

Aus der Klinik für Augenheilkunde

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Auswirkungen von Augentropfen aus semifluorierten  
Alkanen auf die Augensymptomatik bei Patienten mit  
Aniridie**

**Vergleich der Augensymptomatik anhand des standardisierten  
Fragebogens OSDI**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der  
Medizin der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von:

Marie-Sidonie Freiin Droste zu Senden

geb. am 15.12.1993 in Münster

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AAK</b>	Aniridie-assoziierte Keratopathie
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACG</b>	Unangenehmes Gefühl beim Arbeiten am Computer/Geldautomat
<b>ADHS</b>	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
<b>AFS</b>	Aniridie-Fibrose-Syndrom
<b>AR</b>	Augenreiben durch Augengriß
<b>AWM</b>	Antwortmöglichkeiten
<b>BCVA</b>	Best corrected visual acuity
<b>BDNF</b>	Brain-Derived Neurotrophic Factor
<b>CCT</b>	Central Corneal Thickness
<b>DED</b>	Dry Eye Disease
<b>F</b>	Unangenehmes Gefühl beim Fernsehen
<b>F6H8</b>	Perfluorhexyloktan
<b>G</b>	Unangenehmes Gefühl beim Gehen
<b>GL</b>	Unangenehmes Gefühl an Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit
<b>HD</b>	Homeodomain
<b>IOP</b>	Intraocular pressure (Augeninnendruck)
<b>ITPR1</b>	Inositoltrisphosphat Rezeptor Typ 1
<b>KO</b>	Unangenehmes Gefühl an klimatisierten Orten
<b>L</b>	Unangenehmes Gefühl beim Lesen
<b>LA</b>	Lichtempfindliche Augen
<b>Lnk</b>	Linked Region
<b>LSCI</b>	Limbusstammzellinsuffizienz
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification
<b>MODY</b>	Maturity onset diabetes of the young
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>NGS</b>	Next-Generation Sequencing
<b>NMD</b>	Nonsense-mediated mRNA Decay
<b>OSDI</b>	Ocular Surface Disease Index
<b>PAX6</b>	Paired Box 6
<b>PD</b>	Paired Domain
<b>PST</b>	Prolin-Serin-Threonin-Tranksaktivator-Domäne
<b>SA</b>	Schmerzempfindliche Augen
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SFA</b>	Semifluorierte Alkane
<b>SSS</b>	Schlechteres Sehen als sonst
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>VTS</b>	Veränderungen des täglichen Sehens
<b>WAGR</b>	Wilms-Tumor, Aniridie, Urogenitale Fehlbildungen, Geistige Retardierung
<b>WAGRO</b>	Wilms-Tumor, Aniridie, Urogenitale Fehlbildungen, Geistige Retardierung, Obesity (Adipositas)
<b>WT1</b>	Wilms-Tumor-1-Gen
<b>WU</b>	Unangenehmes Gefühl bei windigen Umständen
<b>Z. n.</b>	Zustand nach

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1 ZUSAMMENFASSUNG.....	4
1.2 ENGLISH ABSTRACT.....	5
<b>II EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
2.1 ANIRIDIE .....	6
2.1.1 ALLGEMEINES.....	6
2.1.2 KLINISCHE MANIFESTATIONEN BEI ANIRIDIE.....	8
2.1.3 THERAPIE .....	14
2.1.4 GENETIK.....	17
2.1.4.1 PAX6.....	17
2.1.4.2 ANIRIDIE VERURSACHENDE MUTATIONEN.....	18
2.1.4.3 GENETISCHE DIAGNOSTIK .....	20
2.2 AUGENTROPFEN AUS SEMIFLUORIERTEN ALKANEN (SFA).....	22
2.2.1 ALLGEMEINES.....	22
2.2.2 AUFBAU DER SEMIFLUORIERTEN ALKANE.....	22
2.2.3 INDIKATION.....	22
2.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....	23
<b>III PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>24</b>
3.1 STUDIENDESIGN .....	24
3.2 PATIENTEN.....	24
3.3 VERWENDETE SUBSTANZEN .....	24
3.4 VERWENDETE SCORES UND FRAGEBOGEN.....	25
3.5 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG.....	26
<b>IV ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	27
4.2 OSDI.....	30
4.2.1 RESPONSRATE DES OSDI.....	30
4.2.2 DIFFERENZEN DER RESPONSRATEN FÜR DIE FRAGEN DES OSDI.....	31
4.2.3 VERGLEICH OSDI VOR UND NACH DER TESTPHASE.....	32
4.2.4 EINFLUSS DES ALTERS .....	35
4.2.5 OSDI BEI OKULÄREN UND SYSTEMISCHEN ZUSATZBEFUNDEN .....	37
4.2.5.1 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN ANALYSE .....	37
4.2.5.2 ERGEBNISSE DER DESKRIPTIVEN ANALYSE.....	49
4.2.5.3 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	50
4.3 PATIENTENKOMMENTARE.....	51
4.3.1 BEWERTUNG DER TROPFEN .....	51
4.3.2 LEBEN MIT ANIRIDIE .....	51

<b>V DISKUSSION.....</b>	<b>54</b>
<b>5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>54</b>
<b>5.2 DISKUSSION DER METHODEN .....</b>	<b>54</b>
5.2.1 ALLGEMEINER FRAGEBOGEN .....	54
5.2.2 WAHL DES OSDI ALS OBERFLÄCHENINDIKATOR BEI ANIRIDIE-PATIENTEN .....	55
<b>5.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>57</b>
5.3.1 OSDI VOR UND NACH DER TESTPHASE .....	57
5.3.2 EINFLUSS DES ALTERS AUF DEN OSDI .....	59
5.3.3 AUSWIRKUNG DER AUGENTROPFEN AUF VERSCHIEDENE VARIABLEN.....	60
5.3.4 LEBEN MIT ANIRIDIE .....	62
5.3.5 LIMITATIONEN DER STUDIE .....	62
5.3.6 AUSBLICK .....	63
<b>VI ANHANG .....</b>	<b>65</b>
<b>VII LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>78</b>
<b>VIII ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>83</b>
<b>IX TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>84</b>
<b>X DANK.....</b>	<b>85</b>

# I ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 ZUSAMMENFASSUNG

Aniridie ist eine seltene, kongenitale Erkrankung des Auges, die sich durch das partielle oder komplette Fehlen der Iris auszeichnet. Sie kann als Syndrom vorkommen, das WAGR-Syndrom, und geht mit anderen Komorbiditäten einher, zum Beispiel mit einer Katarakt oder einem Glaukom. Es gibt verschiedene Ansätze zur Eindämmung der Entstehung und Progression der Krankheit. Bis heute sind jedoch noch zu wenige therapeutische Möglichkeiten zur Minimierung der Symptomatik vorhanden.

Ziel dieser Arbeit ist, den Erfolg der Anwendung von semifluorierten Alkanen als Augentropfen zur Linderung der Augenproblematik bei Patienten mit Aniridie darzustellen. Das Präparat EvoTears® stammt von der Firma Ursapharm. Des Weiteren sollen mögliche Unterschiede in der Wirkung der Tropfen bei verschiedenen Begleiterscheinungen bei Aniridie aufgezeigt werden. Anhand persönlicher Schilderungen der Patienten zum Leben mit der Krankheit sollen außerdem ein besseres Verständnis und ein größeres Bewusstsein für die Beschwerden geschaffen werden.

In einer sechswöchigen Testphase haben 44 Patienten mit Aniridie die Augentropfen dreimal täglich ins Auge appliziert. Die Augentropfen aus semifluorierten Alkanen wurden bereits in vorherigen Studien, bei Patienten mit einem vergleichbaren Krankheitsbild, der Keratokonjunktivitis sicca, erfolgreich getestet. Zunächst wurden anamnestische Daten der Patienten gesammelt. Vor und nach der Testphase wurden die Symptome anhand eines standardisierten und validierten Fragebogens zum trockenen Auge, der OSDI, evaluiert. Die Werte, die sich durch das Ausfüllen der Bögen vor und nach der Testphase berechnen ließen, konnten miteinander verglichen werden. Die Veränderungen der Augenbeschwerden sowie eine unterschiedliche Wirkung der Tropfen bei okulären oder systemischen Begleiterkrankungen konnten so gezeigt werden.

Insgesamt zeigte sich eine mittlere Reduktion der OSDI-Werte von **43,21** auf **31,07**. Bei der genauen Analyse der Antworthäufigkeiten der einzelnen Fragen konnten genau die Bereiche identifiziert werden, in denen die Tropfen eine besondere Linderung der Symptomatik verschafft haben. Die chemischen Eigenschaften der semifluorierten Alkane führen dazu, dass sie die Hornhautoberfläche besonders lange schützen. Das Fortschreiten der Limbusstammzellinsuffizienz, der Grund für die weitere Zerstörung der Augenoberfläche, kann unter Umständen verlangsamt werden. Es konnte kein klarer Trend festgestellt werden, ob die Tropfen mit oder ohne okuläre beziehungsweise systemische Begleiterscheinungen eine größere Linderung verschaffen. Dies deutet auf eine von Begleiterscheinungen unabhängige Wirkung hin. Die Angst vor der Verschlechterung und die ablehnende Haltung der Gesellschaft wurden am häufigsten als negative Aspekte im Leben mit Aniridie beschrieben.

Diese Studie ist eine neue Möglichkeit für die Patienten und Therapeuten, die Symptome der Aniridie zu behandeln. Gleichzeitig kann der Krankheit durch das vergrößerte Wissen über sie mit größerem

Verständnis begegnet werden und ist vielleicht ein Grund zur Übernahme der Kosten der Tropfen von den Krankenkassen.

## 1.2 ENGLISH ABSTRACT

Aniridia is a rare, congenital disorder of the eye characterised by the partial or complete absence of the iris. It can occur as a syndrome, the WAGR syndrome and is associated with other comorbidities, such as cataract, or glaucoma. There are different approaches to controlling the development and progression of the disease. To date, however, there are still too few therapeutic options for minimising the symptoms.

This paper aims to demonstrate the success of the usage of semifluorinated alkanes as preservative free eye drops in patients with aniridia. The EvoTears® from the company Ursapharm. In addition, possible differences in the effect of the drops on various side effects of aniridia are to be demonstrated. Personal comments of the patients about living with aniridia should also create a better understanding and greater awareness of the disease.

In a six-week test phase, 44 patients suffering from aniridia applied the eye drops up to three times a day into the eye. Eye drops made of semifluorinated alkanes have already been successfully tested in previous studies in patients with the comparable dry eye disease. First, anamnestic data of the patients were collected. Before and after the test phase, the symptoms were evaluated using a standardised and validated dry eye questionnaire, the OSDI. The values that could be calculated by filling in the questionnaires before and after the test phase were compared. The changes of the eye complaints, as well as a different effect of the drops with ocular, or systemic accompanying diseases, could be shown in such a way.

Overall, a mean reduction of the OSDI values from 43.21 to 31.07 was observed. The precise analysis of the response frequencies to individual questions identified exact areas in which the drops provided a (special) relief of the symptoms. The chemical properties of the semifluorinated alkanes enable them to protect the corneal surface for a particularly long time. Thus, the progression of limbal stem cell insufficiency, the cause of further destruction of the ocular surface, is potentially reduced. No clear trend could be established as to whether the drops provide greater relief with or without ocular or systemic side effects. This indicates an effect independent of accompanying symptoms. The fear of deterioration and the negative attitude of society were most frequently described as negative aspects of life with aniridia.

This study is another opportunity for patients and therapists to treat aniridia. Moreover, the study adds to the existing literature on aniridia, enabling a fuller comprehension and better treatment. Furthermore, this study might be a basis to claim health insurance coverage of eye drops by patients suffering from aniridia.

## II EINLEITUNG

### 2.1 ANIRIDIE

#### 2.1.1 ALLGEMEINES

Aniridie (OMIM 106210) kommt aus dem Griechischen und bedeutet ohne („an“) Iris („**Iridia**“) und ist eine seltene, kongenitale Augenkrankheit, die mit einer Inzidenz von 1:64.000 – 1:96.000 auftritt [44]. Es handelt sich um eine bilaterale, panokuläre Krankheit, die sich durch das komplette oder partielle Fehlen der Iris auszeichnet [29]. Neben dem Fehlen der Iris geht die Krankheit noch mit anderen angeborenen oder später auftretenden Pathologien einher, wie z. B. Katarakt, Glaukom, Keratopathie, foveale Hypoplasie und Nystagmus. Aniridie führt zu einer angeborenen Sehbehinderung, wobei der Visus im Laufe des Lebens immer weiter abnimmt [60].

Aniridie kann durch verschiedene Mutationen im PAX6(Paired Box 6)-Gen (Chromosom 11p13) entstehen. Jedoch sind auch Fälle von Aniridie bekannt, in denen keine Mutation im PAX6-Gen nachgewiesen werden konnte [3,65]. Grønskov et al. haben in einer Studie von 2001 vier Fälle von Aniridie ohne erkennbare Mutation in PAX6 festgestellt. Laut ihnen sind lediglich 10–20 % der Mutationen, die zu Aniridie führen, in anderen Genen als dem PAX6 zu finden [19]. Die PAX6-assoziierte Form weist den für die Aniridie typischen Phänotyp, das PAX6-Syndrom auf. Rund 80 % der Aniridiefälle sind auf Mutationen im PAX6-Gen zurückzuführen [19].

Die PAX6-gebundene Aniridie kann isoliert oder als Teil eines Syndroms vorkommen, wobei immer häufiger festgestellt wird, dass auch bei der ‚isolierten‘ Aniridie systemische Komplikationen (endokrine Störungen, angeborene Hirnauffälligkeiten, Adipositas und andere) auftreten können und sich daher zunehmend der Begriff des PAX6-Syndroms durchsetzt. Die PAX6-gebundene Aniridie tritt erstmals sporadisch auf und wird autosomal-dominant vererbt, insofern gibt es oft Familien mit mehreren Generationen mit PAX6-Syndrom. Rund zwei Drittel der Aniridiefälle sind familiär [49].

#### **WAGR-Syndrom, WAGRO-Syndrom**

Entsteht auf Chromosom 11p13 eine Deletion von größeren Genabschnitten, in denen das PAX6-Gen und das Wilms-Tumor-1(WT1)-Gen lokalisiert sind, kommt es zum WAGR- bzw. WAGRO-Syndrom, das **W**ilms-Tumor, **A**niridie, **u**rogenitale Fehlbildungen, **g**eistige **R**etardierung und eventuell noch Adipositas (**O**besity) umfasst. Die klinische Assoziation dieser Krankheitsbilder wurde 1964 erstmals von Miller et al. beschrieben [39]. 1991 wurde dann die große Deletion auf Chromosom 11 (11p13) als krankheitsverursachende Mutation für sporadische Aniridie und Wilms-Tumor entdeckt. Das WAGR-Syndrom ist ein Contiguous-Gene-Syndrom, in dem eine Deletion mehrerer benachbarter Gene, hier der Gene PAX6 und WT1, in dem oben beschriebenen Syndrom resultiert. Das Wilms-Tumor-1-Gen ist auch verantwortlich für das Entstehen der urogenitalen Fehlbildungen [15].

Die Mutation im PAX6-Gen spielt eine entscheidende Rolle für die Retardierung beim WAGR-Syndrom [25]. Zu den geistigen Störungen gehören Depression, Angstzustände und Aufmerksamkeitsdefizite bei Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). Bei ungefähr 20 % der Patienten mit WAGR wurde außerdem die Diagnose Autismus gestellt [15]. Welche Gene genau zu den geistigen Störungen führen, ist nicht abschließend geklärt. Xu et al. (2008) fanden in einer Studie mit 31 Patienten mit WAGR heraus, dass Mutationen in der Genregion 11p14-p12 ursächlich für die geistigen Störungen sind. [71].

PAX6 steht in Zusammenhang mit der Entwicklung des Pankreas. Das PAX6-Gen ist in die Produktion von Insulin involviert und kann somit bei Mutationen eine Glukoseintoleranz zur Folge haben. Eine Störung des PAX6-Gens bei Mäusen führt zu einer signifikanten Abnahme aller vier Arten der endokrinen Zellen (Insulin, Glukagon, Somatostatin oder Pankreaspolypeptid produzierende Zellen) im Pankreas [46]. Es liegen Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen der PAX6-Mutation und dem Entstehen für Diabetes suggerieren. Sie kommen allerdings zum Schluss, dass die PAX6-Mutation nur in Kombination mit anderen Pathologien, welche die Glukosetoleranz weiter verschlechtern, zu Diabetes führen kann [46,72]. Laut Yasuda et al. ist die PAX6-Mutation allein nicht potent genug, um einen Diabetes zu verursachen [72].

Es scheint aber einen Zusammenhang zwischen dem WAGR-Syndrom (und Aniridie generell) und Fettleibigkeit zu geben [43]. Bei einer großen „contiguous gene deletion“ im Chromosom 11p13 ist es möglich, dass zusätzlich zum PAX6- und WT1-Gen noch das Nachbargen BDNF („Brain-Derived Neurotrophic Factor“) von der Deletion betroffen ist. Das daraus synthetisierte BDNF-Protein wirkt im Hypothalamus, wo es für die Regulierung des Appetits zuständig ist. Bei einem BDNF-Mangel scheint es zu einem gesteigerten Appetit zu kommen, was Fettleibigkeit zur Folge haben kann [34]. Die Wahrscheinlichkeit, bei einem WAGR-Syndrom zusätzlich noch an Adipositas zu leiden, ist damit größer [8,15]. In diesem Fall wird das Akronym WAGRO (O = Obesity) verwendet [8].

## 2.1.2 KLINISCHE MANIFESTATIONEN BEI ANIRIDIE

Die klinischen Manifestationen bei Aniridie lassen sich in kongenitale Pathologien und später auftretende, Aniridie-assoziierte Komplikationen einteilen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht [25].

	<b>Betroffener Teil des Auges</b>	<b>Befund</b>
<b>Angeboren</b>	Bulbus	Mikrophthalmus
	Iris	Komplette/inkomplette Aniridie
	Retina und Sehnerv	Makulahypoplasie später: Glaukom, Optikusatrophie
<b>Später entstandene Komplikationen</b>	Linse	Cataracta polaris anterior/posterior
	Kornea	Aniridie-assoziierte Keratopathie Aniridie-Fibrose-Syndrom

Tab. 1: Häufige Befunde bei Aniridie

### Iris

Die Fehlentwicklung der Iris ist die bezeichnende phänotypische Erscheinung bei Aniridie. Sie kann je nach Mutation des PAX6-Gens von komplett fehlender Iris bis zu einer leichten Verschiebung der Pupille (Korektopie) oder einem atypischen Kolobom reichen [25]. Die Irismalformation führt zu Photophobie [32]. Die assoziierten Papillen- und Makulahypoplasien führen zur angeborenen Sehbehinderung.

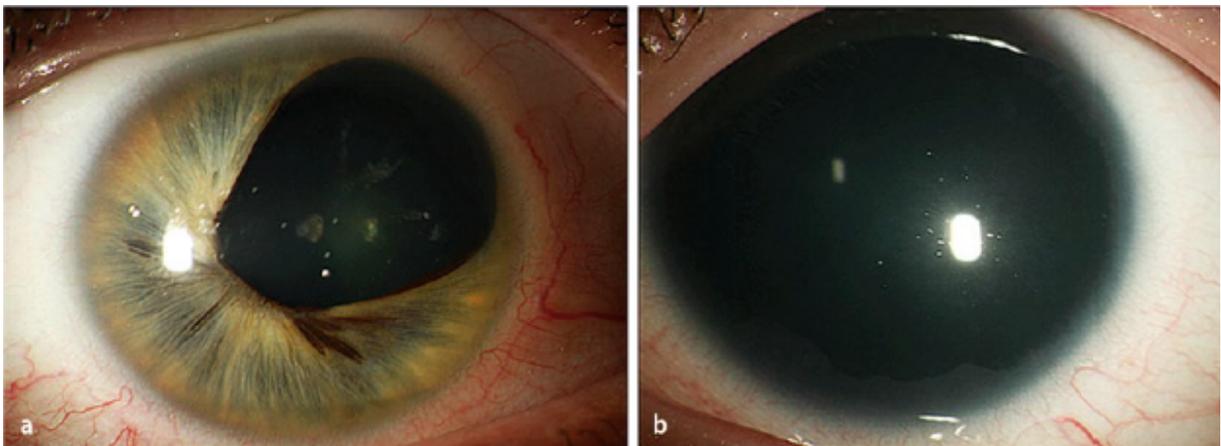


Abb. 1: Dominante Aniridie A) Vater, B) ältester Sohn. [25]

## Retina und Sehnerv

Bei Aniridie-Patienten tritt vermehrt eine Hypoplasie des N. opticus und der Makula auf [42]. Die Makulahypoplasie muss nicht zwingend gemeinsam mit der Optikushypoplasie auftreten, sie kann auch als isoliertes Symptom im Rahmen der angeborenen Sehbehinderung vorkommen. Des Weiteren ist ein horizontaler Nystagmus sowie Strabismus immer wieder zu beobachten [32].

## Katarakt

Die Katarakt kommt bei 50–85 % der Aniridie-Patienten vor [42]. Vielfach findet man eine Katarakt des vorderen und hinteren Linsenpols (Cataracta polaris anterior oder posterior), die oft im Laufe des Lebens stabil bleibt. Zudem kann es zu einer progressiven Trübung der anderen Linsenabschnitte kommen sowie zu einer Subluxation der Augenlinse. Beide können eine Indikation zur Linsenentfernung und zur Implantation einer intraokulären Linse darstellen, um den Visus zu erhalten [25,32].



**Abb. 2: Manifestationen bei kongenitaler Aniridie.** A) Narkoseuntersuchung im 5. Lebensmonat, leichte Mikrosphärophakie, Ziliarkörperzotten sichtbar. B) Junge, 3 Jahre: inkomplette Aniridie, atypische Kolobome, Irishypoplasie. C) Cataracta polaris anterior seit Geburt unverändert, Junge jetzt 5 Jahre alt, beginnender Pannus. D) Junge, 6 Jahre, WAGR-Syndrom, Zustand nach Nephroblastom-Operation und Chemotherapie, ausgeprägte Aniridiekeratopathie. Typische Fazies mit Hypotonie und antevertierten Nares [25].

## Kornea

### Aniridie-assoziiertes Sicca-Syndrom

Bei Aniridie stellt vor allem das Sicca-Syndrom ein Problem dar. Die trockenen Augen entstehen durch eine verminderte und fehlerhafte Produktion des Tränenfilms. Grund dafür sind Veränderungen der drei Schichten des Tränenfilms, vor allem in der inneren und äußeren Schicht. Die mittlere wässrige Schicht bleibt weitestgehend unverändert, was eine eher qualitative als quantitative Verminderung des Tränenfilms bedeutet [24].

Die Schichten werden jeweils von verschiedenen spezialisierten Zellen produziert. Die innere Muzinschicht wird von Becherzellen produziert. Sie schützt vor allem gegen Mikrotraumen. Kommt es bei Aniridie zu Störungen in diesen Zellen, ist die Produktion der Muzinschicht vermindert und die Dichte des Schleims vergrößert.

Die Meibom-Drüsen produzieren die dritte Schicht, die Lipidschicht, die vor allem die Verdunstung des Tränenfilms verhindert. Bei Aniridie kann eine Dysfunktion der Meibom-Drüsen vorliegen, was eine weitere Verschlechterung der Augenoberfläche zur Folge hat [24,31].

