects with Marfan syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1998;39(1):84-93.
61. Beene LC, Wang LW, Hubmacher D, Keene DR, Reinhardt DP, Annis DS, Mosher DF, Mecham RP, Traboulsi EI, Apte SS. Nonselective assembly of fibrillin 1 and fibrillin 2 in the rodent ocular zonule and in cultured cells: implications for Marfan syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(13):8337-44.
62. Heur M, Costin B, Crowe S, Grimm RA, Moran R, Svensson LG, Traboulsi EI. The value of keratometry and central corneal thickness measurements in the clinical diagnosis of Marfan syndrome. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(6):997-1001.
63. Konradsen TR, Zetterstrom C. A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(8):751-5.
64. Chandra A, Ekwalla V, Child A, Charteris D. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(1):e82-3.
65. Drolsum L, Rand-Hendriksen S, Paus B, Geiran OR, Semb SO. Ocular findings in 87 adults with Ghent-1 verified Marfan syndrome. *Acta ophthalmologica*. 2014.
66. Nahum Y, Spierer A. Ocular features of Marfan syndrome: diagnosis and management. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2008;10(3):179-81.
67. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Survey of ophthalmology*. 2006;51(6):561-75.
68. Jarrett WH, II. Dislocation of the lens. A study of 166 hospitalized cases. *Archives of ophthalmology*. 1967;78(3):289-96.
69. Hagee MJ. Homocystinuria and ectopia lentis. *J Am Optom Assoc*. 1984;55(4):269-76.

70. Lonqvist L, Child A, Kainulainen K, Davidson R, Puhakka L, Peltonen L. A novel mutation of the fibrillin gene causing ectopia lentis. *Genomics*. 1994;19(3):573-6.
71. Chu BS. Weill-Marchesani syndrome and secondary glaucoma associated with ectopia lentis. *Clin Exp Optom*. 2006;89(2):95-9.
72. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, Tielsch JM, Broman AT, Taylor HR, Ikram MK, Congdon NG, O'Colmain BJ, Eye Diseases Prevalence Research G. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Archives of ophthalmology*. 2004;122(4):495-505.
73. Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH, Hofman A, van Duijn CM, Vingerling JR, Kuijpers RW, Hohn R, Mirshahi A, Khawaja AP, Luben RN, Erke MG, von Hanno T, Mahroo O, Hogg R, Gieger C, Cougnard-Gregoire A, Anastasopoulos E, Bron A, Dartigues JF, Korobelnik JF, Creuzot-Garcher C, Topouzis F, Delcourt C, Rahi J, Meitinger T, Fletcher A, Foster PJ, Pfeiffer N, Klaver CC, Hammond CJ. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(4):305-15.
74. Cross HE, Jensen AD. Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria. *American journal of ophthalmology*. 1973;75(3):405-20.
75. Evain B, Langlois M, Francois P. [Retinal detachment and Marfan's syndrome]. *Bulletin des societes d'ophtalmologie de France*. 1986;86(6-7):875-82.
76. Dotrelova D, Karel I, Clupkova E. Retinal detachment in Marfan's syndrome. Characteristics and surgical results. *Retina*. 1997;17(5):390-6.
77. Loewenstein A, Barequet IS, De Juan E, Jr., Maumenee IH. Retinal detachment in Marfan syndrome. *Retina*. 2000;20(4):358-63.
78. Remulla JF, Tolentino FI. Retinal detachment in Marfan's syndrome. *International ophthalmology clinics*. 2001;41(4):235-40.
79. Austin MG, Schaefer RF. Marfan's syndrome, with unusual blood vessel manifestations. *AMA archives of pathology*. 1957;64(2):205-9.
80. Shah SG, Sridhar MS, Sangwan VS. Acute corneal hydrops treated by intracameral injection of perfluoropropane (C3F8) gas. *American journal of ophthalmology*. 2005;139(2):368-70.
81. Ramsey MS, Fine BS, Shields JA, Yanoff M. The Marfan syndrome. A histopathologic study of ocular findings. *American journal of ophthalmology*. 1973;76(1):102-16.

