

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Franz Grehn

## **Phänotyp und Genotyp des Axenfeld-Rieger-Syndroms**

Eine klinische und molekulargenetische Studie bei 26 Patienten mit Axenfeld-  
Rieger-Syndrom und Glaukom oder okulärer Hypertension

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Paul- Martin Dreßler  
aus Würzburg

Würzburg, April 2006

Referent: Prof. Dr. med. Dr. jur. E. Gramer

Koreferent: Prof. Dr. med. dent. A. Renk

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2006

Der Promovend ist Zahnarzt.

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung:</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergrund und Fragestellung: .....	1
1.2 Historie und Terminologie: .....	3
1.3 Der Phänotyp: .....	4
1.3.1 Augen makroskopisch: .....	4
1.3.2 Augen mikroskopisch: .....	5
1.3.3 Systemische Anomalien: .....	7
1.4 Der Genotyp: .....	8
1.5 Die Differentialdiagnosen: .....	9
1.5.1 ICE- Syndrom (Iridokorneal-endotheliales-Syndrom) : .....	9
1.5.2 Posteriore polymorphe Hornhaut-Dystrophie: .....	10
1.5.3 Peters' Anomalie: .....	10
1.5.4 Aniridie: .....	10
1.5.5 Kongenitale Irishypoplasie: .....	11
1.5.6 Okulodentodigitale Dysplasie: .....	11
1.5.7 Ektopie von Linse und Pupille: .....	11
1.5.8 Kongenitales Ectropium Uveae: .....	11
1.5.9 Kongenitale Mikrokorie und Myopie: .....	11
<b>2. Methodik:</b> .....	<b>13</b>
2.1 Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom mit Glaukom oder okulärer Hypertension: .....	13
2.1.1 Patienten: .....	13
2.1.2 Einschlusskriterien: .....	13
2.1.3 Datenerfassung: .....	13
2.1.4 Erläuterungen zum Erhebungsbogen: .....	14
2.1.5 Statistische Auswertung: .....	16
2.2 Molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS: .....	16
2.2.1 Patienten: .....	16
2.2.2 Anzahl untersuchter Patienten: .....	17

2.2.3 Blutentnahme: .....	18
2.2.4 DNA-Sequenzierung: .....	18
2.2.5 Screening der Kontrollgruppe:.....	18
2.2.6 Korrelation von Genotyp und Phänotyp:.....	19
2.2.7 Patientenfragebogen: .....	19
2.2.8 Zahnarztfragebogen: .....	20
2.3 Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation:.....	20
2.3.1 Patienten: .....	20
2.3.2 Zahnärztliche Anamnese:.....	21
2.3.3 Zahnärztliche Untersuchung: .....	21
2.3.4 Radiologische Untersuchung: .....	21
2.3.5 Cephalometrische Analyse:.....	22
2.3.6 Das FDI-Schema:.....	24
2.4 Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS:.....	25
<b>3. Ergebnisse:.....</b>	<b>26</b>
3.1 Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom und Glaukom oder okulärer Hypertension: .....	26
3.1.1 Familienanamnese: .....	26
3.1.2 Morphologie: .....	26
3.1.2.1 Augenbefunde: .....	26
3.1.2.2 systemische Anomalien bei ARS:.....	27
3.1.3 Alter bei Diagnose: .....	28
3.1.3.1 Einfluss eines Glaukoms oder ARS in der Familienanamnese auf den Diagnosezeitpunkt: .....	28
3.1.3.2 Einfluss einer Irishyplasie auf den Diagnosezeitpunkt: .....	29
3.1.4 IODmax: .....	29
3.1.4.1 Einfluss der Familienanamnese auf den IODmax:.....	29
3.1.4.2 Einfluss einer Irishyplasie auf den IODmax: .....	29

3.1.5 GF-Stadium:.....	29
3.1.6 Therapie:.....	30
3.1.6.1 Häufigkeit IOD-senkender Operationen:.....	30
3.1.6.2 Einfluss einer Irishypoplasie auf die Häufigkeit IOD-senkender Operationen:.....	31
3.1.6.3 Einfluss eines Glaukoms oder ARS in der Familienanamnese auf die Häufigkeit IOD-senkender Operationen:.....	31
3.2 Molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS: .....	33
3.2.1 Mutationen: .....	33
3.2.2 Untersuchung der Kontrollgruppe:.....	34
3.2.3 Korrelation des Phänotyps mit dem Genotyp: .....	35
3.2.3.1 Morphologie:.....	35
3.2.3.2 Wer stellte die Diagnose ARS bei den humangenetisch untersuchten Patienten?.....	36
3.2.3.3 Aktualisierung der Krankenakte durch Auswertung des Fragebogens: .....	37
3.2.3.4 Funktionelle Parameter und Therapie:.....	38
3.3 Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation.....	40
3.3.1 Mutter: .....	40
3.3.2 ältere Tochter: .....	43
3.3.3 jüngere Tochter: .....	48
3.3.4 Sohn:.....	51
3.4 Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS:.....	55
<b>4. Diskussion: .....</b>	<b>59</b>
4.1 Hintergrund und Methodik:.....	59
4.2 Diskussion der Ergebnisse: .....	60
4.2.1 Familienanamnese:.....	60

4.2.2 Morphologie: .....	61
4.2.3 Alter bei Diagnose: .....	62
4.2.4 IODmax: .....	63
4.2.5 Therapie: .....	65
4.3 Molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS: .....	66
PITX2- Mutationen: .....	66
FOXC1-Mutationen: .....	69
4.4 Dentale und craniofaziale Anomalien bei ARS: .....	72
<b>5. Zusammenfassung: .....</b>	<b>76</b>
<b>6. Literaturverzeichnis: .....</b>	<b>80</b>
<b>7. Anlagen: .....</b>	<b>89</b>
7.1 Anlage 1: Erhebungsbogen .....	89
7.2 Anlage 2: Anschreiben.....	97
7.3 Anlage 3: Einverständniserklärung .....	99
7.4 Anlage 4: Patientenfragebogen .....	102
7.5 Anlage 5: Zahnarztfragebogen .....	106
7.6 Anlage 6: Abkürzungsverzeichnis: .....	107

## 1. Einleitung:

### 1.1 Hintergrund und Fragestellung:

Das Axenfeld-Rieger-Syndrom (ARS), welches mit einer Häufigkeit von ca. 1:200000 in der Normalbevölkerung auftritt, ist eine genetisch [4] und morphologisch heterogene Entwicklungsstörung, die bei 50% der Patienten mit einem Glaukom (GL) assoziiert ist [78]. Eine geschlechts- oder rassenspezifische Prädilektion existiert nicht [1]. Neben Veränderungen des vorderen Augenabschnittes gehören auch systemische Anomalien zum Krankheitsbild. Der Begriff Axenfeld-Rieger-Syndrom umfasst die autosomal-dominant vererbten Entwicklungsstörungen Axenfeld-Anomalie, Rieger-Anomalie und Rieger-Syndrom. Er trägt damit der Erkenntnis Rechnung, dass es sich bei den genannten Erkrankungen um eine unterschiedliche Ausprägung der gleichen Entwicklungsstörung handelt [88].

Ziel dieser Studie ist es, drei getrennte Fragestellungen bei Patienten mit ARS und Glaukom oder okulärer Hypertension zu untersuchen:

- I. Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom und Glaukom oder okulärer Hypertension.
- II. Molekulargenetische Untersuchung in Kooperation mit dem Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS.
- III. a)Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation.  
b)Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS.

**Zu I:**

Hier wurden die Krankenakten der über einen Zeitraum von 27 Jahren in der Würzburger Augenklinik gesammelten Axenfeld-Rieger-Syndrom-Patienten ausgewertet [16]. Ziel war es:

- Die Häufigkeiten okulärer und systemischer Veränderungen zu ermitteln.
- Die Häufigkeit eines ARS und/oder Glaukoms in der Familienanamnese (FA) zu bestimmen.
- Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung festzustellen.
- Die Abhängigkeit der Glaukomprognose und des Alters bei Diagnose vom Vorliegen eines ARS und/oder Glaukoms in der FA zu untersuchen.
- Die Abhängigkeit der Glaukomprognose und des Alters bei Diagnose vom Vorliegen einer Irishypoplasie zu untersuchen.

**Zu II:**

Den Patienten mit ARS und Glaukom oder okulärer Hypertension wurde die Möglichkeit angeboten, an einer in Kooperation mit dem Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen durchgeführten humangenetischen Studie teilzunehmen. Die Patienten wurden dabei auf das Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 untersucht, um eine Korrelation zwischen den genetischen, morphologischen und klinischen Befunden zu erstellen, und um zu klären, ob Patienten mit PITX2 Mutationen häufiger dentale und craniofaziale Anomalien aufweisen, als Patienten mit FOXC1-Mutationen.

**Zu III:**

**a)** Dentale, craniofaziale und genetische Befunde von vier Verwandten ersten Grades einer Familie, die an ARS erkrankt sind, werden dargestellt. Durch cephalometrische Messungen und radiologische Befunde des Zahnstatus wird der Phänotyp zusätzlich quantifiziert dargestellt.

**b)** Die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien wird bei den in der Literatur beschriebenen Falldarstellungen ermittelt, um herauszufinden, welche Zähne bei ARS am häufigsten Anomalien aufweisen oder nicht angelegt sind.

## 1.2 Historie und Terminologie:

Die Bezeichnung Axenfeld-Rieger-Syndrom ist auf die beiden Ophthalmologen Thomas Axenfeld und Herwich Rieger zurückzuführen.

Axenfeld [6] beschrieb 1920 eine beidseitige weißliche „Ringlinie“ auf der Hornhauthinterfläche ca. 1mm vom Limbus. Von diesem erhabenen Ring ausgehend beobachtete er feine, fadenartige Verwachsungen mit dem Vorderblatt der Iris. Diesen Befund nannte er „Embryotoxon corneae posterius“. Rieger beschrieb 1934/35 Fälle, die zusätzlich zu dem von Axenfeld beschriebenen Embryotoxon corneae posterius Veränderungen der zentralen Iris aufwiesen, wie Stromahypoplasien, Entrundungen und Verziehungen der Pupille sowie abnormales Gewebe im Kammerwinkel. Er bezeichnete die von ihm beschriebenen Veränderungen als „dysgenesis mesodermalis cornea et iridis“ [65, 66, 67].

Der Wiener Zahnarzt Mathis diagnostizierte bei einer durch Rieger zuvor untersuchten Familie Nichtanlagen von Zähnen der 1. und 2. Dentition (Hypodontie). Des Weiteren fand er Zähne reduzierter Größe (Mikrodontie) sowie konisch geformte Schneidezähne [49].

Die Nomenklatur der Erkrankung änderte sich im Laufe der Jahre. So wurden Bezeichnungen wie „anterior cleavage syndrome“ [64], „mesodermal dysgenesis of the cornea and iris“ oder „primary dysgenesis mesodermalis of the iris“ [65] wieder verworfen, da sie einen Pathomechanismus implizierten, der nicht zutreffend ist.

Die Klassifizierung der Krankheitsbilder in Axenfeld-Anomalie, Rieger-Anomalie und Rieger-Syndrom (Rieger-Anomalie mit systemischer Beteiligung) wurde später durch Shields aufgrund der Ähnlichkeit und der Überschneidungen sowie manchmal schwierigen Differenzierung der Krankheitsbilder abgelehnt und der Oberbegriff Axenfeld-Rieger-Syndrom vorgeschlagen [78].

Durch die molekularbiologischen Fortschritte des letzten Jahrzehntes konnte belegt werden, dass die Erkrankungen Axenfeld-Anomalie (Embryotoxon posterius und iridokorneale Adhäsionen), Rieger-Anomalie (Embryotoxon posterius, iridokorneale Adhäsionen sowie Hypoplasie des Irisstroma)

und Rieger-Syndrom (Rieger-Anomalie und systemische Veränderungen) nicht nur phänotypische Gemeinsamkeiten teilen, sondern auch genotypisch eindeutig verwandt sind [4]. Axenfeld-Rieger-Syndrom ist „eine Einheit mit variabler Expression“, so Walter et al. [88].

### **1.3 Der Phänotyp:**

#### **1.3.1 Augen makroskopisch:**

Die Augenfehlbildungen bei Axenfeld-Rieger-Syndrom sind in der Regel beidseits und betreffen die Hornhaut, den Kammerwinkel und die Iris [76].

Die von Axenfeld als Embryotoxon corneae posterius bezeichnete verlagerte Schwalbe`sche Linie stellt den charakteristischen Hornhautbefund dar, wobei große Abweichungen bezüglich Erhabenheit und Verlagerung beschrieben sind. Die von der Schwalbe`schen Linie ausgehenden iridokornealen Adhäsionen, in Farbe und Struktur der angrenzenden Iris ähnlich, variieren ebenfalls in Anzahl und Breite. Shields [78] berichtete, basierend auf seiner 24 Patienten umfassenden Studie, von schmalen fadenartigen bis hin zu 15° der Kammerwinkel-Zirkumferenz abdeckenden Verwachsungen, die vereinzelt oder mehrfach in allen vier Quadranten auftreten können.

Der Kammerwinkel hinter den Adhäsionen stellt sich offen dar, das Trabekelnetzwerk ist einsehbar, wobei der Sklerasporn in der Regel von peripherem Irisgewebe, das in den posterioren Anteilen der Trabekel inseriert, bedeckt ist. Diese Insertion kann 360° kontinuierlich bestehen oder nur in 1-2 Quadranten „sporadisch“ auftreten.

In Shields Untersuchung zeigten alle an Axenfeld-Rieger-Syndrom erkrankten Patienten ein Embryotoxon posterius, wobei es bei 5 Patienten nur mittels Gonioskopie nachgewiesen werden konnte [78]. In der Regel ist es durch eine Spaltlampenuntersuchung diagnostizierbar [10] und auch bei 15% der gesunden Bevölkerung in schwacher Form nachweisbar.

Embryotoxon posterius wurde auch schon im Zusammenhang mit ICE-Syndrom [77] und kongenitalem Glaukom [48] beschrieben.

Abweichungen des Hornhautdurchmessers von der Norm wurden durch Alkemade [1] beschrieben, der sowohl Megalokornea als auch Mikrokornea bei

ARS-Patienten diagnostizierte. Zentrale Hornhauttrübungen wurden im Zusammenhang mit Axenfeld-Rieger-Syndrom ebenfalls beschrieben [14].

Die Veränderungen der zentralen Iris umfassen Stromahypoplasie (vgl. Abbildung 6 Seite 43) bis hin zur Atrophie mit Lochbildung (Polykorie), Pupillenverlagerungen und Entrundungen (Korektopie, vgl. Abbildung 11 Seite 47), typischerweise in Richtung kräftiger Synechien [78].

Irisveränderungen sind in der Regel stabil, selten konnte eine Progredienz zentraler Irisanomalien beobachtet werden [40, 12, 14], während periphere Veränderungen immer stabil blieben [78].

### **1.3.2 Augen mikroskopisch:**

Umfangreiche histologische Befunde wurden von Shields [78] beschrieben, der ein enukleiertes Auge sowie 9 Gewebeproben licht- und elektronenmikroskopisch untersuchte.

Die Gewebeproben wurden durch eine modifizierte Trabekulektomie gewonnen, bei der periphere Iris und Gewebe des Trabekelmaschenwerkes zusammen exzidiert wurden.

Die lichtmikroskopische Untersuchung des enukleierten Auges zeigte eine zentral unauffällige Kornea. Peripher stellte sich die prominente, nach anterior verlagerte Schwalbe`sche Linie als aus dichtem Kollagen bestehende Erhabenheit dar. Bedeckt wurde sie von einer der Descemet-Membran sehr ähnlichen Zellschicht.

An manchen Stellen war die periphere Iris durch Gewebebrücken (iridokorneale Adhäsionen) an den korneoskleralen Übergang geheftet. In der Regel waren diese iridokornealen Adhäsionen mit der Schwalbe`schen Linie verbunden, gelegentlich hefteten sie jedoch vor, hinter oder zu beiden Seiten der Schwalbe`schen Linie an. Sie bestanden aus Gewebe, das der angrenzenden Iris sehr ähnlich war. In manchen Bereichen wurde der Spalt zwischen Schwalbe`scher Linie und peripherer Iris auch nur durch eine dünne, einer Basalmembran ähnlichen Struktur, überbrückt.

Es zeigte sich, dass manche Areale der Iris mit einer einzelligen Schicht aus spindelförmigen Zellen, die auf einer dünnen Basalmembran aufgelagert

waren, bedeckt waren. Andere Areale der Iris wurden nur von einer Basalmembran bedeckt.

Diese zusätzliche Zellschicht konnte Shields oft auf Irisarealen beobachten, zu denen die Pupille hin verzogen war. Häufig trat sie in Verbindung mit Ectropion Uveae und iridokornealen Adhäsionen auf.

In den der Richtung der Pupillenverziehungen entgegengesetzten Quadranten erwies sich das Irisstroma als stark ausgedünnt und teilweise nicht vorhanden, so dass Pigmentepithel freilag bzw. es zur Lochbildung der Iris kam.

Peripher der iridokornealen Synechien zeigte sich eine Insertion des Irisgewebes in die posterioren Anteile des Trabekelmaschenwerkes.

Das Maschenwerk bestand dabei aus einer geringen Anzahl zarter Lamellen, die sich von der darunter liegenden Iris bis zur Schwalbe'schen Linie erstreckten. Shields konnte keinen physiologisch ausgebildeten Schlemm'schen Kanal finden.

Die Gewebeproben, die durch die Trabekulektomien gewonnen wurden, untersuchte Shields licht- und elektronenmikroskopisch. Dabei bestätigte sich die Insertion des Irisstromas in das posteriore Drittel des Trabekelmaschenwerkes. Elektronenmikroskopisch stellte sich die Verbindung Iris – Trabekelmaschenwerk als kompakte trabekuläre Lamellen unter der Iris mit großen Mengen Kollagen in dem angrenzenden Irisstroma dar. In einigen Fällen wurden diese Verbindungsstellen sowie vereinzelte Irisbereiche von einer der Basalmembran ähnlichen Struktur bedeckt.

Die Blutgefäße der Iris zeigten eine ungewöhnlich stark ausgeprägte Basalmembran. Alle Proben wiesen ein kompaktes Maschenwerk mit einer deutlichen Reduktion oder sogar dem Fehlen der intertrabekulären Hohlräume auf. Die Lamellen setzten sich aus einem bindegewebigen Kern mit Kollagenfibrillen (68nm) und einer dicken Schicht undifferenzierten Gewebes, welches große Mengen von breitbandigem (128nm) Kollagen enthielt, zusammen.

Endothelzellen der inneren Oberfläche des Maschenwerkes überbrückten in weiten Teilen die intertrabekulären Hohlräume, wodurch benachbarte Lamellen

verbunden wurden. Nach außen nahm die Kompression des Maschenwerkes zu, bis die Hohlräume komplett mit Endothelzellen aufgefüllt waren.

In keiner Gewebeprobe konnte Shields einen physiologischen Schlemm'schen-Kanal finden. In einigen Fällen konnten nur ein oder mehrere mit Endothel ausgekleidete Hohlräume ausgemacht werden. Diese Hohlräume befanden sich im peripheren Bereich des Maschenwerkes und waren mit wenigen bis gar keinen Blutzellen ausgefüllt. In einem Fall wurden diese Hohlräume durch eine Masse amorpher Grundsubstanz vom angrenzenden Maschenwerk getrennt.

### **1.3.3 Systemische Anomalien:**

Anomalien des Mittelgesichtes und der Zähne gehören zu den zuerst beschriebenen [49] und regelmäßig beobachteten systemischen Veränderungen bei ARS (vgl. Kapitel 3.3). Dabei ist über die Nichtanlage einzelner oder mehrerer Zähne der 1. und 2. Dentition (Hypodontie) berichtet worden. Weitere Defekte im dentalen Bereich sind Mikrodontie, Schmelzhypoplasien, konische Zahnformen, dentitio tarda, verkürzte Wurzeln [8, 12, 17, 21, 11, 49] sowie Taurodontismus [25]. Einige ARS-Patienten zeigten eine Hypoplasie der Maxilla, die durch eine Unterentwicklung des Kieferfortsatzes (Processus alveolaris) in zahnlosen Bereichen bei einzelnen Patienten noch verstärkt wurde [11, 17]. Dies führt zu dem für ARS Patienten als typisch angesehenen Gesichtsprofil mit abgeflachtem Mittelgesicht, schmaler Oberlippe und prominenter, aufgerollter Unterlippe. Hypertelorismus, Telecanthus sowie ein deutlich verbreiteter Nasenrücken gehören ebenfalls zu den beschriebenen Mittelgesichtsbefunden [25]. Ein weiteres systemisches Merkmal ist der sogenannte Hautnabel, der auch im Zusammenhang mit Axenfeld-Rieger-Syndrom beschrieben wird. Für Jorgensen et al. [39] stellt er sogar ein „Leitsymptom“ dar. Im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wurde eine ähnliche Nabelanomalie noch nicht beschrieben [22].

Weitere, wesentlich seltener mit ARS assoziierte Anomalien sind Hypospadie (bei Männern), Mittelohrtaubheit, Hypophysen-Anomalien mit Minderwuchs, Minderbegabung und Herzfehler. Herzfehler betreffen in der Regel interatrielle Strukturen sowie Strukturen des Ausfluss-Traktes. Bisher beschrieben wurden

Aorten- und Pulmonalklappen-Stenosen sowie Vorhofseptumdefekte, in einem Fall mit Aneurysma [1, 13, 53, 86 ].

#### **1.4 Der Genotyp:**

Das Axenfeld-Rieger-Syndrom ist nicht nur phänotypisch sondern auch genotypisch eine heterogene Erkrankung. Bisher konnten 3 Genorte mit ARS auf den Chromosomen 4q25, 6p25 und 13q14 assoziiert werden [54, 50, 75]. Dazu kommt ein einzelner Fall von ARS mit einer Deletion im PAX6 Gen [68].

Auf dem Locus 4q25 konnte das Gen PITX2 (paired-like homeodomain transcription factor 2) (früher: RIEG1) nachgewiesen und geklont werden [75]. Zahlreiche PITX2-Mutationen wurden bisher im Zusammenhang mit Fehlbildungen des vorderen Augenabschnittes beschrieben. Dabei wurde ein breites Spektrum von Phänotypen festgestellt. Irishypoplasie, Iridogoniodysgenese, Aniridia, Peter`s Anomalie und ARS wurden bei Patienten mit PITX2-Mutationen diagnostiziert [3, 58, 75, 45].

Nishimura et al. und Mears et al. [54, 50] identifizierten auf dem Genlocus 6p25 das FOXC1-Gen (forkhead box transcription factor C1) (früher: FKHL7). Mutationen in FOXC1 wurden bisher bei Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom, Irishypoplasie, Peters' Anomalie sowie Iridiogoniodysgenese nachgewiesen [55, 50, 70].

Die im Zusammenhang mit ARS identifizierten Gene PITX2 [75] und FOXC1 [55] sind Transkriptionsfaktoren. Sie regulieren die Expression anderer Gene während der embryonalen Entwicklung und sind für die korrekte Differenzierung von Zellen und somit für die Entwicklung von Geweben essentiell. Ihr Expressionsmuster stimmt mit den beim ARS betroffenen Geweben überein.

Ein dritter Locus, 13q14, wurde durch Phillips et al. [61] in Zusammenhang mit ARS und Glaukom gebracht. Dabei wiesen die Patienten, die eine Verbindung zu 13q14 zeigten, Zahnanomalien, Hörverlust und andere systemische Anomalien auf. Ein Gen konnte auf diesem Locus bisher nicht identifiziert werden.

Genort der Erkrankung:	Gen:	Aniridie	Peters' Anomalie	IRID	IH	ARS
11p13	PAX6	+	+			(+)
4q25	PITX2	+	+	+	+	+
6p25	FOXC1		+	+	+	+
13q14	n. identifiziert					+

IRID= Iridogoniodysgenesis, IH= Irishyoplasie, (+)=Einzelfall

**Tabelle 1: Übersicht verschiedener Fehlbildungen des vorderen Augenabschnittes und die dabei involvierten Mutationen.**

## 1.5 Die Differentialdiagnosen:

Es gibt ein Spektrum von Fehlbildungen des vorderen Augenabschnittes, die klinisch und histologisch dem ARS sehr ähnliche Befunde aufweisen und die, wie oben dargestellt, Mutationen in den gleichen Genen bzw. Genorten aufweisen. Im Folgenden sind die gängigsten Differentialdiagnosen nach „Shields' Textbook of Glaucomas“ [2] aufgeführt.

### 1.5.1 ICE- Syndrom (Iridokorneal-endotheliales-Syndrom) :

Das ICE-Syndrom stellt sich klinisch und histologisch dem ARS sehr ähnlich dar. Die sowohl bei ARS und ICE-Syndrom charakteristische Irisatrophie und Kammerwinkelfehlbildung führten ursprünglich zur Annahme, dass es sich bei den beiden Erkrankungen ätiologisch um eine Erkrankungsentität handelt. Dagegen sprechen jedoch deutliche Unterschiede der beiden Krankheitsätiologien. ICE- Syndrom entwickelt sich erst im jungen Erwachsenenalter, tritt in der Regel einseitig und bevorzugt bei Frauen auf, wobei eine familiäre Prädisposition nicht festgestellt wurde. Histologisch zeigt sich, dass beim ICE-Syndrom eine pathologische Proliferation des Hornhautendothels für die den Kammerwinkel überspannenden Strukturen

verantwortlich ist. Beim ARS hingegen verursachen Reste undifferenzierten embryonalen Gewebes die Adhäsionen.

### **1.5.2 Posteriore polymorphe Hornhaut-Dystrophie:**

Klinisch findet man bei der posterioren polymorphen Hornhaut-Dystrophie Irisatrophie, iridokorneale Adhäsionen und gelegentlich Korektolie. Die Erkrankung ist angeboren und verläuft progredient. Ein Glaukom tritt in ca. 13% der Fälle auf. Mikroskopisch zeigt sich eine hohe Insertion der Iris in das Trabekelmaschenwerk, ähnlich dem ARS. Die Hornhaut weist jedoch für diese Erkrankung typische pathologische Endothelveränderungen auf, die zu vereinzelt Trübungen oder einer generalisierten Trübung der Hornhaut führen können.