Die Ursache für die pathologische Tränenfilmproduktion liegt letztlich in der PAX6-Mutation. PAX6 spielt eine Rolle in der embryonalen Entwicklung des Auges, genauer gesagt in der Entwicklung des Oberflächenektoderms [32,51]. Meibom-Drüsen entstehen aus dem Ektoderm, eine genetische Ursache der Dysfunktion der Meibom-Drüsen liegt daher nahe [31].

Durch eine gestörte Epithelzelldifferenzierung und Regeneration der Epithelzellen kommt es zu pathologischen Veränderungen der Hornhaut [25]. Sie beruhen auf der sogenannten Limbusstammzellinsuffizienz (LSCI), die durch den PAX6-Defekt verursacht wird [32]. Es handelt sich hierbei um eine gestörte Regulation der Stammzellen in der Limbusnische [22]. Es kommt zu einer pathologischen Zelldifferenzierung des kornealen Epithels und zu einer pathologischen Zelladhäsion, welche zu Epithel-Regenerationsproblemen und zu Epithelschlussproblemen führen [12]. Die Limbusstammzellinsuffizienz ist laut Jastaneiah ein möglicher Grund für die Hyperplasie der Muzinschicht, die zu einer reduzierten Qualität des Tränenfilms führt und somit die Sicca-Symptomatik weiter begünstigt [24].

### **Aniridie-assoziierte Keratopathie**

Mit einer Inzidenz von rund 20 % ist die **Aniridie-assoziierte Keratopathie (AAK)** eines der am häufigsten auftretenden Probleme bei Aniridie [32]. Sie zeichnet sich durch eine sich zentripetal ausbreitende Vaskularisierung, eine Konjunktivalisierung sowie eine Verdickung der Kornea aus [22]. Diese Verdickung kann wichtige Auswirkungen auf die Behandlung von Aniridie-Patienten haben, die ein sekundäres Glaukom entwickeln. Die erhöhte CCT (central corneal thickness) bei Patienten mit Aniridie ist laut einer Studie von Whitson et al. nicht die Folge einer endothelialen Dysfunktion, sondern scheint das Ergebnis der Produktion einer verdickten, aber ansonsten gesunden Hornhaut durch das mutierte PAX6-Gen zu sein [70]. Aufgrund dessen kommt es zu rezidivierenden Erosionen, Ulzerationen und subepithelialen Fibrosen, die mit Dekompensation und Trübung der Kornea einhergehen. Folgen sind gerötete Augen, Photophobie und Epiphora [22,25].

Auslöser der AAK ist die durch die Mutation im PAX6-Gen verursachte LSCI. Die PAX6-Mutation führt zu einem Zusammenbruch der natürlichen Limbusbarriere, die normalerweise Kornea und Konjunktiva voneinander trennt. Durch die Störung kann sich die Konjunktiva auf der kornealen Oberfläche ausbreiten, und es kommt zur Fibrosierung der Kornea [22,25].

Das Aniridie-assoziierte Sicca-Syndrom kann als Vorläufer der AAK gesehen werden. Jastaneiah et al. und Landsend haben festgestellt, dass das Auftreten von trockenen Augen signifikant mit der Schwere der AAK korreliert. Ursprünglich ausgelöst durch die LSCI, begünstigt die verminderte Tränenproduktion Mikrotraumen, führt zur Narbenbildung auf der Hornhaut und zu Neovaskularisationen und damit zur immer weiter fortschreitenden Verschlechterung der LSCI. Dadurch verschlimmert sich die AAK, aber auch die Sicca-Symptomatik nimmt zu [24,31].

In Anlehnung an López-García wird die AAK in 3 Phasen eingeteilt:

Stadium	Erosion	Vaskulärer Pannus	Symptome
1. Leichte Limbus-Insuffizienz	Maximal zwei wiederkehrende Ulzera innh. von sechs Monaten	Überschreitet die Limbusnische nicht mehr als 1 mm	Leichte Epiphora Photophobie
2. Moderate Limbus-Insuffizienz	< 3 wiederkehrende Erosionen/Ulzera innh. von sechs Monaten	Beinhaltet wenigstens eine Hälfte der peripheren Kornea	Dauerhaft gerötete Augen, Epiphora, Photophobie
3. Schwere Limbus-Insuffizienz	Dauerhafte Zeichen von kornealen Ulzerationen	Zentrale Kornea ist involviert	Dauerhaft gerötete Augen, Epiphora, Photophobie und Visusverlust

Tab. 2: Klassifikation der AAK nach López-García [35].

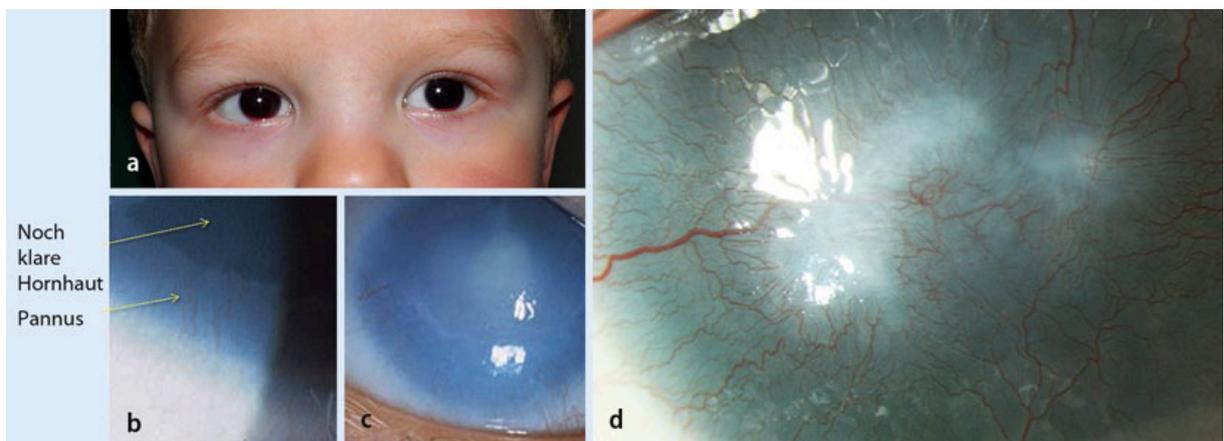


Abb. 3: Verlauf bei zunehmender Limbusstammzellinsuffizienz: 4 Verschiedene Kinder mit PAX6-assoziiertes Aniridie: Kindesalter bei Bildaufnahme: A) 22 Monate, B) 7 Jahre, C) 9 Jahre, D) 14 Jahre [25].

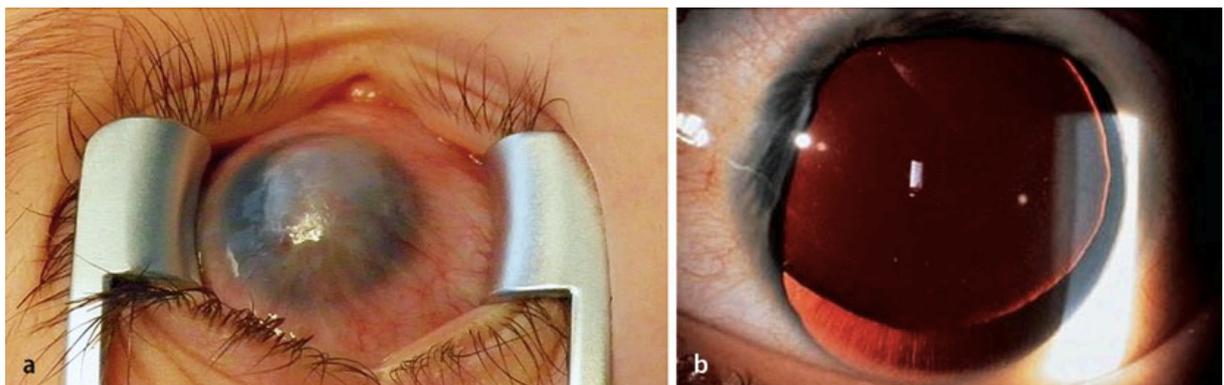
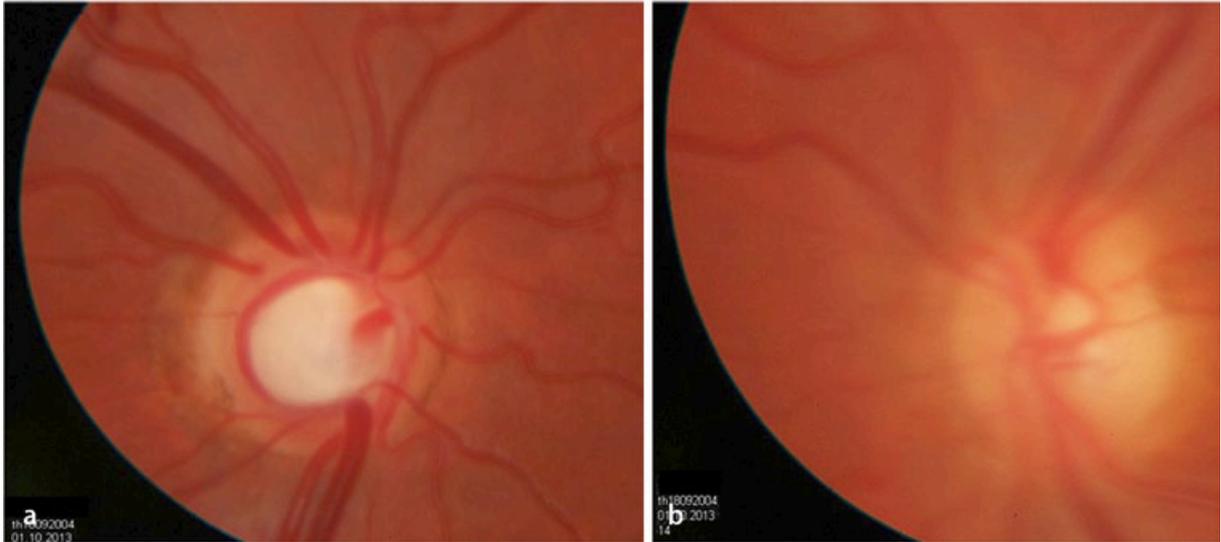


Abb. 4: A) Junge, 5 Jahre: Schwerster Verlauf der LSCI bei Z. n. mehrfachen Zykokryotherapien extern. Rezidivierende Epitheldefekte und Ulzera, Tensio nicht reguliert. B) Mädchen, 8 Jahre, inkomplette Aniridie, leichte Subluxation der Linse nach oben [25].

## Sekundärglaukom

Das Glaukom tritt mit einer Inzidenz von 6–75 %, üblicherweise vor dem Erwachsenenalter, auf [25,42]. Durch einen fehdifferenzierten Kammerwinkel bei der Aniridie kommt es zu einer Abflussbehinderung im Schlemm-Kanal, und folglich steigt der Augeninnendruck [32]. Die Diagnostik erfordert eine regelmäßige Kontrolle des Augeninnendrucks sowie des N. opticus. Häufig ist die

Druckmessung aufgrund der verdickten Kornea erschwert und erfordert eine Hornhautdickenmessung und entsprechende Umrechnungen. Das Sekundärglaukom kann durch die glaukomatöse Optikusatrophie zu einer irreversiblen Visusminderung bis zur Erblindung führen [25].



**Abb. 5:** Junge, 5 Jahre, Sekundärglaukom rechts (R) < links (L), R Tensio nach Trabekulotomie reguliert. Katarakt L>R mit reduziertem Einblick [69].

### **Aniridie-Fibrose-Syndrom**

Eine weitere Komplikation bei Aniridie ist das Aniridie-Fibrose-Syndrom (AFS). Erstmals beschrieben wurde es 2005 von Tsai et al. [66]. Es handelt sich um die Entwicklung einer progressiven Vorderkammerfibrose, die nach intraokularen Operationen entsteht, wenn die Geräte mit unreifen Gefäßen der rudimentären Iris bei Patienten mit Aniridie in Kontakt kommen. In ihrer Studie kamen die meisten Patienten vorher im Auge in Berührung mit Fremdmaterial, worauf sich die Fibrose entwickelt hat. Kothari et al. haben als Erstes von einem Patienten berichtet, bei dem sich das Syndrom entwickelt hat, ohne dass er mit intraokular verbleibendem Fremdmaterial in Kontakt gekommen wäre. Das AFS entwickelte sich nach einer Descemet-stripping endothelialen Keratoplastik [30].

Die fibrotische Membran entsteht im Bereich der rudimentären Iris und kann eine Verschiebung der Hinterkammer-Intraokularlinsen nach vorne in die Hornhaut sowie eine Hypotonie durch posteriore Ausdehnung der Membran über den Ziliarkörper verursachen [66]. Des Weiteren scheint die Fibrose durch ihre anteriore Ausdehnung die Endothelzellen der Hornhaut zu schädigen und eine Hornhautdekompensation zu verursachen [5].

Die Fibrose tritt ohne eine klinisch beobachtbare Entzündung auf. Die Vermutung liegt nahe, dass die Bildung der Fibrosemembran keine entzündungsvermittelte Antwort des Immunsystems ist, sondern durch einen gestörten Entwicklungsmechanismus durch die PAX6-Mutation entsteht. Bei der Peters-Anomalie wurde eine ähnliche intraokulare Fibrose nach intraokularen Operationen festgestellt, was eine Vermutung der Ursache der Fibrose in der PAX6-Mutation weiter unterstützt [66]. Gegen eine

entzündungsvermittelte Reaktion des Immunsystems spricht außerdem der nicht vorkommende schlechte Wundverschluss, den man sonst beim Einwachsen von Fasern mit begleitender Entzündung häufig vorfindet [5].

Als therapeutische Maßnahme haben Kothari et al. in ihrer Studie die gute Wirksamkeit der Boston-Keratoprothese nachgewiesen [30].

### **Assoziierte Syndrome**

Aniridie kann auch mit anderen Syndromen assoziiert auftreten. Das am häufigsten mit Aniridie vorkommende Syndrom ist das **WAGR-Syndrom** [32]. Trotzdem leiden nur wenige der Aniridie-Patienten am WAGR-Syndrom. Von 301 Aniridie-Patienten der Uniklinik Homburg haben nur 22 das WAGR-Syndrom, was ungefähr 7 % entspricht (Käsmann-Kellner, mündliche Mitteilung). Der Wilms-Tumor tritt mit urogenitalen Fehlbildungen (4,4–7 %) auf [42]. Als Symptom beim WAGR-Syndrom manifestiert sich der Wilms-Tumor bei Kindern vor dem zweiten bis zum dritten Lebensjahr. Zusätzlich besteht es aus geistiger Retardierung (75 %), urogenitalen Fehlbildungen (66 %), kraniofazialem Dysmorphismus (75 %) sowie eventuell Mikrozephalie und Wachstumsstörungen [42].

Das **Gillespie-Syndrom** ist ein weiteres, seltenes Syndrom, das mit PAX6-Mutationen assoziiert ist und 1965 erstmals beschrieben wurde [17]. Es wird autosomal-rezessiv vererbt. Kürzlich wurde außerdem beschrieben, dass das Gillespie-Syndrom durch Deletionen oder Punktmutationen im Inositol-1,4,5-Trisphosphat-Rezeptor-Typ-1 (ITPR1)-Gen verursacht wird [47]. Das Gillespie-Syndrom ist durch partielle Aniridie, Kleinhirn-Ataxie und geistige Behinderung gekennzeichnet. Die partielle Aniridie, die zu einer ausgeprägten bilateralen Mydriasis führt, ist das wichtigste diagnostische Merkmal; betroffene Kinder haben einen schmalen, aber sichtbaren Irisrand. Sie unterscheidet sich von der Aniridie durch die charakteristische Iris mit einem bogenförmigen Papillenrand und mit auf die vordere Linsenoberfläche reichenden Irissträngen. Die Behandlung ist hauptsächlich unterstützend [55].

Aniridie in Kombination mit einer Dysgenese der Vorderkammer durch eine PITX2-Mutation findet man bei der **Peters-Anomalie** [48]. Die Peters-Anomalie ist eine seltene Entwicklungsstörung des vorderen Augenabschnitts und eine der Hauptursachen für angeborene Hornhauttrübungen. Typischerweise zeigt die Histopathologie der Peters-Anomalie eine unreife oder fehlende Descemet'sche Membran, eine reduzierte Anzahl von Endothelzellen im Bereich der Hornhauttrübung sowie eine Ausdünnung oder Abwesenheit der Bowman-Membran. Es können auch Defekte im hinteren Stroma auftreten [45]. Die häufigsten okulären Anomalien waren das Glaukom (20 %), Mikrophtalmie (18 %) und Kolobome (6 %) [41].

Die Peters-Anomalie kann in Typ I, Typ II und das Peters-Plus-Syndrom unterteilt werden. Typ I zeichnet sich durch eine zentrale Hornhauttrübung mit iridokornealen Adhäsionen und die Peters-Anomalie Typ II durch eine zentrale Hornhauttrübung mit Katarakt oder korneolentikulären Adhäsionen aus. Das Peters-Plus-Syndrom ist durch die Peters-Anomalie in Verbindung mit Lippen-/Gaumenspalte, kurzer Statur, abnormalen Ohren und mentaler Retardierung gekennzeichnet [6]. Therapeutisch kann

die Peters-Anomalie unter Umständen mit der Boston-Typ-1-Keratoprothese behandelt werden [45], hat aber insgesamt eine schlechte visuelle Prognose (Käsmann-Kellner, mündliche Mitteilung).

### 2.1.3 THERAPIE

#### **Therapie der Irishypo-/-aplasie**

Für die namensgebende Symptomatik bei Aniridie, die Irishypo- oder -aplasie, gibt es verschiedene invasive und nicht-invasive Therapieansätze. Eine nicht-invasive und komplikationsarme Methode ist das Tragen von Sonnenbrillen, als ein geeignetes Mittel zur Linderung der gesteigerten Photophobie, oder das zeitweilige Tragen von getönten Kontaktlinsen [25,32]. Letzteres sollte jedoch aufgrund der Limbusprobleme, die durch Kontaktlinsen verstärkt werden können, eher restriktiv gehandhabt werden.

Bei den invasiven Eingriffen gibt es verschiedene Methoden. Als Erstes ist die Möglichkeit der Keratopigmentation (korneales Tattoo) zu nennen [2]. Sie hat sich als mögliche Operationstechnik zur Behandlung von mittleren bis schweren Sehstörungen im Zusammenhang mit Irisdefekten erwiesen, wobei es in dieser Studie nicht explizit um die Behandlung von Irisdefekten bei kongenitaler Aniridie ging. Seitz et al. empfehlen diese Methode nicht, da die korneale Homöostase nachhaltig gestört werden kann [59].

Eine weitere Möglichkeit ist die Implantation einer künstlichen Iris. Einige Autoren beschreiben die Anwendung einer Silikoniris (Modell: Artificial Iris, HumanOptics Dr. Schmidt) [37,69], die es mit und ohne mittlere Faserschicht gibt [69]. Sie kann entweder im Sulcus ciliaris oder im Kapselsack fixiert werden. Weissbart und Ayres haben keine postoperativen Komplikationen bei diesem Modell beobachtet [69]. Bei Mayer und Hoffmann hingegen sind postoperative Komplikationen beschrieben worden, wie z. B. die Entgleisung des Glaukoms und des (traumatischen) Endothelzellschadens durch die Irisprothese. Empfohlen wird die Prothese daher nur in aphaken oder pseudophaken Augen, im phaken Auge muss eine Kataraktoperation mit eingeplant werden [37]. Seitz et al. raten von der Implantation einer künstlichen Iris vor allem aufgrund der Verschlechterung des Glaukoms ab [59].

Manche Autoren empfehlen den Einsatz der Irisblendenlinse (Firma Morcher). Sie werden operativ im Sulcus oder transskleral fixiert [53]. In einer Langzeitstudie haben Reinhard et al. mit dieser Methode zwar eine Visusverbesserung bei 14 von 19 mit Aniridie diagnostizierten Augen erzielt [53]. Viele Autoren [33,59,69] raten jedoch von dieser Methode ab, da sie mit einigen Komplikationen verbunden ist. Hier sind vor allem das Sekundärglaukom, Makulaödeme, postoperative Uveitis, chronischer kornealer Endothelzellverlust, Progression der Oberflächenzerstörung der Kornea und das progressive Vorderabschnittssyndrom (AFS) zu nennen [53,59]. Außerdem treten als Langzeitfolgen beim Einsatz der Irisblendenlinse ein unbehandelbares Glaukom, die Phthisis und die Netzhautablösung auf. Ein anderes Problem bei diesen kombinierten Irisblendenlinsen sind die starre Form, die einen großen Einschnitt zum Einfügen erfordert [69].

## **Therapie der Katarakt**

Bei der Therapie der Katarakt muss die bei der Aniridie oft fragile anteriore Linsenkapsel beachtet werden, die Eingriffe erschweren kann [58]. Zudem ist der Zonulapparat schwächer als bei gesunden Augen, und es kommt zu morphologischen Veränderungen am Äquator [59]. Als Behandlungsmaßnahme wird die getrübe Linse entfernt, und eine Kunstlinse wird eingesetzt [32].

## **Therapie der Aniridie-assoziierten Keratopathie**

Ihnatko et al. schlagen eine am Ausprägungsgrad der AAK orientierte Behandlung vor [22]. Generell ist eine möglichst minimalinvasive Therapie zu empfehlen. Auf jegliche Art von ästhetischen Operationen sollte verzichtet werden, da sich die AAK nach Operationen, die den Limbus betreffen, sowie durch die Anwendung topischer Metabolite verschlechtern kann [42]. Bei noch ungetrübter Kornea können künstliche Tränentropfen mit Hyaluronsäure verwendet werden. Im zweiten Stadium (siehe Tabelle 2) können Eigenserum-Augentropfen helfen. Auch die Transplantation einer Amnionmembran hat sich zur Abheilung chronischer Oberflächendefekte, wenn auch nur temporär, als erfolgversprechend erwiesen [22].

Seitz et al. empfehlen nach erfolgter Keratoplastik die Kombination mit einer Amniontransplantation mit nachfolgendem Einsetzen einer 17 mm therapeutischen Kontaktlinse, einer temporären lateralen Tarsorrhaphie und vom ersten postoperativen Tag an 100 % autologe Serumaugentropfen [59].

Für schwere Ausprägungen der AAK konnten Inkantho et al. in einer Studie durch die Transplantation eines „Cultured limbal epithelial allograft“ (allo-CLET) eine Verbesserung der Sehschärfe bis hin zu 12 Monaten nach der OP nachweisen, danach ist diese jedoch wieder gesunken [22].

Der Einsatz der **Boston-Keratoprothese**, einer Prothese aus nichtorganischem Fremdmaterial für sogenannte Hochrisikoaugen, hat in einer Studie der Universität Köln eine signifikante Visusverbesserung bei 85 % der untersuchten Augen erreicht [56]. Sie erfordert allerdings eine langjährige Antibiotikatherapie [59], außerdem sind die Ergebnisse beim Einsatz dieser Prothese unterschiedlich ausgefallen. In einer Studie mit 26 getesteten Aniridie-Augen kam es postoperativ bei 65 % zu einer Verbesserung der BCVA („best corrected visual acuity“), allerdings wurde jedoch bei 88 % postoperativ ein Glaukom festgestellt [20].

## **Therapie des Glaukoms**

Die Diagnose des Glaukoms wird durch die Messung des IOPs, Untersuchung des N. opticus und durch die Gesichtsfeldmessung gestellt. Die bei Aniridie-Patienten verdickte Kornea erschwert hierbei die Tonometrie [25].