82. Thapa BB, Singh R, Ram J, Kumar A. Lens coloboma in one eye and ectopia lentis in the other eye of a patient with Marfan syndrome. *BMJ case reports*. 2014;2014.
83. Burian HM, Allen L. Histologic study of the chamber angle of patients with Marfan's syndrome. A discussion of the cases of Theobald, Reeh and Lehman, and Sadi de Buen and Velazquez. *Archives of ophthalmology*. 1961;65:323-33.
84. Mema V, Qafa N. Ocular complications of marfan syndrome. Report of two cases. *Hippokratia*. 2010;14(1):45-7.
85. Zuo C, Yu F, Li M, Sun Y, Liu X. A case of secondary glaucoma due to bilateral anterior chamber shallowing caused by Marfan's syndrome. *Eye science*. 2011;26(2):111-4.
86. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1992;90:111-7; discussion 8-22.
87. Behki R, Noel LP, Clarke WN. Limbal lensectomy in the management of ectopia lentis in children. *Archives of ophthalmology*. 1990;108(6):809-11.
88. Halpert M, BenEzra D. Surgery of the hereditary subluxated lens in children. *Ophthalmology*. 1996;103(4):681-6.
89. Yu YS, Kang YH, Lim KH. Improvements in visual acuity following limbal lensectomy for subluxated lenses in children. *Ophthalmic surgery and lasers*. 1997;28(12):1006-10.
90. Miraldi Utz V, Coussa RG, Traboulsi EI. Surgical management of lens subluxation in Marfan syndrome. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2014;18(2):140-6.
91. Yeung KK, Weissman BA. Contact lens correction of patients with Marfan syndrome. *Journal of the American Optometric Association*. 1997;68(6):367-72.
92. Gonnermann J, Torun N, Klamann MK, Maier AK, von Sonnleithner C, Bertelmann E. Posterior iris-claw aphakic intraocular lens implantation in subluxated lenses due to Marfan syndrome. *European journal of ophthalmology*. 2014;24(3):352-7.
93. Konradsen T, Kugelberg M, Zetterstrom C. Visual outcomes and complications in surgery for ectopia lentis in children. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2007;33(5):819-24.

94. Fan F, Luo Y, Liu X, Lu Y, Zheng T. Risk factors for postoperative complications in lensectomy-vitreotomy with or without intraocular lens placement in ectopia lentis associated with Marfan syndrome. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(10):1338-42.
95. Jousseaume AM, Kirchhof B. [Peripheral retinal degenerations--treatment recommendations]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2004;101(10):1035-47; quiz 48-9.
96. Trier HG. [Use of ultrasound in ophthalmology]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 1982;3(4):164-71.
97. Drexler W, Findl O, Menapace R, Rainer G, Vass C, Hitzenberger CK, Fercher AF. Partial coherence interferometry: a novel approach to biometry in cataract surgery. *American journal of ophthalmology*. 1998;126(4):524-34.
98. Schmid GF, Petrig BL, Riva CE, Logean E, Walti R. Measurement of eye length and eye shape by optical low coherence reflectometry. *International ophthalmology*. 2001;23(4-6):317-20.
99. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *The British journal of ophthalmology*. 1999;83(7):774-8.
100. Salouti R, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Ghoreyshi M, Salouti R. Comparison of anterior chamber depth measurements using Galilei, HR Pentacam, and Orbscan II. *Optometry*. 2010;81(1):35-9.
101. Isenberg SJ, Del Signore M, Madani-Becker G. Use of the HARK autorefractor in children. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(4):438-41.
102. Okafor KC, Brandt JD. Measuring intraocular pressure. *Current opinion in ophthalmology*. 2015;26(2):103-9.
103. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Preventive veterinary medicine*. 2000;45(1-2):23-41.
104. Sultan G, Baudouin C, Auzezie O, De Saint Jean M, Goldschild M, Pisella PJ, Marfan Study G. Cornea in Marfan disease: Orbscan and in vivo confocal microscopy analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(6):1757-64.

105. Kara N, Bozkurt E, Baz O, Altinkaynak H, Dundar H, Yuksel K, Yazici AT, Demirok A, Candan S. Corneal biomechanical properties and intraocular pressure measurement in Marfan patients. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2012;38(2):309-14.
106. Konradsen TR, Koivula A, Kugelberg M, Zetterstrom C. Corneal curvature, pachymetry, and endothelial cell density in Marfan syndrome. *Acta ophthalmologica*. 2012;90(4):375-9.
107. Aalberts JJ, Thio CH, Schuurman AG, van Langen IM, van der Pol BA, van Tintelen JP, van den Berg MP. Diagnostic yield in adults screened at the Marfan outpatient clinic using the 1996 and 2010 Ghent nosologies. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158a(5):982-8.
108. Yang JH, Han H, Jang SY, Moon JR, Sung K, Chung TY, Lee HJ, Ki CS, Kim DK. A comparison of the Ghent and revised Ghent nosologies for the diagnosis of Marfan syndrome in an adult Korean population. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158a(5):989-95.
109. Setala K, Ruusuvaara P, Karjalainen K. Corneal endothelium in Marfan syndrome. A clinical and specular microscopic study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988;66(3):334-40.
110. Wehrli S, Mets M, Kassem I, Fawzi A, Azar N, Maumenee I. Biometric characteristics of the Marfan eye: From the Marfan Eye Consortium of Chicago. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(15):5709-.
111. Francois JG, F. Ocular biometry, introductory lecture. *Doc Ophthalmol*. 1981;29:135-64.
112. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;103(6):785-9.
113. Zadnik K, Mutti DO, Adams AJ. The repeatability of measurement of the ocular components. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(7):2325-33.
114. Richdale K, Bullimore MA, Zadnik K. Lens thickness with age and accommodation by optical coherence tomography. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2008;28(5):441-7.
115. Konradsen TR, Koivula A, Kugelberg M, Zetterstrom C. Accommodation measured with optical coherence tomography in patients with Marfan's syndrome. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1343-8.