### **1.5.3 Peters' Anomalie:**

Bei der Peters' Anomalie sind hauptsächlich zentrale Hornhautareale, die Linse sowie die Iris betroffen. In seltenen Einzelfällen wurde Peters' Anomalie mit den peripheren Veränderungen des ARS beschrieben oder bei ARS eine Beteiligung zentraler Hornhautanteile beobachtet. Der Pathomechanismus ist eindeutig inkongruent. Trotzdem gab es Familien, in denen ARS und Peters' Anomalie mit einer Punktmutation in FOXC1 aufgetreten ist.

### **1.5.4 Aniridie:**

Die Iris- und Kammerwinkelbefunde bei Aniridie können zu Verwechslungen mit ARS führen. Die Iris ist in der Regel nur rudimentär angelegt, es wurden jedoch unterschiedlich starke Atrophiegrade beschrieben. Die Aniridie geht mit einem Sekundärglaukom einher, welches durch den progredienten Verschluss des Kammerwinkels im frühen Erwachsenenalter auftritt. Trübungen der peripheren Hornhaut mit nachfolgender Gefäßeinsprossung sind möglich. Mutationen in PITX2 wurden beschrieben.

### **1.5.5 Kongenitale Irishypoplasie:**

Patienten mit Irishypoplasie weisen dem ARS ähnliche Irisbefunde auf. Kammerwinkelveränderungen, die mit denen bei ARS vergleichbar sind, wurden bisher nicht beschrieben. Fälle mit autosomal-dominant vererbtem Glaukom wurden beobachtet.

### **1.5.6 Okulodentodigitale Dysplasie:**

Die okulodentodigitale Dysplasie ist durch dentale Anomalien, die auch bei ARS beschrieben wurden, wie Schmelzhypoplasien und Mikrodontie gekennzeichnet. Zu den Augenbefunden gehören Irishypoplasie, Kammerwinkelveränderungen, Mikrophthalmus, Mikrokornea und kongenitales oder juveniles Winkelblock- Glaukom. Im Kammerwinkel zeigen sich mesodermale Gewebereste sowie Irisprozesse bis zur Schwalbe`schen Linie.

### **1.5.7 Ektopie von Linse und Pupille:**

Die bilaterale Dislokation von Linse und Pupille ist auffälligster Augenbefund. Linsen- und Pupillendislokation sind dabei entgegengesetzt, die Korektopie kann mit der bei ARS verwechselt werden. Pathologische Kammerwinkelveränderungen sind nicht bekannt.

### **1.5.8 Kongenitales Ectropium Uveae:**

Pigmentepithel auf dem Irisstroma ist charakteristischer Befund dieser seltenen, nicht progredienten Augenanomalie. Das Ectropium Uveae kann als isolierter Befund auftreten oder von allgemeinen Symptomen begleitet werden, wie Neurofibromatose oder Hemiatrophie des Gesichtes. Eine prominente Schwalbe`sche Linie und eine hohe Insertion der Iris in das Trabekelmaschenwerk gehören ebenfalls zum Krankheitsbild.

### **1.5.9 Kongenitale Mikrokorie und Myopie:**

Die kongenitale Mikrokorie und Myopie ist durch bilateral verkleinerte Pupillen und Myopie charakterisiert. Die Ursache liegt in einer Unterentwicklung des Musculus dilatator pupillae der Iris. Die Vererbung der Erkrankung erfolgt autosomal-dominant, eine Assoziation mit Goniodysgenesis und Glaukom ist

beschrieben. Die kongenitale Mikrokorie konnte mit dem Gen-Locus 13q31-q32 assoziiert werden.

## **2. Methodik:**

### **2.1 Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom mit Glaukom oder okulärer Hypertension:**

#### **2.1.1 Patienten:**

Im Zeitraum von 1977 bis 2004 wurden von Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer in der Glaukomambulanz der Universitätsaugenklinik Würzburg Patienten konsekutiv erfasst und dokumentiert, die sich wegen eines Glaukoms oder einer okulären Hypertension vorstellten und bei denen zusätzlich die Diagnose Axenfeld- Rieger-Syndrom (ARS) gestellt wurde. Die Diagnose des ARS wurde entweder schon vom einweisenden Arzt dokumentiert oder wurde in der Glaukomambulanz der Klinik gestellt.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien:**

26 Patienten erfüllten das Einschlusskriterium eines Glaukoms oder einer OH und eines gesicherten ARS. Das Vorliegen eines Embryotoxon posterius und iridokornealer Adhäsionen waren die Einschlusskriterien für ein ARS. Von den 26 Patienten waren 12 Männer und 14 Frauen.

#### **2.1.3 Datenerfassung:**

Die Krankenakten dieser 26 Patienten wurden retrospektiv anhand eines standardisierten Erhebungsbogens, abgebildet als Anlage 1 auf Seite 89, ausgewertet. Name und Adresse der Patienten, vorhandene Fotodokumentationen, die Familienanamnese und systemische Anomalien wurden registriert. Der Gesichtsfeldbefund, der Fernvisus, morphologische Anomalien des vorderen Augenabschnittes, die Papillenexkavation sowie der IODmax wurden bei erster und letzter Untersuchung (EU und LU) in der Augenklinik erfasst. Weiter wurde die medikamentöse und chirurgische Therapie des erhöhten Augeninnendruckes dokumentiert.

#### **2.1.4 Erläuterungen zum Erhebungsbogen:**

##### Patientendaten:

Der Name, die zuletzt angegebene Anschrift und das Geburtsdatum der Patienten wurden erfasst.

##### Fotodokumentation:

Vorhandene Fotos wurden inspiziert und entsprechend der abgebildeten Anomalien bzw. pathologischen Veränderungen, unterteilt nach Kornea, Pupille, Iris und Papille auf dem Erhebungsbogen dokumentiert.

##### Familienanamnese:

Erfasst wurde ein Vorliegen eines ARS, eines Glaukoms oder einer behandlungsbedürftigen Augeninnendruckerhöhung bei einem oder mehreren Blutsverwandten ersten und zweiten Grades, die von einem Augenarzt diagnostiziert wurde. Als kein ARS oder Glaukom in der Familienanamnese wurden auch die Fälle gewertet, in denen der Patient keine gesicherten Angaben machen konnte.

##### Systemische Symptome:

Mit ARS assoziierte systemische Befunde wurden erfasst. Dabei wurde zwischen folgenden Zahn- und Kieferanomalien differenziert: Nichtanlagen, Mikrodontie, Schmelzhypoplasien, Tonnenzähne als besondere Form der Mikrodontie bei Schneidezähnen und Hypoplasie der Maxilla. Zahnanomalien, die ausschließlich radiologisch diagnostizierbar sind, wie zum Beispiel Taurodontismus, Paraplasien oder verkürzte Zahnwurzeln, wurden in den Krankenakten nicht dokumentiert und konnten somit nicht erfasst werden. Für die Patientengruppe mit humangenetischer Untersuchung wurden diese Befunde über einen speziellen Zahnarztfragebogen (Anlage 5) erhoben und in Teil II der Arbeit dargestellt. Als weitere systemische Befunde wurden der Hautnabel, Herzfehler, Hypospadie, Mittelohrtaubheit sowie Hypertelorismus und Telecanthus im Erhebungsbogen dokumentiert.

##### Erstbefund (EU) und Letztbefund (LU):

Die Gesichtsfeldbefunde, der Fernvisus, morphologische Befunde des vorderen Augenabschnittes, der Papillenbefund, der IOD und die Medikation wurden

sowohl zum Zeitpunkt der ersten als auch der letzten Untersuchung in der Würzburger Augenklinik erfasst. Zusätzlich wurde der höchste innerhalb des Beobachtungszeitraums gemessene IOD dokumentiert. Da bei den Patienten sowohl Octopus- als auch Goldmann-Perimetrien vorlagen, wurde eine deskriptive Bewertung des Schweregrades der GF-Ausfälle mit der Stadieneinteilung nach Aulhorn [5] vorgenommen. Damit war auch bei unterschiedlichen Geräten das Stadium der Erkrankung abschätzbar.

Zur Abschätzung des Verlaufs des Schweregrades der GF-Ausfälle wurden die Befunde bei Erst- und Letztuntersuchung von Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 5 Jahren verglichen, sofern bei dem meist in früher Kindheit einsetzenden Krankheitsbeginn verwertbare Befunde bei Erstuntersuchung vorlagen.

Morphologische Befunde der Kornea, der Augenvorderkammer und der Iris wurden erfasst. Die Befunde der Kornea wurden gemäß ihrer Ausprägung in ausgeprägt, gering ausgeprägt und nicht vorhanden unterteilt. Beim Embryotoxon posterius wurde zusätzlich dokumentiert, welche Quadranten betroffen sind. Das Vorhandensein iridokornealer Adhäsionen, die Morphologie des Kammerwinkels, unterteilt in weit, mittelweit, eng und offen sowie eng und nicht offen sowie die Tiefe der Augenvorderkammer, unterteilt nach flach, mitteltief und tief, wurden dokumentiert. Die Irisstromahypoplasie wurde, sofern vorhanden, in stark, mittel und schwach differenziert und eine vorliegende Sichtbarkeit des Musculus. sphincter pupillae dokumentiert. Bei Lochbildungen der Iris wurde der jeweils betroffene Quadrant, bei Pupillenverziehungen die Richtung der Verziehung erfasst.

Der IODmax, als der bis zum Datum der Untersuchung höchste jemals gemessene Augeninnendruck, sowie eine IOD-senkende Medikation wurden auf dem Erhebungsbogen dokumentiert.

Beim Papillenbefund wurde die horizontale und vertikale Papillenexkavation in Prozent des vertikalen und horizontalen Papillendurchmessers dokumentiert. Randblutungen und Papillenabblassungen wurden ebenso erfasst.

Chirurgische Behandlungen wurden nach IOD-senkenden Operationen und anderen Augenoperationen unterteilt und dokumentiert. Dabei wurden sowohl

die in der Würzburger Augenklinik als auch die andernorts durchgeführten Eingriffe gemäß den Entlassungs- bzw. Überweisungsunterlagen erfasst und die Indikationen der Eingriffe festgehalten. Unter IOD-senkenden Operationen wurden folgende Eingriffe zusammengefasst: Trabekulotomie, Trabekulektomie, Goniotrepantation und Angulozision. Als ciliarkörperdestruierende Maßnahmen wurden Cyclokryokoagulation und Cyclophotokoagulation zusammengefasst. Die Druckregulation zum Zeitpunkt der Letztuntersuchung wurde erfasst.

### **2.1.5 Statistische Auswertung:**

Folgende statistischen Untersuchungen wurden angewandt: Kruskal-Wallis-Test für den Test auf Gleichheit bei nicht normalverteilten Variablen in mehreren Gruppen, der U-Test nach Mann und Whitney zur Prüfung eines Unterschiedes in einem Messwert in verschiedenen Gruppen und der Chi<sup>2</sup>-Test zur Abhängigkeitsprüfung klassifizierter Variablen. Alle Berechnungen wurden mit SPSS 12.0.1 für Windows am Rechenzentrum der Universität Würzburg ausgeführt.

## **2.2 Molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS:**

### **2.2.1 Patienten:**

Den 26 Patienten wurde mit dem in Anlage 2 auf Seite 97 abgebildeten Anschreiben schriftlich die Möglichkeit zur Teilnahme an einer humangenetischen Untersuchung zur Verifizierung des Genotyps bei ARS angeboten. In diesem Schreiben wurden die Patienten über das Ziel und den Ablauf der Studie informiert. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war, dass die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur humangenetischen Untersuchung gaben, wobei bei Minderjährigen die Unterschrift beider Erziehungsberechtigten erforderlich war. Die Einverständniserklärung ist in Anlage 3 auf Seite 99 dargestellt. Die Patienten wurden gebeten, sich eine

Blutprobe entnehmen zu lassen und diese an das molekulargenetische Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen zu schicken. Die Patienten wurden über die medizinischen Risiken einer Blutentnahme und das Recht, jederzeit ihr Einverständnis widerrufen zu können, aufgeklärt (vgl. Anlage 2 und Anlage 3). Ein Fragebogen zur Aktualisierung und Erweiterung der Anamnese sowie der klinischen Befunde (Anlage 4) wurde mitgeschickt. Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, Namen und Anschrift ihres behandelnden Augenarztes und Zahnarztes anzugeben und diese gegenüber den Ärzten und den Mitarbeitern des Molekulargenetischen Labors von ihrer ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden (vgl. Anlage 3). Die Angabe von Augen- und Zahnarzt war optional und bildete keine Voraussetzung zur Teilnahme an der genetischen Untersuchung. Verwandte einer Patientin, die an der genetischen Untersuchung teilnahm, äußerten ebenfalls den Wunsch einer genetischen Untersuchung (vgl. Kapitel 3.2.1). Analog der oben beschriebenen Vorgehensweise wurde den Verwandten ersten Grades ebenfalls die Möglichkeit einer DNA-Analyse eingeräumt. Die Untersuchung wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Würzburg (Studien Nr.: 138/04) und Tübingen befürwortet, die Durchführung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki.

### **2.2.2 Anzahl untersuchter Patienten:**

Von den 26 Patienten, an die per Post das Anschreiben (Anlage 2) verschickt wurde, wurden 5 Anschreiben als nicht zustellungsfähig zurückgeschickt. Von den verbleibenden 21 Patienten, die vermutlich ein Anschreiben erhalten haben, da keine Rücksendung erfolgte, waren 7 Patienten mit einer Teilnahme an der humangenetischen Untersuchung einverstanden und schickten eine Blutprobe an das Molekulargenetische Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen ein. Drei Verwandte ersten Grades aus einer Familie stellten ebenfalls eine Blutprobe für die humangenetische Untersuchung zur Verfügung.

### **2.2.3 Blutentnahme:**

Die Kollegen, die die Blutentnahme vornahmen, wurden angewiesen 9ml venöses Vollblut in einem dafür mitgeschickten EDTA-Röhrchen (Monovette<sup>®</sup>/Sarstedt) zu entnehmen. Eine ausreichende Durchmischung des Blutes mit dem EDTA sollte durch zehnfaches Invertieren des Röhrchens sichergestellt werden. Die Lagerung der Blutprobe bis zum Postversand an das Molekulargenetische Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen sollte bei +4°C erfolgen (vgl. Anlage 3).

Alle weiteren Schritte zur Isolierung und Sequenzierung der DNA erfolgten im Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen durch Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh und Mitarbeiter. Die Ergebnisse der humangenetischen Untersuchung wurden zusammen mit Kopien der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen nach Würzburg zurückgeschickt. Verwendete Materialien und Methoden sowie die Ergebnisse wurden dem Autor von Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh schriftlich mitgeteilt.

### **2.2.4 DNA-Sequenzierung:**

Die DNA der Patienten wurde in Tübingen durch ein standardisiertes Aussalzungsverfahren aus Blut Lymphozyten extrahiert.

Die vier Exons des PITX2 Gens sowie das Exon des FOXC1 Gens wurden durch Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR, Polymerase-Chain-Reaction) amplifiziert. Die PCR-Fragmente wurden durch Behandlung mit ExoSAP-IT<sup>™</sup> (USB, Cleveland, USA) gereinigt und mit dem BigDye<sup>™</sup> Terminator Kit sequenziert sowie mit dem ABI 3100 Genetic Analyzer<sup>™</sup> (beides Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) gemäß den Angaben des Herstellers aufgetrennt.

### **2.2.5 Screening der Kontrollgruppe:**

Die gefundenen Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 wurden auf ihr Vorkommen bei 100 gesunden Kontrollpersonen durch Restriktions Fragment-Längen Polymorphismus (RFLP) getestet.

Restriktionsenzyme schneiden DNA an spezifischen Basen-Sequenzen. Wird durch eine Mutation eine solche Sequenz verändert, kann das Enzym den DNA-Strang dort nicht schneiden. Eine Mutation kann jedoch auch eine zusätzliche Schnittstelle erzeugen. Das heißt, nach dem Verdau eines mutierten und eines Wildtyp Allels mit einer geeigneten Restriktionsendonuklease entstehen unterschiedliche, aber jeweils spezifische DNA Fragmente (Fragment-Längen Polymorphismus). Dies ermöglicht einen Test größerer Patienten-Kollektive auf das Vorliegen einer Mutation.

### **2.2.6 Korrelation von Genotyp und Phänotyp:**

Die Korrelation zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp basiert auf der DNA-Sequenzierung des Molekulargenetischen Labors der Universitätsaugenklinik Tübingen, der Auswertung der Krankenakten dieser Patienten aus Teil I der Arbeit, dem verschickten Patientenfragebogen (Anlage 4) und einem vom behandelnden Zahnarzt ausgefüllten Fragebogen (Zahnarztfragebogen; Anlage 5).

### **2.2.7 Patientenfragebogen:**

Da die letzte Untersuchung in der Würzburger Augenklinik bei einigen Patienten schon mehrere Jahre zurücklag, wurden mit diesem Fragebogen, abgebildet als Anlage 4 auf Seite 102, die vorhandenen Befunde der Krankenakte aktualisiert. Das Alter bei Diagnosestellung, die Umstände, die zur Diagnose führten und welcher Arzt die Diagnose stellte, wurden erfragt.

Der IODmax wurde für das rechte und linke Auge eingeholt, um eventuelle Druckentgleisungen nach der Letztuntersuchung in der Würzburger Augenklinik zu erfassen.

Systemische, mit ARS assoziierte Befunde wurden nochmals erfragt, um Anomalien, die eventuell bei Untersuchung in der Würzburger Augenklinik noch nicht vorlagen (z.B. dentale Anomalien der 2. Dentition) oder nicht dokumentiert wurden, zu erfassen.

Es wurde erfragt ob sich die Patienten der Vererbbarkeit der Erkrankung bewusst waren und ob sie Verwandte nach Diagnose der Erkrankung informiert und zu einer Vorsorgeuntersuchung geraten haben. Neben der Erfassung

allgemeiner Risikofaktoren und von Glaukom-Risikofaktoren, wie Herz-Kreislaufkrankungen, Tumorerkrankungen, Blutverlust, Migräne, Magnesium-Therapie etc. wurde die Familienanamnese detailliert erfragt. Dabei wurde für Geschwister, Kinder und Eltern auch nach den mit ARS assoziierten systemischen Befunden wie zum Beispiel Zahn- oder Nabelanomalien gefragt. Der Bogen war durch Ankreuzen der Fragetexte auszufüllen, wobei immer die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ oder „nicht bekannt“ gegeben waren. Zur Auswertung kamen nur die mit „ja“ oder „nein“ beantworteten Fragen.

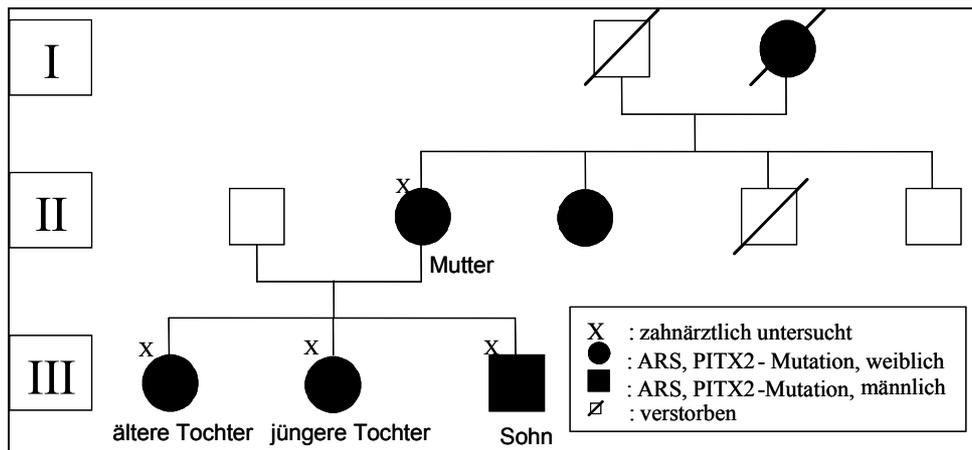
### **2.2.8 Zahnarztfragebogen:**

Den behandelnden Zahnärzten der Patienten, die an der genetischen Studie teilnahmen und schriftlich ihren Zahnarzt von der Schweigepflicht entbanden, wurde ein einseitiger Fragebogen, abgebildet als Anlage 5 auf Seite 106, zur Erfassung möglicher Zahnanomalien, der Durchbruchzeiten der Zähne, einer Mikrognathie sowie von Nichtanlagen der ersten und zweiten Dentition zugesandt. Der Fragebogen war analog dem Patientenfragebogen (Anlage 4) durch Ankreuzen auszufüllen. Der Bogen war so gestaltet, dass er als Fax direkt zurückgesendet werden konnte. Alternativ war ebenfalls eine Übermittlung per Post möglich.

## **2.3 Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation:**

### **2.3.1 Patienten:**

Eine an der humangenetischen Untersuchung teilnehmende Patientin erbat nach Erhalt des Anschreibens (Anlage 2) eine humangenetische und zahnärztliche Untersuchung bei Ihren Verwandten ersten Grades. Die Mutter, die ältere Tochter, die jüngere Tochter und der Sohn (Abbildung 1) wurden in der Klinik für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten der Universitätsklinik Würzburg durch den Autor untersucht.



**Abbildung 1: Stammbaum von 3 Generationen (I-III) der Familie mit ARS und PITX2-Mutationen.**

### 2.3.2 Zahnärztliche Anamnese:

Bei Erhebung der speziellen Anamnese wurde explizit erfragt, ob und wenn ja warum Zähne verloren gingen bzw. extrahiert wurden. Weiter wurde erfragt, ob bisher eine zahnärztliche oder kieferorthopädische Behandlung stattgefunden hat. Bei Vorliegen von vorangegangenen Behandlungen wurde versucht, vom Patienten eine nähere Spezifizierung der Behandlung wie zum Beispiel Füllungen, festsitzende oder herausnehmbare Zahnspange etc. zu erhalten.

### 2.3.3 Zahnärztliche Untersuchung:

Bei allen Patienten wurde ein zahnärztlicher Befund erhoben. Abformungen beider Kiefer wurden zur Herstellung von Situationsmodellen angefertigt (vgl. Abbildung 18 und Abbildung 19 auf Seite 53). Die Lagebeziehung der beiden Kiefer zueinander (Kieferrelation) wurde mit einem Wachsregistrat erfasst.

### 2.3.4 Radiologische Untersuchung:

Bei den vier Patienten wurde am Tag der Untersuchung ein Orthopantomogramm (OPG) (vgl. Abbildung 8 auf Seite 45) und eine Fernröntgenseitenaufnahme (FRS) (vgl. Abbildung 10 auf Seite 46) angefertigt. OPG: Panoramaschichtaufnahme zur Abbildung des Ober- und Unterkiefer und der Zähne.

FRS: Die seitliche Fernröntgenaufnahme des Schädels bietet eine maßstabsgetreue Projektion des Schädels und ist die Grundlage der cephalometrischen Analyse.

Von der älteren und jüngeren Tochter sowie dem Sohn konnten Röntgenbilder von der behandelnden Kieferorthopädin angefordert und ausgewertet werden.

Im Einzelnen standen folgende Röntgenunterlagen zur Verfügung:

Mutter:

OPG vom (Monat/Jahr): 5/2005

FRS vom (Monat/Jahr): 5/2005

ältere Tochter:

OPG vom (Monat/Jahr): 7/1995, 4/1997, 4/2000, 4/2003, 5/2005

FRS vom (Monat/Jahr): 7/1995, 6/2000, 5/2005

jüngere Tochter.:

OPG vom (Monat/Jahr): 9/1993, 3/1995, 12/1998, 5/2005

FRS vom (Monat/Jahr): 9/1993, 3/1995, 12/1998, 5/2005

Sohn:

OPG vom (Monat/Jahr): 9/1993, 7/1995, 2/1998, 4/2000, 5/2005

FRS vom (Monat/Jahr): 9/1993, 7/1995, 2/1998, 4/2000, 4/2001, 4/2002, 7/2003, 5/2005

### **2.3.5 Cephalometrische Analyse:**

Die von den Patienten angefertigten FRS bzw. bei der älteren Tochter das FRS vom 31.07 1995 wurden mit der Software FR-Win (Computer konkret, Falkenstein, Deutschland) ausgewertet. Zur Darstellung der Lage und Größe der Kiefer wurden ausgewählte sagittale, vertikale und metrische Parameter berücksichtigt, die in Tabellenform dargestellt werden (vgl. Tabelle 12ff) und nachfolgend erläutert werden. Zur Beschreibung des Weichteilprofils wurde eine Weichteilanalyse nach Rickets durchgeführt.

Sagittale Parameter:

SNA: Ausdruck der basalen Lage des Oberkiefers zur Schädelbasis; bei zu kleinem Winkel befindet sich der Oberkiefer in einer posterioren, bei vergrößertem Winkel in einer anterioren Position in Relation zur Schädelbasis.

SNB: Ausdruck der basalen Lage des Unterkiefers zur Schädelbasis; bei zu kleinem Winkel befindet sich der Unterkiefer in einer posterioren, bei vergrößertem Winkel in einer anterioren Position in Relation zur Schädelbasis.

Wits Wert: charakterisiert die Lagebeziehung der beiden Kiefer zueinander

Vertikale Parameter:

Go1: oberer Gonionwinkel als Ausdruck des Wachstumsmuster und des vertikalen Schädelaufbaus; bei vergrößertem Winkel liegt ein vertikales, bei verkleinertem Winkel ein horizontales Wachstumsmuster vor.

Go2: unterer Gonionwinkel als Ausdruck des Wachstumsmuster und des vertikalen Schädelaufbaus; bei vergrößertem Winkel liegt ein vertikales, bei verkleinertem Winkel ein horizontales Wachstumsmuster vor.