Die Verwendung von Antiglaukomatosa sollte zwar möglichst früh eingeleitet werden [59], erweist sich durch die Nebenwirkungen insbesondere der konservierten Augentropfen aber häufig als

schwierig [25]. Sie wirken entweder über eine Verbesserung des Abflusses über das Trabekelmaschenwerk, über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion oder über eine Steigerung des uveoskleralen Abflusses [59].

Erst bei Versagen von nichtinvasiven Methoden sollte auf chirurgische Maßnahmen zurückgegriffen werden. Methode der ersten Wahl sollte die Trabekulotomie sein [1]. In ihrer Studie haben Adachi et al. bei 10 von 12 getesteten Augen postoperativ einen IOP unter 21 mmHg, ohne die Notwendigkeit einer weiteren Operation, erreicht [1].

Bei der Trabekulotomie mit Mitomycin C sind in einer Studie mit Patienten mit Erkrankungen wie dem primären, kongenitalen Glaukom, dem Axenfeld-Rieger-Syndrom und Aniridie negative Effekte wie Glaskörperverlust, Kollaps der Sklera, Ektasie, Ablösung der Choroidea und der Retina und Endophthalmitis aufgetreten [36].

Besonders für Glaukompatienten, bei denen die Trabekulotomie fehlgeschlagen ist oder die an Hochrisiko-Krankheiten leiden, ist die Implantation von Drainagevorrichtungen eine weitere Möglichkeit, um den intraokularen Druck zu senken. Häufig verwendet werden die Ahmed-Klappe und das Baerveldt-Implantat. Es handelt sich um Shuntsysteme, welche die Flüssigkeit aus der Vorderkammer über einen Schlauch, der mit einer subkonjunktivalen Endplatte verbunden ist, in den venösen Plexus ableiten [54]. Beide Implantate können den IOP und den Bedarf an Antiglaukomatosa wirksam senken [11].

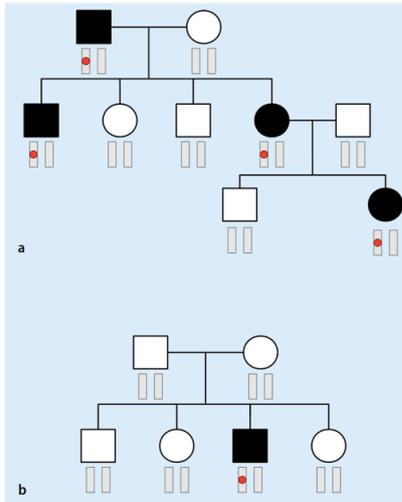
Die Ahmed-Klappe hat im Gegensatz zum Baerveldt-Implantat einen Durchflussbegrenzer, der eine postoperative Hypotonie und damit einhergehende Komplikationen verhindern soll [11]. Dadurch werden allerdings auch nicht so hohe IOP-Senkungen erreicht. Andere Nebenwirkungen der Ahmed-Klappe sind zum Beispiel eine Kapselbildung, das klinische Versagen der Klappe, aber auch hier kann eine frühe oder späte postoperative Hypotonie beobachtet werden [54].

Das Baerveldt-Implantat hat keinen Durchflussbegrenzer und erreicht damit niedrigere intraokulare Drücke. Es wird hier jedoch häufiger über eine refraktäre postoperative Hypotonie berichtet. Außerdem wurden beim Baerveldt-Implantat Nebenwirkungen wie die Abflachung der Vorderkammer, choroidale Effusion (Ansammlung von Flüssigkeit im Subarachnoidalraum), Komplikationen mit dem Schlauch oder eine persistierende Iritis beobachtet [11].

Als weitere Methoden seien noch die Zyklokryotherapie und die Goniotomie genannt, wobei die Zyklokryotherapie, obwohl sie den IOP signifikant senkt, als Komplikation die Phthisis Bulbi, die progressive Katarakt und einen Visusverlust zur Folge haben kann [68]. Die therapeutische Goniotomie umfasst die Trennung des Gewebes des Irisstumpfes von ihrem abnormalen, über dem Trabekelnetzwerk liegenden Gewebe. Sie hat aber eine Erfolgsrate von lediglich 0–20 % und ist damit nicht zu empfehlen [32].

## 2.1.4 GENETIK

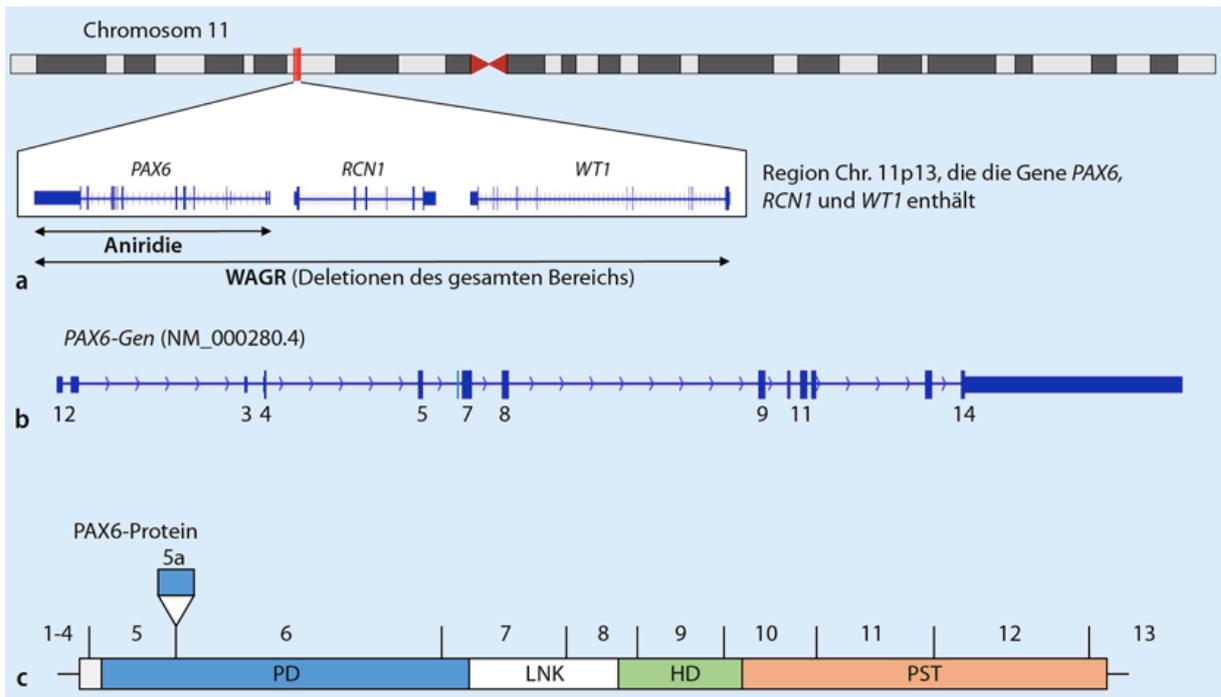
Aniridie folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Sporadisch auftretende Aniridie entsteht durch de-novo-Mutationen, die dann selbst autosomal-dominant weitervererbt werden [29].



**Abb. 6: Autosomal-dominanter Erbgang.** A) Typischer Stammbaum bei nicht-syndromaler Aniridie mit familiärem Auftreten. Heterozygote Träger einer PAX6-Mutation erkranken und vererben diese mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 50 % an ihre Nachkommen. B) Simplex-Fall durch eine Neumutation in einer elterlichen Keimzelle [44].

### 2.1.4.1 PAX6

Das PAX6-Gen (OMIM 607108) wurde 1991 durch positionelle Klonierung als das Aniridie verursachende Gen identifiziert [64]. Es besteht aus 14 Exons, die sich über 22 Kilobasen erstrecken. Es ist ein Kontrollgen, das auf Chromosom 11p13 lokalisiert ist und für einen Transkriptionsfaktor aus 422 Aminosäuren, das PAX6-Protein, kodiert. PAX6 wird für die korrekte Expression von Genen der embryonalen Augenentwicklung (Retina, Kornea- und Zilieneithel) benötigt. Der Körper benötigt das Protein zur Differenzierung von Geweben des anterioren mesenchymalen Augensegments [4,29,35]. Die Zielgene von PAX6 kodieren für andere entwicklungsregulatorische Proteine sowie Zelladhäsions- und Strukturproteine (Kristalline der Linse, korneale Keratine). Das PAX6-Gen unterliegt der Autoregulation, das heißt, es ist selbst ein Zielgen des PAX6-Proteins. Das Protein besteht aus zwei DNA-Bindungsdomänen („paired box“ und „homeodomain“) und einer Prolin-Serin-Threonin-reichen Transaktivierungsdomäne [21].



**Abb. 7: Struktur und Aufbau des PAX6-Gens und des PAX6-Proteins** (PD = Paired Domain; Lnk = Linked Region; HD = Homeodomain; PST = Prolin-Serin-Threonin-Transaktivierungsdomäne) [44].

Es gibt insgesamt neun Gene, die zur PAX-Familie gehören. Die Expression unterliegt einer strengen Kontrolle durch andere Gene, so wie sie selbst die Expression ihrer Zielgene kontrollieren. Sie werden für wichtige Entwicklungsschritte für die Bildung des Nervensystems benötigt [29,61]. Mutationen in den PAX-Genen haben unter anderem zu Aniridie, zum papillorenalen Syndrom, zum Waardenburg-Syndrom, zu Hypothyreoidismus und zu MODY (Maturity onset diabetes of the young) geführt [29]. Inzwischen sind insgesamt 472 PAX6-Mutationen in der Human PAX6 Mutation Database gelistet [18]. Die häufigsten Mutationen (> 3-mal gelistet) sind der Tabelle I im Anhang zu entnehmen. 90 % dieser Mutationen führen zu Unterbrechungen in der Transkription oder Translation, die restlichen 10 % sind Polymorphismen ohne Konsequenz für die Proteinsynthese [21].

#### 2.1.4.2 ANIRIDIE VERURSACHENDE MUTATIONEN

Bei 90 % der Aniridie-Patienten kommt es zum Funktionsverlust von einer der beiden PAX6-Allele. Davon sind zwei Drittel der Mutationen intragenische Funktionsverlustmutationen. Das restliche Drittel sind chromosomale Veränderungen [21]. Es kommt zur **Haploinsuffizienz**, das heißt, durch die Mutation verliert eines der beiden existierenden Allele seine Funktion. Das nicht-mutierte Allel kann den Funktionsverlust nicht kompensieren, wodurch es zur phänotypischen Ausprägung der Mutation kommt [29]. Zu den intragenischen Mutationen gehören die Nonsense-Mutationen, Missense-Mutationen, Frameshift-Mutationen (Deletionen und Insertionen), Spleißfehler, große Deletionen, die ein oder mehrere Exons betreffen, oder Mutationen in nicht-kodierenden regulatorischen Regionen, welche die Ablesung des PAX6-Gens steuern [44]. Mehr als 90 % der intragenischen Punktmutationen

führen zum Einsetzen eines vorzeitigen Stoppcodons, zu C-terminalen Extensionen oder zum Austausch von Aminosäuren [21].

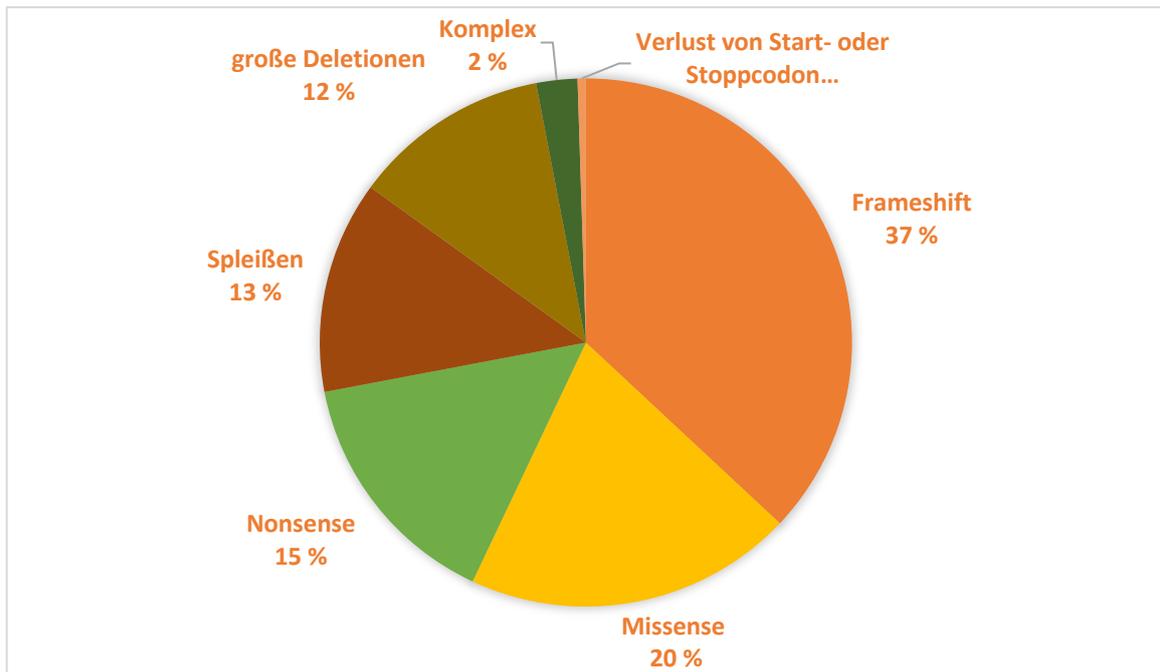


Abb. 8: Häufige PAX6-Mutationstypen. Nach Neuhaus et al. [44].

Der **Nonsense-mediated mRNA Decay (NMD)** ist ein wichtiger Kontrollprozess im Körper, der zur Haploinsuffizienz führen kann. Durch diesen Prozess werden durch Mutationen entstandene Stoppcodons in der mRNA (Nonsense-Mutationen) erkannt, und die mutierte, verkürzte mRNA wird abgebaut. Unvollständige Proteine können so gar nicht erst in signifikanten Mengen entstehen. Dieser Mechanismus stellt sicher, dass die Zelle nur vollständige Proteine produzieren kann [10,21]. Die Menge an biologisch aktivem PAX6-Protein nimmt ab. Die Zielgene von PAX6 können dadurch nicht richtig exprimiert werden, und es kommt, unter anderem im Auge, zu Entwicklungsstörungen. Diese Störungen führen zum klassischen Aniridie-Phänotyp mit isolierter Keratitis, Katarakt, Glaukom, fovealer Hypoplasie und Nystagmus [44].

**Missense-Mutationen** führen zum Einbau einer falschen Aminosäure im PAX6-Protein. Das PAX6-Protein, in seiner Gesamtlänge unverändert, kann seine Funktion komplett verlieren oder eventuell noch eine gewisse Restaktivität haben. Dementsprechend kommt es hierbei häufig zu mildereren Krankheitsbildern mit erhaltenem Irisgewebe und gut erhaltener Sehschärfe [44]. Nicht-Aniridie-Phänotypen, zum Beispiel Defekte des Sehnervs, Keratitis, Mikrophthalmie und foveale Hypoplasie, sind oft mit Missense-Mutationen im PAX6- Gen assoziiert [67].

**C-terminale Extensionsmutationen** befinden sich in der Nähe des C-Terminus vom PAX6-Gen. Es handelt sich um Punktmutationen oder Frameshift-Mutationen, durch die ein natürliches Stoppcodon in ein Triplet, das für eine normale Aminosäure codiert, umgewandelt wird. Sonst nicht kodierende Regionen werden so in Aminosäuren übersetzt. Es entsteht ein verlängertes Protein mit einer noch funktionsfähigen DNA-Bindungsdomäne, das jedoch keine Transaktivierungsdomäne mehr besitzt.

Diese sogenannte „dominant-negative Mutation“ beeinträchtigt das PAX6-Protein stärker in seiner Gesamtfunktion als das komplette Fehlen des Proteins. Diese Mutationen sind verbunden mit einem schweren Aniridie-Phänotyp mit starker Sehbeeinträchtigung, Korneopathologien und einer Katarakt [29,44].

### **WAGR-Syndrom: Kombinierte Deletion von PAX6 und WT1**

Ein Anteil der sporadisch auftretenden Aniridie wird durch eine Mikrodeletion von PAX6 und WT1 auf Chromosom 11p13 verursacht. Diese sind ungefähr 700kb auf dem Chromosom voneinander entfernt. Eine derartige Deletion führt zur Ausbildung des WAGR-Syndroms [21].

#### **2.1.4.3 GENETISCHE DIAGNOSTIK**

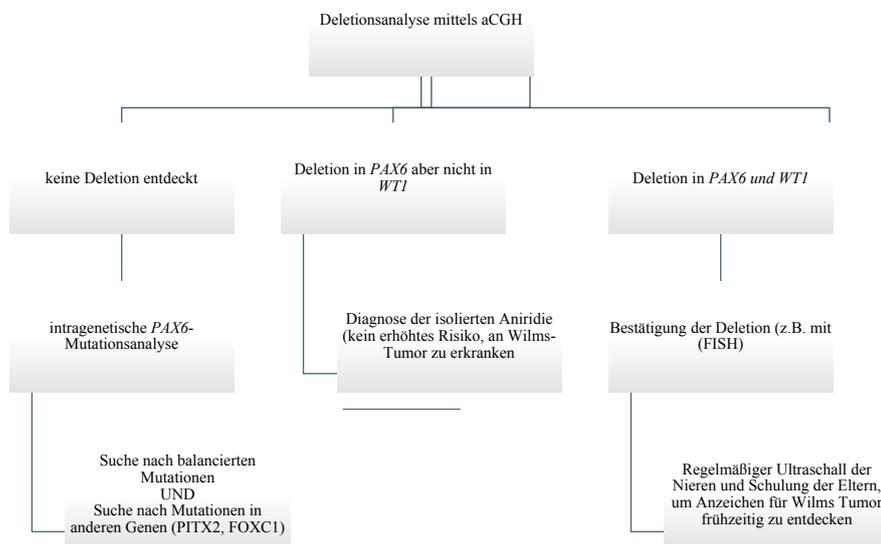
Die genetische Diagnostik ist zur Früherkennung der Krankheit, zur Einschätzung des Schweregrades und des Wiederholungsrisikos sowie zur Diagnosesicherung unverzichtbar. Besteht bei einem Kind der Verdacht auf Aniridie, muss auf ein familiäres Vorkommen geachtet werden. Ist ein Elternteil bereits an Aniridie erkrankt, ist es unwahrscheinlich, dass das Kind eine WT1-Deletion auf Chromosom 11p13 hat, da diese meist als de-novo-Mutation auftritt [21]. Da das Vorliegen des WAGR-Syndroms einer dringenderen klinischen Diagnose bedarf als die isolierte Aniridie, sollte zunächst festgestellt werden, ob eine Deletion oder Amplifikation im PAX6- oder WT1-Gen vorliegt (Deletionsanalyse) [21].

Hierfür gibt es verschiedene Ansätze. Blanco-Kelly et al. haben gezeigt, dass die Microarray-basierte vergleichende genomische Hybridisierung (Array-CGH = aCGH) eine genauere Analyse des PAX6- und WT1-Gens darstellt als die „Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA)“ [7]. Bei der aCGH wird durch eine vergleichende genomische Hybridisierung das Verhältnis der Fluoreszenzsignale von Patienten und Referenz-DNS gemessen. Mit der Methode können Mikrodeletionen genomweit entdeckt werden. Die MLPA findet jedoch nach wie vor Anwendung zur Detektion von Mutationen in PAX6 und WT1 [52]. Sie besteht aus zwei Primern, die in jeweils zwei Moleküle geteilt werden. Abhängig vom Vorhandensein der Zielsequenz (die DNS-Sequenz, die man detektieren möchte, wurde vorher fluoreszenzmarkiert) werden diese zum funktionellen Primer zusammengefügt. Dadurch wird die Amplifikation eines fluoreszenzmarkierten Produkts ermöglicht. Je nachdem wie stark das Produkt im Vergleich zur Kontrolle fluoresziert, kann man Rückschlüsse auf Duplikationen oder Deletionen ziehen.

Wird eine Deletion von PAX6 und WT1 festgestellt, ist die Diagnose WAGR gesichert. Der Patient sollte engmaschig (alle drei Monate) sonografiert werden, um einen Wilms-Tumor möglichst frühzeitig zu entdecken. Liegt lediglich eine Deletion von PAX6, aber keine WT1-Deletion vor, handelt es sich um eine isolierte Aniridie, oder um ein PAX6-Syndrom. Das Risiko, an einem Wilms-Tumor zu erkranken, ist damit nicht höher als in der normalen Bevölkerung [19]. Wird in der Analyse keine Deletion festgestellt, muss das PAX6-Gen anschließend auf Punktmutationen untersucht werden. Dies wird mit der Sanger-Methode, eine DNA-Sequenzierung mittels Kettenabbruchsynthese, durchgeführt.

Gibt es andere betroffene Familienmitglieder, sollte durch Tests bestätigt werden, dass bei diesen die gleiche Mutation vorliegt. Gibt es keine anderen betroffenen Familienmitglieder, sollte die elterliche DNA auf de-novo-Mutationen untersucht werden. Ein parentales Mosaik im Genom sowie unvollständige Penetranz oder keine Penetranz sollten ausgeschlossen werden. Die Penetranz beschreibt die Häufigkeit der phänotypischen Manifestation eines Merkmals innerhalb einer Gruppe von Genträgern. Wenn jeder Genträger das entsprechende Merkmal phänotypisch zeigt, spricht man von 100%iger Penetranz [50]. Eine unvollständige Penetranz kann zu unerwartetem familiären Wiederauftreten der Krankheit führen [21].

Fallen diese Tests negativ aus, sollte auf Differentialdiagnosen mit überlappenden Phänotypen getestet werden. Diese können auf Mutationen in FOXC1, PITX2 oder PITX3 beruhen, die mithilfe der Hochdurchsatzsequenzierung (NGS: Next-Generation Sequencing) erkannt werden [26,27,48]. Die Hochdurchsatzsequenzierung lässt durch die hohe Abdeckung exonischer Abschnitte durch Sequenzierung mehrerer 100 Kopien auch quantitative Aussagen zu. Das heißt, dass neben Punktmutationen auch Deletionen/Duplikationen entdeckt werden können. Mit dieser Methode können viele beziehungsweise große Gene analysiert werden [44]. Folgende Abbildung zeigt eine mögliche Vorgehensweise, um Gene bei Verdacht auf Aniridie auf molekularer Ebene zu analysieren [21].



**Abb. 9:** Mögliches Vorgehensschema der molekularen Analyse bei Verdacht auf Aniridie.

## 2.2 AUGENTROPFEN AUS SEMIFLUORIERTEN ALKANEN (SFA)

### 2.2.1 ALLGEMEINES

In dieser Arbeit geht es um den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz einer neuen Klasse von Augentropfen, den semifluorierten Alkanen (SFA), als nicht-brennendes und konservierungsmittelfreies Benetzungsmittel für die Behandlung der Symptomatik bei Patienten mit Aniridie. Sie sollen einerseits die Symptomatik lindern und eventuell sogar dem Fortschreiten der Krankheit entgegenwirken, andererseits sollen sie aufgrund ihrer ausgezeichneten Verträglichkeit die unerwünschten Nebenwirkungen von Augentropfen minimieren [62].