116. Wehrli S. MM, Kassem I., Fawzi A., Azar N., Maumenee I.H. Biometric characteristics of the Marfan eye: From the Marfan Eye Consortium of Chicago. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(5709).
117. Iordanidou V, Sultan G, Boileau C, Raphael M, Baudouin C, Marfan Study G. In vivo corneal confocal microscopy in marfan syndrome. *Cornea*. 2007;26(7):787-92.
118. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK, 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
119. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):175-87.
120. [Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V. (DBSV)]. Zuletzt aufgerufen am 04. Oktober 2016: <http://www.dbsv.org/infothek/zahlen-und-fakten/>.
121. Cockburn DM. Effects of corneal thickness on IOP measurement. *Clinical & experimental optometry*. 2004;87(3):185-6.
122. Arranz-Marquez E, Fatela-Cantillo B, Figueroa M, Teus MA. [Late onset lens particle glaucoma in Marfan syndrome]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2015;90(1):40-3.
123. Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, Kubota A, Sasaki K, Kitagawa K, Jonasson F. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113(4):565-9.
124. Doyle A, Hamard P, Puech M, Lachkar Y. Asymmetric pigmentary glaucoma in a patient with Marfan's syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(9):955-7.
125. Kuchtey J, Chang TC, Panagis L, Kuchtey RW. Marfan syndrome caused by a novel FBN1 mutation with associated pigmentary glaucoma. *American journal of medical genetics Part A*. 2013;161A(4):880-3.
126. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):395-405.
127. Sharma T, Gopal L, Shanmugam MP, Bhende PS, Agrawal R, Shetty NS, Gopalakrishna M, Rao MK, Balusamy S. Retinal detachment in Marfan syndrome: clinical characteristics and surgical outcome. *Retina*. 2002;22(4):423-8.
128. Abboud EB. Retinal detachment surgery in Marfan's syndrome. *Retina*. 1998;18(5):405-9.

129. Von Noorden GK, Schultz RO. A gonioscopic study of the chamber angle in Marfan's syndrome. *Archives of ophthalmology*. 1960;64:929-34.
130. Kumar A, Garg SP, Verma L, Kumar S. Bilateral posterior lens dislocation in Marfan's syndrome. *Indian journal of ophthalmology*. 1989;37(4):202-4.
131. Croxatto JO, Lombardi A, Malbran ES. Inflamed eye in Marfan's syndrome with posteriorly luxated lens. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1986;193(1-2): 23-6.
132. Hsu HY, Edelstein SL, Lind JT. Surgical management of non-traumatic pediatric ectopia lentis: A case series and review of the literature. *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society*. 2012;26(3): 315-21.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Barbara Goergen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Barbara Goergen, Petra Gehle, Peter Ruokonen und Daniel J. Salchow. Okuläre Pathologien beim Marfan-Syndrom. Präsentation auf dem 113. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) 2015, Berlin.

Publikation 2: Barbara Goergen, Petra Gehle, Peter Ruokonen und Daniel J. Salchow. Okuläre Dimensionen beim Marfan-Syndrom. Präsentation auf dem 112. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) 2014, Leipzig.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Barbara Goergen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ophthalmologische Befunde beim Marfan-Syndrom: eine retrospektive Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Daniel Salchow, Leiter der Marfan Sprechstunde der Augenklinik Charité Campus Virchow Klinikum, für die ausgezeichnete Betreuung danken. Zum einen für die freundliche Überlassung des Themas, aber insbesondere für seine Geduld, die ständige Hilfsbereitschaft und schnelle Beantwortung aller Fragen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm begleitet.

Zum Zweiten möchte ich mich bei Frau Petra Gehle, Leiterin der Marfan Sprechstunde an der medizinischen Klinik der Charité Campus Virchow Klinikum mit Schwerpunkt Kardiologie, bedanken.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Peter Ruokonen für die Bereitstellung der Daten aus seiner Zeit als Leiter der Marfan Sprechstunde danken.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die Unterstützung während des Studiums bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.