Summenwinkel n. Björk: Beschreibung des Wachstumsmusters und des vertikalen Schädelaufbaus; bei vergrößertem Winkel liegt ein vertikales, bei verkleinertem Winkel ein horizontales Wachstumsmuster vor.

Interbasenwinkel: Ausdruck der Unterkieferneigung in Relation zur Oberkieferbasis; ein vergrößerter Winkel bedeutet eine posteriore Neigung (vertikales Wachstumsmuster) des Unterkiefers, ein verkleinerter Winkel eine anteriore Neigung des Unterkiefers (horizontales Wachstumsmuster).

SGo:NME: Gesichtshöhenverhältnis (in %), Verhältnis der vorderen zur hinteren Gesichtshöhe; bei vergrößertem Wert liegt ein horizontaler Schädelaufbau vor, bei verkleinertem Wert ein vertikaler Schädelaufbau.

Metrische Parameter:

vPOK-Spp: basale Oberkieferlänge

MeGo: basale Unterkieferlänge

### Weichteilanalyse nach Rickets:

Quantitative Beschreibung des Lippenprofils durch Abstandsmessung von Ober- und Unterlippe zu einer Tangente durch Nasenspitze und Kinn.

### **2.3.6 Das FDI-Schema:**

Die Zähne werden gemäß dem international gültigen Zahnschema der Federation Dentaire Internationale (FDI) bezeichnet. Ober- und Unterkiefer werden in 4 Abschnitte (Quadranten) eingeteilt. Aus der Sicht des Betrachters erhält der Quadrant im rechten Oberkiefer die "Quadrantenzahl" 1, der des linken Oberkiefers die 2, der des linken Unterkiefers die Zahl 3 und der des rechten Unterkiefers die 4. An die "Quadrantenzahl" wird die "Zahnzahl" angehängt, so dass jedem Zahn eine zweistellige Zahl zugeordnet wird. Die „Zahnzahl“ ist eine fortlaufende Nummerierung der Zähne eines Quadranten, bei der der mittlere Schneidezahn die 1 und der letzte Backenzahn die 8 erhält. Danach hat der rechte obere Schneidezahn des Patienten die Zahl 11 (sprich: eins-eins) oder der linke untere Weisheitszahn die Zahl 38 (sprich: drei-acht). Im menschlichen Gebiss unterscheidet man 4 Zahngruppen: die Schneidezähne, die Eckzähne, die Prämolaren und Molaren (Abbildung 2).

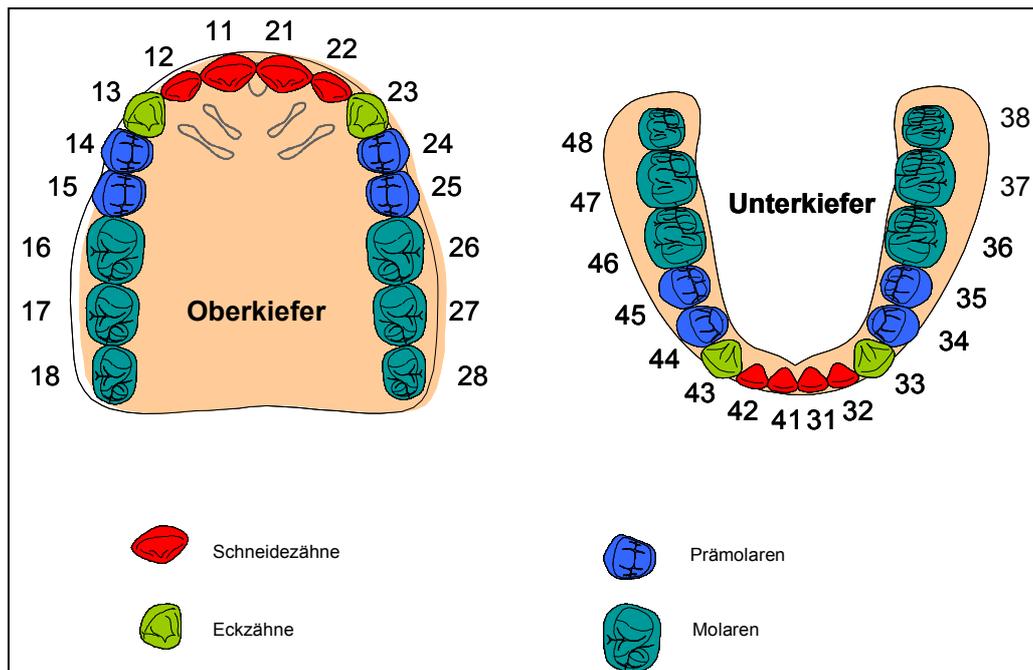


Abbildung 2: Darstellung des Ober- und Unterkiefers in der Aufsicht mit Bezeichnung der Zähne gemäß dem FDI-Schema und farblicher Kennzeichnung der 4 Zahngruppen.

## 2.4 Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS:

Die Literatur über das ARS wurde nach Darstellungen und Beschreibungen craniofazialer Anomalien im Zusammenhang mit ARS durchsucht. Dazu wurden nach Recherche in den online Datenbanken „Medline“ und „Pubmed“ mit den Suchbegriffen „Axenfeld-Rieger syndrome, Rieger syndrome, Axenfeld anomaly und Rieger anomaly“ Publikationen ausgewählt, in denen Patienten mit ARS sowohl von einem Augenarzt als auch einem Zahnarzt oder Kieferorthopäden untersucht wurden und dentale sowie craniofaziale Befunde differenziert dargestellt wurden.

### **3. Ergebnisse:**

#### **3.1 Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom und Glaukom oder okulärer Hypertension:**

##### **3.1.1 Familienanamnese:**

Von 26 Patienten mit ARS und Glaukom bzw. OH zeigten 12 Patienten (46,2%) ein ARS in der Familienanamnese, wobei 10 dieser 12 Patienten über ein ARS und ein Glaukom in der Familienanamnese und 2 Patienten ausschließlich über ein ARS in der Familienanamnese berichteten. Ein Glaukom in der Familienanamnese ohne ARS gaben 5 Patienten (18,5%) an, so dass insgesamt bei 57,7% der Patienten ein Glaukom in der Familienanamnese vorlag. Weder ARS noch ein Glaukom in der Familienanamnese bestand bei 9 Patienten (37%).

##### **3.1.2 Morphologie:**

###### **3.1.2.1 Augenbefunde:**

Eine Irishypoplasie wiesen 17 der 26 Patienten (65,4%) auf, der M. sphincter pupillae war bei 11 Patienten (42,3%) sichtbar. Eine Lochbildung der Iris lag bei 6 Patienten (23%) vor. Pupillenverziehungen wurden bei 10 Patienten (38,5%) diagnostiziert und waren bei einem Patienten nur einseitig vorhanden. Eine Megalokornea zeigten 5 Patienten. Eine Microkornea kam bei 2 Patienten vor, bei einem Patienten nur einseitig. Bei einem Patienten lag eine zentrale Hornhauttrübung vor (Tabelle 2).

Eine Beschreibung der Ausprägung und der Lokalisation der einzelnen Befunde war auf Basis der Krankenakte nicht möglich, da diesbezüglich nur im Einzelfall Angaben gemacht wurden.

Augen- Befunde n= 26 Patienten	RA		LA		Patienten	
	n	%	n	%	n	%
Embryotoxon post.*	26	100	26	100	26	100
Megalokornea	5	19,2	5	19,2	5	19,2
Microkornea	2	7,6	1	3,8	2	7,6
zentr. Hornhaut Trübung	1	3,8	1	3,8	1	3,8
Iridokorneale Adhäsionen*	26	100	26	100	26	100
Irisstromahypoplasie	17	65,4	16	61,5	17	65,4
M. sphincter pupillae sichtbar	10	38,5	10	38,5	11	42,3
Lochbildung	3	11,5	6	23,0	6	23,0
Pupillenverziehung	10	38,5	9	34,6	10	38,5

**Tabelle 2: Häufigkeit okulärer Veränderungen bei Patienten mit ARS (\*Einschlusskriterien).**

### **3.1.2.2 systemische Anomalien bei ARS:**

Bei 12 der 26 Patienten (46,2%) mit ARS wurden systemische Veränderungen festgestellt. Anomalien im dentalen und craniofazialen Bereich traten bei 6 Patienten auf und bildeten mit insgesamt 23,1% die häufigsten systemischen Anomalien. Dabei zeigten 2 Patienten eine Kombinationen von Hypodontie, Mikrodonzie und hypoplastischem Mittelgesicht, 2 Patienten (7,6%) einen Hautnabel, 3 Patienten (11,5%) Herzfehler und ein Patient eine Hypospadie (Tabelle 3).

system. Anomalien n = 26 Patienten	Anzahl:	%	Anzahl der Pat.	%
Hypodontie	2	7,6	}6	23,1
Mikrodontie	2	7,6		
Schmelzhypoplasien	2	7,6		
hypoplast. Mittelgesicht	3	11,5		
Hautnabel	2	7,6		
Herzfehler	3	11,5		
Hypospadie	1	3,8		

**Tabelle 3: Häufigkeit dentaler und systemischer Veränderungen bei Patienten mit ARS.**

### 3.1.3 Alter bei Diagnose:

20 von 26 Patienten konnten eine Aussage über den Diagnosezeitpunkt machen. Die Patienten mit ARS und Glaukom oder OH waren bei Diagnosestellung im Mittel  $7,01 \pm 9,7$  Jahre alt (siehe Tab. 4 unten). Bei 9 von 20 Patienten (45%) wurde das ARS innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert.

#### 3.1.3.1 Einfluss eines Glaukoms oder ARS in der Familienanamnese auf den Diagnosezeitpunkt:

Patienten mit ARS und Glaukom in der Familienanamnese waren bei Diagnosestellung  $3,21 \pm 3,5$  Jahre alt, Patienten mit Glaukom jedoch ohne ARS in der Familienanamnese waren  $11,77 \pm 14,4$  Jahre alt und Patienten ohne ARS und ohne Glaukom in der Familienanamnese waren  $8,75 \pm 10,8$  Jahre alt (Tabelle 4). Bestand ein ARS und ein Glaukom in der Familienanamnese, so zeigte sich eine Tendenz zu einer früheren Diagnosestellung, die jedoch statistisch nicht signifikant war ( $p=0,740$  exakter Kruskal-Wallis-Test).

Familienanamnese:	Pat.: (n)	mittleres Alter bei Diagnose (Jahre) :	Bereich:
ARS und Glaukom	9	3,21 ± 3,5	bis 10 Jahre
Glaukom	5	11,77 ± 14,4	bis 28 Jahre
kein ARS und kein Glaukom	6	8,75 ± 10,8	bis 23 Jahre
Σ	20	7,01 ± 9,7	bis 28 Jahre

**Tabelle 4: Mittleres Alter bei Diagnosestellung bei unterschiedlicher Familienanamnese.**

### **3.1.3.2 Einfluss einer Irishyoplasie auf den Diagnosezeitpunkt:**

Von den 20 Patienten, die Angaben zum Diagnosezeitpunkt machen konnten, wiesen 13 eine Irishyoplasie und 7 keine Irishyoplasie auf. Patienten mit Irishyoplasie wurden nicht signifikant früher erkannt als Patienten ohne Irishyoplasie (7,8±9,8 Jahre vs. 5,4±10 Jahre) (p=0,771 exakter U-Test n. Mann and Whitney).

### **3.1.4 IODmax:**

#### **3.1.4.1 Einfluss der Familienanamnese auf den IODmax:**

Patienten mit ARS und Glaukom in der Familienanamnese zeigten, verglichen mit Patienten ohne ARS und ohne Glaukom in der Familienanamnese, bei beiden Augen keinen signifikant höheren IODmax (Tabelle 8) (rechte Augen (RA): p= 0,182 und linke Augen (LA): p=0,479 Kruskal-Wallis-Test).

#### **3.1.4.2 Einfluss einer Irishyoplasie auf den IODmax:**

Patienten mit und ohne Irishyoplasie zeigten keine signifikanten Unterschiede im mittleren IODmax (Tab.:9) (RA: p=0,661; LA: p=0,866 U-Test n. Mann und Whitney)

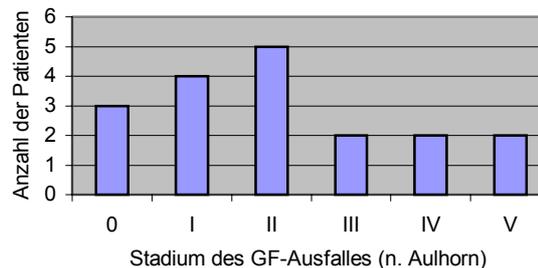
### **3.1.5 GF-Stadium:**

Bei 18 der 26 Patienten lagen Befunde eines Octopus- oder Goldmann-Perimeters vor, die gemäß der Stadieneinteilung nach Aulhorn [5] ausgewertet wurden. Dabei zeigten knapp 40% der Patienten ein GF-Stadium von 0 oder I

am Auge mit auf dem Auge mit dem schlechteren GF-Befund. 60% wiesen Ausfälle des Stadiums II oder fortgeschrittener Stadien auf (Tabelle 5). Wie Abbildung 3 zeigt, haben 3 der 18 Patienten mit perimetrischem Befund keinen GF-Ausfall. Die meisten Patienten hatten GF-Ausfälle der Stadien I und II. Die Stadien III – V fanden sich bei jeweils 2 Patienten (Abbildung 3 und Tabelle 5).

Patienten mit ARS und Glaukom und vorhandener Perimetrie (n=18)			
GF- Befund	RA	LA	Stadium des GF- schlechteren Auges
Stadium 0 - I	9 (50%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)
Stadium II - V	9 (50%)	11 (61,1%)	11 (61,1%)
$\Sigma$ ( GF vorhanden)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)

**Tabelle 5: Häufigkeit absoluter und relativer Skotome sowie GF-Stadium des schlechteren Auges.**



**Abbildung 3: Häufigkeit der verschiedenen Stadien des GF-Ausfalles auf dem schlechteren Auge.**

### 3.1.6 Therapie:

#### 3.1.6.1 Häufigkeit IOD-senkender Operationen:

Bei 19 von 26 (73,1%) Patienten sind IOD-senkende Operationen vorgenommen worden, wobei es sich bei 17 Patienten um beidseitige Eingriffe, bei 2 Patienten um einen einseitigen Eingriff handelte. Zusätzlich zu der IOD-senkenden Operation wurden 7 ciliarkörperdestruierende Eingriffe bei 4

Patienten sowie bei einem weiteren Patienten eine beidseitige Iridektomie durchgeführt.

9 der 19 Patienten erhielten mehr als eine IOD-senkende OP an mindestens einem Auge. Dabei wurden 27 Reoperationen an 13 Augen von 9 Patienten durchgeführt. Von den 36 operierten Augen erhielten 18 Augen von 11 Patienten postoperativ weiterhin eine drucksenkende Medikation (Tabelle 6).

Für die IOD-senkenden Eingriffe stellten sich die Indikationen folgendermaßen dar: Bei 6 Patienten zeigte der IOD nicht regulierbare Druckentgleisungen, bei 11 Patienten war der Zieldruck bei bestehendem GF-Ausfall nicht ausreichend erreichbar. Bei 2 Patienten war im OP-Bericht die Indikation nicht weiter spezifiziert. Bei diesen Patienten handelte es sich um Glaukome mit erhöhtem IOD im Säuglingsalter. Diese Patienten wurden innerhalb des ersten Lebensjahres operiert.

-	filtrierende OP	zusätzl. ciliarkörperdestr. Maßnahmen	zusätzl. Laser-trabekuloplastik	Iridektomie	Medikation n. OP erforderlich
RA	18	2	1	1	9
LA	18	3	1	1	9

**Tabelle 6: Therapie bei Patienten mit ARS und Glaukom oder OH bei rechten Augen (RA) und linken Augen (LA).**

### **3.1.6.2 Einfluss einer Irishypoplasie auf die Häufigkeit IOD-senkender Operationen:**

Patienten mit und ohne Irishypoplasie zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl IOD-senkender Operationen (RA:  $p=1,00$ ; LA:  $p=1,00$  Chi2-Test nach Fischer) (Tabelle 7).

### **3.1.6.3 Einfluss eines Glaukoms oder ARS in der Familienanamnese auf die Häufigkeit IOD-senkender Operationen:**

Patienten mit ARS und Glaukom in der Familienanamnese zeigten, verglichen mit Patienten ohne ARS und ohne Glaukom in der Familienanamnese, nicht signifikant häufiger IOD senkende Operationen (RA:  $p=0,180$ ; LA:  $p=0,329$  Chi2-Test n. Fisher) (Tabelle 8).

	Patienten mit Irishyoplasie		Patienten ohne Irishyoplasie	
	RA n=17	LA n=16	RA n=9	LA n=10
mittlerer IODmax	36,12 ±12,2	36,6 ±12,7	37,11 ±12,0	34,6 ±10,1
IOD senkende OP erfolgt	n=12 (70,6%)	n=12 (75%)	n=6 (66,7%)	n=7 (70%)

**Tabelle 7: Mittlerer IODmax und Häufigkeit IOD senkender Operationen bei Patienten mit und ohne Irishyoplasie.**

	ARS in der FA (n=2)		ARS + Glaukom in der FA (n=10)		kein ARS kein Glaukom in der FA (n=9)		Glaukom in der FA (n=5)	
	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA
mittlerer IODmax	27 ±8,5	24,5 ±4,9	35,6 ±13,2	37,6 ±13,6	42,8 ±10,0	37,3 ±10,5	30,6 ±9,7	34,2 ±11,0
Irishyoplasie	0	0	n=8 (80%)	n=8 (80%)	n=6 (66,6%)	n=6 (66,6%)	n=3 (60%)	n=2 (40%)
IOD senkende OP erfolgt	n=1 (50%)	n=1 (50%)	n=5 (50%)	n=6 (60%)	n=7 (77,8%)	n=7 (77,8%)	n=5 (100%)	n=5 (100%)

**Tabelle 8: Mittlerer IODmax und Häufigkeiten von Irishyoplasie und IOD senkenden Operationen bei unterschiedlicher Familienanamnese.**

## **3.2 Molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS:**

### **3.2.1 Mutationen:**

Bei 10 Patienten mit ARS und Glaukom oder okulärer Hypertension wurde untersucht, ob in den Genen PITX2 und FOXC1 Mutationen vorliegen. Bei 8 dieser 10 Patienten konnte eine Mutation in den Genen PITX2 oder FOXC1 nachgewiesen werden (Tabelle 9). Fünf dieser Patienten waren verwandt (Mutter, Schwester und 3 Kinder). Diese 5 Patienten tragen in Tabelle 9 die Bezeichnung I<sub>1</sub>-I<sub>5</sub>. Die Indizes II-VI in Tabelle 9 bezeichnen 5 weitere Patienten, die nicht miteinander verwandt sind. Bei zwei anderen Patienten, die in Tabelle 9 als Patienten V und VI bezeichnet sind, konnten keine Mutationen in den oben genannten Genen entdeckt werden.

Patient II zeigte, wie in Tabelle 9 dargestellt, eine heterozygote Transversion von Cytosin (C) nach Adenin (A) an der Nukleotid Position 143 (Nukleotidänderung: 143 C>A). Diese Mutation löst einen vorzeitigen Abbruch der Translation (nonsense Mutation) des FOXC1 Proteins an Kodon 48 (Effekt: S48X) aus, so dass ein vor der DNA-Bindungsdomäne (forkhead) abgeschnittenes Protein entsteht.

Bei den Patienten III und IV (Tabelle 9) wurden heterozygote Mutationen im FOXC1-Gen entdeckt, die zum Austausch von jeweils einer Aminosäure im Protein führen (missense Mutation). Eine Transversion an Nucleotid 335 von Thymin (T) nach Cytosin (C) bei Patient II (Nukleotidänderung: 335 T>C) führt zu einem Austausch von Tyrosin durch Serin an Position 115 (Effekt: Y115S) in dem Protein. Patient III (Tabelle 9) wies eine Substitution von Guanin (G) mit Adenin (A) an der Nucleotid Position 446 auf (Nukleotidänderung: 446 G>A), die zu einem Austausch von Glycin (G) mit Aspartat (D) an Kodon 149 (Effekt: G149D) führt.

Die verwandten Patienten, in Tabelle 9 mit I<sub>1</sub>-I<sub>5</sub> bezeichnet, beherbergten eine identische heterozygote Transversion von C nach T an der Nukleotid Position 774 auf dem PITX2 Gen (Nukleotidänderung: 774 C>T). Diese missense

Mutation führt zu einem Austausch von Prolin (P) durch Leucin (L) an Position 64 (P64L) des Proteins.

Patienten	Gen mit Mutation	Nukleotid-änderung	Effekt
I <sub>1</sub>	PITX2	774 C>T	P64L
I <sub>2</sub>	PITX2	774 C>T	P64L
I <sub>3</sub>	PITX2	774 C>T	P64L
I <sub>4</sub>	PITX2	774 C>T	P64L
I <sub>5</sub>	PITX2	774 C>T	P64L
II	FOXC1	143 C>A	S48X
III	FOXC1	446 G>A	G149D
IV	FOXC1	335 T>C	Y115S
V	-	-	-
VI	-	-	-

**Tabelle 9: Zusammenfassung der bei 10 Patienten mit ARS und Glaukom oder okulärer Hypertension (linke Spalte) in den Genen PITX2 und FOXC1 gefundenen Mutationen (zweite Spalte), der gefundenen Nukleotidänderungen (dritte Spalte) und des Effektes (rechte Spalte).**

### 3.2.2 Untersuchung der Kontrollgruppe:

Die Untersuchung der Kontrollgruppe zeigte, dass keine der gefunden missense Mutationen (Patienten II bis V) bei 100 gesunden Personen nachzuweisen war.

In den Kontrollproben wurde Exon 4 von PITX2 auf das Vorkommen der P64L Variante mit Restriktions-Fragment Längen Polymorphismus (RFLP) untersucht. Ein 479bp PCR-Produkt wurde mit der NciI Restriktionsendonuklease (Hersteller: NEB, Beverly, USA) verdaut. Die C zu T Transversion in Kodon 64 führt zu einem Schnittstellenverlust, so dass die Verdauung des mutierten Allels zu zwei DNA-Fragmenten führte (295bp, 184bp), während das Wildtyp-Allel in drei Fragmente zerteilt wurde (235bp, 184bp, 60bp).

Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls auf das Vorhandensein der gefundenen missense Mutationen in FOXC1 mittels RFLP untersucht. Ein 413 bp Amplikon

von FOXC1 wurde mit jeweils der Restriktionsendonukleasen SmaI oder TseI (Hersteller für beide: NEB, Beverly USA) verdaut.

Die Y115S missense Mutation führte zu einer neuen Schnittstelle, die zu einer Teilung in ein 350bp und ein 63bp DNA-Fragment führte. Das Wildtyp-Allel besitzt die Trennstelle nicht und wurde folglich nicht getrennt.

Durch die G149D missense Mutation geht eine Schnittstelle verloren. Das Wildtyp-Allel wird in fünf DNA-Fragmente getrennt, wobei das größte 163 Basenpaare umfasst. Das G149D Mutanten-Allel wird in vier Fragmente getrennt. Das größte ist ein 211bp Fragment. Ein Screening der Kontrollgruppe auf das Vorliegen der FOXC1 Mutation (S48X) wurde nicht durchgeführt.

### **3.2.3 Korrelation des Phänotyps mit dem Genotyp:**

#### **3.2.3.1 Morphologie:**

##### Patienten mit PITX2- Mutationen:

Bei den zu einer Familie gehörenden Patienten I<sub>1</sub>-I<sub>5</sub> mit PITX2-Mutationen zeigten alle 5 Verwandten eine Hypoplasie der Iris, wobei bei den Patienten I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> und I<sub>5</sub> der M. sphincter pupillae sichtbar war. Hautnabel und Mikrodontie wiesen alle Familienmitglieder auf. Bei den Patienten I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>3</sub>, und I<sub>4</sub> sind Zähne kongenital nicht angelegt, bei den Patienten I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> und I<sub>4</sub> liegt zusätzlich eine Mikrognathie vor (Tabelle 11).

##### Patienten mit FOXC1-Mutationen:

Von den Patienten mit FOXC1-Mutationen (Patienten II, III und IV) wiesen 2 Patienten (Patienten II und IV) eine Irishypoplasie auf, Patient II zusätzlich mit Korektopie. Patient III weist ausschließlich eine Korektopie auf. Eine Microkornea wurde in dem rechten Auge von Patient II diagnostiziert. Dentale Anomalien lagen bei keinem dieser drei Patienten vor. Der Patient IV hatte einen Hypertelorismus. An systemischen Veränderungen traten bei Patient III ein Herzfehler sowie eine Hypospadie und bei Patient IV eine Mittelohrtaubheit auf (Tabelle 11).

### Patienten ohne Mutation in PITX2 und FOXC1:

Bei den Patienten V und VI, bei denen keine Mutation festgestellt wurde, zeigte Patient VI, zusätzlich zu den Einschlusskriterien (Embryotoxon posterius und iridokorneale Adhäsionen) eine zentrale Trübung der Hornhaut. Patient V wies einen Hypertelorismus, einen Herzfehler und eine Mittelohrtaubheit auf.

Die einzigen dentalen Befunde traten bei den mit einander verwandten Patienten I<sub>1-5</sub> auf, diese werden detailliert in Kapitel 3.3 dargestellt.

Bei ARS-Patienten ohne Zahnanomalien besteht der Verdacht auf eine FOXC1-Mutation (oder auf eine andere bisher nicht identifizierte Mutation). Diese ist bei den untersuchten Patienten mit Vorhofseptum-Defekt, Mittelohrtaubheit und höheren IODmax-Werten assoziiert.

Die Patienten mit Zahnanomalien haben eine PITX2-Mutation. Bei den hier untersuchten Patienten waren keine Herzfehler oder Mittelohrtaubheit dokumentiert. Die Patienten mit PITX2-Mutation zeigten eine günstigere Glaukomprognose bei niedrigeren IODmax-Werten.