### 2.2.2 AUFBAU DER SEMIFLUORIERTEN ALKANE

Semifluorierte Alkane, zum Beispiel Perfluorhexyloktan (F6H8), sind Moleküle, die aus einem Kohlenwasserstoffsegment bestehen, das kovalent an ein Perfluorsegment gebunden ist. Die Moleküle können linear oder verzweigt sein [9,38]. Konservierungsmittel sind bei SFA nicht nötig, da mikrobiologisches Wachstum aufgrund ihrer nicht-wässrigen Eigenschaft nicht möglich ist [38,62]. SFA sind außerdem physikalisch, chemisch und physiologisch inaktiv. Sie sind farblos und haben eine geringe Dichte zwischen 1,1 und 1,7 g/cm<sup>3</sup>. SFA sind komplett biokompatibel und chemisch sehr stabil. Sie weisen eine geringe Spannung gegen Wasser (50–58 mN/m bei 20°) und gegen Luft (15–22 mN/m bei 20°) auf [28].

Eine kürzlich durchgeführte Studie der Universität Köln hat gezeigt, dass SFA (F4H5) als Träger für Cyclosporin A (Cs) eine gute Möglichkeit der therapeutischen und prophylaktischen Behandlung des trockenen Auges (Dry Eye Disease, DED) sind. In der Studie wurde bei Mäusen experimentell die Symptomatik der DED geschaffen, anschließend wurden SFA in Kombination mit Cyclosporin A (Cs/F4H5) an ihnen getestet. Es konnte gezeigt werden, dass Cs/F4H5 eine signifikant schnellere therapeutische Wirkung durch Reduktion der DED-Symptomatik hatte als kommerziell erwerbliches Cyclosporin A oder Dexamethason [16].

2015 wurde eine Studie der Universität Köln durchgeführt, in der SFA zur Behandlung des trockenen Auges eingesetzt wurden [62]. In dieser Studie hat die Behandlung mit F6H8 zu einer signifikanten Reduktion der kornealen Trübung und einem bedeutenden Anstieg vom Schirmer-I-Test und TFBUT (Tränenfilmaufbruchzeit-Test) geführt.

### 2.2.3 INDIKATION

Medizinisch sind SFA von wichtiger Bedeutung, da sie im menschlichen Körper weder metabolisiert werden, noch sich dem Katabolismus unterziehen müssen. Aufgrund ihres jeweils oleophoben oder lipophoben Perfluor- und Kohlenwasserstoffsegments sind SFA amphiphile Substanzen. Sie sind daher als nicht-wässrige Lösung geeignete Lösungsmittel oder Träger für

bestimmte Medikamente und ein biokompatibles Lösungsmittel für Silikonöle. Mit ihnen können Restbestände von Lipiden aus dem Auge entfernt werden. In der Ophthalmologie können SFA nützlich für die Netzhautchirurgie oder als Glaskörperflüssigkeitsersatz sein [28].

Der Einsatz von Augentropfen in der Therapie der Aniridie ist vielfältig. Sie finden zum Beispiel in der Therapie des Glaukoms (Antiglaukomatosa), als Antibiotika, Glukokortikoide oder als Antiphlogistika Anwendung. Besonders häufig werden sie als künstliche Tränentropfen mit oder ohne Konservierungsmittel benutzt. Aniridiepatienten berichten häufig über Symptome wie trockene, juckende und gerötete Augen. Als künstliche Tränentropfen wurden SFA schon in Studien zur Behandlung des trockenen Auges, welches auch die Folge einer Dysfunktion der Meibom-Drüsen sein kann, verwendet [62].

## 2.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die Fragestellung dieser Arbeit ist, ob sich die ein- bis dreimal tägliche Applikation von semifluorierten Alkanen (F6H8) als Augentropfen, über einen Zeitraum von sechs Wochen, positiv auf die Augensymptomatik bei Patienten mit Aniridie auswirken kann. Der Fokus lag bei den Symptomen und Problemen, die von den Patienten als am gravierendsten angegeben wurden. Diese wurden anhand eines für die Aniridie modifizierten Fragebogens, OSDI (**O**cular **S**urface **D**isease **I**ndex), erfasst und beinhalteten Augenbrennen, visuelle Probleme beim Lesen oder Arbeiten am Computer oder schlechtere Sicht zum Beispiel an klimatisierten Orten.

Es gibt bisher verschiedenste Ansätze, wie die Entstehung und Progression der Krankheit verhindert werden kann [59]. Bis heute gibt es jedoch noch zu wenig therapeutische Ansätze, wie die stark beeinträchtigende Symptomatik minimiert werden kann. Ziel dieser Arbeit ist, den Erfolg der Anwendung von semifluorierten Alkanen als Augentropfen zur Linderung der Augenproblematik, in diesem Fall speziell für Patienten mit Aniridie, darzustellen. Des Weiteren sollen mögliche Unterschiede der OSDI-Werte in den Ausprägungen verschiedener Begleiterscheinungen bei Aniridie aufgezeigt werden. Es sollen außerdem ein besseres Verständnis und ein größeres Bewusstsein für die Beschwerden bei Aniridie geschaffen werden. Im besten Fall soll die Arbeit die Grundlage einer Argumentation für eine Kostenübernahme der Tropfen durch die Krankenkassen sein.

## III PATIENTEN UND METHODEN

### 3.1 STUDIENDESIGN

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Single-Center-, offene, prospektive Studie. Im Vorfeld wurden alle Patienten mit Aniridie (circa 180) angeschrieben, die in der Datenbank der ophthalmologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes gelistet waren. Letztendlich konnten davon 44 Patienten als Probanden in die Studie mit eingeschlossen werden. Sie erhielten vor der Testphase einen zweiteiligen Fragebogen zur Erhebung der aktuellen Beschwerden durch die Aniridie. Im ersten Teil wurden Patientendaten bezüglich der Ausprägung der Aniridie, gesundheitlicher Daten und genereller Patienten Aspekte erfasst. Der zweite Teil war ein standardisierter, vorgeschriebener, aber für Aniridie modifizierter Fragebogen zum trockenen Auge (OSDI). Die 12 Fragen waren aufgeteilt in die Kategorien „Augensymptomatik“, „Sichtprobleme in verschiedenen Situationen“ und „sichtbeeinflussende Umweltfaktoren“. Mit der Rücksendung des ersten Fragebogens wurden den Patienten die Augentropfen (EvoTears®) in einem sechswöchigen Vorrat zusammen mit dem zweiten Teil des Fragebogens, der OSDI, zugeschickt. Diesen zweiten Teil des Fragebogens erhielten die Patienten noch einmal nach der Testphase, sodass die Ergebnisse vor und nach der Testphase evaluiert und verglichen werden konnten.

### 3.2 PATIENTEN

Das Patientenkollektiv umfasste 44 europäische Probanden, die an der ophthalmologischen Klinik der Universität des Saarlandes Patienten waren. Sie kamen aus Deutschland (n = 40), Irland (n = 1), Spanien (n = 2) und Dänemark (n = 1). Alle Patienten litten entweder an familiärer (n = 18) oder sporadischer Aniridie (n = 25). Zu den Patienten mit sporadischer Aniridie ist allerdings zu sagen, dass nicht bekannt ist, ob die Krankheit in der Folge bei den Nachkommen familiär weitervererbt wird.

### 3.3 VERWENDETE SUBSTANZEN

Das Präparat, dessen Wirkung in der sechswöchigen Testphase evaluiert werden sollte, war ein semifluoriertes Alkan (Perfluorhexyloktan), genannt EvoTears®. Dieses wurde von der Firma URSAPHARM Arzneimittel GmbH aus Saarbrücken freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Das Präparat hat eine gute Spreitung. Es bildet einen besonders schonenden Schutzfilm auf der Hornhaut, welcher durch seine geringe Oberflächenspannung lange auf der Hornhaut verbleibt [38]. Nachdem der erste Fragebogen zurückgeschickt wurde, wurden die Tropfen für sechs Wochen dreimal täglich mit je einem Tropfen in beide Augen appliziert.

### 3.4 VERWENDETE SCORES UND FRAGEBOGEN

Zur Erhebung der durch die Aniridie verursachten, aktuellen Beschwerden wurde ein zweiteiliger Fragebogen verwendet. Beide Fragebögen sind im Anhang aufgeführt (S. 73–81). Im ersten Teil wurden allgemeine Patientendaten erfasst und anamnestische Daten erhoben. Dabei ging es um die individuelle Ausprägung der Aniridie. Es wurde gefragt, ob eine familiäre oder sporadische Aniridie besteht und ob das WAGR-Syndrom vorlag. Des Weiteren wurde erfasst, ob die Patienten an einem Glaukom oder einer Katarakt litten, welche Operationen speziell für die Augen und auch allgemein durchgeführt und welche Medikamente eingenommen wurden. Zu den allgemeinen Patientendaten gehörten zum Beispiel die aktuelle Lebenssituation und der Bildungsstand. Als Letztes hatte jeder Patient die Möglichkeit, seinen subjektiven Eindruck über das Leben mit Aniridie in einem Kommentar zu beschreiben.

Der zweite Teil des Fragebogens war ein standardisierter, für Aniridie modifizierter Fragebogen zum trockenen Auge (Keratokonjunktivitis sicca). Keratokonjunktivitis sicca entsteht durch eine Störung des Tränenfunktionsapparates, führt zu einer unzureichenden Benetzung der Kornea und Konjunktiva mit Tränenflüssigkeit und resultiert in Augenbrennen, geröteten Augen und eventuell Sehschwäche [23]. Die Symptome der Keratokonjunktivitis sicca sind denen der Aniridie ähnlich, sodass eine Evaluation der Symptome mit dem OSDI in leicht modifizierter Form möglich war.

Der sogenannte OSDI (Ocular Surface Disease Index) wurde 1997 von der „Outcome Research Group“ Allergan Inc. aus Irvine, Kalifornien, entwickelt [13]. Er besteht aus zwölf Punkten, die in drei Kategorien eingeteilt werden. Die Kategorien beinhalten Symptome, funktionelle Einschränkungen der Sicht und sichtbeeinflussende Umweltfaktoren bezogen auf das trockene Auge [13]. Jeder Punkt hat dieselbe Art der Antwortmöglichkeiten, je nach Zutreffen der Aussage kann angekreuzt werden: „immer, meistens, 50 % der Zeit, manchmal und nie“. Maximal können pro Frage vier Punkte erreicht werden (immer) und minimal null Punkte (nie). Falls die Frage unzutreffend ist, kann „N/A“ für „not applying“ angekreuzt werden (null Punkte). Der Wert des OSDI berechnet sich aus der Summe der Werte, multipliziert mit 25, geteilt durch die Anzahl der beantworteten Fragen. Das Ergebnis ist ein Wert in Prozent von 0 bis 100. Dabei gilt, je höher der Wert, desto gravierender die Symptomatik [14].

## 3.5 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte bei Normalverteilung als Mittelwert und Standardabweichung, bei einer schiefen Verteilung als Median und Spannweite. Die grafische Darstellung der Verteilung erfolgte mittels Boxplot-Whisker-Diagrammen. In den Boxen wurden der Median sowie die 25. und die 75. Perzentile aufgetragen. Die Perzentilen zeigen die Streuung der Daten. Unterhalb des unteren Quartils (25. Perzentile) und oberhalb des oberen Quartils (75. Perzentile) liegen jeweils etwa 25 % der Daten. Die T-Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, sofern es keine Ausreißer bzw. Extremwerte gibt. Die Ausreißer sind Werte, die zwischen eineinhalb bis drei Boxlängen (= Interquartilsabstand) außerhalb der Box liegen. Sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mit mehr als drei Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuzchen aufgetragen sind.

Für kategoriale Variablen wurden die absolute und relative Häufigkeit der Ausprägungen angegeben. Grafisch wurden sie mithilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt. Die Variablen wurden anhand der Schiefe auf Normalverteilung geprüft. Bei Werten zwischen -1 und 1 war dabei von einer Normalverteilung auszugehen.

Bei der Prüfstatistik wurde für den Vergleich des Fragebogens vor und nach der Testphase mit dem Gesamtwert des OSDI1 und OSDI2 der T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Weiterhin wurden die OSDI-Werte vor und nach der Testphase innerhalb der Gruppen von verschiedenen Variablen auf ihre Signifikanz geprüft. Aufgrund der geringen Gruppengrößen und der teilweise großen Streuung der Ergebnisse wurde hier der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Als Fehler erster Ordnung ( $\alpha$ -Fehler) wurde  $p = 0,05$  gewählt. Bei  $p > 0,05$  wurde die Alternativhypothese abgelehnt und die Nullhypothese beibehalten, bei  $p < 0,05$  wurde die Alternativhypothese angenommen. Die weitere Statistik bezog sich auf die Frage, ob die Tropfen bei Begleiterkrankungen unterschiedlich wirken oder nicht. Dies wurde durch die Berechnung der relativen Differenz der OSDI1- und OSDI2-Mittelwerte (absolute Differenz geteilt durch OSDI1) der jeweiligen Gruppen der Variablen geprüft.

Der Vergleich der OSDI-Werte innerhalb der Gruppen von verschiedenen Variablen und der Unterschied in der Wirkung der Tropfen beim Vorhandensein von Begleiterkrankungen sollten in dieser Arbeit eher explorativ betrachtet werden, da die Ergebnisse bei größeren Gruppen möglicherweise anders ausgefallen wären. Aufgrund dessen wird für die statistische Testung keine Alpha-Adjustierung durchgeführt. Die Ergebnisse bieten jedoch eine geeignete Grundlage für weitere Untersuchungen mit größeren Patientengruppen. Die statistischen Auswertungen und grafischen Darstellungen wurden mittels IBM® SPSS® Inc. Chicago, Illinois, USA, Version 24.0 für Windows durchgeführt.

## IV ERGEBNISSE

### 4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Tabelle 3 zeigt die demografischen Daten der Patienten. In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 44 Patienten untersucht, von denen ein Teilnehmer den ersten Fragebogen und den OSDI1 nicht ausgefüllt hat und in den folgenden Statistiken nicht betrachtet wird. Den OSDI2 nach der Testphase hat der Patient jedoch ausgefüllt. Seine Daten fließen in den Gesamtdurchschnitt des OSDI2-Wertes mit ein. Demnach fließen in die Demografie die Daten von 43 Patienten mit ein. Die im Folgenden angegebenen Prozentsätze sind die „gültigen Prozente“, das heißt, fehlende Antworten werden aus der jeweiligen Statistik zu der Kategorie ausgeschlossen. Es sind daher teilweise weniger als 43 Patienten genannt, da von den Patienten nicht immer jeder Punkt des Fragebogens angekreuzt wurde. In manchen Kategorien sind Mehrfachnennungen möglich, die Gesamtzahl kann hier die tatsächliche Gesamtzahl der Teilnehmenden überschreiten.

Variable	Gültige Anzahl (n)	Kategorie	N (%)
<b>Demografie</b>			
<b>Alter</b>	42		<b>MW = 24,7 (SD =17,8)</b>
<b>Alter &gt; 12</b>	43		30 (69,7 %)
<b>Geschlecht</b>		<b>Männlich</b>	22 (51,2 %)
		<b>Weiblich</b>	21 (48,8 %)
<b>Schule</b>	43		15 (43,9 %)
<b>Blindenschule</b>	43		10 (22,7 %)
<b>Student/Azubi</b>	43		8 (18,6 %)
<b>Angestellt/Arbeitend</b>	43		15 (34,9 %)
<b>Hausfrau</b>	43		5 (11,6 %)
<b>Arbeitslos aufgrund der schlechten Sicht</b>	42		1 (2,4 %)
<b>ANIRIDIE</b>			
<b>Aniridie</b>	42	<b>Familiär</b>	18 (42,8 %)
		<b>Sporadisch</b>	24 (57,2 %)
<b>WAGR</b>	40		6 (15 %)
<b>Aniridie</b>	43	<b>Partiell</b>	11 (25 %)
		<b>Komplett</b>	32 (72,7 %)
<b>Künstliche Iris</b>	43		4 (9,3 %)
<b>LINSE</b>			
<b>Spätere Kataraktentwicklung</b>	42		23 (54,8 %)
<b>OP wegen der Katarakt</b>	42		19 (45,2 %)
<b>Künstliche Linse</b>	43		17 (39,5 %)
<b>KORNEA</b>			
<b>Kornea-Probleme seit der Geburt</b>	42		7 (16,7 %)
<b>Spätere Entwicklung von Narben auf der Kornea</b>	42		22 (52,4 %)

<b>Schmerzen aufgrund der Korneaproblematik</b>	42		17 (40,5 %)
<b>OP an der Kornea</b>	42		14 (33,3 %)
<b>Transplantierte Kornea</b>	42		7 (16,7 %)
<b>Künstliche Kornea</b>	42		1 (2,4 %)
<b>GLAUKOM</b>			
<b>Konnatales Glaukom</b>	42		8 (19 %)
<b>Spätere Entwicklung eines Glaukoms</b>	42		25 (59,5 %)
<b>Medikation mit Augentropfen wegen des Glaukoms</b>	42		28 (66,7 %)
<b>OP wegen des Glaukoms</b>	42		19 (45,2 %)
<b>Glaukom-Implantat</b>	42		6 (14,3 %)
<b>Glaukom-Implantat bei Glaukom-Operierten</b>	19		6 (31,6 %)
<b>SEHVERMÖGEN</b>			
<b>Beide Augen sind blind</b>	43		0
<b>Das bessere Auge kann Licht und Farbe sehen</b>	43		28 (65,1 %)
<b>Orientierung alleine möglich</b>	42		36 (85,7 %)
<b>Das bessere Auge kann Texte lesen</b>	41		34 (82,9 %)
<b>Brille</b>	43		29 (67,4 %)
<b>Sonnenbrille</b>	43		37 (86 %)
<b>Kontaktlinsen</b>	43		12 (27,9 %)
<b>Augenoperationen</b>	43		24 (55,8 %)
<b>ANDERE ERKRANKUNGEN</b>			
<b>Diabetes</b>	43		5 (11,6 %)
<b>Übergewicht</b>	43		16 (37,2 %)
<b>Untergewicht</b>	43		1 (2,3 %)
<b>Stimmungsschwankungen</b>	43		9 (20,9 %)
<b>Depressiv</b>	43		2 (4,7 %)
<b>Nierenprobleme</b>	43		1 (2,3 %)
<b>Hoher Blutdruck</b>	43		7 (16,3 %)

Tab. 3: Patientencharakteristika (N = gültige Anzahl (%))

Im Folgenden werden die Ergebnisse des ersten Fragebogens präsentiert. Das durchschnittliche Patientenalter beträgt gerundet 25 Jahre. 51,2 % (n = 22) sind männlich und 48,8 % (n = 21) weiblich. 69,7 % (n = 30) waren zum Zeitpunkt des Endes der Testphase über 12 Jahre alt. Zur Schule gingen insgesamt 34,9 % (n = 15), 23,3 % (n = 10) gingen auf eine Blindenschule. Vier Patienten kreuzten sowohl das Feld „Schule“ als auch „Blindenschule“ an, in diesem Fall lag ein Wechsel des Schultyps vor. 18,6 % (n = 8) gaben an, Student oder Azubi zu sein, und 34,9 % (n = 15) gaben an, angestellt oder arbeitend zu sein. 11,6 % (n = 5) waren als Hausfrau tätig. Lediglich ein Teilnehmer der Studie gab als Grund für die Arbeitslosigkeit seine Aniridie beziehungsweise die schlechte Sicht an.

Als Nächstes wurden die Vererbungsform der Aniridie und andere Erkrankungen des Auges erfragt. 42,8 % (n = 18) litten an familiärer Aniridie und 57,2 % (n = 24) an sporadischer Aniridie.

Insgesamt litten sechs Patienten am WAGR-Syndrom. 74,4 % (n = 32) litten an kompletter Aniridie und 25 % (n = 11) an partieller Aniridie. Von den 43 Patienten hatten nur 9,3 % (n = 4) eine künstliche Iris. Nur 28,6 % (n = 12) hatten eine konnatale Katarakt, 54,8 % (n = 23) entwickelten sie später. Bezüglich der Kataraktoperationen machten zwei Teilnehmer keine Aussage, 45,2 % (n = 19) wurden bereits operiert. 39,5 % (n = 17) gaben an, eine Kunstlinse zu tragen.

Die folgenden, zur Kornea gestellten Fragen haben zwei Teilnehmer nicht beantwortet. Nur 16,7 % (n = 7) haben Probleme mit der Kornea seit der Geburt, allerdings gaben insgesamt 52,4 % (n = 22) an, später, eventuell zusätzlich, Narben auf der Kornea entwickelt zu haben. 40,5 % (n = 17) hatten laut Fragebogen Schmerzen aufgrund ihrer Hornhautproblematik, und 33,3 % (n = 14) wurden bereits an der Hornhaut operiert. Allerdings gaben von den 43 Patienten mit auswertbaren Fragebögen nur 16,7 % (n = 7) an, eine transplantierte Hornhaut zu haben, und nur 2,4 % (n = 1) eine künstliche Keratoprothese.

Die Fragen zum Glaukom haben zwei Teilnehmer nicht beantwortet. 19 % (n=8) haben ein konnatales Glaukom, 59,5 % (n = 25) entwickelten jedoch zu einem späteren Zeitpunkt ein Glaukom. 66,7 % (n = 28) nehmen Antiglaukomatosa, 45,2 % (n = 19) wurden schon wegen ihres Glaukoms operiert, und 14,3 % (n = 6) haben ein Glaukomimplantat. Diese sechs haben einen Anteil von 31,6 % von den 19 Teilnehmern, die wegen ihres Glaukoms operiert wurden.

In der nächsten Kategorie wurden Fragen zum Sehvermögen gestellt. Keiner der Patienten ist auf beiden Augen blind. Allerdings haben 65,1 % (n = 28) ein Auge, auf dem sie Licht und Farbe nicht oder nur schlecht sehen können, 23,3 % (n = 10) haben eine seitengleiche Sehschärfe. Bei 85,7 % (n = 36) ist die Sicht gut genug, dass eine selbstständige Orientierung möglich ist. 82,9 % (n = 34) Patienten haben die Frage, ob sie mit dem besseren Auge Texte lesen können, mit „ja“ beantwortet. 67,4 % (n = 29) tragen eine Brille, 86 % (n = 37) eine Sonnenbrille, und 27,9 % (n = 12) tragen Kontaktlinsen. Eine Operation an den Augen hatten zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Bogens bereits 55,8 % (n = 24).

Im letzten Abschnitt des Fragebogens wurden andere, nicht-okuläre Krankheiten erhoben, die bei der PAX6-gebundenen Aniridie gehäuft auftreten. 11,6 % (n = 5) gaben an, an Diabetes zu leiden, und sogar 37,2 % (n = 16) machten Angaben zum Übergewicht. Jedoch hat nur ein Patient laut Fragebogen Untergewicht. 20,9 % (n = 9) leiden an Stimmungsschwankungen, und zwei Patienten kreuzten an, depressiv zu sein.

Obwohl insgesamt sechs Patienten am WAGR-Syndrom leiden, gab nur ein Patient an, Nierenprobleme zu haben. 16,3 % (n = 7) leiden allerdings an zu hohem Blutdruck.

## 4.2 OSDI

Der OSDI ist ein modifizierter Fragebogen zum trockenen Auge, hier modifiziert für Aniridie. Der Wert des OSDI ist ein Prozentwert: Bei null Prozent besteht keine Symptomatik und bei 100 Prozent schwerste Symptomatik.