### **3.2.3.2 Wer stellte die Diagnose ARS bei den humangenetisch untersuchten Patienten?**

Die Auswertung der Fragen an den Patienten, was zur Diagnosestellung des ARS führte (vgl. Anlage 4), ergab, dass die Erkrankung bei 8 Patienten vom Augenarzt und bei einem Patienten vom Kinderarzt diagnostiziert wurde. Ein Patient machte weder Angaben zum Alter bei Diagnose noch zum Arzt, der die Diagnose stellte. Die möglichen Gründe, die zur Diagnosestellung führten, waren dem Patienten auf dem Fragebogen (Anlage 4) vorgegeben und durch Ankreuzen zu beantworten. Sie werden in Tabelle 10 dargestellt:

<b>Grund, der zur Diagnosestellung führte:</b>	<b>Anzahl der Patienten:</b>
Veränderungen der Iris	0
Veränderungen der Iris und Anzeichen einer IOD-Erhöhung	3
Anzeichen einer IOD-Erhöhung	2
Routinekontrolle	2
Empfehlung eines erkrankten Verwandten	2
nicht bekannt	1
$\Sigma$	10

**Tabelle 10: Häufigkeit verschiedener Befunde und Gründe, die zur Diagnose des ARS führten.**

### **3.2.3.3 Aktualisierung der Krankenakte durch Auswertung des Fragebogens:**

Der Vergleich der Angaben im Patientenfragebogen (Anlage 4) und den Daten der Krankenakte von den 7 Patienten, die sowohl in Teil I als auch in Teil II untersucht wurden, ergab folgende Ergänzungen:

#### Alter bei Diagnose:

Das Alter bei Diagnose, das bei drei Patienten aus den Krankenakten nicht ersichtlich war, konnte festgestellt werden.

#### Systemische Befunde:

Mit dem Patienten und Zahnarztfragebogen (Anlagen 4 und 5) konnten bei vier Patienten zusätzliche, aktuelle Befunde hinsichtlich des Zahnstatus, des kardiologischen und HNO-ärztlichen Befundes erfragt werden.

#### IODmax:

Bei zwei Patienten konnten durch die Befunde des Patientenfragebogens (Anlage 4) die zwischenzeitlich aufgetretenen IODmax-Werte der Krankenakte aktualisiert werden: 32 vs. 33 bzw. 60 vs. 55 mmHg.

### 3.2.3.4 Funktionelle Parameter und Therapie:

Die IODmax-Werte waren innerhalb der in Tabelle 11 mit I<sub>1</sub>-I<sub>5</sub> gekennzeichneten Familienmitgliedern sehr unterschiedlich. So wiesen die Patienten I<sub>3</sub> und I<sub>4</sub> Druckwerte von 15 bzw. 16 mmHg auf. Die anderen 3 Familienmitglieder I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub>, und I<sub>5</sub> hatten jedoch therapiebedürftige Druckwerte von 30 mmHg und höher. Die Patientin I<sub>1</sub> (Mutter, ältestes Familienmitglied) zeigte einen einseitigen GF-Ausfall des Stadiums II am rechten Auge (Tabelle 11).

Die Patienten mit FOXC1-Mutationen (Patienten II, III und IV) zeigten höhere Augeninnendruckwerte als die Patienten mit PITX2-Mutationen (Patienten I<sub>1</sub>-I<sub>5</sub>). Unter den Patienten mit FOXC1-Mutationen war der Patient II nur medikamentös druckreguliert. Bei Patient III war beidseits eine IOD-senkende OP durchgeführt worden. Bei Patient IV war nach einer beidseitigen IOD-senkenden OP zusätzlich eine IOD-senkende Medikation zur Regulation des IOD notwendig (Tabelle 11).

Patienten V und VI, die weder PITX2-Mutationen noch FOXC1-Mutationen zeigten, wiesen IODmax-Werte von 30 / 32 mmHg (Patient V) und 21 / 21 mmHg (Patient VI) auf. Perimetrische Befunde standen bei den Patienten V und VI nicht zur Verfügung, beide Patienten erhielten beidseits eine IOD-senkende Medikation.

Patienten	Familienanamnese	Augenmorphologie				systemische Befunde				funktionelle Befunde				Therapie	
		HH-Befund	Iris-Befund	Papillenexcavation	dentale Befunde	craniofaziale Befunde	weitere systemische Befunde	IODmax in mmHg	GF-Stadium	Visus	Med.	OP			
I <sub>1</sub>	GI / ARS		Irishypoplasie, M.Sphincter pup. sichtbar		Hypodontie Mikrodontie	Mikrognathie	Hautnabel	36 / 20	2 / 0	1,0 / 0,6	RA / LA				
I <sub>2</sub>	GI / ARS		Irishypoplasie, M.Sphincter pup. sichtbar		Hypodontie Mikrodontie	Mikrognathie	Hautnabel	35 / 35	0 / 0	* / *	RA / LA				
I <sub>3</sub>	GI / ARS		Irishypoplasie, Korektomie		Hypodontie Mikrodontie		Hautnabel	16 / 16	0 / 0	1,0 / 1,0					
I <sub>4</sub>	GI / ARS		Irishypoplasie		Mikrodontie Hypodontia Taurodontismus Paraplasie	Mikrognathie	Hautnabel	15 / 16	0 / 0	1,0 / 1,0					
I <sub>5</sub>	GI / ARS		Irishypoplasie, M.Sphincter pup. sichtbar	nur LA	Mikrodontie		Hautnabel	30 / 22	* / *	0,6 / 1,0	RA / LA				
II	-	Microkornea		nur RA	RA / LA			50 / 44	0 / 3	0,3 / 1,0	RA / LA				
III	ARS		Korektomie		RA / LA		Herzfehler	33 / 28	* / *	0,5 / 0,6		RA / LA			
IV	GI / ARS		Irishypoplasie	RA / LA		Mittelohrtaubheit		50 / 60	3 / 4	LSP / 0,9	RA / LA	RA / LA			
V	-		Korektomie		Hypertelorism	Herzfehler Mittelohrtaubheit		30 / 32	* / *	LSP / 0,4					
VI	ARS	zentr. Trübung						21 / 21	* / *	0,5 / 0,4					

**Tabelle 11: Familienanamnese, morphologische und funktionelle Befund sowie Therapie der humangenetisch untersuchten Patienten.**

### **3.3 Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation.**

Im folgenden Abschnitt werden die cephalometrischen, radiologischen und klinischen Befunde dentaler und craniofazialer Anomalien bei 4 Mitgliedern einer Familie (vgl. Abbildung 1, Seite 21) mit PITX2-Mutationen dargestellt.

#### **3.3.1 Mutter:**

Anamnese:

Bei der 51 jährigen Mutter wurde im Alter von 28 Jahren ARS mit Glaukom diagnostiziert, nachdem sie aufgrund von „Farbringsehen“ einen Augenarzt konsultierte. Die Patientin gab an, dass ihr einige Zähne von Geburt an fehlten und Frontzähne im Oberkiefer eine konische Form aufwiesen. Die Patientin ist nie kieferorthopädisch behandelt worden. Vor über 15 Jahren ist sie, nach dem Verlust mehrerer Zähne, in beiden Kiefern mit herausnehmbarem Zahnersatz versorgt worden.

Röntgen- und klinischer Befund:

Da nur aktuelle Röntgenunterlagen der Patientin verfügbar sind, können die Angaben der Patientin bezüglich Nichtanlagen und Mikrodontie nicht belegt werden. Die Patientin trägt im Ober- und Unterkiefer eine partielle Prothese. Die Zähne stehen in sagittalem und transversalem Kreuzbiss (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Okklusion frontal bei der Mutter mit zirkulärem Kreuzbiß und partiellen Prothesen im Ober- und Unterkiefer.**

## Cephalometrie:

Die Auswertung des Fernröntgenseitenbildes (FRS) zeigt, dass bei der Mutter eine deutliche Hypoplasie der Maxilla vorliegt. So ist wie in Tabelle 12 dargestellt der SNA mit  $77,8^\circ$  unter dem Normwert von  $81,0 \pm 2,0^\circ$ . Die Länge der Oberkieferbasis (vPOK-Spp) ist mit 45,7mm um 7mm unter dem Normwert von 52,7mm, wie Tabelle 12 zeigt. Die Parameter für den Unterkiefer liegen im Normbereich.

<b>Variable:</b>	<b>Durchschnitt:</b>	<b>Messwert:</b>	<b>Differenz:</b>
<b>sagittale Parameter:</b>			
SNA	$81,0 \pm 2,0^\circ$	$77,8^\circ$	$-3,2^\circ$
SNB	$78,0 \pm 3,0^\circ$	$81,3^\circ$	$+3,3^\circ$
Wits	$0,0 \pm 2,0\text{mm}$	-	-
<b>vertikale Parameter:</b>			
Summenwinkel n. Björk	$394,0 \pm 5,0^\circ$	$389,5^\circ$	$-4,5^\circ$
Go1	$53,5 \pm 1,5^\circ$	$52,4^\circ$	$-1,1^\circ$
Go2	$72,5 \pm 2,5^\circ$	$76,9^\circ$	$+4,4^\circ$
Interbasen- winkel	$27,0^\circ \pm 5,0^\circ$	$24,1^\circ$	$-2,9^\circ$
SGo:NME	$63,5 \pm 1,5^\circ$	$71,6^\circ$	$+8,1^\circ$
<b>metrische Parameter:</b>			
vPOK-Spp	52,7mm	45,7mm	-7,0mm
MeGo	79,0mm	75,8mm	-3,2mm
<b>Weichteilanalyse n. Rickets:</b>			
labrale sup. / E	$-2,0 \pm 2,0\text{mm}$	-11,7mm	-9,7mm
labrale inf. / E	$-0,5 \pm 2,5$	-6,5mm	-6,0mm

**Tabelle 12: Cephalometrische Parameter der Mutter (die in der linken Spalte aufgeführten Parameter werden in der Methodik Kapitel 2.3.5 auf Seite 22f beschrieben).**

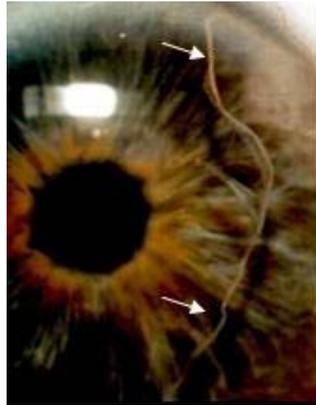
Der Weichteilschatten der Lippen zeigt ein retrusives Lippenprofil mit negativer Lippentreppe und abgeflachtem Mittelgesicht (Abbildung 5)



**Abbildung 5: Fernröntgenseitenbild (FRS) bei der Mutter mit retrusivem Lippenprofil.**

Augenärztlicher und allgemeinärztlicher Befund:

Der augenärztliche Befund zeigt ein Embryotoxon posterius, Irishypoplasie mit sichtbarem M. sphincter pupillae (Abbildung 6) und iridokorneale Adhäsionen beidseits. Die Patientin hat ein Glaukom mit einem einseitigen Gesichtsfeldausfall des Stadiums II (n. Aulhorn) [5] am linken Auge. Der IODmax lag bei 36 mm Hg am rechten Auge und 20 mm Hg am linken Auge. Der Augeninnendruck ist unter medikamentöser Therapie reguliert. Bei der Patientin besteht, wie bei den Kindern, ein Hautnabel (vgl. Abbildung 15).



**Abbildung 6: Embryotoxon posterius (↑) und Irishypoplasie bei der Mutter.**

### **3.3.2 ältere Tochter:**

Anamnese:

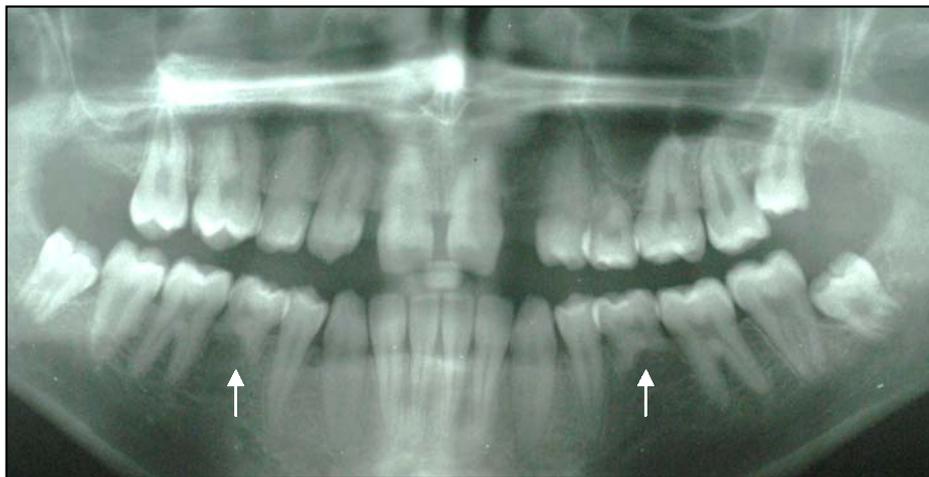
Die 26 jährige ältere Tochter ist an ARS erkrankt, das im Alter von 17 Jahren diagnostiziert wurde. Symptome wie „Nebel- und Farbringesehen“ ließen die Patientin einen Augenarzt aufsuchen, der einen erhöhten Augeninnendruck und ARS feststellte.

Die Patientin gab an, dass ihr seit dem Zahnwechsel Zähne fehlten, sie 6 ½ Jahre mit einer festsitzenden Zahnspange behandelt wurde und im Alter von 20 Jahren eine chirurgische Verlagerung des Ober- und Unterkiefers (Umstellungsosteotomie) durchgeführt wurde. Die Patientin legte lückenlose Röntgenunterlagen seit ihrem 15. Lebensjahr vor. Zähne sind ihr zu keinem Zeitpunkt entfernt worden. Eine vor 4 Jahren durchgeführte endokrinologische Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

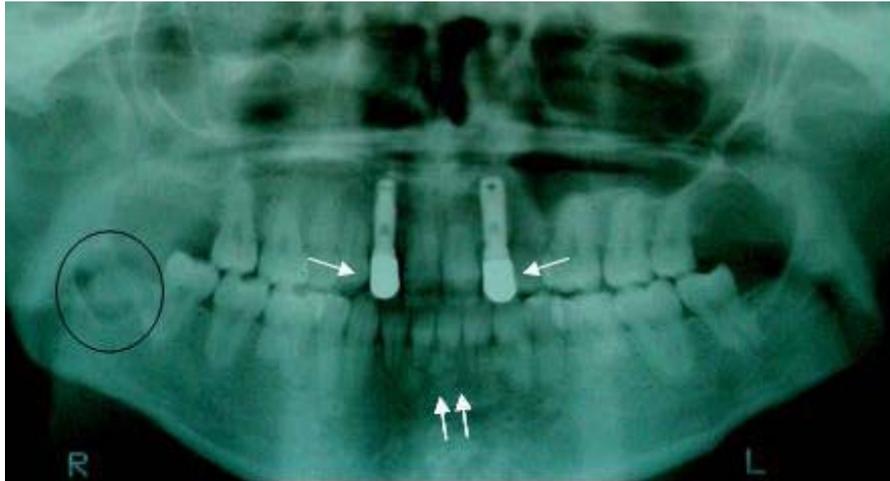
Röntgen- und klinischer Befund:

Das OPG, welches im Alter von 15 Jahren angefertigt wurde (Abbildung 7), zeigt zwei persistierende Milchmolaren und bestätigt die Nichtanlage der Zähne 12, 22, 14, 23, 25, 35 und 45 (gemäß dem FDI-Schema vgl. Kapitel 2.3.6, Seite 24). Das aktuelle OPG (Abbildung 8) zeigt zwei Implantate zum Ersatz der oberen seitlichen Schneidezähne (12, 21). Wie Abbildung 8 ferner zeigt, sind

die Zahnwurzeln der Zähne 11, 21, 32-42, 36 und 47 stark verkürzt. Die Zahnkronen der mittleren oberen Schneidezähne (11, 21) sind hypoplastisch (Abbildung 9). Die radiologische Aufhellung (Transluzenz) des Kieferknochens distal des Zahnes 48 ist, wie durch den behandelnden Chirurgen bestätigt, auf eine ausbleibende Reossifikation nach Knochenblockentnahme im Rahmen der Implantation zurückzuführen (Abbildung 8). Anzeichen entzündlicher Prozesse sind nicht zu erkennen.



**Abbildung 7: OPG im Alter von 15 Jahren bei der älteren Tochter zeigt zwei persistierende untere Milchmolaren (↑) sowie multiple Nichtanlagen.**



**Abbildung 8:** Das OPG im Alter von 23 Jahren der älteren Tochter zeigt zwei Implantate zum Ersatz der oberen seitlichen Schneidezähne (↑), ausgeprägte Wurzelresorptionen, vor allem an den unteren Schneidezähnen (↑↑) und die Knochenentnahmestelle distal des Zahnes 48 (Kreis)



**Abbildung 9:** Okklusion frontal bei der älteren Tochter. mit hypoplastischen oberen mittleren Schneidezähnen (↑) und Implantatkronen zum Ersatz der oberen seitlichen Schneidezähne (↑↑).

#### Cephalometrie:

Die Auswertung des FRS, welches im Alter von 15 Jahren angefertigt wurde, also ca. 4 Jahre vor der Umstellungsosteotomie, zeigt einen retrognath eingebauten Oberkiefer. Der SNA beträgt, wie in Tabelle 15 dargestellt,  $77,1^\circ$  und liegt damit um  $3,9^\circ$  unter der Norm. Die Oberkieferbasislänge (vPOk-Spp) ist  $4,1\text{mm}$  geringer als der Normwert und beträgt  $37,9\text{mm}$ . Die Parameter des Unterkiefers sind im Normbereich (Tabelle 13). In Relation zur esthetic-line nach Ricketts hat die Patientin ein deutlich retrusives Lippenprofil.

Variable:	Durchschnitt:	Messwert:	Differenz:
<b>sagittale Parameter:</b>			
SNA	81,0±2,0°	77,1°	-3,9°
SNB	78,0±3,0°	81,5°	+3,5°
Wits	0,0±2,0mm	-5,8mm	-5,8mm
<b>vertikale Parameter:</b>			
Summenwinkel n. Björk	394,0±5,0°	393,2°	-0,8°
Go1	53,5±1,5°	63,5°	+10,0°
Go2	72,5±2,5°	74,7°	+2,2°
Interbasen- winkel	27,0°±5,0°	26,6°	-0,4°
SGo:NME	63,5±1,5%	63,7%	+0,2%
<b>metrische Parameter:</b>			
vPOK-Spp	42,0mm	37,9mm	-4,1mm
MeGo	63,0mm	62,7mm	-0,3mm
<b>Weichteilanalyse n. Rickets:</b>			
labrale sup. / E	-2,0±2,0mm	-8,6mm	-6,6mm
labrale inf. / E	-0,5±2,5	-3,6mm	-3,1mm

Tabelle 13: Cephalometrische Parameter und Weichteilanalyse nach Rickets bei der älteren Tochter (die in der linken Spalte aufgeführten Parameter werden in der Methodik Kapitel 2.3.5 auf Seite 22f beschrieben).

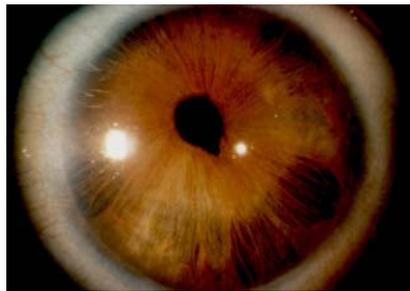
Abbildung 10 zeigt den Weichteilschatten des Gesichtes mit einer prominenten Unterlippe und flachen Oberlippe (positive Lippentreppe).



Abbildung 10: Fernröntgenseitenbild (FRS) der älteren Tochter zeigt die hypoplastische Maxilla und die positive Lippentreppe (↑).

Augenärztlicher und allgemeinärztlicher Befund:

Die Patientin zeigt in beiden Augen eine Irishyoplasie mit sichtbarem Musculus. sphincter pupillae, eine Korektopie (Abbildung 11), ein Embryotoxon posterior und iridokorneale Adhäsionen. Der höchste jemals gemessene Augeninnendruck (IODmax) beträgt 35mm Hg in beiden Augen. Er ist medikamentös reguliert. Ein glaukomatöser GF-Ausfall besteht nicht. Bei der Patientin besteht ein Hautnabel (vgl. Abbildung 15).



**Abbildung 11: Irishyoplasie und Korektopie bei der älteren Tochter.**

Zahnärztliche Therapie:

Wie Abbildung 12 zeigt, wurden die hypoplastischen oberen mittleren Schneidezähne mit zahnfarbenem Komposit verbreitert, um eine natürliche Zahnform herzustellen und die Zahnlücken zu schließen.



**Abbildung 12: Obere zentrale Schneidezähne nach Formkorrektur mit direkter Komposittechnik bei der älteren Tochter.**

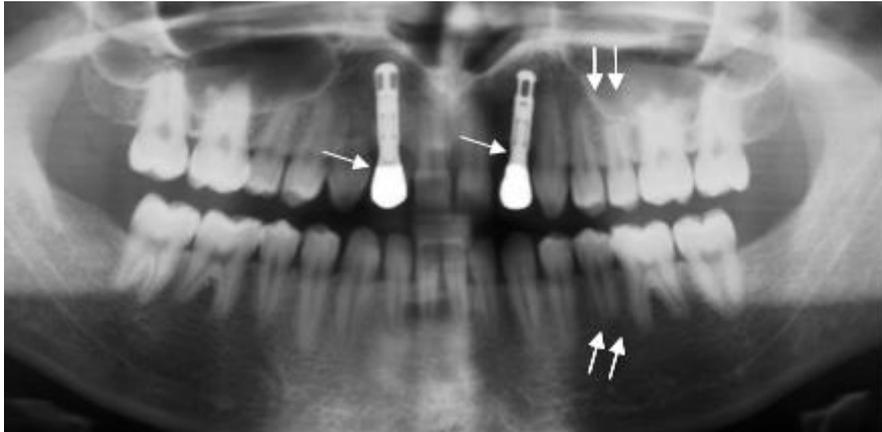
### 3.3.3 jüngere Tochter:

Anamnese:

Die 23. jährige jüngere Tochter ist ebenfalls an ARS erkrankt. Aufgrund der bekannten familiären Prädisposition der Erkrankung wurde eine augenärztliche Vorsorgeuntersuchung durchgeführt, bei der ein erhöhter Augeninnendruck ausgeschlossen wurde. Die Patientin gab an, für ca. 1 ½ Jahre mit einer festsitzenden Zahnsperre behandelt worden zu sein. Nach Abschluss der Behandlung wurden im Alter von 20 Jahren zwei Implantate eingesetzt, um die nicht angelegten oberen seitlichen Schneidezähne zu ersetzen. Die mittleren Schneidezähne wurden mit keramischen Verblendschalen (Veneers) verbreitert.

Röntgen- und klinischer Befund:

Die longitudinale Auswertung der im Alter von 11, 13, 17 und 22 Jahren angefertigten OPGs belegten die Nichtanlage der oberen seitlichen Schneidezähne und eine verzögerte Entwicklung der unteren 2. Prämolaren. Auch bei dieser Tochter zeigte sich bei der röntgenologischen Verlaufskontrolle eine Tendenz zu Wurzelresorptionen nach kieferorthopädischer Behandlung im Alter von 17 Jahren. Das aktuelle OPG (Abbildung 13) zeigt zwei Implantate zum Ersatz der oberen seitlichen Schneidezähne (12 und 22) sowie leichte Wurzelresorptionen an den Prämolaren.



**Abbildung 13: Das OPG im Alter von 23 Jahren der jüngeren Tochter zeigt den Ersatz der nicht angelegten oberen lateralen Schneidezähne durch Implantate (↑) sowie leichte Wurzelresorptionen an den Prämolaren (↑↑).**

#### Cephalometrie:

Bei der jüngeren Tochter besteht im Gegensatz zur älteren Tochter eine regelgerechte Lagebeziehung der beiden Kiefer zueinander (Orthognathie). Die cephalometrischen Parameter des Ober- und Unterkiefers liegen, wie in Tabelle 14 dargestellt, im Normbereich. Der Weichteilschatten im FRS zeigt ein gerades, harmonisches Lippenprofil mit einer minimalen positiven Lippenstufe (Abbildung 14).

Variable:	Durchschnitt:	Messwert:	Differenz:
<b>sagittale Parameter:</b>			
SNA	81,0±2,0°	80,6°	-0,4°
SNB	78,0±3,0°	80,1°	+2,1°
Wits	0,0±2,0mm	-1,4mm	-1,4mm
<b>vertikale Parameter:</b>			
Summenwinkel n. Björk	394,0±5,0°	383,9°	-10,1°
Go1	53,5±1,5°	53,3°	+5,1°
Go2	72,5±2,5°	64,9°	-7,6°
Interbasen- winkel	27,0°±5,0°	12,4°	-14,6°
SGo:NME	63,5±1,5%	71,3%	+7,8%
<b>metrische Parameter:</b>			
vPOK-Spp	53,8mm	52,8mm	-1,0mm
MeGo	80,7mm	85,6mm	+4,9mm
<b>Weichteilanalyse n. Rickets:</b>			
labrale sup. / E	-2,0±2,0mm	-7,2mm	-5,2mm
labrale inf. / E	-0,5±2,5	-4,1mm	-3,4mm

Tabelle 14: Cephalometrische Parameter und Weichteilanalyse nach Rickets bei der jüngeren Tochter (die in der linken Spalte aufgeführten Parameter werden in der Methodik Kapitel 2.3.5 auf Seite 22f beschrieben).



Abbildung 14: Das FRS der jüngeren Tochter zeigt einen normal entwickelten Oberkiefer und ein harmonisches Lippenprofil.

Augenärztlicher und allgemeinärztlicher Befund:

Die jüngere Tochter weist übereinstimmend mit der älteren Tochter beidseits eine Irishypoplasie, eine Korektopie (vgl. Abbildung 11) ein Embryotoxon posterius sowie iridokorneale Adhäsionen auf. Ein erhöhter Augeninnendruck besteht nicht. Der IODmax beträgt bei beiden Augen 16 mm Hg. Bei der Patientin besteht ein Hautnabel (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Hautnabel bei der jüngeren Tochter.**

### **3.3.4 Sohn:**

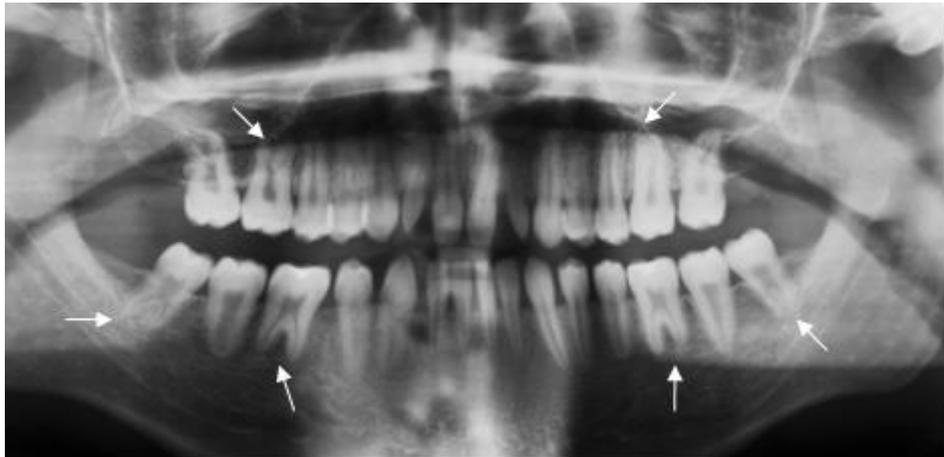
Anamnese:

Der 18 jährige Sohn ist ebenfalls an ARS erkrankt. Die Diagnose ARS wurde bei einer Vorsorgeuntersuchung im Kindesalter gestellt, wobei ein erhöhter Augeninnendruck ausgeschlossen wurde.

Röntgen- und klinischer Befund:

Die radiologische Verlaufskontrolle zeigte Nichtanlagen der Zähne 16, 26, und 45, die in Abbildung 16 dargestellt werden. Der Zahnstatus zeigt weiterhin eine ausgeprägte Mikroodontie. Die oberen seitlichen und mittleren Schneidezähne besitzen eine Zapfen- bzw. Tonnenform (Abbildung 17). Die Zahnkronen der Molaren sind ebenfalls in der Größe reduziert und zeigen eine atypische anatomische Form, die anhand der in Abbildung 18 und Abbildung 19 dargestellten Gipsmodellen gezeigt wird. Der Patient hat einen fast zirkulär offenen Biss mit Zahnkontakten ausschließlich auf den mittleren Schneidezähnen, wie in Abbildung 17 dargestellt wird. Weiterhin zeigen die mehrwurzeligen Zähne Taurodontismus unterschiedlich starker Ausprägung

(Abbildung 16 und Abbildung 20) (Meso- und Hypertaurodontismus nach Schulze [73]). An den distalen Wurzeloberflächen der oberen dritten Molaren sind runde Strukturen von dentinähnlicher Röntgendichte zu erkennen, die den Verdacht von Zahnanhangsgebilden (Paraplasien) nahe legen (Abbildung 20).



**Abbildung 16: Das OPG im Alter von 17 Jahren des Sohnes zeigt Nichtanlagen und ausgeprägten Taurodontismus bei den Molaren (↑).**



**Abbildung 17: Offener Biss bei maximalem Kieferschluss bei dem Sohn mit hypoplastischen oberen mittleren und seitlichen Schneidezähnen (↑).**



**Abbildung 18: Die Situationsmodelle zeigen Mikrodontie und atypische Zahnkronen bei den Zähnen 17 und 18.**



**Abbildung 19: Die Situationsmodelle zeigen Mikrodontie und atypische Zahnkronen bei den Zähnen 46, 47 und 48.**



**Abbildung 20: Taurodontismus an Zahn 17 (↑) und Zahnanhangsgebilde (Paraplasie) an Zahn 18 (↑↑) bei dem älteren Sohn.**

#### Cephalometrie:

Die radiologische Verlaufskontrolle vom 6. bis zum 18. Lebensjahr zeigt die Entwicklung einer ausgeprägten Hypoplasie der Maxilla. Dies verdeutlichen die, in Tabelle 15 dargestellten, deutlich reduzierten Messwerte für den SNA und die

Oberkieferbasislänge (vPOK-Spp). Der SNA beträgt  $77,4^\circ$  bei einem Normwert von  $81,0 \pm 2,0^\circ$ . Die Oberkieferbasislänge liegt 4,8mm unter der Norm. Tabelle 17 zeigt, dass die Parameter für den Unterkiefer im Normbereich liegen.

<b>Variable:</b>	<b>Durchschnitt:</b>	<b>Messwert:</b>	<b>Differenz:</b>
<b>sagittale Parameter:</b>			
SNA	$81,0 \pm 2,0^\circ$	$77,4^\circ$	$-3,6^\circ$
SNB	$78,0 \pm 3,0^\circ$	$79,6^\circ$	$+1,6^\circ$
Wits	$0,0 \pm 2,0\text{mm}$	$-5,5\text{mm}$	$-5,5\text{mm}$
<b>vertikale Parameter:</b>			
Summenwinkel n. Björk	$394,0 \pm 5,0^\circ$	$384,9^\circ$	$-9,1^\circ$
Go1	$53,5 \pm 1,5^\circ$	$53,6^\circ$	$+0,1^\circ$
Go2	$72,5 \pm 2,5^\circ$	$69,7^\circ$	$-2,8^\circ$
Interbasen-winkel	$27,0 \pm 5,0^\circ$	$14,5^\circ$	$-12,5^\circ$
SGo:NME	$63,5 \pm 1,5^\circ$	$72,8^\circ$	$+9,3^\circ$
<b>metrische Parameter:</b>			
vPOK-Spp	59,6mm	54,8mm	-4,8mm
MeGo	89,4mm	86,9mm	-2,5mm
<b>Weichteilanalyse n. Rickets:</b>			
labrale sup. / E	$-2,0 \pm 2,0\text{mm}$	$-8,6\text{mm}$	$-6,6\text{mm}$
labrale inf. / E	$-0,5 \pm 2,5$	$-3,6\text{mm}$	$-6,4\text{mm}$

**Tabelle 15: Cephalometrische Parameter und Weichteilanalyse nach Rickets bei dem Sohn (die in der linken Spalte aufgeführten Parameter werden in der Methodik Kapitel 2.3.5 auf Seite 22f beschrieben).**

Wie der Weichteilschatten in Abbildung 21 zeigt, weist der Sohn eine aufgerollte Ober- und Unterlippe (protrusives Lippenprofil) auf.



**Abbildung 21: FRS des Sohnes mit Hypoplasie der Maxilla und deutlich aufgerollten Lippen.**

Augenärztlicher und allgemeinärztlicher Befund:

Der IODmax des Patienten beträgt 15 mm Hg für das rechte Auge und 16 mm Hg für das linke Auge. Der Patient weist einen Hautnabel auf.

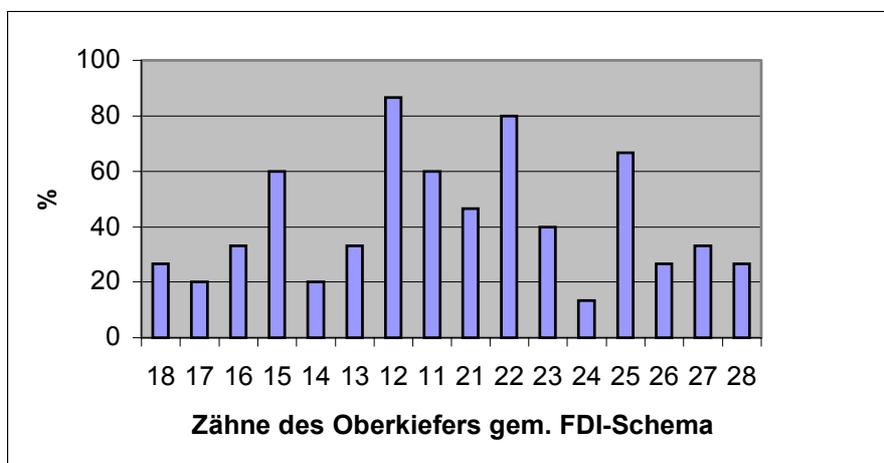
### **3.4 Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS:**

In 12 Publikationen [9, 11, 15, 17, 21, 38, 46, 56, 63, 68, 69, 80] sind bisher 17 Patienten mit ARS beschrieben, die sowohl von einem Augenarzt als auch einem Zahnarzt untersucht wurden und bei denen die dentalen und craniofazialen Anomalien differenziert dokumentiert wurden. Schließt man die in dieser Arbeit beschriebenen 4 Patienten mit ein, so können dentale und craniofaziale Anomalien bei 21 Patienten mit ARS ausgewertet werden.

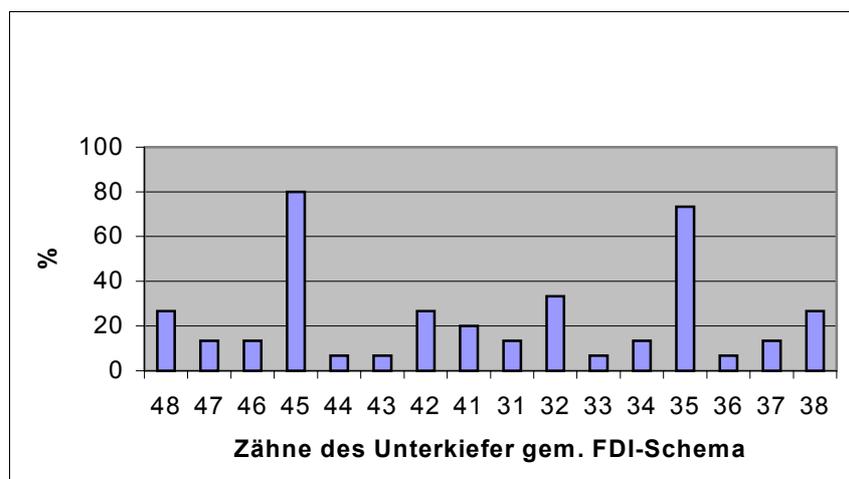
Alle 21 Patienten zeigten Hypodontie. Abhängig vom Alter der Patienten waren in manchen Fällen nur Befunde des Milchgebisses (1. Dentition) oder des bleibenden Gebisses (2. Dentition) auswertbar.

Bei 15 der 21 Patienten war eine genaue Beschreibung der in der 2. Dentition nicht angelegten Zähne verfügbar. Die Bezeichnung der Zähne erfolgt gemäß dem FDI-Schema (vgl. Methodik Kapitel 2.3.6 Seite 24). Wie die Abbildung 22

und Abbildung 23 zeigen, sind die oberen seitlichen Schneidezähne sowie die oberen und unteren zweiten Prämolaren die am häufigsten nicht angelegten Zähne. Mittlere obere Schneidezähne, obere Eckzähne, obere erste Prämolaren, erste und zweite obere Molaren waren ebenfalls häufig nicht angelegt, wie in den Abbildung 22 und Abbildung 23 dargestellt wird. Es zeigt sich, dass Zähne im Oberkiefer tendenziell häufiger nicht angelegt sind als Zähne im Unterkiefer. Bei 6 der 21 Patienten war nur die Summe der nicht angelegten Zähne beschrieben, die von 3 bis 20 Zähnen variierte.

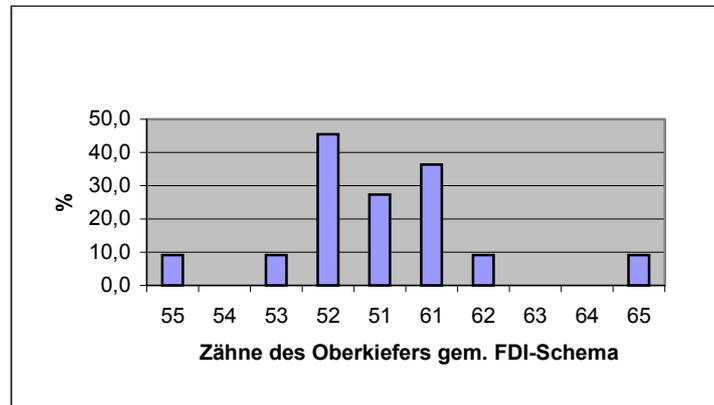


**Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung von Nichtanlagen von Zähnen der 2. Dentition im Oberkiefer bei Patienten mit ARS und Hypodontie.**

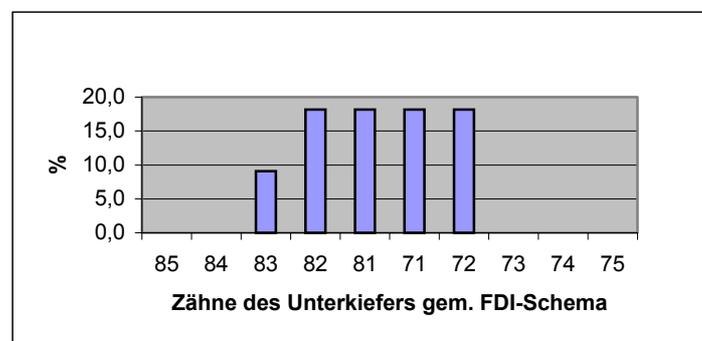


**Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung von Nichtanlagen von Zähnen der 2. Dentition im Unterkiefer bei Patienten mit ARS und Hypodontie.**

Bei 11 der 21 Patienten wurde angegeben, welche Zähne der 1. Dentition nicht angelegt waren. Wie in den Abbildung 24 und Abbildung 25 dargestellt, waren die oberen Schneidezähne zu 40% und die unteren Schneidezähne zu 18% nicht angelegt.

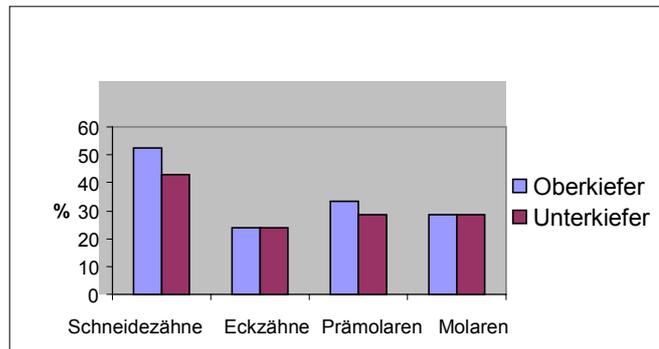


**Abbildung 24: Häufigkeit von Nichtanlagen der 1. Dentition im Oberkiefer bei Patienten mit ARS und Hypodontie.**



**Abbildung 25: Häufigkeit von Nichtanlagen der 1. Dentition im Unterkiefer bei Patienten mit ARS und Hypodontie**

Mikrodontie wurde bei 17 Patienten diagnostiziert, wobei bei 6 Patienten nur Zähne des Oberkiefers und bei 11 Patienten Zähne beider Kiefer betroffen waren. Dabei zeigten 3 Patienten eine generalisierte Mikrodontie, die alle vorhandenen Zähne betraf. Die am häufigsten betroffenen Zahngruppen waren obere und untere Incisivi, gefolgt von Prämolaren, Eckzähnen und Molaren, wie in Abbildung 26 dargestellt wird.



**Abbildung 26: Häufigkeit von Mikrodontie bei den verschiedenen Zahngruppen im Ober- und im Unterkiefer.**

Eine Hypoplasie der Maxilla wurde bei 19 der 21 (90,5%) Patienten dokumentiert, die bei 17 Patienten zu einem sogenannten Klasse III Gesichtsprofil führte, das durch folgende Befunde charakterisiert war: abgeflachtes Mittelgesicht, konkaves Lippenprofil oder verstrichene Oberlippe bei prominenter Unterlippe (vgl. Abbildung 9, Seite 45).

Weitere dentale Anomalien waren Taurodontismus bei einem Patienten, Schmelzhypoplasien, verkürzte Wurzeln, Paraplasien und verspätete Zahnentwicklung (dentitio tarda) bei jeweils 3 Patienten.

## 4. Diskussion:

### 4.1 Hintergrund und Methodik:

Das Axenfeld-Rieger-Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung (1:200 000). Daher liegen nur wenige Studien vor, in denen größere Patientenzahlen untersucht werden. Mit der retrospektiven Auswertung der Krankenblätter von 26 Patienten, die über einen Zeitraum von 27 Jahren konsekutiv erfasst wurden und bei denen gleichzeitig ein Glaukom oder eine OH und ein ARS vorliegt, wird die bisher größte publizierte Patientengruppe untersucht.

In der Studie von Ozeki [57] werden 21 Patienten dargestellt, von denen 3 Patienten ein Glaukom hatten. Shields [78] berichtete über 24 Patienten mit ARS, von denen 14 ein Glaukom aufwiesen. Um einen Patienten mit der Kombination ARS und Glaukom in der Bevölkerung zu finden, müssten theoretisch 400000 Menschen untersucht werden, d.h. für 26 Patienten wäre theoretisch ein Screening von 10,4 Millionen Menschen notwendig gewesen [7]. Daher ist eine Studie auch mit einer geringen Patientenanzahl im Falle des ARS mit Glaukom oder OH sinnvoll und gerechtfertigt.

Der lange Zeitraum, über welchen die Patienten gesammelt werden mussten sowie die über das gesamte Bundesgebiet verteilten Wohnorte der Patienten, ließen ein prospektives Studiendesign aus logistischen Gründen nicht zu.

Die Arbeit umfasst drei Teilabschnitte:

- I. Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom mit Glaukom oder okulärer Hypertension.
- II. Molekulargenetische Untersuchung in Kooperation mit dem Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS
- III. a) Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation.

b) Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS.

Diese Unterteilung war erforderlich, da nicht alle Patienten, deren Krankenakten auswertbar waren, in die humangenetische Untersuchung einwilligten und so zwangsläufig eine kleinere Patientengruppe mit humangenetischer Untersuchung entstand.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse:**

### **4.2.1 Familienanamnese:**

Von 26 Patienten mit ARS und Glaukom bzw. OH hatten 12 Patienten (46,2%) ein ARS in der Familienanamnese, wobei 10 dieser 12 Patienten über ein ARS und ein Glaukom in der Familienanamnese und 2 Patienten nur über ein ARS in der Familienanamnese berichteten. Ein Glaukom in der Familienanamnese ohne ARS gaben 5 Patienten (18,5%) an, sodass insgesamt bei 57,7% der Patienten ein Glaukom in der Familienanamnese vorlag. In der Literatur findet sich bei 38% [78], 43% [57], 70% [88] der ARS- Patienten ein ARS in der Familienanamnese, so dass die hier ermittelte Häufigkeit als durchschnittlich bezeichnet werden kann.

Ein ARS und/oder ein Glaukom in der Familienanamnese stellt keinen Risikofaktor für eine besondere Schwere der Glaukomerkrankung dar. So wiesen die Patienten mit und ohne ARS oder mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des IODmax, in der Häufigkeit von Irishypoplasien, IOD- senkenden Operationen, und im Alter bei Diagnose auf. Es ist nicht auszuschließen, dass dies auf die zwangsläufig geringe Patientenzahl bei der Seltenheit des ARS mit einem gleichzeitig bestehenden Glaukom zurückzuführen ist. Studien an der Universitätsaugenklinik Würzburg zu anderen Glaukomformen zeigten jedoch, statistisch signifikant bei über 2000 Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen, dass Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese keine

schlechtere Glaukomprognose haben als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese [28, 31, 32].

Da unsere Patienten sowohl an ARS als auch an Glaukom erkrankt waren, und beide Erkrankungen bei den Blutsverwandten der Patienten mit ARS in ca. 50% der Fälle auftraten, ist eine assoziierte genetische Prädisposition auch für das Glaukom nicht auszuschließen. So wurde in früheren Studien nachgewiesen, dass Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese aufweisen. Bei Glaucoma chronicum simplex zum Beispiel liegt bei 40,9% der Patienten ein Glaukom in der Familienanamnese vor [27, 31, 30, 33]. Bei den Patienten mit ARS lag die Häufigkeit des Glaukoms in der Familienanamnese bei 57% und war somit um 17% häufiger als beim Glaucoma chronicum simplex [30].

#### **4.2.2 Morphologie:**

Unsere Studie ergibt eine Übereinstimmung in der Häufigkeit morphologischer Augenbefunde mit den Ergebnissen von Shields, wenn aus dem Patientengut von Shields die Patienten mit ARS und Glaukom oder OH verglichen werden [78].

Systemische Anomalien wurden bei fast der Hälfte der 26 ARS- Patienten (12 von 26 Patienten) gefunden. Fasst man die dentalen und craniofazialen Fehlbildungen zusammen, so zeigt sich, dass diese mit 27% die häufigsten systemischen Veränderungen darstellen. Dentale und craniofaziale Anomalien bilden auch bei Shields und Ozeki die häufigsten systemischen Anomalien. Allerdings waren die Häufigkeiten dentofazialer Anomalien bei Ozeki und Shields mit 67% bzw. 42% höher als in dieser Studie. Anomalien milder Ausprägung oder Nichtanlagen im Wechselgebiss sind schwierig zu diagnostizieren, so dass dentale und craniofaziale Anomalien bei einigen Patienten vermutlich unerkannt blieben. Bei den Patienten, die einer humangenetischen Untersuchung zustimmten, wurde der zuletzt behandelnde

Zahnarzt angeschrieben, so dass bei dieser Gruppe dentale und craniofaziale Befunde aktualisiert wurden.

Die Diskussion dentaler und craniofazialer Befunde bei ARS erfolgt in Kapitel 4.4.: Dentale und craniofaziale Anomalien bei ARS.

#### **4.2.3 Alter bei Diagnose:**

Das ARS wurde sehr häufig bereits in früher Kindheit diagnostiziert. Bei fast der Hälfte unserer Patienten wurde das ARS innerhalb des ersten Lebensjahres erkannt. Dies ist vergleichbar mit den Beobachtungen von Shields, der eine Verteilung des Alters bei Diagnose zwischen Geburt und jungem Erwachsenenalter mit einem Maximum im Säuglingsalter beschrieb [76]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei Patienten, die ein ARS in der Familienanamnese hatten, eine Tendenz zu einer früheren Diagnosestellung bestand als bei Patienten ohne ARS und ohne Glaukom in der Familienanamnese. Eine Irishyoplasie führte, wie die Ergebnisse zeigen, überraschenderweise nicht zu einer früheren Diagnose des ARS. ARS wird im Mittel in einem Alter diagnostiziert, in dem noch keine Spaltlampenuntersuchung durchführbar ist und eine Irishyoplasie also nur schwer entdeckt werden kann oder möglicherweise noch nicht so ausgeprägt ist. Denkbar ist ein progredienter Verlauf der Irishyoplasie, so dass diese sich erst mit zunehmendem Alter klinisch manifestiert [40]. Bereits in früheren Arbeiten konnte für unterschiedliche Glaukomformen bei Untersuchung von mehr als 2000 Glaukom-Patienten gezeigt werden, dass die Kenntnis eines Glaukoms in der Familienanamnese zu einer statistisch signifikant früheren Diagnosestellung führte [28, 31, 30, 32]. Es ist zu vermuten, dass hier bei den Patienten mit ARS und Glaukom dieser Unterschied aufgrund der hier geringeren Patientenzahl nicht signifikant war. Es zeigt sich jedoch auch hier eine Tendenz zu einer früheren Diagnose, wenn ein Glaukom in der Familienanamnese vorliegt. Es ist zu vermuten, dass ein ARS in der Familienanamnese und die Aufklärung der Eltern über den autosomal-dominanten Vererbungsmodus des ARS und/oder die Aufklärung über die genetische Prädisposition des Glaukoms mit Hinweis auf die Notwendigkeit

eines Glaukom-Screenings zur früheren Diagnose des Glaukoms und damit auch des ARS führte. So waren sich alle Patienten aus Teil B schon vor Erhalt des Anschreibens (Anlage 2) darüber bewusst, dass es sich bei dem ARS um eine Erbkrankheit handelt. Alle Patienten gaben außerdem an, Verwandten aus diesem Grund zu einer Vorsorgeuntersuchung geraten zu haben. Dies zeigt die Sensibilisierung der ARS-Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung, die nur zu 8,4% dem Begriff Glaukom eine grundlegende Definition zuordnen kann [59]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer Aufklärung der an ARS erkrankten Eltern über die Notwendigkeit einer Screeninguntersuchung bei den Kindern.

Der Beginn der Glaukomerkrankung ist bei den verschiedenen Glaukomformen unterschiedlich, was bei der Wahl des Screening-Zeitpunktes berücksichtigt werden sollte [29].

#### **4.2.4 IODmax:**

Liegt bei ARS ein Glaukom oder eine okuläre Hypertension vor, war der IOD meist hoch und schwierig zu regulieren. Der IODmax betrug bei den ARS-Patienten im Mittel  $36,46 \pm 11,9$  mmHg für rechte Augen und  $35,85 \pm 11,6$  mmHg für linke Augen. Druckerhöhungen über 40 mmHg kamen bei 10 Patienten vor. Die hohe Häufigkeit IOD-senkender Eingriffe zeigt die Schwierigkeit der Druckregulation bei ARS.

Patienten mit Irishypoplasie weisen jedoch keinen höheren IODmax als Patienten ohne Irishypoplasie auf, wie in dieser Arbeit gezeigt wird.