### 4.2.1 RESPONSERATE DES OSDI

Der erste Fragebogen hatte eine Responserate von  $n = 43$ . Aus Abbildung 10 ist ersichtlich, dass insgesamt 45,5 % ( $n = 20$ ) den Fragebogen vor der Testphase (OSDI1) komplett beantwortet haben, 22,7 % ( $n = 10$ ) haben 11 von 12 Fragen beantwortet, und 9,1 % ( $n = 4$ ) haben 10 von 12 Fragen beantwortet. Jeweils 6,8 % ( $n = 3$ ) haben 9 beziehungsweise 8 von 12 Fragen beantwortet, 4,5 % ( $n = 2$ ) haben 7 von 12 Fragen beantwortet und jeweils 2,3 % ( $n = 1$ ) haben 6 von 12 bzw. keine der 12 Fragen beantwortet.

Der zweite Fragebogen, OSDI2, hatte noch eine Responserate von  $n = 37$ . Komplette beantwortet haben ihn 52,3 % ( $n = 23$ ). 15,9 % ( $n = 7$ ) haben 11 von 12 Fragen beantwortet, 4,5 % ( $n = 2$ ) haben 10 von 12 Fragen beantwortet, bei 6,8 % ( $n = 3$ ) waren es 8 Fragen, bei 4,5 % ( $n = 2$ ) waren es noch 7 Fragen, und insgesamt 15,9 % ( $n = 7$ ) haben den Fragebogen trotz Erinnerung nicht wieder zurückgesandt.

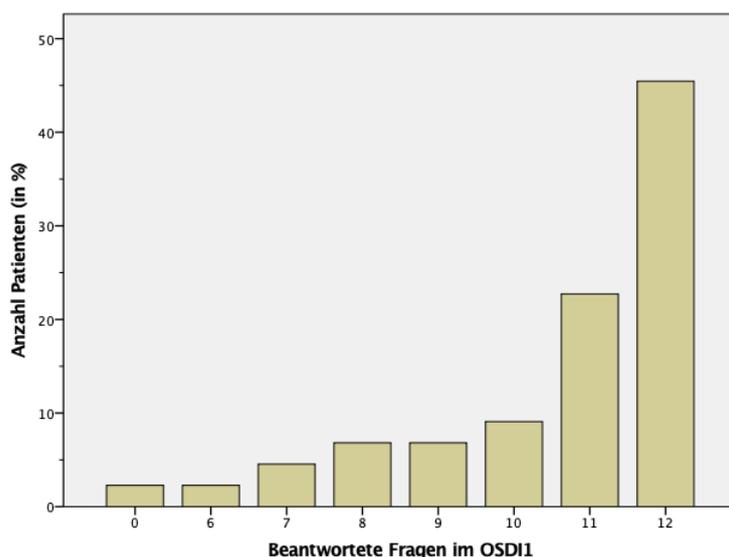


Abb. 10: Responserate OSDI1 (%)

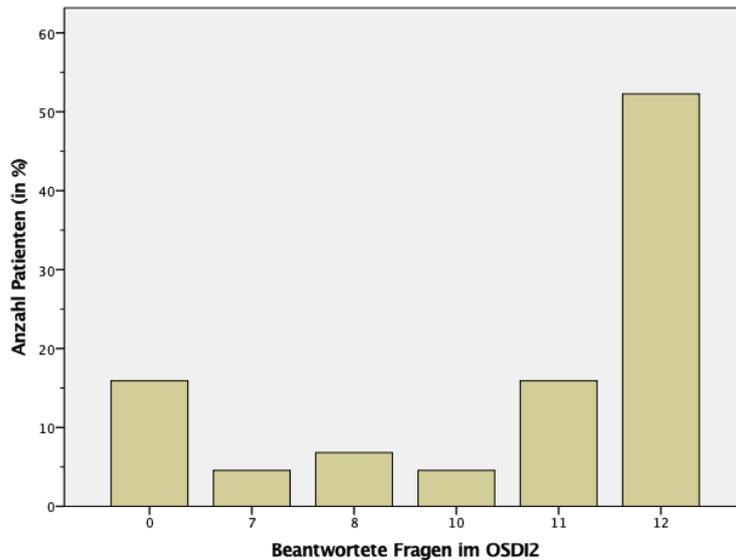


Abb. 11: Responserate OSDI2 (%)

#### 4.2.2 DIFFERENZEN DER RESPONSERATEN FÜR DIE FRAGEN DES OSDI

Um genau festzustellen, in welchen Bereichen die Patienten Veränderungen durch die Augentropfen bemerkt haben, haben wir für die Fragen des OSDI die Responseraten von jeder Antwortmöglichkeit des OSDI1 und OSDI2 sowie deren Differenzen von OSDI1 zu OSDI2 aufgeführt. Zur besseren Übersicht werden in Tabelle 4 nur die Differenzen der Antwortmöglichkeiten dargestellt. Die komplette Übersicht der Responserate von OSDI und OSDI2 ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle II). Interessant sind die Veränderungen in den beiden „äußeren“ Antwortmöglichkeiten „immer“ und „nie“. Bei einer Abnahme von „immer“ und einer Zunahme von „nie“ wurden die Symptome besser, und bei einer Zunahme von „immer“ und einer Abnahme von „nie“ wurden die Symptome schlechter. Ein positives Vorzeichen markiert die Zunahme, ein negatives Vorzeichen die Abnahme der Antwortanzahl im OSDI2 im Vergleich zum OSDI1.

Betrachtet man die Fragen der ersten Kategorie „**Symptome**“ (Fragen 1–5), sieht man für die Antwortmöglichkeit „nie“ bei allen Fragen eine Zunahme. Vor allem in den letzten drei Fragen („Schmerzende oder wund Augen“, „Veränderung des täglichen Sehens“ und „Schlechteres Sehen als sonst“) wurde „nie“ im OSDI2 im Durchschnitt von circa 20 % bis 30 % der Patienten häufiger angekreuzt. Die Antwortmöglichkeit „immer“ wurde im OSDI2 vor allem für die erste Frage („lichtempfindliche Augen“) von knapp 30 % weniger ausgewählt. Auch in den restlichen Fragen, bis auf die Frage „Augenreiben durch Augengrieß“, welche im OSDI2 von 5 % mehr angekreuzt wurde, wurde „immer“ im OSDI2 weniger häufig angegeben.

In der zweiten Kategorie „**funktionelle Einschränkungen der Sicht**“ (Fragen 6–9) wurden Augenprobleme bei der Durchführung bestimmter Aktivitäten abgefragt. Auch hier ist überall eine Zunahme für die Antwortmöglichkeit „nie“ zu sehen. Vor allem in der Frage zu den Augenproblemen

beim Lesen (Frage 6) ist für „nie“ mit einer Zunahme von 30 % ein deutlicher Unterschied zu sehen. In allen vier Fragen ist eine Abnahme von 10 % bei der Antwortmöglichkeit „immer“ zu sehen.

In der dritten Kategorie „Sichtbeeinflussende Umweltfaktoren“ (Fragen 10–12) wurden unangenehme Gefühle in den Augen unter bestimmten klimatischen Verhältnissen erfragt. Etwas geringer als in den anderen beiden Kategorien, aber trotzdem noch deutlich sichtbar, gab es für „nie“ in allen drei Fragen eine Zunahme von ungefähr 6 %. Für „immer“ gab es in den Fragen zu unangenehmen Gefühlen unter windigen Umständen (-10 %) und an klimatisierten Orten (-6 %) eine Abnahme. Kaum eine Veränderung gab es allerdings in der Frage zu unangenehmen Gefühlen in den Augen an Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit. Nur 0,1 % weniger als im OSDI1 gaben an, immer darunter zu leiden.

AWM	Symptome					Funktionelle Einschränkungen der Sicht				Sichtbeeinflussende Umweltfaktoren		
	LA	AR	SA	VTS	SSS	L	G	ACG	F	WU	GL	KO
Nie	+ 6,9	+8,1	+19,8	+28,5	+28,9	+30	+12,2	+11,3	+1,9	+7,2	+6,9	+4,9
Manchmal	+14	+21,2	-12,9	-13,7	-7,2	-15,3	-3,2	+8,4	-9,0	+8,4	+7,3	-2,0
50 % der Zeit	+11,9	-18,6	-0,8	-5,5	-12,5	-7,8	+2,4	-2,3	3,1	-3,9	+3,6	+11,5
Meistens	-4	-15,2	-3,2	-1,6	+0,3	-2,2	+4,6	-0,8	-6,2	+4,9	-10,3	-5,5
Immer	- 28	-5,4	-2,3	-7,8	-9,4	-12,8	-9,4	-9,8	-12,1	-10,5	-0,1	-6,2

Tab. 4: Differenzen der Responderaten von OSDI1 zu OSDI2

(AWM = Antwortmöglichkeiten)

LA = Lichtempfindliche Augen, AR = Augenreiben durch Augengrieß, SA = Schmerzempfindliche Augen, VTS = Veränderungen des täglichen Sehens; **Unangenehmes Gefühl in den Augen beim:** L = Lesen, G = Gehen, ACG = Arbeiten am Geldautomaten/Computer; F = Fernsehen; **Unangenehmes Gefühl in den Augen bei:** WU = Windigen Umständen, GL = Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit, KO = Klimatisierten Orten)

Zusammenfassend zeigt Tabelle 4 in allen drei Kategorien eine Abnahme der Augenbeschwerden und der Probleme sowie einen Anstieg der Antwortraten im niedrigeren, also weniger pathologischen Bereich des OSDI. Besonders stark beeinflusst haben die Tropfen die erste Kategorie „Symptomatik“, hier haben sie eine deutliche Linderung bewirkt. Ebenso auffallend hoch war die Verbesserung im Bereich der Tätigkeiten im Alltag in der Kategorie „funktionelle Einschränkungen der Sicht“, vor allem im Punkt „Lesen“.

#### 4.2.3 VERGLEICH OSDI VOR UND NACH DER TESTPHASE

Tabelle 5 und die Abbildungen 12 und 13 zeigen die Ergebnisse des OSDI vor und nach der Testphase sowie die relative Differenz, die relative Verbesserung und relative Verschlechterung. Vor der Testphase betrug der Mittelwert des OSDI bei 43 gültigen Fragebogen **43,21** (SD 24,79). Im Fragebogen nach der Testphase, bei 37 gültigen Fragebögen, lag der Mittelwert bei **31,07** (SD 23,61). Zur Untersuchung der Beziehung der Mittelwerte der OSDI-Werte vor und nach der Testphase wurde der T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Der p-Wert lag bei 0,002. Es zeigt sich, dass die

Einnahme der Tropfen einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf das Ergebnis des OSDI hat. Der OSDI ist nach der Gabe der semifluorierten Alkane signifikant geringer pathologisch als vor der Gabe der Tropfen.

Die Differenz der Mittelwerte von OSDI1 und OSDI2 ließ sich für 36 Patienten berechnen. Die Differenz muss als relativer Wert angegeben werden, da die absolute Differenz von OSDI1 und 2 keine Vergleiche der einzelnen Differenzen zulassen würde. Bei sehr niedrigen OSDI1-Werten würde eine Reduktion der Symptome um beispielsweise 50 % nicht als besonders hoch auffallen, wenn man nur die absolute Zahl angäbe. Setzt man die Differenz aber ins Verhältnis mit dem OSDI1, kann man die Werte untereinander vergleichen. Die Verteilung der relativen Differenz war schief, sodass im Folgenden der Median angegeben wird. Insgesamt gab es eine Verbesserung von **38,27**.

Man sieht in Tabelle 6, dass sich 29 Probanden verbessert haben, die relative Verbesserung betrug 47,0. Nur sieben haben sich verschlechtert, der Wert lag hier bei -66,0. Die Verschlechterung wurde mit einem negativen Vorzeichen gekennzeichnet, damit man Verbesserung und Verschlechterung voneinander abgrenzen kann.

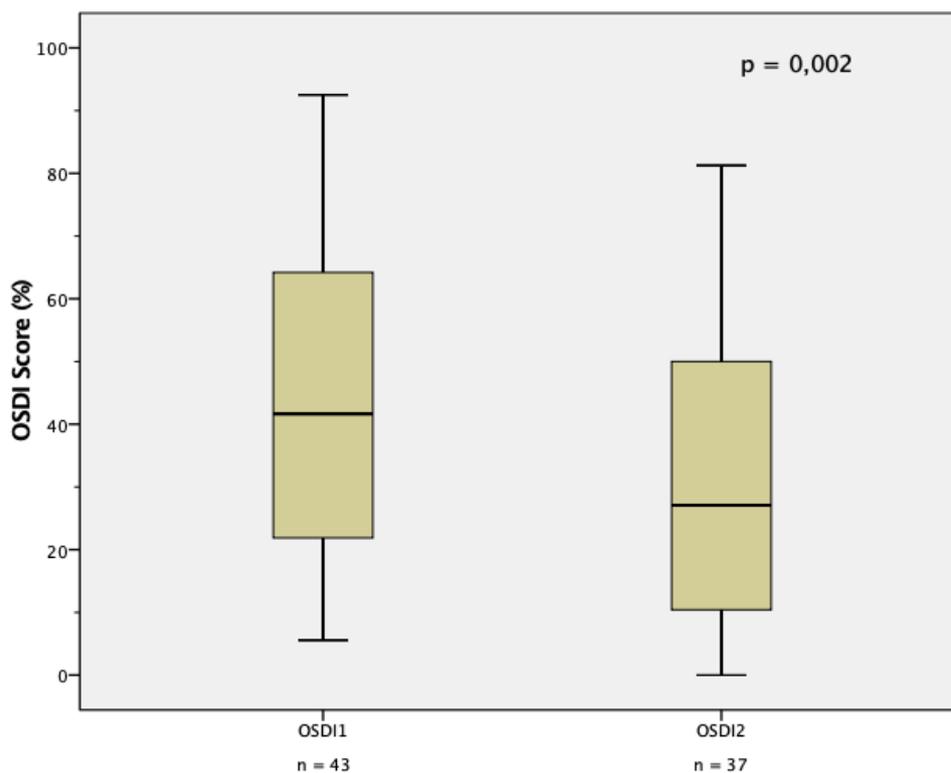


Abb. 12: Score des OSDI1 und OSDI2 (%)

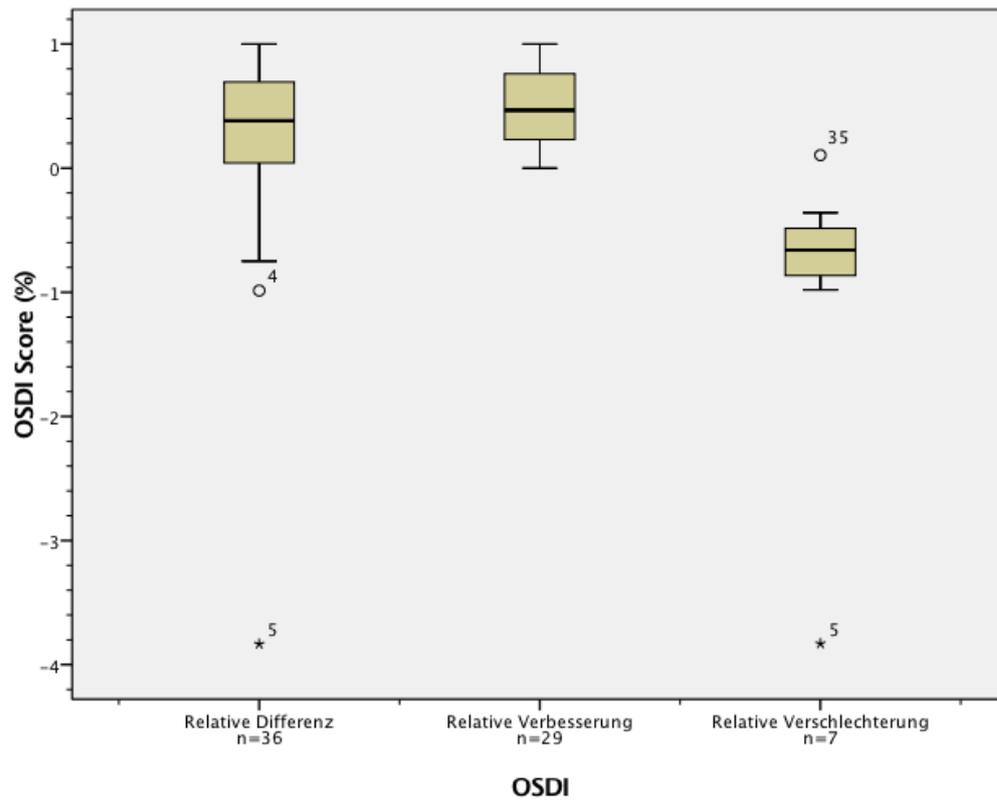


Abb. 13: Relative Differenz, relative Verbesserung und relative Verschlechterung des OSDI (%)

	Gültige Anzahl (n)	Mittelwert (%)	SD (%)	
<b>OSDI1</b>	43	43,21	24,79	
<b>OSDI2</b>	37	31,07	23,61	
	Gültige Anzahl (n)	Median (%)	25.	75.
<b>Relative Differenz</b>	36	38,27	2,1	69,7
<b>Relative Verbesserung</b>	29	47,0	22,0	76,0
<b>Relative Verschlechterung</b>	7	-66,0	-98,0	-36,0

Tab. 5: OSDI Score vor und nach der Testphase (25. = 25. Perzentile; 75. = 75. Perzentile)

#### 4.2.4 EINFLUSS DES ALTERS

Um festzustellen, ob das Alter einen Einfluss auf die Höhe der OSDI-Werte hatte, wurden die Patienten zunächst in die Gruppen „über 12 Jahre“ und „unter 12 Jahre“ zum Zeitpunkt der Datenerhebung eingeteilt. Tabelle 6 und Abbildung 14 zeigen die OSDI1- und OSDI2-Werte bei den in die Altersgruppen „jünger oder älter als 12 Jahre“ aufgeteilten Patienten. In der Gruppe „jünger als 12 Jahre“ lag der OSDI1 im Mittel bei 34,36 und der OSDI2 bei 15,61. In der Gruppe „älter als 12 Jahre“ lag der OSDI1 im Mittel bei 47,04 und der OSDI2 im Mittel bei 38,84. Bei der Gruppe, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung jünger als 12 Jahre war, war der OSDI1 geringer als bei der Gruppe, die älter als 12 Jahre alt war. Der OSDI2 war bei der Gruppe unter 12 Jahre deutlich niedriger als bei der Gruppe, die bei Datenerhebung älter als 12 Jahre alt war. Die Gruppe der unter 12-jährigen schien zu Beginn der Testphase weniger stark unter ihren Augenproblemen zu leiden. Zudem haben diese Patienten deutlicher von den Tropfen profitiert. Die Signifikanztestung hat ergeben, dass es keinen signifikanten Unterschied des OSDI1-Durchschnittswerts zwischen den beiden Altersgruppen gab ( $p = .11$ ), für den OSDI2 ( $p = .007$ ) war er signifikant. In der Ausgangssituation waren die OSDI-Werte also nicht unterschiedlich, beide Gruppen haben von den Tropfen profitiert, aber die jüngeren Patienten hatten einen signifikant niedrigeren OSDI2 als die über 12-jährigen Patienten. Bei der jüngeren Gruppe schienen sie also eine stärkere Wirkung auf die Symptomatik zu haben.

	> 12 Jahre	Gültige Anzahl (N)	< 12 Jahre	Gültige Anzahl (N)	p-Wert
<b>OSDI1</b>	47,04 (SD 24,58)	30	34,36 (SD 23,84)	13	0,11
<b>OSDI2</b>	38,84 (SD 24,01)	24	15,61 (SD 15,01)	12	<b>0.007</b>

Tab. 6: OSDI1 und 2 (%) aufgeteilt nach Alter < oder > 12 Jahre

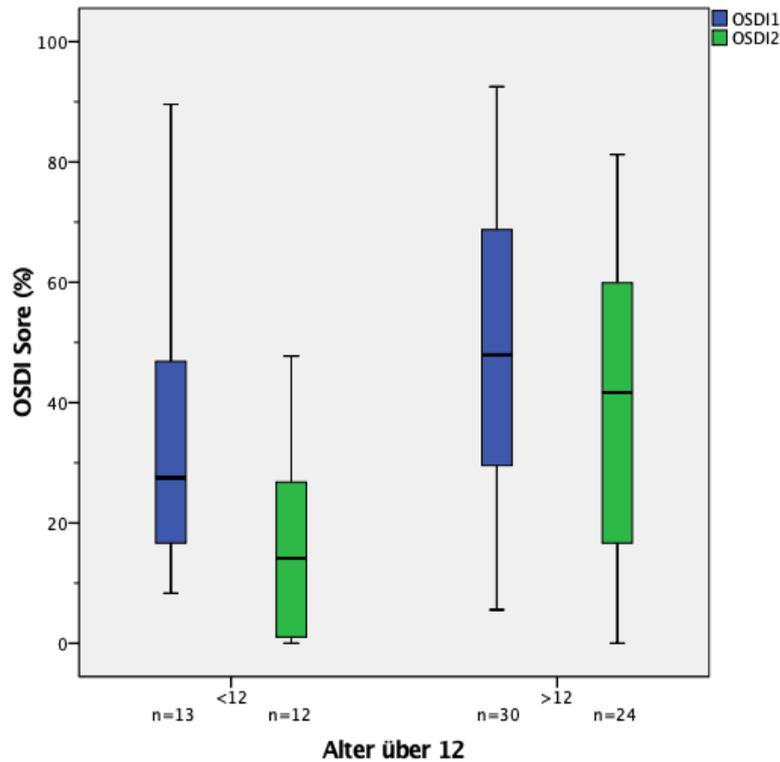


Abb. 14: OSDI1 und 2 (%) aufgeteilt nach Alter < oder > 12 Jahre

Im Anschluss an dieses Ergebnis wurde noch der mögliche Einfluss des Alters auf die Angaben im ersten Fragebogen, am Beispiel der Anzahl der durchgeführten Augenoperationen, bei beiden Gruppen geprüft. Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass von allen Probanden, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine 12 Jahre alt waren, nur 38,5 % eine Augen-OP hatten und 61,5 % noch nicht. In der Gruppe der über 12-Jährigen waren es 63 % mit Augenoperation und 37 % ohne OP. Bei den jüngeren Aniridiepatienten wurden demnach anteilmäßig weniger Operationen durchgeführt als bei älteren Patienten. Man kann eine Tendenz erkennen, dass die ältere Patientengruppe häufiger operiert wurde. Ursachen für diese Tendenz werden in 5.3.2. diskutiert.

		Alter (gültige N = 43)	
		< 12 Jahre n (gesamt) = 13	> 12 Jahre n (gesamt) = 30
Augen-OP	ja	5 (38,5 %)	19 (63,3 %)
	nein	8 (61,5 %)	11 (36,7 %)

Tab. 7: Anzahl der Augenoperationen (%), aufgeteilt in Altersgruppen

## 4.2.5 OSDI BEI OKULÄREN UND SYSTEMISCHEN ZUSATZBEFUNDEN

Bei den im folgenden dargestellten OSDI-Werten handelt es sich um die jeweiligen Mittelwerte. Bei manchen Gruppen lag allerdings eine große Streuung der OSDI-Werte vor, sodass sich der Median, der im Boxplot abgebildet wird, manchmal vom Mittelwert, der im Text angegeben ist, unterscheidet.