Dies stimmt mit den Ergebnissen einer anderen Studie [76] überein, in der sich zeigte, dass das Auftreten oder der Schweregrad von Defektbildungen der Iris oder von iridokornealen Adhäsionen nicht mit der Schwere des Glaukoms korreliert. Dabei konnte Shields durch histologische Untersuchungen bei ARS-Patienten zeigen, dass die Lamellen des Trabekelmaschenwerkes von einer dicken Schicht extrazellulärer Substanz, die zu großen Anteilen aus breitbandigem (128nm) Kollagen bestand, ummantelt waren. Dadurch ergab sich das Bild komprimierter intertrabekulärer Hohlräume. Ein physiologisch ausgebildeter Schlemm'scher Kanal wurde bei keinem Patienten gefunden

[78]. Es ist daher möglich, dass das Ausmaß der IOD- Erhöhung bei ARS mit dem Ausmaß dieser, nur histologisch erkennbaren Fehlbildungen korreliert.

Glaukom ist in der Regel mit erhöhtem Augeninnendruck aufgrund morphologischer oder funktioneller Veränderungen des vorderen Augenabschnittes verbunden. Dieser Zusammenhang ist jedoch, wie zum Beispiel beim Normaldruckglaukom, nicht absolut. Außerdem führt ein erhöhter IOD nicht zwingend zu glaukomatösen Schäden [28]. Die molekularen Mechanismen, die dem Beginn und der Progression der meisten Glaukomformen zugrunde liegen, sind nach wie vor unbekannt. Entwicklungsbedingte Glaukomformen bieten eine höhere Wahrscheinlichkeit, den Genort der Erkrankung aufzudecken, da diese Patienten häufig einen weiter fortgeschrittenen Glaukomschaden in jungem Alter aufweisen. In diesen Fällen ist die Untersuchung der genetischen Ursachen durch noch lebende Geschwister begünstigt [20].

Es muss hinterfragt werden, warum nur ca. 50% der ARS-Patienten ein Glaukom entwickeln. Es ist anzunehmen, dass sich die Ursachen des Glaukoms bei ARS komplexer darstellen als nur eine IOD-Erhöhung.

So wurden bei PITX2- Mutationen zum Beispiel neben der Erhöhung des IOD noch weitere Risikofaktoren für ein Glaukom nachgewiesen. So ist die Anzahl von Astrozyten-Vorläufer-Zellen reduziert. Astrozyten sind für den Erhalt und Schutz der Axone retinaler Ganglienzellen essentiell und sind schon als pathogenetischer Faktor bei Glaukomen identifiziert worden. Dies könnte bedeuten, dass Patienten mit ARS eine höhere Anfälligkeit des Sehnerven gegenüber lokalen und systemischen Glaukom-Risikofaktoren aufweisen [27, 31, 30].

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass die Entwicklung retinaler Blutgefäße ebenfalls durch Mutationen in PITX2 gestört sein kann, da die hyaloiden Gefäßstrukturen unterentwickelt sind und Astrozyten als Leitschiene bei der Gefäßeinsprossung dienen [20].

#### 4.2.5 Therapie:

Die größte Herausforderung der okulären Anomalien bei ARS-Patienten ist die Erkennung und Behandlung des Glaukoms. Bis zum jungen Erwachsenenalter entwickelt sich häufig eine IOD-Erhöhung, die bei wenigen Patienten auch schon im Säuglingsalter [35] oder erst im späten Erwachsenenalter auftritt. Nur in seltenen Fällen erfordern ausgeprägte iridokorneale Adhäsionen, die zu einer das Sehvermögen beeinträchtigenden Korektiope führen, eine operative Intervention. Zur Lyse dieser Adhäsionen wird der Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser (Nd: YAG) empfohlen [2].

Wie die vorliegende Arbeit zeigt, ist die Regulation des IOD bei ARS-Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension schwierig und erforderte bei 73,1% der Patienten eine IOD-senkende Operation an mindestens einem Auge. Der IOD konnte bei 6 Patienten nicht und bei 11 Patienten nur unzureichend medikamentös reguliert werden, so dass OPs erforderlich waren. Häufig reichte eine IOD-senkende OP allein nicht aus, um den IOD suffizient zu senken. So erhielten 9 der 19 Patienten mehr als eine IOD-senkende OP. Bei diesen 9 Patienten wurden insgesamt 27 Revisionen oder alternative IOD-senkende OPs durchgeführt. Bei 4 Patienten wurden zusätzlich ciliarkörperdestruierende Maßnahmen durchgeführt sowie bei einem Patienten zusätzlich eine Iridektomie. Nach IOD-senkenden OPs benötigte die Hälfte aller operierten Augen bei Letztuntersuchung zusätzlich eine IOD-senkende Medikation. Dabei kamen hauptsächlich Kammerwasserproduktionsenkende Substanzen wie Betablocker, Alpha2-Agonisten oder Carboanhydrasehemmer zum Einsatz. Diese Medikamente haben sich auch nach Shields' eigenen Beobachtungen bewährt. Er konnte jedoch bei seinen Patienten eine erfolgreiche operative IOD-Regulation bei 75% der operierten Patienten ohne zusätzliche Medikation erreichen. Dabei wurden die gleichen Operationen wie bei den Patienten dieser Studie (Trabekulektomie, Trabekulotomie und Goniectomie) durchgeführt. Es ist nicht auszuschließen und in der Literatur nicht ersichtlich, ob sich die Patientengruppen der beiden Kliniken im Erkrankungsstadium bei Erstvorstellung unterschieden.

### **4.3 Molekulargenetische Untersuchung zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS:**

In der vorliegenden Arbeit werden bisher nicht beschriebene Mutationen im FOXC1-Gen beschrieben (vgl. Tabelle 9). Ferner wird eine große morphologische und genetische Heterogenität aufgezeigt, die auf die Beteiligung zusätzlicher Gene in der Pathogenese des ARS mit Glaukom oder okulärer Hypertension hinweist.

Mutationen können entweder aufgrund von Haploinsuffizienz oder eines dominant-negativen Effektes krankheitsauslösend sein. Nonsense- oder frameshift-Mutationen erzeugen ein verkürztes, nicht funktionsfähiges Protein. Die krankheitsauslösende Wirkung einer solchen Mutation ist nachvollziehbar. Diese hängt bei missense-Mutationen von der Lokalisation der Mutation ab. So können subtile Effekte auf den Organismus oder aber gravierendere Auswirkungen als nonsense- oder frameshift-Mutationen vorliegen. Dies ist der Fall, wenn durch die Mutation Protein-Stabilität, Wechselwirkungen mit DNA oder anderen Proteinen und Protein-Lokalisation etc. verändert werden.

#### **PITX2- Mutationen:**

PITX2 kodiert einen Transkriptionsfaktor, der sich durch eine 60 Aminosäuren umfassende Homöodomäne, die zur Bindung an DNA dient, auszeichnet. Die Homöodomäne wird als verantwortlich für die Lokalisation des PITX2-Proteins im Nucleus, für die DNA-Bindungsfähigkeit sowie für die Wechselwirkungen mit anderen Proteinen erachtet [75].

PITX2 konnte beim Menschen während der embryonalen Entwicklung in den Geweben des vorderen Augenabschnittes, der Schädel- und Gesichtsknochen und -knorpel, der Umbilical-Region, des Herzen sowie der Hypophyse nachgewiesen werden [44, 75].

Die Sequenzierung des PITX2-Gens zeigte bei den Patienten I<sub>1-5</sub> (vgl. Tabelle 9) eine C zu T Transversion an Nukleotid Position 774, die zu einem Ersatz von Prolin durch Leucin in Kodon 64 des Proteins führt. Diese missense-Mutation wurde zuvor von Philips et al. [60] bei mehreren Mitgliedern einer Familie mit ARS diagnostiziert. Die Mutation liegt in der Homöobox des Gens. Für

verschiedene PITX2-Mutationen innerhalb der Homöobox konnten Kozlowski et al. [44] bei Patienten mit Irishypoplasie, Iridogoniodysgenese und ARS unterschiedliche Restfunktionalität des Gen-Produktes nachweisen, so dass davon auszugehen ist, dass bei den hier untersuchten Patienten ebenfalls Veränderungen der Funktionalität des Genproduktes vorliegen. Bei keinem der 100 Kontrollprobanden konnte diese Sequenz gefunden werden. Es ist demnach anzunehmen, dass diese Mutation krankheitsauslösend ist.

Die gegenüber dem Wildtyp reduzierte Funktionalität war dabei durch reduzierte Konzentration im Nucleus, reduzierter DNA-Bindungsfähigkeit oder verringerter Transaktivität begründet. Dabei zeigten Patienten mit Irishypoplasie PITX2-Mutationen mit der höchsten und Patienten mit ARS Mutationen mit der geringsten bzw. keiner Restfunktionalität [44].

In einem Fall wurde eine Mutation nachgewiesen, die eine um 200% höhere Aktivität aufwies als das Wildtyp PITX2-Protein, was ebenfalls zu einem ARS-Phänotyp führte. Es ist daher zu vermuten, dass die große Variabilität der ARS-Phänotypen zumindest bei denen, die mit PITX2-Mutationen assoziiert sind, vom Grad der Funktionstüchtigkeit des mutierten Proteins abhängt. Dies erklärt für einen Teil der Patienten die in dieser Arbeit gefundene morphologische Heterogenität. Eine detaillierte Beschreibung der Ausprägung der einzelnen Befunde und nicht nur eine Erfassung des Vorliegens eines Befundes wären hier zu weiteren Bewertung sinnvoll, wie in der Diskussion der Methodik bereits dargestellt wurde.

Walter [89] beschrieb ein Modell, nach dem eine Funktionalität des PITX2-Proteins von weniger als 70% und größer als 150% zu Veränderungen des vorderen Augenabschnittes führt, wobei bei verminderter Funktionalität eine Relation zwischen Funktionalität und Schwere der Fehlbildungen besteht.

Bemerkenswert sind die phänotypischen Unterschiede innerhalb dieser Familie, obwohl bei allen 5 Personen die identische Mutation vorliegt. Zwar zeigen sich weitgehend die gleichen Befunde wie Hypodontie, Mikrodontie und Mikrognathie, jedoch unterscheidet sich die Schwere dentaler und craniofazialer Anomalien sehr deutlich, wie in den Abschnitten 3.3.1-3.3.4 gezeigt wird. Aktuelle Erkenntnisse über die genetischen Ursachen der dentalen und

craniofazialen Anomalien bei ARS können diese Unterschiede nicht erklären [34].

Bisher konnten für PITX2 mit PLOD und DLX2 nur zwei Zielgene identifiziert werden [34]. DLX2 zählt ebenfalls zu den Homöobox-Transkriptionsfaktoren und ist ein Faktor in dem von Thomas und Sharpe postulierten „odontogenic homeobox code“, nachdem die Expression mehrerer Homöobox-Gene für das Muster der Zahnanlagen verantwortlich ist. [85]. Gemäß dem „odontogenic homeobox code“ wäre DLX2 für die Entwicklung der Molaren verantwortlich [85]. Weiterhin wurde DLX2 im 1. Kiemenbogen in Bereichen nachgewiesen, aus denen Maxilla und Mandibula hervorgehen [84].

Bei der Maus konnte eine Expression des orthologen Gens Pitx2 (die kleine Schreibweise bezeichnet das zu PITX2 orthologe Gen bei der Maus) während der Odontogenese im Zahnepithel belegt werden [36].

Die korrekte Odontogenese ist von der Fähigkeit von PITX2 abhängig, das Gen DLX2 zu transaktivieren. Mutationen in PITX2, die zu einem Genprodukt mit Wildtyp ähnlicher DNA-Bindungsspezifität führten, lösten keine Zahnanomalien aus, da Dlx2 ausreichend transaktiviert wurde. Hier wurde lediglich eine milde Hypoplasie der Iris beobachtet. Mutationen, die keine dem Wild-Typ vergleichbare DNA-Bindungsspezifität aufwiesen, führten zu dem kompletten phänotypischen Spektrum von ARS [19].

Zur Untersuchung von PITX2 steht ein Mäuse-Modell zur Verfügung [75]. Die Gewebe, in denen Pitx2 während der Embryogenese exprimiert wird, stimmen mit denen beim Menschen überein. Ferner wurde festgestellt, dass Pitx2 auch in einigen Schichten der Kornea und Iris sowie dem haloiden Plexus posterior von der Linse exprimiert wird [36].

Morphologische Merkmale des ARS wie Irishypoplasie, Korektopie, Polykorie und Zahnanomalien konnten bei Pitx2 (+/-) heterozygoten Mäusen festgestellt werden [24]. In wenigen Fällen wurde auch ein gehemmtes Wachstum beobachtet, was mit den beschriebenen ARS-Patientenfällen mit Hypophysenanomalien und Minderwuchs übereinstimmt [2].

**FOXC1-Mutationen:**

Eine Expression von FOXC1 konnte während der Entwicklung fast ubiquitär nachgewiesen werden u. a. im periculären Mesenchym, der Sklera und Kornea. Im adulten Auge wurde FOXC1 im Trabekelmaschenwerk und im konjunktivalen Bindegewebe nachgewiesen [47]. FOXC1 zählt zu einer Klasse von Transkriptionsfaktoren, die eine in der Evolution hoch konservierte 110 Aminosäuren umfassende DNA-Bindungsdomäne aufweisen (forkhead box). FOXC1 ist ein wichtiger Regulator in der Zelldifferenzierung und der Organogenese. Bisher konnten Mutationen in FOXC1 mit Irishypoplasie, Iridogoniodysgenesis und ARS assoziiert werden [37, 42, 50, 51, 52, 55, 70]. Wie bei PITX2 können Mutationen die Konzentration des FOXC1-Proteins im Nucleus, die DNA-Bindungsfähigkeit und die Transaktivierung beeinflussen [89].

Die nonsense-Mutation bei Patient II führt zu einem Abbruch der Proteinsynthese bei Kodon 48, so dass ein unvollständiges nicht funktionsfähiges Protein entsteht. Dies entspricht einer funktionellen Haploinsuffizienz bezüglich FOXC1, die ursächlich für die ARS-Genese bei diesem Patienten ist [81]. Da in diesem Fall das Protein eindeutig nicht funktionsfähig ist, konnte auf ein Screening der Kontrollgruppe verzichtet werden. Studien am entsprechenden Mäuse-Ortholog zeigten, dass haploinsuffiziente *Foxc1* (+/-) Mäuse einen abnormalen vorderen Augenabschnitt entwickeln. Die diagnostizierten Veränderungen umfassten die bei ARS bekannten Anomalien wie Embryotoxon posterius, Korektopie, Irishypoplasie, verkleinerter bzw. nicht vorhandener Schlemm'scher Kanal sowie ein anomales Trabekelmaschenwerk [81].

Die elektronenmikroskopischen Befunde deckten sich mit denen von Shields für ARS beim Menschen beschriebenen Untersuchungsergebnissen.

Diese ARS-typischen Defekte zeigten eine große Variabilität bei Mäusen unterschiedlichen genetischen Backgrounds, aber auch innerhalb einer Inzucht von Mäusen, so dass angenommen wurde, dass nicht nur der genetische Background, sondern auch bisher unklare Ereignisse während der Entwicklung die Aktivität der Genprodukte beeinflussen können [81].

Die missense-Mutationen, die bei den Patienten III und IV gefunden wurden, liegen in der DNA-Bindungsdomäne (forkhead box) und können die DNA-Bindungsfähigkeit oder die Konzentration im Nucleus und somit die Transaktivität negativ beeinflussen.

Da diese Mutationen ebenfalls bei den 100 Kontrollprobanden nicht auftraten, können sie als krankheitsauslösend angesehen werden. Die von Saleem et al. [70] untersuchten missense-Mutationen innerhalb der „forkhead-Domäne“, die bei ARS Patienten gefunden wurden, zeigten alle eine Reduktion der Funktionalität des Genproduktes.

Ähnlich wie für PITX2 legte Walter [89] 2003 ein Modell vor, nach dem er nonsense-, frameshift- oder missense- Mutationen in FOXC1 für den ARS-Phänotyp verantwortlich sah, während eine erhöhte Funktionalität z. B. durch eine Duplikation hervorgerufen, mildere Phänotypen wie zum Beispiel Iridogoniodysgenesien hervorruft. Im Gegensatz zu PITX2 scheint die Schwere der Fehlbildungen jenseits des für eine normale Entwicklung benötigten Funktionalitäts-Fenster aber nicht mit der Restfunktionalität des FOXC1-Produktes zu korrelieren.

In unserem Patientenkollektiv zeigen 4 von 6 Indexpatienten eine potentiell krankheitsauslösende Mutation in PITX2 oder FOXC1. Walter und Mitarbeiter beobachteten jedoch, dass maximal in 35% aller Fälle Mutationen in diesen beiden Genen für ARS verantwortlich sind. Dies ist bemerkenswert, da Duplikationen oder Insertionen großer DNA-Fragmente bei der angewandten Screeningmethode nicht erfasst wurden und somit Veränderungen dieser Art bei den beiden anderen Patienten nicht entdeckt worden wären. Es ist aber auch zu bemerken, dass bei der geringen Anzahl der Patienten die hohe Prävalenz von Mutationen in PITX2 und FOXC1 zufällig sein kann.

Es ist auf jeden Fall davon auszugehen, dass weitere Mutationen in anderen Genen zum ARS und anderen Entwicklungsstörungen des vorderen Augenabschnittes beitragen, da auf dem mit ARS assoziierten Locus 13q14 noch kein Gen identifiziert wurde, und in einer DNA- Analyse von 23 brasilianischen ARS Patienten existierten Patienten, bei denen keine Mutationen auf den bisher bekannten Loci 13q14, 4q25 (PITX2) oder 6p25

(FOXC1) zugeordnet werden konnten [7]. Ebenso konnten Kawase et al. bei Patienten mit ARS weder Mutationen in den mit ARS assoziierten Genen PITX2, FOXC1 und PAX6 noch eine Verbindung zu dem Locus 13q14 nachweisen [41]. Es ist daher nahe liegend, dass Mutationen in weiteren Genen zur Heterogenität des ARS beitragen [47].

Dentale und craniofaziale Anomalien wie Hypodontie, Mikrodontie und Mikrognathie sowie der Hautnabel wurden in dieser Arbeit nur bei Patienten mit PITX2-Mutationen gefunden. Mittelohrtaubheit und Herzfehler wurden dagegen nur bei den Patienten mit FOXC1-Mutationen gefunden. Taubheit und Herzfehler bei ARS wurden in der Literatur bisher bei 5 Familien mit 4 verschiedenen FOXC1-Mutationen beschrieben [37, 55, 82, 83]. Bei 15 weiteren Familien mit ARS und unterschiedlichen FOXC1-Mutationen wurden weder Herzfehler noch Taubheit beschrieben [52, 51, 54, 55 70]. In der Literatur sind keine Fälle von ARS mit PITX2-Mutationen und Mittelohrtaubheit oder kongenitalen Herzfehlern publiziert. Der Augenarzt kann so bei Diagnose eines ARS durch zahnärztliches Konsil und Inspektion des Nabels einen Verdacht bezüglich der zugrunde liegenden Mutation stellen. Dabei ist zu beachten, dass die in Kapitel 3.3 beschriebenen mit ARS assoziierten Zahnanomalien erst ab den verschiedenen Phasen der Gebissentwicklung bei entsprechendem Lebensalter beurteilbar sind. So sind Nichtanlagen der Schneidezähne im Milchgebiss nicht vor dem 18. Lebensmonat zu beurteilen. Ist das bleibende Gebiss von Nichtanlagen oder Mikrodontie betroffen, so kann dies abhängig von der betroffenen Zahngruppe durch radiologische Untersuchungen zwischen dem 4.-8. Lebensjahr diagnostiziert werden. Liegen keine Zahnanomalien oder ein Hautnabel vor, ist eine Mutation in FOXC1 oder einem anderen, bisher nicht bekannten Gen wahrscheinlich. Da kongenitale Herzfehler und Taubheit im Zusammenhang mit ARS beschrieben sind [13, 53, 86] und bisher ausschließlich mit FOXC1-Mutationen assoziiert wurden [37, 55, 82, 83], sollte durch ein kardiologisches bzw. HNO-ärztliches Konsil das Vorliegen eines Herzfehlers bzw. einer Mittelohrtaubheit ausgeschlossen werden.

#### **4.4 Dentale und craniofaziale Anomalien bei ARS:**

Das Auftreten von Hypodontie in Verbindung mit Anomalien des vorderen Augenabschnittes wurde schon 1883 von Vossius [87] dokumentiert, der bei einem Patienten mit beidseitiger Irishypoplasie eine Nichtanlage und Hypoplasie der Maxilla diagnostizierte. Mathis [49] beschrieb gleiche Befunde in der Familie, in der zuvor Rieger [66] die atypischen Augenbefunde entdeckte. Die Seltenheit der Erkrankung und die variable Expression machen eine detaillierte Darstellung der Zahn- und Kieferanomalien bei ARS sinnvoll, zumal die eigene Untersuchung zeigte, dass dentale und craniofaziale Anomalien mit 27% die häufigsten extraokulären Anomalien bei ARS sind. Diese Beobachtung deckt sich, wie bereits erwähnt, mit den Ergebnissen von Shields [76] und Ozeki [57].

#### **Nichtanlagen und dentale Anomalien:**

Die Prävalenz von Nichtanlagen ein oder mehrerer Zähne liegt in der Normalbevölkerung bei 2-10%, wobei deutliche geographische Unterschiede festgestellt wurden [72]. Bei ARS sind Zähne nicht angelegt, die sehr selten betroffen sind, wie zum Beispiel der fehlende obere Eckzahn und der fehlende obere erste Prämolare bei der älteren Tochter oder die ersten oberen Molaren bei dem Sohn oder mittlere obere Schneidezähne, wie sie bei den 17 in der Literatur dargestellten Patienten (vgl. Kapitel 3.3.2) beschrieben wurden. Diese Zähne sind mit einer Häufigkeit von 0,008- 0,3% in der Normalbevölkerung nicht angelegt [25, 62, 71]. Die Nichtanlage oberer mittlerer Schneidezähne, die von Fleischer-Peters und Lang [21] als Leitsymptom des ARS bezeichnet wird, kann bei der Untersuchung der 26 Patienten in dieser Studie lediglich bei einem Patienten beobachtet werden. Besteht ein ARS mit Hypodontie, so sind bei ca. einem Drittel der Patienten auch die mittleren oberen Schneidezähne betroffen. Die Nichtanlage oberer seitlicher Schneidezähne oder zweiter Prämolaren, wie sie bei den Töchtern vorliegen, zählen, abgesehen von der Nichtanlage von Weisheitszähnen, zu den am häufigsten bei ARS nicht angelegten Zähnen [72]. Diese Zähne gehören zu den terminalen Zähnen ihrer jeweiligen Zahngruppen und sind auch die mit 2-2,5% in der gesunden Normalbevölkerung am

häufigsten nicht angelegten Zähne [25, 62, 79]. Nichtanlagen von Zähnen der ersten Dentition, wie sie im Zusammenhang mit ARS beschrieben wurden [11, 21, 56, 46, 63, 68], sind extrem selten.

Mikrodontie kann lokalisiert oder generalisiert auftreten und ist häufig im Zusammenhang mit ARS beschrieben worden. Besonders die Hypoplasie oberer Schneidezähne, wie sie bei den drei Geschwistern auftritt, ist charakteristisch [25].

Der Sohn zeigt eine generalisierte Mikrodontie, die alle Zahngruppen betrifft. Die Molaren weisen dabei eine dreihöckerige Zahnkrone auf (vgl. Abbildung 18 und Abbildung 19), eine Anomalie, die nur bei ca. 0,1 bis 0,4 % der Bevölkerung auftritt und oftmals mit Nichtanlagen oder Zahnverkümmierungen kombiniert ist [73]. Bei ARS mit dentalen Anomalien weisen die Hälfte aller Patienten hypoplastische Schneidezähne im Ober- oder Unterkiefer auf, ca. 1/3 zeigte hypoplastische Prämolaren. Mikrodontische Eckzähne und Molaren fanden sich bei 20% bzw. 30% dieser Patienten. Prämolaren und laterale obere Schneidezähne sind in der gesunden Normalbevölkerung die häufigsten von Mikrodontie betroffenen Zähne.

Die stark verkürzten Zahnwurzeln bei der älteren Tochter, wie auch in einzelnen Fällen von ARS beschrieben [11], sind keine angeborenen Formanomalien der Zahnwurzeln. Ein im Alter von 15 Jahren angefertigtes OPG zeigte regelgerecht geformte Zahnwurzeln. Vielmehr sind Wurzelresorptionen aufgrund der Behandlungsdauer, die bei dieser Patientin 6 ½ Jahre dauerte und dem Ausmaß der Zahnbewegungen (kieferorthopädischer Lückenschluss) wahrscheinlich. Die Langzeit-Auswertung der OPGs zeigt einen eindeutigen Zusammenhang mit der kieferorthopädischen Behandlung. Die jüngere Tochter weist ebenfalls eine Tendenz zu Wurzelresorptionen nach kieferorthopädischer Behandlung auf. Behandlungsdauer und Bewegungsstanz der apikalen Verschiebung weisen die stärkste Korrelation mit Wurzelresorptionen auf [74]. Ob Patienten mit ARS eine Prädisposition für Wurzelresorptionen unter kieferorthopädischer Therapie haben, ist daher unwahrscheinlich.

Der Sohn zeigt einen ausgeprägten Taurodontismus (Meso- bis Hypertaurodontismus) an allen Molaren, der in dieser Form nur bei ca. 0,3% der

weißen europäischen Bevölkerung auftritt [73], aber im Zusammenhang mit ARS beschrieben wurde [25].

### **Cephalometrie:**

Drei der hier untersuchten Familienangehörigen zeigten aufgrund einer Hypoplasie der Maxilla (Mikrognathie) mit einer deutlich verkürzten Oberkieferlänge und reduziertem SNA eine ausgeprägte skelettale Klasse III Anomalie. Der Unterkiefer zeigte bei den Patienten eine physiologische Position. Die cephalometrischen Parameter des Unterkiefers lagen im Normbereich. Eine derartige Mikrognathie tritt in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von ca. 1% auf [18]. Der offene Biss beim Sohn hat keine skelettale Ursache, sondern ist die Folge einer gestörten Okklusion. Durch den mikrognathen Oberkiefer haben die im Kopf- bzw. Kreuzbiss stehenden oberen Schneidezähne Frühkontakte, die einen vollständigen Kieferschluss verhindern. An den angefertigten Gipsmodellen sind Abnutzungsspuren (Attrition) an Zähnen zu erkennen, die zum heutigen Zeitpunkt keinen Antagonistenkontakt haben können. Der dental offene Biss hat sich, wie die radiologische Verlaufskontrolle ergab, erst durch stärkeres Unterkieferwachstum und den dadurch resultierenden frontalen Kopf- bzw. Kreuzbiss entwickelt. Eine Therapie erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur mit einem kombiniert kieferchirurgisch–kieferorthopädischem Eingriff möglich. Bei der jüngeren Tochter ist eine regelgerechte Entwicklung und Lagebeziehung der Kiefer zu erkennen. Die im Alter von 17 Jahren bei der jüngeren Tochter durchgeführte 1 ½ jährige Behandlung mit Multiband erfolgte nach abgeschlossenem Wachstum und diente zur Ausformung des Frontzahnbogens im Oberkiefer, um eine Implantation zum Ersatz der oberen seitlichen Schneidezähne und den Aufbau der mittleren Schneidezähne durch keramische Verblendschalen zu ermöglichen.

Die ausgeprägte Mikrognathie in Kombination mit Nichtanlagen, wie sie bei drei der vier hier beschriebenen Verwandten vorliegen, kann bereits im Milch- bzw. Wechselgebiss eine kieferorthopädische Intervention erfordern, um eine zusätzlich Beeinträchtigung des Oberkieferwachstums durch einen frontalen

und sagittalen Kreuzbiss zu verhindern [43]. Die charakteristischen und in der Normalbevölkerung sehr seltenen dentofazialen Befunde bei ARS können Hinweise in der Diagnostik sein und den Zahnarzt als überweisenden Kollegen in die Frühdiagnostik des ARS einbinden.

## 5. Zusammenfassung:

Das Axenfeld-Rieger-Syndrom (ARS) ist eine sehr seltene (Häufigkeit 1:200000), autosomal-dominant vererbte Entwicklungsstörung des vorderen Augenabschnittes, die häufig mit systemischen Anomalien auftritt und bei ca. 50% der Patienten mit einem Glaukom assoziiert ist. Für die Suche nach den 26 Patienten dieser Arbeit wäre ein Screening in der Bevölkerung von 10,4 Millionen Menschen erforderlich. Das ARS, bei dem multiple Mutationen in zwei Genen (PITX2, FOXC1) sowie ein Gen-Locus (13q14) identifiziert wurden und weiterhin vermutet wird, dass Mutationen in anderen Genen assoziiert sein können, ist genetisch und morphologisch heterogen.

In dieser Arbeit wird die in der Literatur bisher größte Gruppe von Patienten mit ARS und gleichzeitig vorliegendem Glaukom oder okulärer Hypertension unter 4 Fragestellungen untersucht:

- I. Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom mit Glaukom oder okulärer Hypertension.
- II. Molekulargenetische Untersuchung in Kooperation mit dem Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen zum Vorliegen von Mutationen in den Genen PITX2 und FOXC1 bei 10 Patienten mit ARS
- III. a) Cephalometrie und zahnärztliche Evaluierung dentaler und craniofazialer Anomalien bei einer Familie mit vier Verwandten ersten Grades mit ARS und PITX2-Mutation.  
b) Untersuchung welche und wie viele Zähne nicht angelegt sind und die Häufigkeit dentaler und craniofazialer Anomalien bei 17 zahnärztlich untersuchten Patienten mit ARS.

Die Ergebnisse der drei Fragestellungen werden getrennt dargestellt und diskutiert.

### **Teil I: Morphologie, Familienanamnese, Diagnosezeitpunkt:**

Die Untersuchungen zur Morphologie ergaben, dass 65,4% der Patienten eine Irishypoplasie aufwiesen. Fast die Hälfte der Patienten zeigte systemische

Anomalien, wobei dentale und craniofaziale Anomalien mit 27% am häufigsten waren. Ein ARS in der Familienanamnese hatten 12 von 26 Patienten (46,2%). Der Vergleich des IODmax und der Häufigkeit von Irishyoplasien und IOD-senkenden OPs zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne ARS in der Familienanamnese sowie zwischen Patienten mit und ohne Irishyoplasie. Es zeigte sich, dass Patienten mit Irishyoplasie und Patienten mit ARS in der Familienanamnese keine schlechtere Glaukom-Prognose als Patienten ohne Irishyoplasie bzw. ohne ARS in der Familienanamnese hatten. Bei 45% der Patienten wurde das ARS bereits innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert. Patienten mit ARS in der Familienanamnese wurden tendenziell in einem jüngeren Alter diagnostiziert. Das Vorliegen einer Irishyoplasie hatte keinen Einfluss auf das Alter bei Diagnosestellung.

Der erhöhte Augeninnendruck (IOD) bei ARS war medikamentös schwer regulierbar, so dass bei 73,1% der Patienten eine IOD-senkende OP erforderlich war. Bei der Hälfte der operierten Patienten wurde mindestens eine Revision der IOD-senkenden OP durchgeführt. Ein Fünftel der Patienten erhielt zusätzlich nach erfolgter OP ciliarkörperdestruierende Eingriffe zur Drucksenkung. Eine IOD-senkende Medikation war bei der Hälfte der operierten Augen auch nach OP notwendig. Zur weiteren Verbesserung der Frühdiagnose sollte bei Nachkommen von ARS-Patienten baldmöglichst eine ARS- und Glaukom- Ausschlussuntersuchung erfolgen.

### **Teil II: Genetik:**

Durch die molekulargenetischen Untersuchungen an der Universität Tübingen konnten drei bisher nicht beschriebene Mutationen in FOXC1 gefunden werden: S48X, Y115S und G149D.

Die nonsense Mutation S48X in FOXC1 führte zu einem Kettenabbruch vor der DNA-Bindungsdomäne, so dass bei dem Patienten eine funktionelle Haploinsuffizienz bezüglich FOXC1 vorlag. In anderen Arbeiten ist Haploinsuffizienz sowohl im Tierversuch als auch bei ARS-Patienten als krankheitsauslösend erkannt worden. Zwei Patienten wiesen heterozygote missense Mutationen (Y115S, G149D) in FOXC1 auf. Fünf Verwandte ersten

Grades hatten eine heterozygote missense Mutation (P64L) in PITX2. Alle missense Mutationen führten zu einer Aminosäuresubstitution innerhalb der DNA-Bindungsdomänen der jeweiligen Proteine, so dass eine Veränderung der Funktionalität anzunehmen ist. Sowohl erhöhte als auch erniedrigte Transaktivität kann ARS auslösen. Keine der gefundenen Mutationen konnte durch Restriktions Fragment-Längen Polymorphismus bei 100 gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Sie sind daher als krankheitsauslösend anzusehen.

Dentale und craniofaziale Anomalien wie Hypodontie, Mikrodontie und Mikrognathie sowie der Hautnabel wurden nur bei Patienten mit PITX2-Mutationen gefunden. Mittelohrtaubheit und Herzfehler wurden dagegen nur bei Patienten mit FOXC1-Mutationen gefunden. Der Augenarzt kann so bei Diagnose eines ARS durch zahnärztliches Konsil und Inspektion des Nabels einen Verdacht bezüglich der zugrunde liegenden Mutation stellen. Dabei ist zu beachten, dass die in Kapitel 3.3 beschriebenen mit ARS assoziierten Zahnanomalien erst ab den verschiedenen Phasen der Gebissentwicklung bei entsprechendem Lebensalter beurteilbar sind. So sind Nichtanlagen der Schneidezähne im Milchgebiss nicht vor dem 18. Lebensmonat zu beurteilen. Ist das bleibende Gebiss von Nichtanlagen oder Mikrodontie betroffen, so kann dies abhängig von der betroffenen Zahngruppe durch radiologische Untersuchungen zwischen dem 4.-8. Lebensjahr diagnostiziert werden. Liegen keine Zahnanomalien oder kein Hautnabel vor, sollte durch ein kardiologisches bzw. HNO-ärztliches Konsil das Vorliegen eines Herzfehlers bzw. einer Mittelohrtaubheit ausgeschlossen werden.

### **Teil III a und III b: Cephalometrie und zahnärztliche Untersuchung:**

Die Studie zeigte, dass bei ARS die oberen seitlichen Schneidezähne und die zweiten Prämolaren die am häufigsten nicht angelegten Zähne sind. In der Normalbevölkerung sind diese Zähne mit 2-4% ebenfalls am häufigsten nicht angelegt.

Obere mittlere Schneidezähne, Eckzähne, erste Prämolaren und erste Molaren waren bei den ARS-Patienten dieser Studie nicht angelegt oder

hypoplastisch. Nichtanlage oder Mikroodontie dieser Zähne ist sehr selten und tritt in der gesunden Normalbevölkerung nur zu 0,01-0,1% auf. Die Anzahl nicht angelegter Zähne bei den ARS-Patienten war zum Teil sehr groß. Es wurden in der Literatur mehrfach Nichtanlagen von bis zu 23 Zähnen gefunden. In der Normalbevölkerung extrem seltene Nichtanlagen im Milchgebiss wurden ebenfalls beobachtet. Die bei zwei Patienten der vorliegenden Arbeit diagnostizierten Wurzelresorptionen sind auf eine umfangreiche kieferorthopädische Behandlung zurückzuführen.

Fast alle ARS-Patienten mit Hypodontie oder Mikroodontie zeigten eine Hypoplasie der Maxilla. Bei ARS-Patienten kann aufgrund von Nichtanlagen und Mikrognathie eine kieferorthopädische Frühbehandlung schon im Milch- oder Wechselgebiss indiziert sein, so dass eine Vorstellung beim Kieferorthopäden oder Zahnarzt zu empfehlen ist. Bei Vorliegen seltener dentaler Anomalien wie sie bei ARS auftreten können, eventuell in Kombination mit Mikrognathie, ist eine Überweisung zum Augenarzt zum Ausschluss eines ARS und des häufig damit assoziierten Glaukoms erforderlich.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Alkemade PPH. Dysgenesis Mesodermalis of the Iris and Cornea: A study of Rieger's Syndrome and Peters' anomaly. Assen, The Netherlands. Van Gorcum 1969
2. Allingham RR, Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G, Shields MB (emeritus senior author). Developmental Glaucomas with Associated Anomalies. In: Shields' Textbook of Glaucoma. 5<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005; S: 252-259
3. Alward WLM, Semina EV, Kalenak JW, et.al. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a novel mutation in the Rieger (Rieg/Pitx) gene. Am J Ophthalmol 1998; 125: 98-100
4. Alward WLM. Axenfeld-Rieger-Syndrome in the age of molecular Genetics. Am J Ophthalmol 2000; 130: 107-115
5. Aulhorn E. Visual Field Defects in chronic Glaucoma. In: Heilmann K, Richardson KT (Eds.) Glaucoma. Georg Thieme Publishers Stuttgart 1978; S.158
6. Axenfeld T. Embryotoxon kornea posterius. Klin Monatsblatt Augenheilkunde 1920; 65: 381-382
7. Borges AS, Susanna R, Carani JC, Betinjane AJ, Alward WL, Stone EM, Sheffield VC, Nishimura DY. Genetic analysis of PITX2 and FOXC1 in Rieger Syndrome patients from Brazil. J Glaucoma 2002; 11: 51-56
8. Brooks JK, Coccato PJ, Zarbin MA. The Rieger Anomaly concomitant with multiple dental, craniofacial, and somatic midline anomalies and short stature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 714-724
9. Brooks JK, Coccato PJ, Zarbin MA. The Rieger Anomaly concomitant with multiple dental, craniofacial, and somatic midline anomalies and short stature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68: 714-724
10. Burian HM, Rice MH, Allen L. External visibility of the region of Schlemm's canal. Arch Ophthalmol 1957; 57: 651-658

11. Childers NK, Wright JT. Dental and craniofacial anomalies of Axenfeld-Rieger-Syndrome. *J Oral Pathology* 1986; 15: 534-539
12. Cross, HE, Mammence AE. Progressive spontaneous dissolution of the iris. *Surv Ophthalmol* 1973; 18: 186-199
13. Cunningham ET, Elliott D, Miller NR, Mammence IH, Green R. Familial Axenfeld-Rieger-Anomaly, atrial septal defect and sensorineural hearing loss a possible new genetic syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 78-82
14. Dark AJ, Kirkham TH. Congenital corneal opacities in a patient with Rieger's anomaly and Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1968; 52: 631-635
15. Dimitrakopoulos J, Voyatzis N, Katopodi T. Rieger syndrome: A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 517-521
16. Dreßler P, Gramer E. Morphologie, Familienanamnese, Diagnoszeitpunkt bei 26 Patienten mit Axenfeld- Rieger Syndrom und Glaukom oder okulärer Hypertension. *Ophthalmologe*; Online publiziert 20. April 2006
17. Drum MA, Kaiser- Kupfer M, Guches AD, Robert MW. Oral Manifestations of the Rieger-Syndrome: report of case. *J Am Dent Assoc* 1985; 110: 343
18. Emrich RE, Brodie AG, Blayney JR. Prevalence of class I, class II, class III malocclusion in urban population, an epidemiological study. *J Dent Res* 1965; 44: 947-953
19. Espinoza HM, Cox CJ, Semina EV, Amendt BA. A molecular basis for differential developmental anomalies in Axenfeld- Rieger syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 743-753
20. Evans AL, Gage PJ. Expression of the homeobox gene Pitx2 in neural crest is required for optic stalk and ocular anterior segment development. *Hum Mol Genet* 2005; 14(22): 3347-59
21. Fleischer-Peters A, Lang GE. Fehlende obere Schneidezähne als Leitsymptom des Rieger- Syndroms. *Dtsch Zahnärztl Z* 1999; 44: 228-231

22. Friedman JM. Umbilica dysmorphology. *Clin Genet* 1985; 28: 343-347
23. Gage PJ, Camper SA. Pituitary homeobox 2, a novel member of the bicoid-related family of homeobox genes is a potential regulator of anterior structure formation. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 457-464
24. Gage PJ, Suh H, Camper SA. Dosage requirement of PITX 2 for development of multiple organs. *Development* 1999; 126: 4643-4651
25. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*. 4<sup>th</sup> edition, 2001; Oxford University Press Inc.
26. Gould DB, John SW. Anterior segment dysgenesis and the developmental glaucomas are complex traits. *Hum Mol Genet* 2002; 11:1185-1193
27. Gramer E, Gramer G, Buescher A. Efficacy of mono- and combination therapy with brimonidine 0,2% and frequency of cardiac diseases and family history of glaucoma in the glaucomas. A prospective study [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: (4), S282, Abstract nr 1482
28. Gramer E, Gramer G. A new unification hypothesis of the pathogenesis of the glaucomas based on clinical studies on disc appearance in relation to the stage of visual field loss in different types of glaucoma. In: Gramer E, Grehn F, (Eds.) *Pathogenesis and risk factors of glaucoma*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1999; p. 170-203
29. Gramer E, Gramer G. Age of patients at the time of diagnosis in different types of glaucoma. A prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:ARVO E-Abstract 3422
30. Gramer E, Gramer G. Significance of family history of glaucoma for glaucoma screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: ARVO E-Abstract 2189
31. Gramer E, Gramer G. Stage-related evaluation of some risk factors in Primary Open Angle Glaucoma (POAG) and Normal Tension Glaucoma (NTG) [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(4), Abstract nr. 2970

32. Gramer E, Thiele H, Ritch R. Familienanamnese Glaukom und Risikofaktoren bei Pigmentglaukom. Eine klinische Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 454-464
33. Gramer G, Gramer E, Weber BHF. Evaluation of 2170 patients with glaucoma or ocular hypertension - Disease risk in siblings and children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: ARVO E-Abstract 5539
34. Green PD, Hjalt TA, Kirk DE, Sutherland LB, Thomas BL, Sharpe PT, Snead ML, Murray JC, Russo AF, Amendt BA. Antagonistic regulation of Dlx2 expression by PITX2 and Msx2: implications for tooth development. *Gene Expr* 2001; 9: 265-281
35. Grehn F, Mackensen G. Rieger`s anomaly with signs of Hydrophthalmie and spontaneous pressure regulations. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982; 181: 197-201
36. Hjalt TA, Semina EV, Amendt BA, Murray JC. The Pitx2 protein in mouse development. *Dev Dyn* 2000; 218: 195-200
37. Honkanen RA, Nishimura D, Kwon YH, Stone EM, Sheffield VC, Alward WLM. Clinical features of a family with a forkhead transcription factor (FKHL 7) mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (Suppl): S 2695
38. Idrees F, Bloch-Zupan A, Free SL, Vaideanu D, Thompson PJ, Ashley P, Brice G, Rutland P, Bitner-Glindzicz M, Khaw PT, Fraser S, Sisodiya SM, Sowden JC. A novel homeobox mutation in the PITX2 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome associated with brain, ocular, and dental phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141(2): 184-91.
39. Jorgensen RJ, Levin LS, Cross HE, Yoder F, Kelly TE. The Rieger Syndrome. *Am J Med Genet* 1978; 2: 307
40. Judisch GF, Phelps CD, Hanson J. Rieger`s syndrome: a case report with a 15 year follow up. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 2120-2122
41. Kawase C, Kawase K, Taniguchi T, Sugiyama K, Yamamoto T, Kitazawa Y, Alward WLM, Stone EM, Nishimura DY, Sheffield VC . Screening for mutations of Axenfeld- Rieger Syndrome caused by FOXC1 gene in Japanese patients. *J Glaucoma* 2001; 10:477-482

42. Komatireddy S, Chakrabarti S, Mandal AK, Reddy AB, Sampath S, Panicker SG, Balasubramanian D. Mutation spectrum of FOXC1 and clinical genetic heterogeneity of Axenfeld-Rieger anomaly in India. *Mol Vis* 2003; 9: 43-48
43. Korbmacher H, Kahl-Nieke B, Schnabel S. Die kieferorthopädische Frühbehandlung in Deutschland bei Anomalien des progenen Formenkreises. *J Orofac Orthop* 2000; 61:168
44. Kozlowski K, Walter MA. Variation in residual PITX 2 activity underlies the phenotypic spectrum of anterior segment developmental disorders. *Hum Mol Genet* 2000; 14: 2131-2139
45. Kulak SC, Kozlowski K, Semina EV, Pearce WG, Walter MA. Mutation in the RIEG1 gene in patients with iridogoniodysgenesis syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1113-1117.
46. Langdon JD. Rieger's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 789-795
47. Lines MA, Kozlowski K, Walter MA. Molecular genetics of Axenfeld-Rieger malformations. *Hum Mol Genet* 2002; 11:1177-1184
48. Mammence AE. Further observations on the pathogenesis of congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1963; 55: 1163-1176
49. Mathis H. Zahnunterzahl und Missbildungen der Iris. *Z Stomatol* 1936; 34: 895-909
50. Mears AJ, Mirzayans F, Gould DB, Pearce WG, Walter MA. Autosomal dominant iridogoniodysgenesis anomaly maps to 6p25. *Am J Hum Genet* 1996; 59:1321-1327
51. Mears AJ; Jordan T; Mirzayans F; Dubois S; Kume T; Parlee M; Ritch R; Koop B; Kuo WL; Collins C; Marshall J; Gould DB; Pearce W; Carlsson P; Enerback S; Morissette J; Bhattacharya S; Hogan B; Raymond V; Walter MA. Mutations of the forkhead/ winged-helix gene, FKHL 7, in patients with Axenfeld-Rieger-Anomalie. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1316-1328

52. Mirzayans F, Gould DB, Heon E, Billingsley GD, Cheung JC, Mears AJ, Walter MA. Axenfeld-Rieger Syndrome resulting from mutation of the FKHL7 gene on chromosome 6p25. *Eur J Hum Gen* 2000; 8: 71-74
53. Necdet A, Ginngör B, Ginngör K. A trial septal defect with interatrial aneurysm and Axenfeld-Rieger syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 101-103
54. Nishimura DY, Searby CC, Alward WL, Walton D, Craig JE, Mackey DA et al. A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 364-372.
55. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WLM, Searby CC, Patil SR, Bennet SR, Kanis AB, Gastier JM, Stone EM, Sheffield VC. The forkhead transcription factor gene FKHL 7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nat Genet* 1998; 19: 140-147
56. O'Dwyer EM, Jones DC. Dental Anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. *Int J Paed Dent*. 2005; 15: 459-463
57. Ozeki, H, Shirai S, Keda K, Ogura Y. Anomalies associated with Axenfeld-Rieger-Syndrome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 730-734
58. Perveen R, Lloyd C, Clayton-Smith J, Churchill A, van Heyningen V, Hanson I, Taylor D, McKeown C, Super M, Kerr B, Winter R, Black GCM. Phenotypic variability and asymmetry of Rieger Syndrome associated with PITX 2 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:2456-2460
59. Pfeiffer N, Kriegelstein GK, Wellek S. Knowledge about glaucoma in the unselected population: a German survey. *J Glaucoma*. 2002;11: 458-463
60. Phillips JC. Four novel mutations in the PITX2 gene in patients with Axenfeld-Rieger syndrome. *Ophthalmic Res* 2002; 34: 324-326.
61. Phillips JC; del Bono EA; Haines JL; Pralea AM; Cohen JS; Greff LJ; Wiggs JL. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996; 59:613-619

62. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A metaanalysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004; 32(3):217-262
63. Prabhu NT, John R, Munshi AK. Rieger`s syndrome: a case report. *Quintessence Int.* 1997; 28: 749-752
64. Reese AB, Ellsworth RM. The anterior chamber cleavage syndrome. *Arch ophthalmol* 1966; 75: 307-318
65. Rieger H. Beiträge zur Kenntnis seltener Missbildungen der Iris II: über Hypoplasie des Irisvorderblattes mit Verlagerung und Entrundung der Pupille. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1935; 133: 602-635
66. Rieger H. Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis. *Z Augenheilkd* 1935; 86: 333
67. Rieger H. Verlagerung und Schlitzform der Pupille mit Hypoplasie des Irisvorderblattes. *Z Augenheilkd* 1934; 84: 98- 103
68. Riise R, Starhaug K, Brondum-Nielsen K. Rieger syndrome is associated with PAX 6 deletion. *Acta ophthalmol scand* 2001; 79: 201-203
69. Saadi I, Semina EV, Amendt BA, Harris DJ, Murphy KP, Murray JC, Russo AF. Identification of a dominant negative homeodomain mutation in Rieger syndrome. *J Biol Chem* 2001; 276: 23034-23041
70. Saleem RA, Murphy TC, Liebmann JM, Walter MA. Identification and analysis of a novel mutation in the FOXC1 forkhead domain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4608-46012.
71. Schöneberger G, Fleischer-Peters A. Vorkommen von Nichtanlagen mittlerer oberer Schneidezähne. *Fortschr Kieferorthop* 1979; 40: 46
72. Schroeder HE. Numerische und morphologische Anomalien der Zähne. In: *Pathobiologie oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont.* Hubert E. Schroeder, 3. überarb. Auflage, Karger, Basel Berlin Freiburg London New York New Delhi Bangkok Singapore Tokyo Sydney 1997, S. 5-16
73. Schulze C. Anomalien und Missbildungen der unteren Molaren. In: *Schulze C. Anomalien und Missbildungen der menschlichen Zähne.* Quintessenz Verlags-GmbH Berlin, 1987; S. 163-171

74. Segal GR, Schiffmann PH, Tuncay OC. Meta analysis of the treatment-related factors of external apical root resorption. *Orthod Craniofac Res* 2004; 7: 71-78
75. Semina EV, Reiter R, Leyseus NJ, Alward WL, Small KW, Datson NA, Siegel-Bartelt J, Bierke-Nelson D, Bitoun P, Zabel BU, Carey JC, Murray JC. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger Syndrome. *Nat Genet* 1996; 14: 392-399
76. Shields MB, Buckley E, Klintworth GK, Thresher R. Axenfeld-Rieger-Syndrome. A spectrum of the developmental disorders. *Surv Ophthalmol* 1985 ; 29: 387-409
77. Shields MB, Campbell DG, Simmons RJ. The essentiell iris atrophies. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 749-759
78. Shields MB. Axenfeld-Rieger-Syndrome: a theory of mechanism and distinctions from the iridocorneal endothelia syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 736-784
79. Silvermann NE, Ackermann JL. Oligodontia: A study of its prevalence and variation in 4032 children. *J Dent Child* 1979; 46: 470
80. Singh J, Pannu K, Lehl G. The Rieger syndrome: Orofacial manifestations. Case report of a rare condition. *Quintessence Int* 2003; 34: 689-692
81. Smith RS, Zabaleta A, Kume T, Savinova OV, Kidson SH, Martin JE, Nishimura DY, Alward WL, Hogan BL, John SW. Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1021-1032
82. Suzuki T, Takahashi K, Kuwahara S, et al.  
A novel (Pro79Thr) mutation in the FKHL7 gene in a Japanese family with Axenfeld-Rieger syndrome.  
*Am J Ophthalmol* 2001; 132(4):572-575
83. Swiderski RE, Reiter RS, Nishimura DY, et al.  
Expression of the Mf1 gene in developing mouse hearts: implication in

- the development of human congenital heart defects.  
Dev Dyn 1999; 216(1): 16-27
84. Thomas BL, Liu JK, Rubenstein JLR, Sharpe PT. Independent regulation of Dlx2 expression in the epithelium and mesenchyme of the first branchial arch. Development 2000; 127:217-224
85. Thomas BL, Sharpe PT. Patterning of murine dentition by homeobox genes. Eur J Oral Sci. 1998; 106: 48-54
86. Tsai JC, Grajewski AL. Cardiac valvular disease and Axenfeld-Rieger Syndrome. Am J Ophthalmol 1994; 118 : 255-256
87. Vossius A. Congenitale Abnormalien der Iris. Klin Monatsbl Augenheilkd 1883; 21: 233-237
88. Walter MA, Mirzayans AJ, Hickey K, Pearce WG. Autosomal-dominant iridogoniodysgenesis and Axenfeld-Rieger- Syndrome are genetically distinct. Ophthalmology 1996; 103: 1907-1915
89. Walter MA. PITs and FOXes in ocular genetics: the Cogan lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 1402-1405.
90. Weisschuh N, Neumann D, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. Prevalence of myocilin and optineurin sequence variants in German normal tension glaucoma patients. Mol Vis 2005 Apr 18; 11: 284-287





**5.4 Morphologie:**

rechtes Auge		Ja	Nein	n. bekannt
Cornea	Embryotoxon posterior			
	Megalocornea			
	Microcornea			
	zentrale Trübung			
Vorderkammer	Irido-corneale Adhäsionen			
	Kammerwinkel			
	Vorderkammer			
Iris	Stroma Hypoplasie			
	Lochbildung			
	Pupillenverziehung			
	M. sphincter pupillae sichtbar?			

linkes Auge		Ja	Nein	n. bekannt
Cornea	Embryotoxon posterior			
	Megalocornea			
	Microcornea			
	zentrale Trübung			
Vorderkammer	Irido-corneale Adhäsionen			
	Kammerwinkel			
	Vorderkammer			
Iris	Stroma Hypoplasie			
	Lochbildung			
	Pupillenverziehung			
	M. sphincter pupillae sichtbar?			