### 4.2.5.1 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN ANALYSE

Im Folgenden werden die Gruppen von verschiedenen Variablen auf Unterschiede in den OSDI-Werten vor und nach der Testphase untersucht. Aufgrund der hier ausreichenden Gruppengrößen konnte eine Signifikanztestung durchgeführt werden. Außerdem werden die relativen Differenzen der OSDI-Werte beider Gruppen einer Variablen dargestellt (Tabelle 9). Die Gruppen einer Variablen wurden zudem auf Unterschiede in den OSDI1- und OSDI2-Werten geprüft, hier wird vor allem auf die Unterschiede der OSDI1-Werte in den Variablen zur Kornea und zum Glaukom eingegangen (Tabelle 10).

#### **Aniridie-Form:**

War die Aniridie sporadisch, lag der OSDI1 bei 43,34 (SD 23,5), der OSDI2 bei 33,65 (SD 22,1). Bei familiärer Aniridie lag der OSDI1 bei 44,7 (SD 26,7) und der OSDI2 bei 29,2 (SD 26,9). Für beide Gruppen lag zwischen OSDI1 und OSDI2 ein signifikanter Unterschied vor ( $p = .035$  sporadische Aniridie,  $p = .033$  familiäre Aniridie). Die relative Differenz betrug für Patienten mit sporadischer Aniridie 22,35 % und für Patienten mit familiärer Aniridie 34,76 %. Sowohl bei zurzeit nur einem betroffenen Familienmitglied („sporadisch“) als auch bei familiärer Aniridie zeigen die Augentropfen eine gute Wirkung, bei familiärer Aniridie schien sie allerdings größer zu sein.

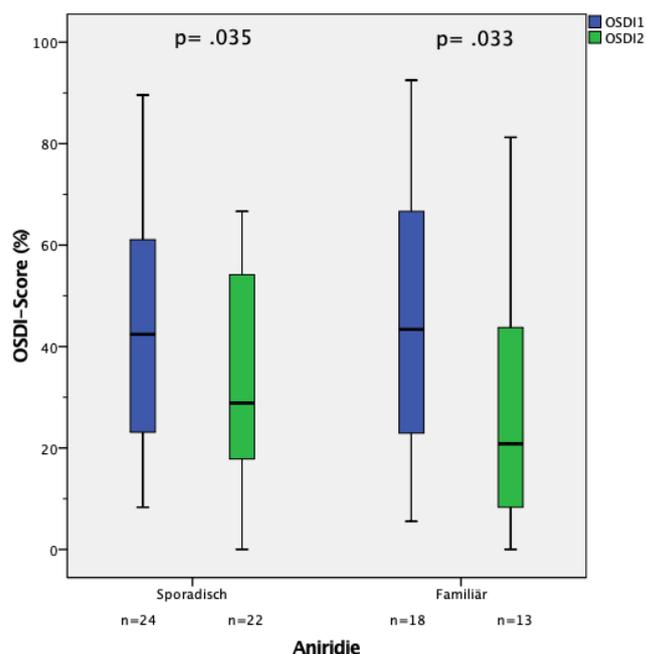


Abb. 15: Score von OSDI1 und 2 bei familiärer vs. sporadischer Aniridie (%)

## Aniridie-Ausprägung

Litten die Patienten unter partieller Aniridie, betrug der Mittelwert 31,2 (SD 23,4) im OSDI1 und 29,69 (SD 20,7) im OSDI2. Bei kompletter Aniridie lagen die Mittelwerte im OSDI1 bei 47,33 (SD 24,2) und im OSDI2 bei 31,56 (SD 25,3). Für partielle Aniridie gab es von OSDI1 zu OSDI2 keine signifikante Verbesserung, für komplette Aniridie gab es eine signifikante Verbesserung ( $p = .004$ ). Die relative Differenz betrug bei partieller Aniridie nur 4,8 % und bei kompletter Aniridie 33,31 %. Bei kompletter Aniridie ist der OSDI nach Gabe der semifluorierten Alkane signifikant geringer pathologisch als vor Gabe der Tropfen. Bei partieller Aniridie ließ sich allerdings keine signifikante Reduktion des OSDI-Wertes und damit der Augensymptomatik nachweisen.

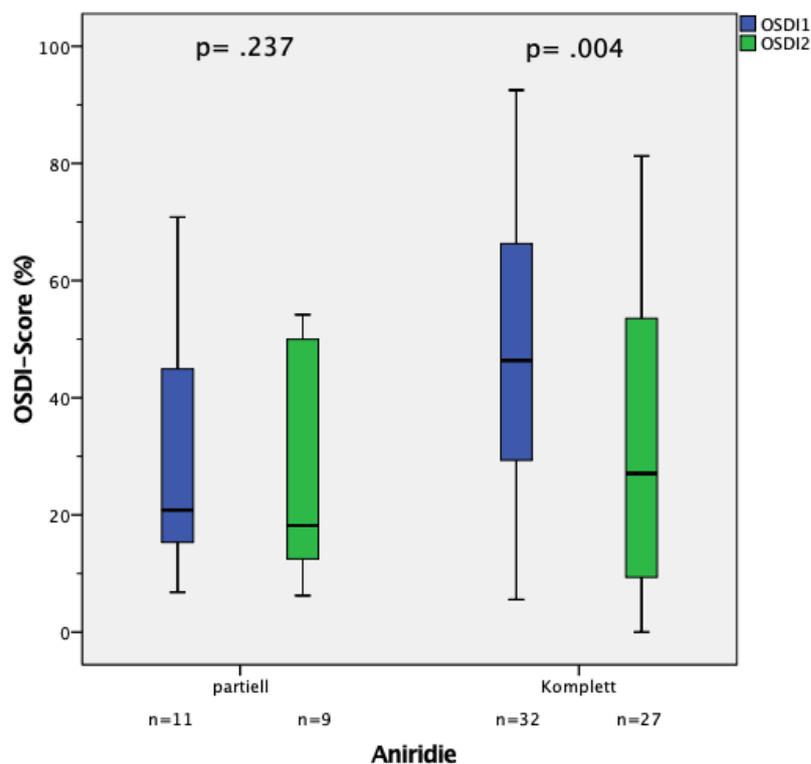


Abb. 16: Score von OSDI1 und 2 bei partieller vs. kompletter Aniridie (%)

## Konnatale Katarakt

Bei Patienten mit einer konnatalen Katarakt lag der OSDI1 im Durchschnitt bei 37,87 (SD 22,5) und der OSDI2 bei 26,83 (SD 23,9). Bei Patienten ohne konnatale Katarakt betrug der OSDI1 46,17 (SD 25,6) und der OSDI2 33,59 (SD 24,52). Der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 war bei der Gruppe mit einer konnatalen Katarakt nicht signifikant. In der Gruppe ohne konnatale Katarakt war der p-Wert signifikant ( $p = .009$ ). Die relative Differenz betrug bei Patienten mit konnataler Katarakt 29,15 % und bei Patienten ohne Katarakt 27,29 %. Bei beiden Gruppen scheint die Reduktion ähnlich zu sein. Jedoch war sie bei Patienten ohne konnatale Katarakt signifikant reduziert, bei Patienten mit konnataler Katarakt war der Unterschied aber gerade eben nicht mehr signifikant. Man sieht einen deutlichen Unterschied zwischen Median und Mittelwert bei dieser Variablen. Der Unterschied liegt an der Streuung der OSDI-Werte. Der Median des OSDI1 lag beispielsweise bei konnataler Katarakt bei 46 und der Mittelwert des OSDI1 bei 38. Aufgrund der großen Streuung der Werte ist es möglich, dass trotz deutlichen Unterschieds das Ergebnis im statistischen Test nicht signifikant ist. Die klare Tendenz der Verbesserung der Symptome ist durch den Boxplot trotzdem erkennbar, und bei größeren Patientengruppen würde die Streuung wahrscheinlich kleiner sein, und damit lägen Median und Mittelwert näher beieinander.

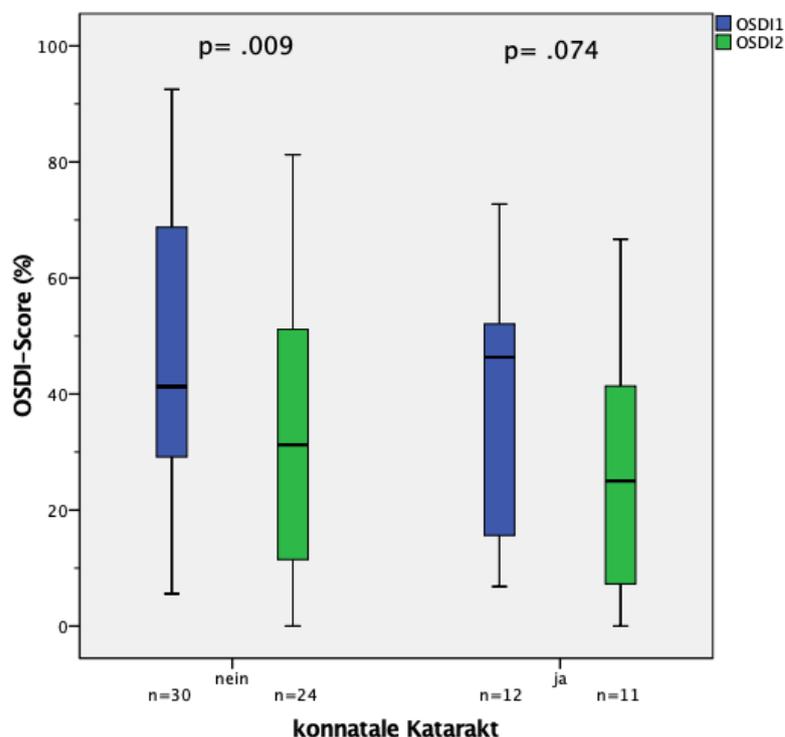


Abb. 17: Score von OSDI1 und 2 bei konnataler Katarakt ja vs. nein (%)

## Katarakt-OP

In dieser Variablen wurden Patienten in Zustand nach Katarakt-OP und noch nicht operierter Katarakt eingeteilt. Die Patienten mit Zustand nach Katarakt-OP wiesen einen OSDI1 von 49,24 (SD 29,14) und einen OSDI2 von 35,49 (SD 27,13) auf. Patienten ohne Katarakt-OP hatten einen OSDI1 von 39,31 (SD 19,8) und einen OSDI2 von 28,07 (SD 21,56). Der Unterschied zwischen den Werten war für beide Gruppen signifikant ( $p = .049$  und  $p = .012$ ). Die relative Differenz lag für die Gruppe mit OP bei 27,92 % und ohne OP bei 28,59 %. Die Patienten, die sich einer Katarakt-Operation unterzogen hatten, genauso wie die Patienten mit (noch) nicht operierter Katarakt hatten nach der Testphase mit SFA einen signifikant geringeren pathologischen OSDI als vor der Testphase. Die Tropfen haben folglich bei beiden Gruppen eine Verbesserung der Symptomatik bewirkt.

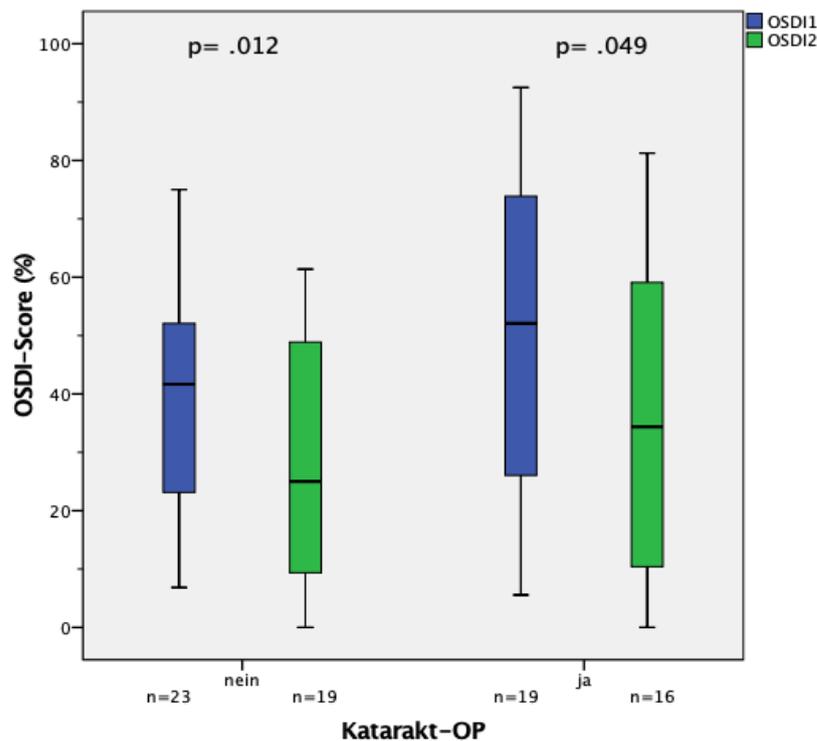


Abb. 18: Score von OSDI1 und 2 bei Z. n. Katarakt-Operation ja vs. nein (%)

### Spätere Entwicklung von Narben auf der Kornea

Für Patienten, die im Verlauf ihrer Krankheit Narben auf der Kornea entwickelten, lag der OSDI1 bei 56,72 (SD 24,43) und der OSDI2 bei 39,08 (SD 25,02). Für Patienten, die keine Narben entwickelten, lag der OSDI1 bei 29,59 (SD 17,9) und der OSDI2 bei 22,42 (SD 20,34). Der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 war für beide Gruppen signifikant ( $p = .013$ ;  $p = .029$ ). Die OSDI1-Werte sind mit 57 bei vorhandenen Narben und mit 30 ohne Narben sehr unterschiedlich. Der p-Wert für den Vergleich der Werte ist dementsprechend hochsignifikant ( $p = .0001$ ). Die relative Differenz bei vorhandenen Hornhautnarben lag bei 31,10 %, bei noch nicht vorhandenen Hornhautnarben bei 23,97 %. Beide Patientengruppen profitieren signifikant von der Tropfenanwendung, wobei die Reduktion des OSDI in der Gruppe mit Narben auf der Kornea stärker ausgefallen ist. Auch interessant ist, dass Patienten der Gruppe mit Narben auf der Kornea vor der Testphase signifikant höhere OSDI-Werte hatten als Patienten ohne Narben auf der Hornhaut. Sie hatten also scheinbar eine deutlich schlechtere Symptomatik als Patienten ohne Hornhautnarben.

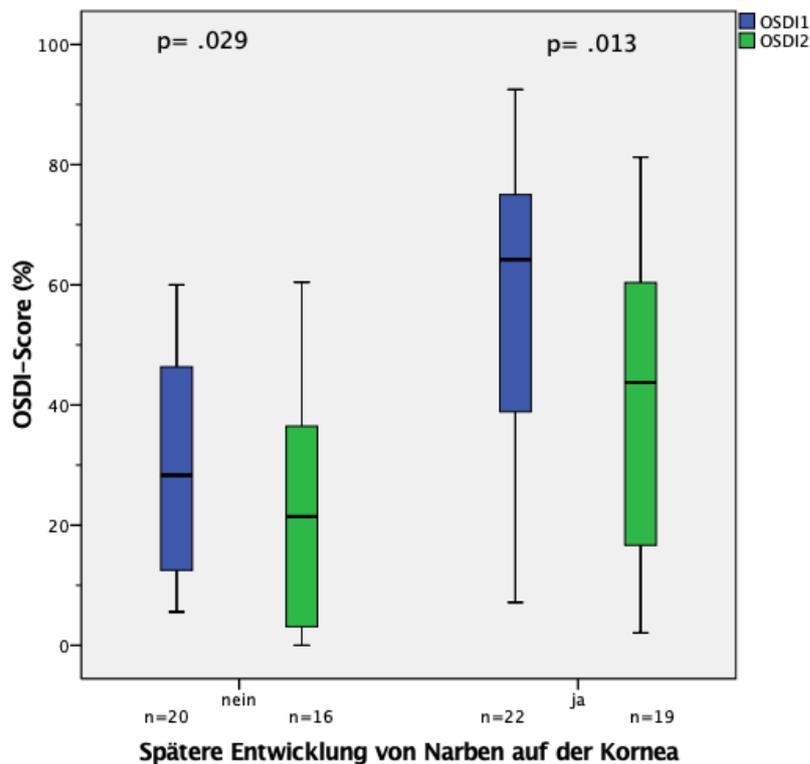


Abb. 19: Score von OSDI1 und 2 bei späterer Entwicklung von Narben auf der Kornea ja vs. nein (%)

## Schmerzen aufgrund der Korneaprobleme

In der nächsten Frage ging es um Schmerzen aufgrund der Probleme mit der Kornea. Beim OSDI1 lag der Mittelwert bei 61,71 (SD 20,9) für Patienten mit Schmerzen und beim OSDI2 bei 42,59 (SD 19,87). Bei Patienten ohne Schmerzen lag der OSDI1 bei 31,63 (SD 19,3) und der OSDI2 bei 22,09 (SD 23,93). Für beide Gruppen konnten zwischen OSDI1 und OSDI2 hochsignifikante Unterschiede nachgewiesen werden ( $p = .007$  und  $p = .055$ ). Auch zwischen den OSDI1-Werten der Gruppen mit und ohne Schmerzen lag ein hochsignifikanter Unterschied vor ( $p = .0$ ). Die relative Differenz für Patienten mit Schmerzen lag bei 30,09 % und für Patienten ohne Schmerzen wegen der Problematik bei 30,16 %. Sowohl bei Patienten mit Schmerzen als auch bei Patienten ohne Schmerzen aufgrund der Korneaproblematik haben die Tropfen eine signifikante Linderung der Augensymptomatik bewirkt. Außerdem sieht man durch den Vergleich der OSDI1-Werte der beiden Gruppen, genauso wie bei der Variablen „spätere Entwicklung von Narben auf der Kornea“, dass Patienten mit Schmerzen durch die Korneaproblematik hochsignifikant schlechtere OSDI1-Werte vor der Testphase hatten.

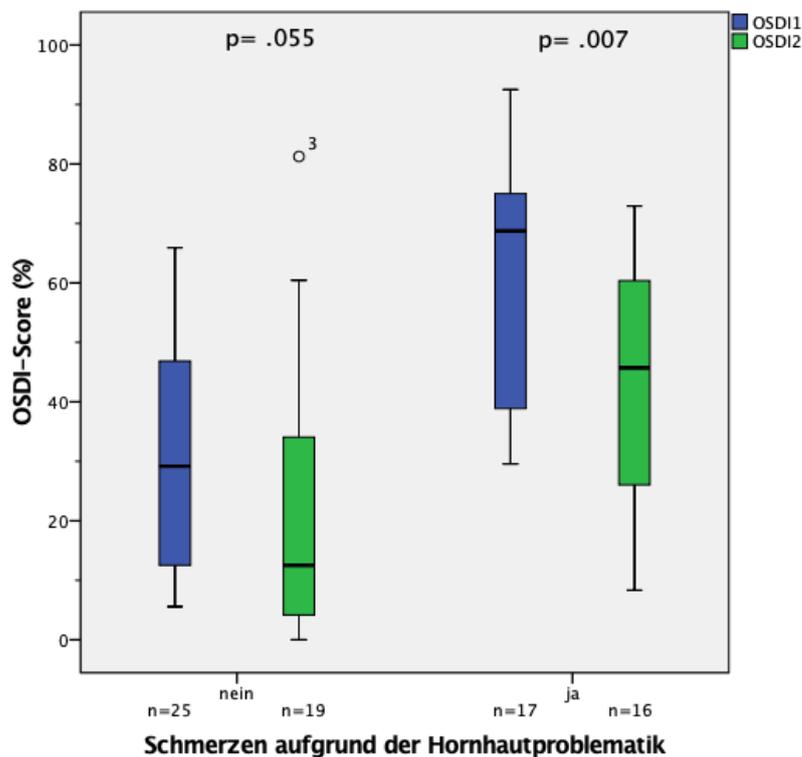


Abb. 20: Score von OSDI1 und 2 (%) bei Schmerzen aufgrund der Hornhautproblematik ja vs. nein

## Hornhautoperationen

Für Patienten mit Hornhautoperationen lag der OSDI1 bei 59,50 (SD 23,65). Nach der Testphase lag der OSDI2 bei 35,54 (SD 24,63). Für die Patienten ohne Hornhautoperationen betrug der Mittelwert vor der Testphase 35,95 (SD 20,36), danach noch 29,83 (SD 24,32). Auch hier ergab die Testung eindeutige Ergebnisse in der Wirkung der Tropfen. Der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 war für beide Gruppen signifikant ( $p = .013$  und  $p = .029$ ). Patienten mit Hornhautoperationen hatten einen statistisch signifikant höheren OSDI1-Wert als Patienten ohne Hornhautoperationen ( $p = .006$ ). Die relative Differenz für Patienten mit Hornhautoperationen lag bei 40,26 %, Patienten ohne Hornhautoperationen wiesen eine relative Differenz von 17,2 % auf. Evident ist, dass beide Gruppen signifikant von den Augentropfen profitieren, Patienten mit Hornhautoperation haben aber eine wesentlich stärkere Reduktion der Symptomatik erfahren. Patienten der Gruppe mit Zustand nach Hornhautoperationen haben außerdem deutlich höhere OSDI1-Werte als die Gruppe ohne Kornea-Operation.

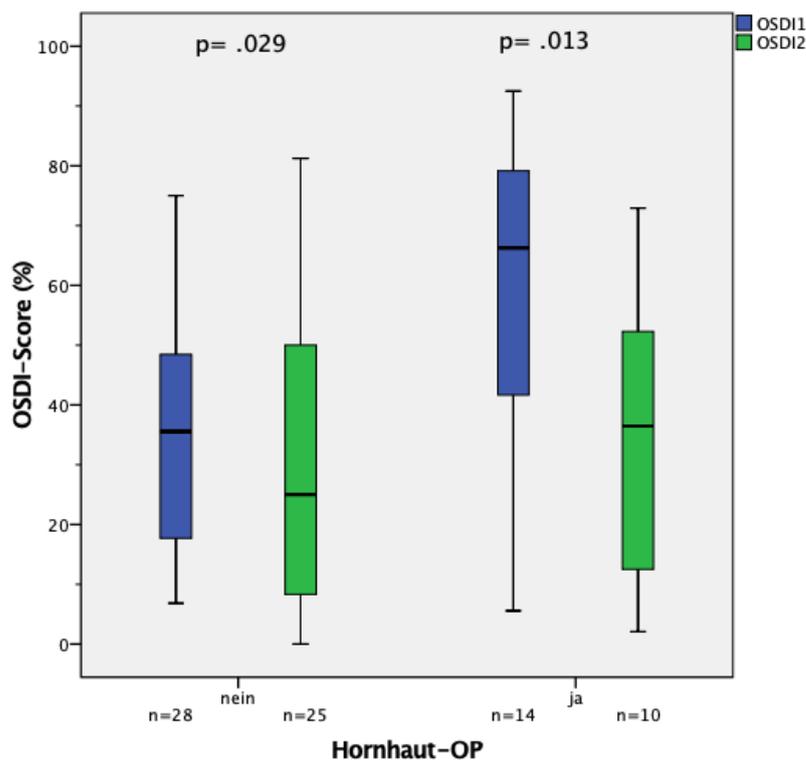


Abb. 21: Score von OSDI1 und 2 bei Z. n. Hornhautoperation ja vs. nein (%)

## Glaukomentwicklung

Die nächste Variable behandelte die Entwicklung eines Glaukoms im Verlauf der Krankheit. Bei Patienten mit Glaukom lag der OSDI1 bei 50,07 (SD 24,85) und der OSDI2 bei 34,57 (SD 22,24). Bei Patienten ohne Glaukom lag der OSDI1 bei 34,36 (SD 25,63) und der OSDI2 bei 26,57 (SD 21,59) (nicht signifikant). Für die Gruppe, die später ein Glaukom entwickelte, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen OSDI1 und OSDI2 nachgewiesen werden ( $p = .002$ ), nicht aber für die Gruppe, die kein Glaukom entwickelte. Die OSDI1-Werte beider Gruppen zeigen einen Unterschied mit einem signifikanten p-Wert ( $p = .039$ ). Die relative Differenz lag bei vorhandener Glaukomentwicklung bei 31,37 %. Bei keiner Glaukomentwicklung lag er bei 23,14 %. Die Augentropfen haben bei beiden Gruppen gewirkt, aber sie erzielten eine größere Wirkung bei Patienten mit Glaukomentwicklung. Zudem hatten Patienten mit Glaukomentwicklung einen signifikant höheren OSDI1 als Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung (noch) kein Glaukom entwickelt hatten.

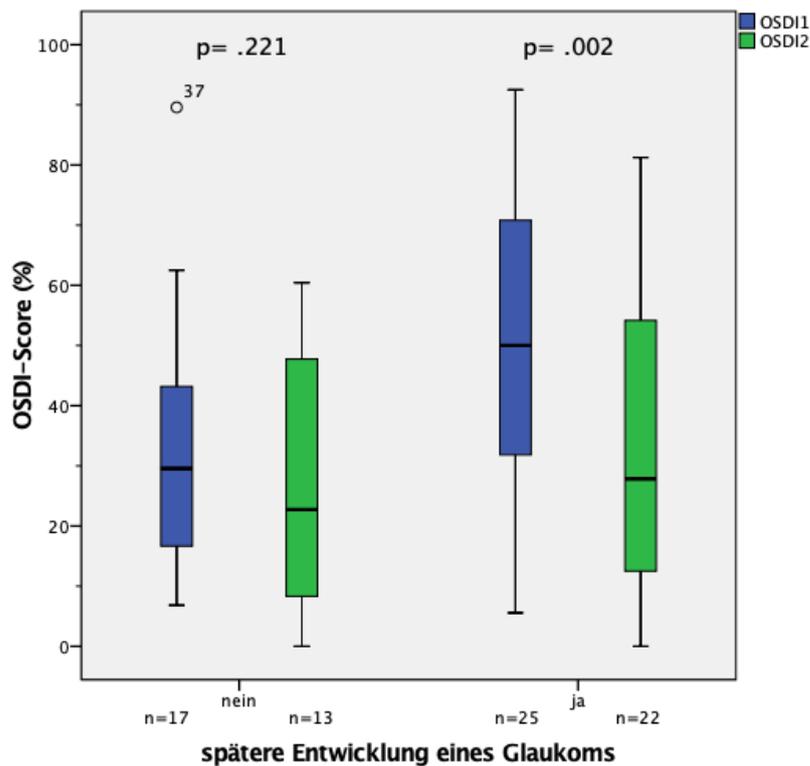


Abb. 22: Score von OSDI1 und 2 bei späterer Entwicklung eines Glaukoms ja vs. nein (%)

## Antiglaukomatosa

Der Unterschied der OSDI-Werte in Bezug auf die Benutzung von Antiglaukomatosa zeigte, dass der Mittelwert für Patienten, die Antiglaukomatosa benutzten, im OSDI1 49,22 (SD 24,5) und im OSDI2 30,15 (SD 22,38) betrug. Patienten ohne Antiglaukomatosa hatten einen durchschnittlichen OSDI1-Wert von 32,96 (SD 22,53) und einen OSDI2 von 34,33 (SD 28,70). Der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 war bei der Gruppe, die Antiglaukomatosa benutzte, hochsignifikant ( $p = 0$ ). Bei der Gruppe ohne Antiglaukomatosa ist der OSDI2 interessanterweise sogar angestiegen. Der OSDI1 war bei Patienten mit Medikation höher als bei Patienten ohne, der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = .03$ ). Die relative Differenz lag bei 38,7 % für Patienten, die Antiglaukomatosa verwendeten. Bei Patienten ohne Antiglaukomatosa haben sich die Werte hier um 4 % verschlechtert. Passend zum Resultat der Analyse der Glaukomentwicklung, dass die Tropfen bei Patienten mit Glaukomentwicklung eine stärkere Wirkung erzielen, haben EvoTears® bei Patienten mit Antiglaukomatosa eine größere Wirkung gehabt als bei Patienten, die keine Antiglaukomatosa benutzten. Außerdem hat die Gruppe mit Antiglaukomatosa signifikant schlechtere OSDI1-Werte als die Gruppe ohne Antiglaukomatosa.

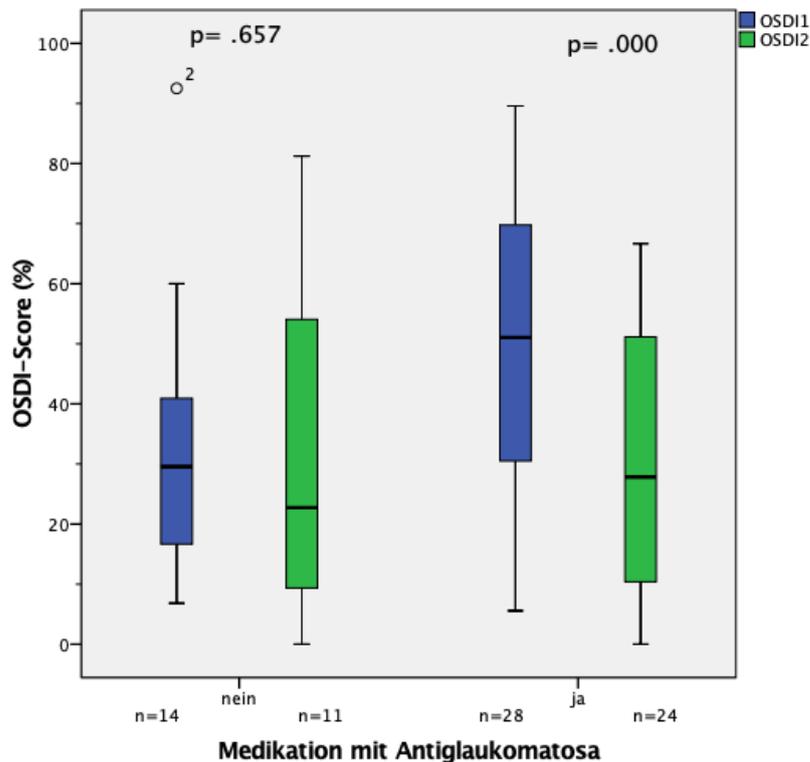


Abb. 23: Score von OSDI1 und 2 bei Medikation mit Antiglaukomatosa ja vs. nein (%)

## Operation wegen des Glaukoms

Abschließend wurden die Unterschiede zwischen Patienten, die bereits wegen eines Glaukoms operiert wurden, und denen, die noch keine Operation hatten, untersucht. Patienten mit Zustand nach Glaukom-Operation hatten mittlere OSDI1-Werte von 49,83 (SD 27,97) und OSDI2-Werte von 33,8 (SD 23,38). Bei Patienten ohne stattgefundene Glaukom-Operation lag der OSDI1 bei 38,28 (SD 21,14) und der OSDI2 bei 29,43 (SD 25,37). Für beide Gruppen war der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 statistisch signifikant ( $p = .011$  und  $p = .025$ ). Die relative Differenz lag in der Gruppe mit Operation bei 32,0 % und bei Patienten ohne Operation bei 24,18 %. Patienten, die an einem Glaukom operiert wurden, haben einen ähnlich großen Nutzen von den Augentropfen wie Patienten, die sich noch keiner Operation unterzogen hatten. Wie bei den beiden anderen Analysen zum Glaukom haben Patienten mit Glaukom-Operation signifikant höhere OSDI1-Werte als Patienten ohne Glaukom-Operation.

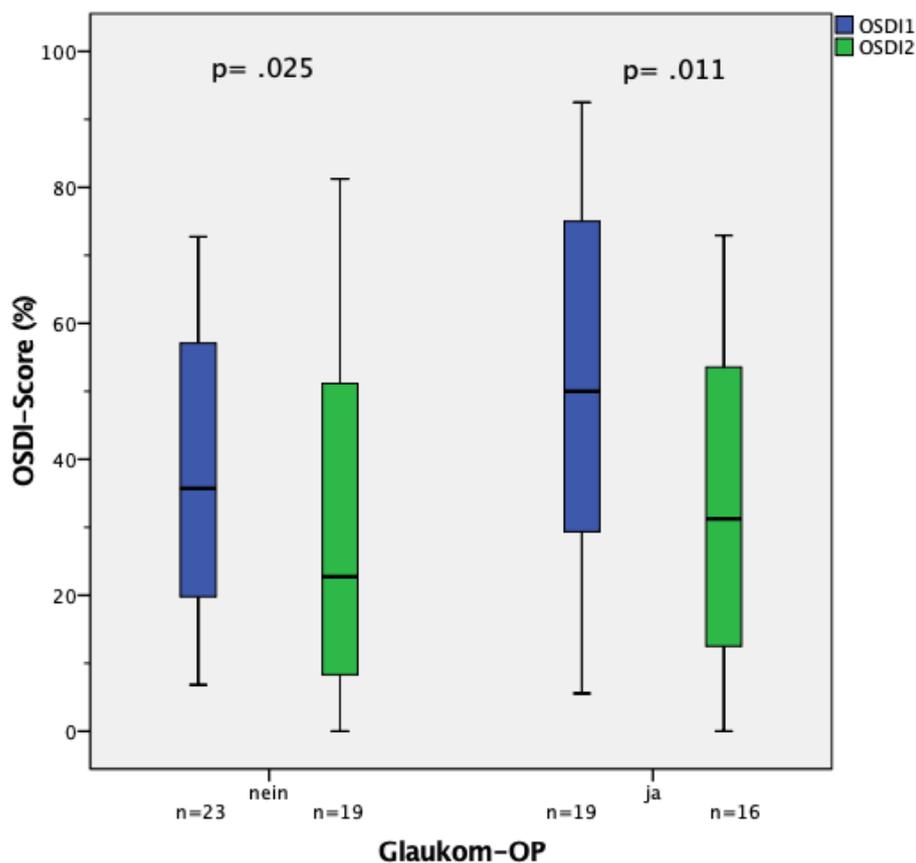


Abb. 24: Score von OSDI1 und 2 bei Z. n. Glaukom-Operation ja vs. nein (%)

Variable	Gruppe	N (beide)	OSDI 1	OSDI 2	p- Wert	Relative Differenz
<b>Aniridie-Form</b>	Sporadisch	22	43,34 (23,5)	33,65 (22,1)	<b>0,035</b>	22,35
	Familiär	13	44,73 (26,7)	29,18 (26,9)	<b>0,033</b>	34,76
<b>Aniridie-Ausprägung</b>	Partiell	9	31,20 (23,4)	29,69 (20,7)	0,237	4,8
	Komplett	27	47,33 (24,2)	31,56 (25,28)	<b>0,004</b>	33,31
<b>Konntatale Katarakt</b>	Ja	11	37,87 (22,5)	26,83 (23,90)	0,074	29,15
	Nein	24	46,17 (25,6)	33,59 (24,52)	<b>0,009</b>	27,29
<b>Katarakt-OP</b>	Ja	16	49,24 (29,33)	35,49 (27,13)	<b>0,049</b>	27,92
	Nein	19	39,31 (19,8)	28,07 (21,56)	<b>0,012</b>	28,59
<b>Spätere Entwicklung von Narben auf der Kornea</b>	Ja	19	56,72 (24,43)	39,08 (25,02)	<b>0,013</b>	31,10
	Nein	16	29,59 (17,9)	22,42 (20,34)	<b>0,029</b>	23,97
<b>Schmerzen wegen der Korneaproblematik</b>	Ja	16	61,71 (20,9)	42,59 (19,87)	<b>0,007</b>	30,09
	Nein	19	31,63 (19,3)	22,09 (23,93)	<b>0,055</b>	30,16
<b>Hornhaut-OP</b>	Ja	10	59,50 (23,65)	35,54 (24,63)	<b>0,013</b>	40,26
	Nein	25	35,95 (20,36)	29,83 (24,32)	<b>0,029</b>	17,02
<b>Spätere Entwicklung eines Glaukoms</b>	Ja	22	50,07 (24,85)	34,36 (25,63)	<b>0,002</b>	31,37
	Nein	13	34,57 (22,24)	26,57 (21,59)	0,221	23,14
<b>Augentropfen wegen eines Glaukoms</b>	Ja	24	49,22 (24,50)	30,15 (22,38)	<b>0,000</b>	38,7
	Nein	11	32,96 (22,35)	34,33 (28,70)	0,657	- 4*
<b>OP wegen eines Glaukoms</b>	Ja	16	49,83 (27,97)	33,88 (23,28)	<b>0,011</b>	32,0
	Nein	19	38,82 (21,14)	29,43 (25,37)	<b>0,025</b>	24,18

**Tab. 8:** Statistische Analyse der OSDI-Werte verschiedener Variablen (für OSDI1 und OSDI2 sind Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben, relative Differenz in %)

\*OSDI hat sich verschlechtert, daher ist die Differenz mit einem negativen Vorzeichen gekennzeichnet

Variable	Gruppe	N (1)	OSDI 1	p-Wert	N (2)	OSDI 2	p-Wert
<b>Aniridie-Form</b>	Sporadisch	24	43,34 (23,5)	0,93	22	33,65 (22,1)	0,45
	Familiär	18	44,73 (26,7)		13	29,18 (26,9)	
<b>Aniridie-Ausprägung</b>	Partiell	11	31,20 (23,4)	0,06	9	29,69 (20,7)	0,85
	Komplett	32	47,33 (24,2)		27	31,56 (25,28)	
<b>Kon natale Katarakt</b>	Ja	12	37,87 (22,5)	0,4	11	26,83 (23,90)	0,4
	Nein	30	46,17 (25,6)		24	33,59 (24,52)	
<b>Katarakt-OP</b>	Ja	19	49,24 (29,33)	0,27	16	35,49 (27,13)	0,42
	Nein	23	39,31 (19,8)		19	28,07 (21,56)	
<b>Spätere Entwicklung von Narben auf der Kornea</b>	Ja	22	56,72 (24,43)	<b>0,001</b>	19	39,08 (25,02)	<b>0,04</b>
	Nein	20	29,59 (17,9)		16	22,42 (20,34)	
<b>Schmerzen wegen der Korneaproblematik</b>	Ja	17	61,71 (20,9)	<b>0,000</b>	16	42,59 (19,87)	<b>0,007</b>
	Nein	25	31,63 (19,3)		19	22,09 (23,93)	
<b>Hornhaut-OP</b>	Ja	14	59,50 (23,65)	<b>0,006</b>	10	35,54 (24,63)	0,5
	Nein	28	35,95 (20,36)		25	29,83 (24,32)	
<b>Spätere Entwicklung eines Glaukoms</b>	Ja	25	50,07 (24,85)	<b>0,039</b>	22	34,36 (25,63)	0,37
	Nein	17	34,57 (22,24)		13	26,57 (21,59)	
<b>Augentropfen wegen eines Glaukoms</b>	Ja	28	49,22 (24,50)	<b>0,03</b>	24	30,15 (22,38)	0,81
	Nein	14	32,96 (22,35)		11	34,33 (28,70)	
<b>OP wegen eines Glaukoms</b>	Ja	19	49,83 (27,97)	0,12	16	33,88 (23,28)	0,46
	–	23	38,82 (21,14)		19	29,43 (25,37)	

**Tab. 9:** Statistische Analyse der OSDI-Werte zwischen den Gruppen der Variablen (Für OSDI1 und OSDI2 sind Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben)

#### 4.2.5.2 ERGEBNISSE DER DESKRIPTIVEN ANALYSE

Tabelle 10 zeigt die relative Differenz der OSDI-Werte bei bestimmten Begleiterkrankungen. Hier waren die Gruppengrößen teilweise zu gering, um eine statistische Analyse durchzuführen. Daher wird diese rein deskriptive Analyse zusätzlich zur Unterstützung der Ergebnisse der statistischen Analyse aus 4.2.5.1 mit einem Fokus auf die relative Differenz durchgeführt.

Insgesamt litten sechs Patienten an einem WAGR-Syndrom, bei ihnen betrug die relative Differenz 32,59 %, für die Patienten ohne WAGR circa 32,76 %. Vier Patienten hatten eine künstliche Iris, bei ihnen betrug die relative Differenz 30,2 %, für die Patienten ohne künstliche Iris (n = 29) lag sie bei 27,83 %. Sieben Patienten gaben an, seit der Geburt an Problemen mit der Kornea zu leiden, bei ihnen betrug die relative Differenz 43,19 %. Die relative Differenz für die Patienten ohne Probleme mit der Kornea (n = 26) lag bei 24,44 %. Sechs Patienten hatten ein Glaukom-Implantat, bei ihnen betrug die relative Differenz 37,45 %. Patienten ohne Glaukom-Implantat hatten eine relative Differenz von 26,04 %.

Bei allen Variablen zeigte sich eine deutliche Besserung der Symptomatik. Es konnte zudem kein Unterschied zwischen den beiden Differenzen der Ausprägungsformen einer Variablen festgestellt werden. Auffallend war der Unterschied der relativen Differenz bei der Variablen „Kornea-Probleme seit der Geburt“. Beide Gruppen hatten ähnliche Ausgangswerte, die Symptomatik der Gruppe mit Problemen der Kornea hat sich durch die Testphase um 43 % gebessert, die Gruppe ohne Probleme nur um 24 %. Aus Tabelle 9 ist zu erkennen, dass auch dort bei den Variablen zur Kornea der Unterschied der Symptomatik von allen Variablen am größten war.

Variable	Gruppe	N (OSDI1)	N (OSDI2)	OSDI1	OSDI2	Relative Differenz
<b>WAGR</b>	Ja	6	3	40,10	27,03	32,59
	Nein	34	31	42,42	28,52	32,76
<b>Künstliche Iris</b>	Ja	4	4	45,92	32,05	30,20
	Nein	39	32	42,93	30,98	27,83
<b>Kornea-Probleme seit der Geburt</b>	Ja	7	7	46,42	26,37	43,19
	Nein	35	28	43,28	32,7	24,44
<b>Glaukom-Implantat</b>	Ja	6	5	56,31	35,22	37,45
	Nein	36	30	41,7	30,84	26,04

Tab. 10: Deskriptive Analyse des OSDI bei verschiedenen Variablen (N = Anzahl; relative Differenz in %)

#### 4.2.5.3 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Tabelle 8 und 9 stellen eine Übersicht der Analysen der Abbildungen 15–24 dar. Von 20 getesteten Gruppen war der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 bei 16 Gruppen signifikant. Lediglich für die Gruppen „partielle Aniridie“, „konatale Katarakt“, „Glaukomentwicklung – nein“ und „Antiglaukomatosa – ja“ ließ sich keine signifikante Reduktion des OSDI darstellen. Der Boxplot der Gruppe „konatale Katarakt“ zeigt allerdings eine deutliche Reduktion des OSDI-Werts, was trotz nicht signifikanten p-Werts auf eine Verbesserung der Augenproblematik nach Anwendung der Augentropfen schließen lässt.

Aus der Analyse ist außerdem ersichtlich, dass der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 meistens für beide Gruppen eines Merkmals signifikant war. Beim Merkmal „Glaukomentwicklung“ war der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 nur in der Gruppe mit Glaukomentwicklung signifikant. Dieser signifikante Unterschied der Werte bei vorhandener Glaukomentwicklung passt zum Ergebnis des Merkmals „Medikation mit Antiglaukomatosa“. Auch hier war das Ergebnis nur für die Gruppe mit Medikation signifikant. In der Gruppe ohne Antiglaukomatosa gab es sogar einen Anstieg des OSDI, dies wird weiter unten in der Diskussion besprochen.

Die OSDI1-Werte der beiden Ausprägungen eines Merkmals waren in der Gruppe mit okularem Zusatzbefund fast immer deutlich höher als in der Gruppe ohne Zusatzbefund (siehe Tabelle 10). Nur beim Merkmal „konatale Katarakt“ war der OSDI1 für die Gruppe mit Katarakt niedriger als für die Gruppe ohne konatale Katarakt. Hierzu ist allerdings zu sagen, dass in der Gruppe ohne konatale Katarakt nicht unterschieden wird, ob keine Katarakt vorlag oder diese sich im Verlauf der Krankheit noch entwickelt hat.

Aus Tabelle 8 ist zu erkennen, dass die relativen Differenzen der Gruppen einer Variablen sehr ähnlich sind. Es lässt sich kein Trend erkennen, dass die Differenz mit oder ohne Begleiterkrankungen größer oder kleiner ist. Dies zeigt, dass die Wirkung von EvoTears® nicht vom Vorhandensein von okularen oder systemischen Zusatzbefunden beeinflusst wird. Dazu passt, dass die Reduktion der Symptome von OSDI1 zu OSDI2 meistens bei beiden Gruppen signifikant war, also bei beiden Gruppen eine deutliche Wirkung erreicht wurde.

Auch die Werte aus Tabelle 10 korrelieren mit den Ergebnissen. Die Differenz der OSDI-Werte war bei beiden Gruppen einer Variablen sehr ähnlich, außer bei der Variablen zur Korneaproblematik, hier war die Differenz deutlich größer bei Patienten mit vorhandener Korneaproblematik.

## 4.3 PATIENTENKOMMENTARE

### 4.3.1 BEWERTUNG DER TROPFEN

Zur Anwendung und Verträglichkeit von EvoTears® wurden von manchen Patienten Kommentare abgegeben, die im Folgenden wiedergegeben werden. Ein positiver Punkt der Anwendung war die einfache Applikation im Auge. Des Weiteren haben zwei Patienten von einer merklichen Visusverbesserung und einer besseren Benetzung des Auges seit der Einnahme von EvoTears® berichtet. Ein Patient hat angegeben, keinen Unterschied durch die Anwendung zu bemerken. Eine weitere hilfreiche Evaluation war ein anfängliches Jucken und Brennen in den Augen, das aber nach circa 10 Tagen verschwunden sei. Zudem seien andere künstliche Tränen wie hyaluronsäurebasierte Augentropfen laut einem Patienten besser geeignet, um die Augen zu befeuchten. EvoTears® verhindern jedoch ein häufiges Aufreißen der Kornea. Zuletzt wurde von zwei Patienten berichtet, dass besonders die Kombination mit anderen Augentropfen, zum Beispiel Hylo-Gel oder Corneregel, besonders geholfen habe. In der praktischen Anwendung war die Form der Flasche, mit der man das Auge nur schlecht erreichen könne, ein Kritikpunkt.

### 4.3.2 LEBEN MIT ANIRIDIE

Beim Erstellen des Fragebogens hatten die Patienten außerdem die Möglichkeit, ihre individuelle Wahrnehmung der Krankheit in einem Kommentar darzustellen. Dies ist zwar nicht unmittelbar relevant für die Bewertung der Augentropfen, stellt jedoch eine wichtige Möglichkeit für die Therapeuten dar, der Krankheit mit einem größeren Verständnis zu begegnen. Die Kommentare ließen sich grob in die drei Kategorien „Persönliches und Privates“, „Alltag“ sowie „Schule/Ausbildung/Arbeit“ einteilen. Eine ungefähre Übersicht über die Aspekte im Leben mit Aniridie wird in Tabelle 11 dargestellt. Da es bei den meisten Patienten im Text Mehrfachnennungen zur Krankheit gab, übersteigt die Anzahl in den Kategorien, wenn man sie addiert, die Gesamtzahl der Patienten.