- o Papillenbefund und Exkavation in %:

	normal	vertikal	horizontal	blaß	RB
RA					
LA					

- o Druckverlauf: IOD-Erhöhung (>21mmHg) aufgetreten?                      ? Ja                      ? Nein                      ? n. bekannt

RA:	IOD <sub>max</sub> : .....	? mit Med.	? ohne Med.
LA:	IOD <sub>max</sub> : .....	? mit Med.	? ohne Med.

o Verwendete Medikamente/IOD:

RA:		IOD:	LA:		IOD:
1:	.....	.....	1:	.....	.....
2:	.....	.....	2:	.....	.....
3:	.....	.....	3:	.....	.....

Reguliert mit wieviel Substanzklassen? **RA.:** 1, 2, 3, 4

**LA.:** 1, 2, 3, 4

**6 Letztbefund:**

rechtes Auge		Ja	Nein	n. bekannt
Cornea	Embryotoxon posterior			
	Megalocornea			
	Microcornea			
	zentrale Trübung			
Vorderkammer	Irido-corneale Adhäsionen			
	Kammerwinkel			
	Vorderkammer			
Iris	Stroma Hypoplasie			
	Lochbildung			
	Pupillenverziehung			
	M. sphincter pupillae sichtbar?			

linkes Auge		Ja	Nein	n. bekannt
Cornea	Embryotoxon posterior			
	Megalocornea			
	Microcornea			
	zentrale Trübung			
Vorderkammer	Irido-corneale Adhäsionen			
	Kammerwinkel			
	Vorderkammer			
Iris	Stroma Hypoplasie			
	Lochbildung			
	Pupillenverziehung			
	M. sphincter pupillae sichtbar?			

**6.1 Datum der Letztuntersuchung in der Klinik:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr)

Erkrankung bekannt seit: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr)

Diagnosen: **RA:** .....  
 .....  
 .....

**LA:** .....  
 .....  
 .....





**7.3 Papillenexkavation:**

	nicht vorhanden	Zunahme	gleich geblieben	neu aufgetreten
RA				
LA				

Sonstige Glaukomzeichen der Papille: .....

.....

.....

**8 IOD-senkende Operationen:**

Wurde eine IOD senkende OP durchgeführt?      RA: ? Ja      ? Nein  
 LA: ? Ja      ? Nein

**8.1 ausgeführte OPs:**

	OPs:	Datum:
<b>RA</b>	1). .....	..... /.....
	2). .....	..... /.....
	3). .....	..... /.....
	4). .....	..... /.....
	5). .....	..... /.....
<b>LA</b>	1). .....	..... /.....
	2). .....	..... /.....
	3). .....	..... /.....
	4). .....	..... /.....
	5). .....	..... /.....

**8.2 andere Augen-OPs:**

RA: ..... Datum: .....

LA: ..... Datum: .....

**8.3 Grund für Operationen:**

	RA	LA
Med. n. vertragen		
med. n. regulierbar		
Med. n. ausreichend		
GF schlechter		
Compliance		
Sonstiges:		

**9.4 Druckverlauf nach OP:**

Bei Letztuntersuchung IOD alleine durch OP reguliert? RA: ? Ja ? Nein  
 LA: ? Ja ? Nein

Bei Letztuntersuchung IOD zusätzl. durch Medikation reguliert? RA: ? Ja ? Nein  
 LA: ? Ja ? Nein

Anzahl der Medikamente im Vergleich zur präoperativen Situation? Ra: ? kleiner ? gleich ? größer  
 La: ? kleiner ? gleich ? größer

**9 Progredienz**

**9.1 Progredienz des "ARS-Glaukoms" vor und nach Therapie:**

Therapie: ? OP ? Med ? beides

	Progredienz der Irisatrophie?	Progredienz der Papillenexcauation?	funktionelle Progredienz?		Beobachtungszeitraum
			GF-Stadien	Visus:	
<b>R A</b>	? Ja	? Ja	von: . . . . . . . . . .	von: . . . . . . . . . .	. . . . . / . . . . .
	? Nein	? Nein	auf: . . . . . . . . . .	auf: . . . . . . . . . .	. . . . . / . . . . .
<b>L A</b>	? Ja	? Ja	von: . . . . . . . . . .	von: . . . . . . . . . .	. . . . . / . . . . .
	? Nein	? Nein	auf: . . . . . . . . . .	auf: . . . . . . . . . .	. . . . . / . . . . .

## 7.2 Anlage 2: Anschreiben

### **Information über eine neue Möglichkeit der molekulargenetischen Untersuchung bei Patienten mit Axenfeld- Rieger- Syndrom**

««GreetingLine»»

Sie waren in der Universitätsaugenklinik Würzburg aufgrund Ihres Axenfeld-Rieger- Syndrom mit erhöhtem Augeninnendruck oder Glaukom (Grüner Star) in Behandlung. Axenfeld- Rieger- Syndrom kann an die Nachkommen weitervererbt werden. Damit haben Ihre Verwandten auch ein höheres Risiko ein Glaukom oder eine Augeninnendruckerhöhung zu entwickeln.

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie daher über eine neue diagnostische Möglichkeit informieren. In aktuellen Studien konnten Veränderungen in den Genen FOXC1 und PITX2 sowie ein weiterer Genort (13q14) im Zusammenhang mit Axenfeld- Rieger- Syndrom identifiziert werden. Damit besteht erstmals die Möglichkeit, die Diagnose des Axenfeld- Rieger- Syndroms auch auf der Basis einer molekulargenetischen Untersuchung zu sichern. Diese Untersuchung ist sehr zeitaufwendig und teuer (mehrere Tausend Euro), so dass diese Untersuchung in absehbarer Zeit noch keine Standarduntersuchung darstellen wird.

Da wir uns seit Jahren mit der Ursachenabklärung verschiedener Glaukomformen befassen, wurde uns freundlicherweise durch das molekulargenetische Labor der Universität Tübingen, an dem die technischen Voraussetzungen zu dieser Untersuchung bereits gegeben sind, die Möglichkeit eingeräumt, Patienten mit gesichertem Axenfeld- Rieger- Syndrom kostenlos molekulargenetisch untersuchen zu lassen. Dabei wird untersucht, ob das FOXC1- Gen, das PITX2- Gen oder gegebenenfalls auch andere Gene, die in einen möglichen Zusammenhang mit dem Axenfeld- Rieger- Syndrom stehen, Veränderungen aufweisen. Wir möchten daher nicht versäumen, Ihnen diese Möglichkeit anzubieten.

Für diese Untersuchung ist es lediglich erforderlich, dass eine geringe Menge Blut mit beiliegendem Blutentnahmeröhrchen abgenommen wird und in dem beiliegenden Umschlag an das molekulargenetische Labor in Tübingen geschickt wird. Die Einsendung sollte innerhalb der nächsten Monate erfolgen. Die Blutentnahme kann selbstverständlich im Rahmen eines sowieso vorgesehenen Arzttermins, z. B. bei Ihrem Hausarzt oder Ihrem Augenarzt am Heimatort vorgenommen werden, damit für die Blutentnahme keine zusätzliche so genannte Praxisgebühr anfällt. Wenn Sie es wünschen, kann diese Blutentnahme aber auch hier an der Universitätsaugenklinik Würzburg anlässlich einer Kontrolluntersuchung (Terminvereinbarung mit Hinweis auf Blutentnahme unter Tel: 0931/ 201 204 76) erfolgen.

Damit Ihr Blut durch das molekulargenetische Labor auf Genveränderungen untersucht werden darf, ist es aus rechtlichen Gründen erforderlich, dass Sie dem Blutentnahmeröhrchen eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Genehmigung der Blutuntersuchung beilegen, wobei Sie damit auch Ihr Einverständnis geben, dass wir gegenüber dem genetischen Labor in Tübingen von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden sind und nähere Informationen aus Ihrem Krankenblatt zum Stadium Ihrer Erkrankung, zum Alter bei Diagnosestellung usw. mitteilen dürfen. Dadurch kann das Erkrankungsstadium in Beziehung zu den gefundenen Laborwerten gesetzt werden. Zur Aktualisierung der Angaben in Ihrem

Krankenblatt bitten wir Sie, den beigefügten Fragebogen für Patienten mit Axenfeld- Rieger- Syndrom auszufüllen (gelber Bogen).

Da bei Axenfeld- Rieger- Syndrom auch häufig Zahnveränderungen bestehen würden wir Sie bitten den Namen Ihres behandelnden Zahnarzt ebenfalls anzugeben und dadurch Ihr Einverständnis dafür geben, dass uns Ihr Zahnarzt Informationen über Ihren zahnärztlichen Befund geben darf.

Ihre Angaben und persönlichen Daten sowie die Untersuchungsergebnisse werden vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sollte es sich als notwendig erweisen, dass ergänzende Untersuchungen von Tübingen aus an zusätzliche auswärtige Institutionen weitergegeben werden müssten, erfolgt die Weitergabe Ihrer Blut/DNA-Probe in verschlüsselter, anonymisierter Form. Die molekulargenetische Untersuchung bei Glaukom war den Ethikkommissionen der Universitäten Tübingen und Würzburg zur Beratung vorgelegen und wurde mit einem positiven Bescheid genehmigt.

Das Ergebnis der Untersuchung wird Ihnen dann von Tübingen zur Weitergabe an Ihren Augenarzt mitgeteilt und zusätzlich an uns geschickt wenn eine Genveränderung gefunden wird. Es kann bis zu 6 Monaten dauern, bis ein Ergebnis vorliegt. Ihr Einverständnis zur Genuntersuchung kann von Ihnen jederzeit widerrufen werden. Ansprechpartner und Anschrift für den Blutprobenversand und die Mitteilung der Untersuchungsergebnisse ist:

**Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh  
Röntgenweg 11  
72076 Tübingen  
Telefon: 07071 – 29 87 618; Fax: 07071 – 295725**

Bei Rückfragen zum Untersuchungsergebnis oder für den Fall, dass Sie Ihre Einwilligung zur Untersuchung widerrufen wollen, bitten wir Sie sich an diese Anschrift zu wenden.

Welchen Vorteil haben Sie von dieser Untersuchung?

Wird eine der Genmutationen bei Ihnen gefunden, ist Ihre Diagnose nun auch molekulargenetisch gesichert. In diesem Fall kann später, wenn gewünscht und möglich, auch bei Ihren Kindern untersucht werden, ob diese ebenfalls Träger dieser Genmutation sind. Wird bei Ihren Kindern später diese Genmutation auch gefunden, so wäre dies ein Hinweis darauf, dass sie ebenfalls an Axenfeld- Rieger- Syndrom erkranken können, auch wenn noch keine offensichtlichen Symptome erkennbar sein sollten. Eine umfangreiche augenärztliche Untersuchung und engmaschige Kontrolluntersuchungen wären dann angezeigt.

Ziel dieser Untersuchung ist es auch, einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn über die genetischen Ursachen des extrem seltenen Axenfeld- Rieger- Syndrom zu bekommen, und das Risikopotential für Glaukom und andere Symptome im Zusammenhang mit Axenfeld- Rieger- Syndrom zu erforschen.

Die Teilnahmemöglichkeit an dieser Untersuchung ist freiwillig. Es entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile, falls Sie es vorziehen sollten, nicht von dieser Untersuchungsmöglichkeit Gebrauch zu machen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. jur. E. Gramer

Paul Dreßler

Oberarzt

Anlagen:

Einverständniserklärung, Fragebogen für den Patienten, Blutentnahmeröhrchen, Rückantwortumschlag

### 7.3 Anlage 3: Einverständniserklärung

#### **Einverständniserklärung:**

Wie in beiliegendem Brief dargelegt, erhalten Sie hiermit die Möglichkeit zur freiwilligen Teilnahme an einer humangenetischen Studie. Damit eine humangenetische Untersuchung durchgeführt werden darf, ist die Unterzeichnung untenstehender Einverständniserklärung erforderlich. Diese muss, zusammen mit einer im beiliegenden Röhrchen entnommenen Blutprobe eingeschickt werden, an:

**Molekulargenetisches Labor Universitäts-Augenklinik Tübingen**  
z. Hd. Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh  
Röntgenweg 11, D-72076 Tübingen  
Telefon: 07071 – 29 87 618      Fax: 07071- 29 57 25

**Einverständniserklärung zur Teilnahme am  
molekulargenetischen Projekt zur Untersuchung der  
genetischen Ursachen und genetischen Risikofaktoren bei  
Patienten mit Axenfeld- Rieger- Syndrom der Universitäten  
Tübingen und Würzburg:**

Hiermit übersende ich dem Molekulargenetischen Labor der Universitäts-Augenklinik Tübingen beiliegende Blutprobe mit der Bitte um Mitteilung des Gen-Befundes an mich und die Universitätsaugenklinik Würzburg und erkläre mich einverstanden, dass die überlassene Blutprobe für diese humangenetischen Untersuchungen verwendet werden kann.

Ich weiß, dass diese Einverständniserklärung jederzeit von mir durch Nachricht an Frau Dr. Weißschuh / Tübingen ( Kontaktadresse siehe oben) widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich möchte mit der Einsendung der Blutprobe und des Fragebogens zur Klärung der Frage beitragen, welche Risikofaktoren bei Axenfeld- Rieger- Syndrom eine Rolle spielen und wie sie vererbt werden und bin mit der statistischen Auswertung der Ergebnisse einverstanden.

Durch die Angabe des Namens und der Anschrift (wenn bekannt) meines derzeitigen Zahnarztes und Augenarztes auf der Rückseite des Formulars entbinde ich diese von Ihrer Schweigepflicht und gebe mein Einverständnis zur Mitteilung des zahnärztlichen und augenärztlichen Befundes.

Bei der Blutentnahme handelt es sich um eine Routinemethode, bei der, wie allgemein bekannt, selten auch eine Rötung oder Schwellung im Bereich der Blutentnahmestelle vorübergehend auftreten kann. Mit einem Austausch der Befunde zwischen der Universitätsaugenklinik Würzburg und dem molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen bin ich einverstanden.

Name:	_____
Vorname:	_____
Geburtsdatum:	_____
Straße:	_____
Wohnort:	_____
Ort, Datum:	....., den .....2004
	.....
..... Unterschrift des Patienten (bei Minderjahren beider Eltern)	

<b><u>Behandelnder Zahnarzt:</u></b>
Name: . . . . .
<i>wenn bekannt:</i>
Straße: . . . . .
PLZ/Ort: . . . . .

<b><u>Behandelnder Augenarzt:</u></b>
Name: . . . . .
<i>wenn bekannt:</i>
Straße: . . . . .
PLZ/Ort: . . . . .

### **Hinweise zum Versand für den blutabnehmenden Arzt:**

- Es werden 9 ml venöses Vollblut in EDTA-Röhrchen aus Kunststoff (bitte kein Glas) benötigt.
- Bitte invertieren Sie die befüllten Röhrchen nach der Blutentnahme ca. 10 Mal, um eine ausreichende Durchmischung von Blut und EDTA zu gewährleisten.
- Bitte lagern Sie die befüllten Röhrchen bis zum Versand bei **+4°C**, der Versand selbst kann ungekühlt erfolgen.

## 7.4 Anlage 4: Patientenfragebogen

### Fragebogen: für Patienten mit Axenfeld-Rieger-Syndrom

**Wie alt waren Sie, als die Erkrankung Axenfeld-Rieger- Syndrom bei Ihnen diagnostiziert wurde?**

. . . . Jahre

**Von wem wurde die Diagnose zuerst gestellt?**

? Hausarzt

? Augenarzt

anderer Arzt: . . . . .

**Was machte zuerst auf eine mögliche Erkrankung aufmerksam (mehrere Antworten möglich)?**

- Auffälligkeiten der Iris (Regenbogenhaut)
- Anzeichen eines erhöhten Augeninnendruckes
- Routineuntersuchung bei einem Augenarzt
- Empfehlung eines an Axenfeld-Rieger-Syndrom erkrankten Verwandten eine Untersuchung zum Ausschluss einer Erkrankung vorzunehmen
- aufgrund anderer nicht die Augen betreffender Symptome, wie: . . . . .

**War bei Ihnen jemals ein erhöhter Augeninnendruck gemessen worden?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒ **Wenn Ja**, wie hoch war der **höchste Augeninnendruck** der jemals bei Ihnen gemessen wurde?

rechtes Auge: . . . . . mmHg

linkes Auge: . . . . . mmHg

**Haben Sie außer den Veränderungen am Auge noch andere Symptome?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒ **wenn ja, welche?**

- Nichtanlage der oberen, mittleren Schneidezähne ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- Nichtanlage der oberen, seitlichen Schneidezähne ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- kleine bzw. konisch geformte Zähne ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- vorgewölbte Haut im Bereich des Nabels ( Hautnabel ) ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- angeborener Herzfehler ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- Harnröhrenspalte (bei Männern nach unten offene Harnröhre) ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- Mittelohrtaubheit ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- vergrößerter Abstand zwischen den Augen (Hypertelorismus) ? Ja ?Nein ?nicht bekannt
- sonstige: . . . . .

**War Ihnen vor Erhalt des Bogens bekannt, dass es sich bei dem Axenfeld-Rieger-Syndrom um eine Erkrankung handelt, die erblich erworben bzw. weitervererbt werden kann ?**

? Ja ?Nein ?nicht bekannt

**Haben Sie Verwandten, aus der Erkenntnis, dass die Krankheit vererbt werden kann zu einer Vorsorgeuntersuchung beim Augenarzt geraten?**

? Ja ?Nein



**Welche Symptome stellen sich dar?****Zahnveränderungen?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt⇒**Wenn Ja:**

- Besteht beim Kind eine Nichtanlage von Zähnen? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

- Bestehen beim Kind kleine, konisch geformte Zähne? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

**Augenveränderungen?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt⇒**Wenn Ja:**

- Bestehen beim Kind Pupillenverziehungen oder Irislöcher? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

- Verwendet das Kind Augentropfen gegen erhöhten Augeninnendruck? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

- Besteht beim Kind ein Sehnervenschaden und Gesichtsfeldausfälle? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

**Besteht beim Kind eine vorgewölbte Haut im Bereich des Nabels?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

**Besteht beim Kind ein angeborener Herzfehler?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

**Besteht beim Kind eine Mittelohrtaubheit?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

2. **Hat Ihre Mutter ein Axenfeld- Rieger- Syndrom?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt**Hat Ihr Vater ein Axenfeld- Rieger- Syndrom?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt**Hat Ihre Mutter ein Glaukom?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt**Hat Ihr Vater ein Glaukom?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt**Welche Symptome stellen sich dar?****Zahnveränderungen?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt⇒**Wenn Ja:**

- Besteht bei Vater/Mutter eine Nichtanlage von Zähnen? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

- Bestehen bei Vater/Mutter kleine, konisch geformte Zähne? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .

**Augenveränderungen?** ? Ja ? Nein ? nicht bekannt⇒**Wenn Ja:**

- Bestehen bei Vater/Mutter Pupillenverziehungen oder Irislöcher? ? Ja ? Nein ? nicht bekannt

<p>○ Verwendet der Vater/Mutter Augentropfen gegen erhöhten Augeninnendruck? ? Ja ?Nein ?nicht bekannt</p> <p>○ Besteht bei Vater/Mutter ein Sehnervenschaden und Gesichtsfeldausfälle? ? Ja ?Nein ?nicht bekannt</p> <p>⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .</p> <p><b>Besteht bei Vater/Mutter eine vorgewölbte Haut im Bereich des Nabels?</b> ? Ja ? Nein ?nicht bekannt</p> <p>⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .</p> <p><b>Besteht bei Vater/Mutter ein angeborener Herzfehler?</b> ? Ja ? Nein ?nicht bekannt</p> <p>⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .</p> <p><b>Besteht bei Vater/Mutter eine Mittelohrtaubheit?</b> ? Ja ? Nein ?nicht bekannt</p> <p>⇒Wenn Ja, bei wem: . . . . .</p>
---

### 7.5 Anlage 5: Zahnarztfragebogen

**An den behandelnden Zahnarzt:**

**Bitte Rückantwort an:** Fax: 0931 - 20173221

Absender: Zahnarztpraxisstempel

Paul Dreßler  
Klinik für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde  
Pfeicherwall 2  
D-97070 Würzburg

An Zahnarzt Praxis:

Dr. ....

(Straße, Hausnummer)

(Postleitzahl) (Ort)

Patient:

**Betr.: Bitte um Mitteilung des zahnärztlichen Befundes**

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

für unseren o.g. Patienten bitten wir um die Fax-Kurzmitteilung, ob Zahnanomalien vorliegen, um zur Differentialdiagnose eine genauere phänotypische Spezifizierung des Riegersyndromes vornehmen zu können. Auf der Basis ihres Befundes kann dann ggf. eine Phänotyp – Genotyp – Korrelation ausgeführt werden. Für die Beantwortung der unten genannten Fragen wären wir Ihnen daher sehr verbunden. Ihre Anschrift wurde uns vom Patienten schriftlich mitgeteilt, womit der Patient sein Einverständnis zur Befundmitteilung gibt.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr.med. Dr. jur. Eugen Gramer

Sind angeborene Zahnanomalien bekannt? Ja  Nein  nicht bekannt

⇒wenn ja, welche?

Mikrodontie Ja  Nein  nicht bekannt

Schmelzhyoplasien Ja  Nein  nicht bekannt

Sonstige:.....

Durchbruchzeiten: normal  verspätet  verfrüht  nicht bekannt

Entwicklung der Maxilla: normal  hypoplastisch  nicht bekannt

Bisslage: .....

Sind bei o.g. Patient/in Nichtanlagen von Zähnen bekannt? Ja  Nein  nicht bekannt

*Nicht angelegte Zähne bitte im folgenden Schema einkreisen:*

			V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V			
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
			V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V			

## **7.6 Anlage 6: Abkürzungsverzeichnis:**

ARS: Axenfeld-Rieger-Syndrom

DLX2: distal less transcriptionfactor 2

EDTA: ethylene diamine tetraacetic acid

EU: Erstuntersuchung

FDI: Federation Dentaire International

FOXC1: forkhead box C1

FRS: Fernröntgenseitenaufnahme

GF: Gesichtsfeld

IH: Irishyoplasie

IOD: Intraokkularer Druck

IRID: Iridogoniodysgenesis

LU: Letztuntersuchung

OPG: Orthopantomogramm

PAX6: paired box homeotic gene 6

PITX2: paired-like homeodomain transcriptionfactor 2



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer danke ich für die Überlassung des Themas, seine Betreuung und unermüdliche Unterstützung dieser Arbeit, die Mithilfe bei den Vorabpublikationen, sowie die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. dent. Alfred Renk danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Bei Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh möchte ich mich herzlich für die kollegiale Zusammenarbeit, die molekulargenetische Untersuchung der Patienten und für Ihre kritische Durchsicht der genetischen Inhalte des Manuskriptes bedanken.

Frau Prof. Dr. med. dent. Stellzig-Eisenhauer danke ich sehr für Ihre fachliche Beratung zu Teil III der Arbeit und die unbürokratische Bereitstellung der Infrastruktur ihrer Abteilung zur Anfertigung der cephalometrischen Analysen.

Herrn Dr. med. dent. Meyer-Marcotty gilt mein Dank für die kritische Durchsicht der cephalometrischen Analysen und der zahnärztlichen Befunde.

Herrn Alois Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn Dr. med. Friedrich Wecker danke ich für die Überweisung der ARS-Patienten aus Teil III der Arbeit.



# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Paul- Martin Dreßler  
Geburtstag: 12.06.1976  
Geburtsort: Hanau  
Familienstand: ledig

## Schule

1982-1986: Grundschule in Biebergemünd  
1986-1996: Grimmelshausen Gymnasium in Gelnhausen  
1993-1994: Austauschschüler an der Wilmington grammar-  
school in Wilmington, England  
1996: Abitur

## Wehrdienst

Jan.-Okt. 1997: Funker beim Führungsunterstützungsregiment  
40 in Mainz

## Studium

Okt. 1997 - Mai 1998: Studium des Maschinenbaus an der TU-  
Darmstadt  
Mai 1998 - Juni 2003: Studium der Zahnheilkunde an der Julius-  
Maximilians Universität Würzburg  
Juli 2003: Approbation als Zahnarzt

## Beruf

Sept. 2003 – März 2004: Ausbildungsassistent in privater Praxis in  
Würzburg  
April 2004 – heute: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und  
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik der  
Universitätsklinik Würzburg