In der ersten Kategorie „Persönliches und Privates“ haben 16 Patienten die Blendempfindlichkeit als besonders störend angegeben. Neben dem Einfluss der Blendempfindlichkeit auf die persönlichen Empfindungen hat sie aber auch Folgen für das alltägliche Leben der Betroffenen. Sehr häufig wurde über die ablehnende Haltung der Gesellschaft gegenüber den Aniridie-Patienten berichtet (acht Patienten). Dieser Punkt, der nicht im direkten körperlichen Zusammenhang mit der Krankheit steht, wurde neben der Blendempfindlichkeit als der am meisten limitierende Faktor im Leben mit Aniridie genannt. Die Patienten fühlen sich als „negativ abgestempelt“ oder als „dumm“ angesehen. Genauso häufig wurde angegeben, durch Aniridie psychisch stark belastet zu sein, teilweise litten Patienten unter Depressionen.

Bei insgesamt sechs Patienten wurde die progressive Verschlechterung der Aniridie als solche als negativer Aspekt genannt, aber auch von der Angst vor dieser Verschlechterung wurde mehrfach berichtet.

In der Kategorie „Alltag“ wurde am häufigsten die Beeinträchtigung im Alltag durch Aniridie genannt (17 Patienten). Sieben Patienten führten die ständige Hilfsbedürftigkeit als negativen Aspekt an. Eine selbstständige Lebensgestaltung sei laut diesen Patienten nur selten möglich.

Zusätzlich zur Beeinträchtigung im Alltag gaben sechs Patienten an, ihre Freizeit nicht so gestalten zu können wie gewünscht. Ein Patient schrieb beispielsweise, durch seine schlechte Sicht nicht in der Fußballmannschaft der Herren mitspielen zu können, sondern in der Jugendmannschaft spielen zu müssen, weil das Tempo in der Herrenmannschaft zu schnell für seine Augen sei.

Die Hilfsbedürftigkeit lässt sich auch auf die dritte Kategorie, die Ausbildung beziehungsweise Arbeit, übertragen. Viele Patienten haben Probleme bei der Arbeitsfindung oder sind auf behindertengerechte Schulen angewiesen. Zumindest müssen sie auf Hilfsmittel wie eine Lupe, besonders große Arbeitsblätter etc. zurückgreifen, welche im alltäglichen Gebrauch oft unpraktisch sind. Die eingeschränkte Arbeitsfindung beruht auch auf dem letzten angegebenen Aspekt. Es ist Aniridie-Patienten auch bei einem Visus von über 90 % nicht erlaubt, einen Führerschein zu erlangen. Das resultiert in einer starken Abhängigkeit von zum Beispiel anderen Personen oder öffentlichen Verkehrsmitteln.

Es gab kaum Patienten, die der Krankheit positive Aspekte abgewinnen konnten. Lediglich ein Patient hat angegeben, durch die Krankheit „wahre Freunde“ gefunden zu haben, die sich trotz des Wissens um die Krankheit nicht entfernt haben. Die Eltern eines anderen Patienten waren der Meinung, durch die Krankheit des Kindes eine positive und besonders starke Entwicklung des Charakters des Kindes festzustellen.

Obwohl viele Aspekte genannt wurden, unter denen die Patienten leiden und welche die Lebensqualität stark beeinflussen, wurde dennoch von 16 Patienten deutlich gemacht, sich ihrer Krankheit im Alltag nicht dauerhaft bewusst zu sein und sich eigentlich als „normal“ zu fühlen.

<b>Persönliches</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alltag</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Arbeit/Ausbildung</b>	<b>Anzahl</b>
Sehbehinderung (insb. Blendempfindlichkeit)	16	Beeinträchtigung im Alltag	17	Führerschein nicht möglich	5
Psychische Belastung/ Depression	8				
Verurteilung durch die Gesellschaft	8	Ständige Hilfsbedürftigkeit	7	Erschwerte Arbeitsfindung	3
Progressive Verschlechterung der Krankheit und die Angst davor	6				
Kopfschmerzen	4				
Trockene Haut	3	Familienplanung	3		
Knochen-/Gelenkbeschwerden	3				
(Augen-)Schmerzen	2				
Aniridie ist nicht dauerhaft präsent	16				

**Tab. 11:** (Negative) Aspekte im Leben mit Aniridie

# V DISKUSSION

## 5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, herauszuarbeiten, ob sich die Anwendung der Augentropfen EvoTears®, bestehend aus semifluorierten Alkanen, bei Patienten mit Aniridie positiv auf die Augensymptomatik auswirkt und ob es eventuelle Unterschiede der OSDI-Werte, also Unterschiede in der Wirkung der Tropfen innerhalb der Ausprägungen von verschiedenen Begleiterscheinungen bei Aniridie gibt. Geprüft wurde dies bei insgesamt 44 Aniridie-Patienten der ophthalmologischen Klinik des Universitätsklinikum Homburg (Saar). Der Effekt der Tropfen wurde anhand der OSDI-Werte vor und nach der Testphase gemessen.

Der Unterschied der OSDI-Werte vor und nach der Testphase war insgesamt statistisch hochsignifikant (Mittelwert OSDI1 = 43, OSDI2 = 31). Der Median der relativen Differenz betrug 38. Beim Vergleich der Auswirkung von okularen und systemischen Zusatzbefunden auf den OSDI-Wert hat sich vor allem in der Gruppe „Entwicklung von Narben auf der Kornea“ ein großer Unterschied der OSDI-Mittelwerte gezeigt. Die Patienten mit vorhandenen Narben hatten doppelt so hohe OSDI-Werte wie die Gruppe ohne Narben. Des Weiteren zeigte sich in der Gruppe „Schmerzen wegen der Korneaproblematik“ eine signifikante Reduktion in der Symptomatik vor und nach der Testphase. Die OSDI-Werte waren bei Patienten mit Schmerzen höher als bei Patienten ohne Schmerzen. Die genauen Werte sind aus Tabelle 9 zu entnehmen.

Zuletzt hatten die Probanden die Möglichkeit, die Tropfen schriftlich zu bewerten und persönliche Erfahrungen zum Leben mit Aniridie zu schildern. In der Bewertung der Tropfen hat sich außer der unpraktischen Applikationsform (sehr kleines Fläschchen) keinerlei negative Rückmeldung ergeben. Aus den persönlichen Schilderungen zur Krankheit ist die Verurteilung durch die Gesellschaft als störendster Aspekt erkennbar.

## 5.2 DISKUSSION DER METHODEN

### 5.2.1 ALLGEMEINER FRAGEBOGEN

Der erste Teil des Fragebogens diente der Erhebung von Daten bezüglich der demografischen Verteilung des Patientenkollektivs und der Einteilung in Gruppen bezüglich Begleiterscheinungen der Krankheit. Diese Einteilung war wichtig, um nach der Testphase Unterschiede innerhalb der Gruppen in Bezug auf die OSDI-Werte aufzuzeigen. Außerdem erschien es für das bessere Verständnis der kleinen Patientengruppe wichtig, über Begleiterkrankungen, Medikation und Lebensweise Bescheid zu wissen.

## 5.2.2 WAHL DES OSDI ALS OBERFLÄCHENINDIKATOR BEI ANIRIDIE-PATIENTEN

Der Ocular Surface Disease Index (OSDI), entwickelt von der „Outcomes Research Group“ des Pharmaunternehmens Allergan Inc (Irvine, Kalifornien), ist ein Fragebogen zum trockenen Auge [57]. Er besteht aus zwölf Fragen, die in die Kategorien „Symptome, funktionelle Einschränkungen der Sicht und sichtbeeinflussende Umweltfaktoren“ eingeteilt werden. Am Ende wird ein Wert in Prozent errechnet. Hier gilt: Je höher der Wert, desto gravierender die Probleme. Für die vorliegende Studie wurde der OSDI speziell für Aniridie modifiziert. Da die Symptome von Patienten mit Aniridie und Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca jedoch sehr ähnlich sind, ist ein Vergleich dieser Studie mit Studien zur Keratokonjunktivitis sicca möglich.

Zu Beginn der Testphase musste geprüft werden, ob der OSDI eine adäquate Evaluation der Symptome bei Aniridie widerspiegelt. Im Gegensatz zu klinisch objektiven Tests, wie zum Beispiel der TFBUT (Tränenfilm-Aufbruchszeit), Schirmer-Test oder die Fluoreszenztrübung der Kornea, beruht der OSDI auf subjektiven Einschätzungen des Patienten. Eine Studie von Schiffman et al. hat gezeigt, dass der OSDI beim Vergleich mit den genannten Tests nur geringe Korrelationen aufweist, von denen keine statistisch signifikant war ( $P \leq 0,5$ ). Bei der Betrachtung des OSDI im Vergleich mit einzelnen Tests, wie zum Beispiel nur dem Schirmer-I-Test, konnte jedoch eine moderate Signifikanz nachgewiesen werden. Eine starke Korrelation zeigte sich dann zwischen den OSDI-Werten und den subjektiven okularen Symptomen, die von den Patienten berichtet wurden [57]. Dies konnte auch bei unseren Patienten bestätigt werden.

Dieselben Autoren überprüften den OSDI darüber hinaus auf Reliabilität und Validität. Sie zeigten durch den Test auf interne Konsistenz mit Cronbach  $\alpha$ , dass der OSDI eine gute bis exzellente Reliabilität hat [57]. Die Validität wurde überprüft, indem Patienten mit trockenem Auge einmal auf der Grundlage von ärztlicher Einschätzung der Schwere ihrer Krankheit und zum anderen auf der Grundlage von den Autoren selbst zusammengestellter Schweregrade der Krankheit in Gruppen eingeteilt wurden. Für beide Einstufungen wurde der durchschnittliche OSDI-Wert für jede Schweregrad-Gruppe berechnet. Der OSDI konnte für die Einordnung aus ärztlicher Sicht und die Einteilung durch die Schweregrade effektiv zwischen normalen, mild bis moderat sowie schwer betroffenen trockenen Augen unterscheiden. Er hat somit eine exzellente Validität bewiesen. Außerdem haben sie eine gute Spezifität und Sensitivität des OSDI in der Unterscheidung zwischen gesunden Patienten und Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca aufzeigen können.

Es gibt daneben weitere Tests, die in der klinischen Praxis die Sicca-Symptomatik evaluieren. Der SPEED-Fragebogen (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness) besteht aus acht Fragen, ist kürzer als der OSDI und einfacher in der Auswertung. Es werden zweimal vier Fragen gestellt: Die ersten vier Fragen erfassen die Häufigkeit der Symptome und können je mit maximal drei Punkten bewertet werden, in den zweiten vier Fragen, welche die Schweregrade der Symptome erfassen, können

maximal je vier Punkte erreicht werden [14]. Beim Vergleich von OSDI- und SPEED-Fragebogen zur Bewertung der Symptome des trockenen Auges hat sich zunächst eine hochsignifikante Korrelation ergeben. Im Vergleich der Fragebögen mit objektiven Parametern stellte sich heraus, dass es eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem OSDI und der Tränenmeniskushöhe sowie den Schirmer-Werten gab. Abschließend raten die Autoren zur Verwendung des OSDI, vor allem weil der OSDI – zusätzlich zur Häufigkeit und zur Schwere der Symptome – erfasst, wie schwer die Symptomatik in verschiedenen Situationen und klimatischen Verhältnissen ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, herauszufinden, ob die Benutzung von semifluorierten Augentropfen eine Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit Aniridie bringen kann. Es wird deutlich, dass es gerade um die subjektive Wahrnehmung der Patienten geht, um einen Unterschied festzustellen. Durch den Vergleich der OSDI-Werte konnte statistisch nachgewiesen werden, dass die Tropfen einen positiven Effekt auf die Symptomatik haben, was die persönlichen Kommentare der Patienten zudem bestätigt haben.

Steven et al. haben den OSDI bereits zur Evaluation des trockenen Auges nach Anwendung mit semifluorierten Augentropfen benutzt [62]. Sie konnten eine deutliche Reduzierung der OSDI-Werte in Übereinstimmung mit der Verbesserung bei klinisch objektiven Tests wie TFBUT, Schirmer-I-Test und Reduktion der kornealen Trübung nachweisen.

Auch bei Glaukom-Patienten hat der OSDI bereits Anwendung gefunden. In einer Studie über die Effekte von Osmoprotektion auf die Symptome des trockenen Auges durch Glaukomtherapie hat der OSDI, wie auch hier die anderen objektiven klinischen Tests, eine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt [40].

Eine letzte Überlegung war, ob die Fragebogen, die bei besonders jungen Patienten von ihren Eltern ausgefüllt wurden, die Symptome ebenso adäquat widerspiegeln wie selbst ausgefüllte Fragebogen. Die Bewertung der Symptome und deren Veränderung nach der Testphase beruht in diesen Fällen auf Fremdbeobachtungen. An den ähnlichen Werten vor und nach der Testphase bei fremd- und selbst ausgefüllten Fragebögen ist zu sehen, dass die Einschätzung der Eltern durchaus realistisch ist. Man kann dies auf die besonders aufmerksame Betreuung der körperlich eingeschränkten und weniger selbstständigen Kinder zurückführen. Eltern von Aniridie-Patienten kennen ihre Kinder ganz genau und merken sofort, wenn sich etwas im Verhalten der Kinder ändert.

Abschließend lässt sich sagen, dass die oben genannten Studien und die Testergebnisse bei den Aniridie-Patienten dieser Studie die Wahl des OSDI als gut geeigneten Test bestätigt haben.

## 5.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 5.3.1 OSDI VOR UND NACH DER TESTPHASE

Wir konnten eine deutlich signifikante Symptominderung nach der Testphase mit EvoTears® zeigen. Bei Aufteilung der relativen Differenz in Verbesserung und Verschlechterung zeigt sich, dass 80 % von 36 auswertbaren Werten ( $n = 29$ ) nach der Testphase bessere Werte aufwiesen. Bei der genaueren Analyse der Antworthäufigkeiten der OSDI-Fragen sieht man klare Tendenzen, bei welchen Variablen die Tropfen besonders gut gewirkt haben. In der ersten Kategorie „Symptome“ wurde bei der Frage „Veränderungen des täglichen Sehens“ die Antwortmöglichkeit „nie“ im OSDI2 28,5 % häufiger angekreuzt als im OSDI1. Die Sicht der Patienten hat sich also bei knapp einem Drittel so weit stabilisiert, dass sie keinen Schwankungen mehr unterliegt. Dies könnte an der Unterstützung des Tränenfilms durch die Tropfen liegen [38].

Bei der Frage „Schlechteres Sehen als sonst“ gaben im OSDI2 29 % der Patienten häufiger „nie“ als vorher an. Diese Steigerung heißt zwar nicht, dass sich die Sicht verbessert hat, aber zumindest hat sie sich bei diesen 30 % nicht mehr verschlechtert und ist demnach stabil geblieben, passend zum Ergebnis der Frage „Veränderung des täglichen Sehens“. Nur drei Probanden gaben bei der Frage „Schlechteres Sehen als sonst“ an, nach der Testphase schlechter zu sehen als vorher. Auch andere Studien bestätigten, dass die Tropfen die Sicht nicht beeinflussen. Diese haben ihnen die Eigenschaft „non-blurring“ („nicht-trübend“) zugeschrieben [62].

Bei der Frage „Lichtempfindliche Augen“ haben die Tropfen den größten Wirkunterschied erzielt. Hier kreuzten nach der Testphase 28 % der Patienten weniger an, permanent („immer“) unter lichtempfindlichen Augen zu leiden als vor der Testphase. Demnach verhindern die Tropfen die Lichtempfindlichkeit nicht vollständig, werden aber bei knapp einem Drittel nicht mehr als dauerhaft störend empfunden.

Die Auswertung der zweiten Kategorie „Funktionelle Einschränkungen der Sicht“ zeigt, dass Tätigkeiten im Alltag durch EvoTears® erleichtert wurden. Beim Lesen und Fernsehen gaben im OSDI2 circa 13 % der Patienten weniger an, sich immer bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt zu fühlen als im OSDI1. Ungefähr 30 % mehr Patienten gaben an, nach der Testphase gar keine Probleme mehr beim Fernsehen oder beim Lesen zu haben. Circa 12 % weniger waren dauerhaft bei diesen Tätigkeiten durch ihre Augensymptomatik eingeschränkt. Beim Fernsehen gaben nach der Testphase 22 % der Patienten mehr an, gar nicht mehr eingeschränkt zu sein. In Bezug auf die Fragestellung der Studie heißt das, dass die Benutzung von EvoTears® bei der Durchführung von alltäglichen Tätigkeiten eine deutliche Linderung der Symptomatik bewirkt. Diese Symptomlinderung bei Tätigkeiten im Alltag könnte daran liegen, dass, ausgelöst durch die geringe Oberflächenspannung, die Tropfen sehr lange auf der Hornhaut bleiben, den Tränenfilm damit stabilisieren und die Hornhaut besonders lange schützen [38,62,63].

Die Wirksamkeit von semifluorierten Alkanen zeigte auch die Universität Köln in einer Studie aus 2015. Die Augentropfen wurden für sechs Wochen von 30 Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca getestet. Aufgrund der ähnlichen Augensymptomatik wie bei Aniridie ist ein Vergleich der Studien gut

möglich. Vor und nach der sechswöchigen Behandlung wurden BCVA (best corrected visual acuity), IOP (Augeninnendruck), Schirmer-I-Test, Osmolarität der Tränenflüssigkeit, TFBUT, korneale Trübung und Meibom-Sekretion gemessen. Außerdem wurde der OSDI ausgefüllt. Die Werte zeigten ein ähnliches Ergebnis wie die vorliegende Studie. Zusätzlich zur signifikanten Verringerung des OSDI-Wertes hat die Behandlung mit NovaTears® zur Reduktion der kornealen Trübung und zu einem Anstieg des Schirmer-I-Tests und TFBUT (Tränenfilmaufbruchzeit-Test) geführt [62].

2017 führten Steven et al. eine weitere Studie zur Wirkung von Augentropfen aus semifluorierten Alkanen durch. Diese wurden an 70 Patienten mit Keratokonjunktivitis sicca aufgrund einer Dysfunktion der Meibom-Drüsen getestet. Der Aufbau der Studie war auch hier eine Baseline- und Follow-up-Messung von unter anderem IOP, Schirmer1, TFBUT, BCVA, korneale Trübung sowie eine subjektive Bewertung der Patienten mittels OSDI. Das Resultat nach der Testphase zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung aller genannten Werte [16].

Unsere Ergebnisse aus den ersten beiden Kategorien, dass die Augen weniger lichtempfindlich sind und dass das unangenehme Gefühl in den Augen im Alltag reduziert wird, bedeuten für Patienten mit Aniridie, dass sie weniger blinzeln müssen. Die Hornhautoberfläche wird dadurch eventuell weniger geschädigt, und das Fortschreiten der Limbusstammzellinsuffizienz und damit eine weitere Zerstörung der Augenoberfläche können unter Umständen verlangsamt werden. Die Verringerung der Hornhautschädigung durch die Anwendung von EvoTears® haben Steven et al. in ihrer Studie zur Benutzung von NovaTears® bei Patienten mit Dysfunktion der Meibom-Drüsen durch die signifikante Verringerung der kornealen Trübung nachgewiesen [63].

Kaum eine Verbesserung gab es insgesamt in der dritten Kategorie, „Sichtbeeinflussende Umweltfaktoren“, in der Symptome in unterschiedlich klimatischen Verhältnissen abgefragt wurden. Die Anwendung von EvoTears® konnte an besonders windigen, klimatisierten Orten oder solchen mit geringer Luftfeuchtigkeit nur bei durchschnittlich 6 % eine Verbesserung der Augenprobleme erzielen. Andere Studien haben die Reduzierung des Brennens und Augenjuckens nachgewiesen, welches an den physikalischen Eigenschaften der semifluorierten Alkane liegt. Semifluorierte Alkane sind amphiphil, interagieren dadurch mit der Lipidschicht des Tränenfilms und bilden einen stabilen Film [63]. Es bildet sich außerdem eine Verschlusschicht, welche die Verdunstung der wässrigen Phase auf dem Auge verhindert [9] und so möglicherweise Symptome wie Brennen und Augenjucken mildert. Dies konnte jedoch nur in Studien zu Patienten mit trockenen Augen belegt werden, für Patienten mit Aniridie (noch) nicht. Möglicherweise ist die Schwere der Symptomatik für Aniridie-Patienten zu stark, als dass die Tropfen an Orten mit extremeren klimatischen Verhältnissen eine Verbesserung erzielen könnten.

Bei 20 % (n = 7) hat sich die Symptomatik insgesamt verschlechtert (Abb. 13, Tab. 6, S. 36). Bei der genauen Auswertung dieser Fragebögen sieht man vor allem in der dritten Kategorie, „Sichtbeeinflussende Umweltfaktoren“, eine Verschlechterung, aber auch in der ersten Kategorie, „Symptome“, bei den Fragen „Lichtempfindlichkeit“ und „Vermehrtes Augenreiben durch Augengrieß“.

Auch die Analyse der Responseraten zeigt bei der Frage „Augenreiben durch Augengrieß“ eine Zunahme der Symptomatik. Vor der Testphase hatte noch kein Patient angegeben, „immer“ unter dieser Problematik zu leiden. Nach der Testphase waren es schließlich 5 %, die ankreuzten, dauerhaft an Augenreiben durch Augengrieß zu leiden. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte unter anderem an der Umstellung der Augentropfen liegen. Ein neues Medikament im Auge fühlt sich möglicherweise fremd im Auge an und führt zu vermehrtem Augenreiben.

In andere Studien kommen die Autoren bei der Untersuchung der Tropfen jedoch zu dem Schluss, dass keinerlei Nebenwirkungen wie Brennen und Jucken in den Augen auftreten sollten, da die Tropfen sich weder dem Metabolismus unterziehen noch Konservierungsmittel oder ähnliche Stoffe enthalten, die eine lokale oder systemische Reaktion hervorrufen könnten [38].

### 5.3.2 EINFLUSS DES ALTERS AUF DEN OSDI

Tabelle 6 und Abbildung 14 (S. 37) zeigen den Einfluss des Alters auf die Höhe des OSDI. Man sieht deutlich, dass sowohl OSDI1 als auch OSDI2 bei Patienten, die älter als 12 waren, höher waren als bei Patienten, die jünger als 12 waren. Bei beiden Gruppen war die Reduktion der Symptome statistisch signifikant, aber bei der Gruppe der jünger als 12-jährigen Patienten war der OSDI2 signifikant geringer pathologisch als bei den über 12-jährigen Patienten. Möglicherweise liegt dies an der Progression der Krankheit. Bei älteren Patienten ist die Aniridie bereits weiter fortgeschritten, verursacht eine stärkere Symptomatik als bei jüngeren Patienten und ist dementsprechend auch schwerer zu therapieren bzw. zeigt geringere Erfolge bei Anwendung der Augentropfen. Außerdem sind für junge Patienten Punkte der zweiten Kategorie „Funktionelle Einschränkungen der Sicht“, wie zum Beispiel „Arbeiten am Computer oder Geldautomaten“ oder bei besonders jungen Patienten auch „Lesen“ und „Fernsehen“, noch nicht zutreffend. So können die Punkte den OSDI nicht beeinflussen. Die Augensymptomatik wurde vor allem in den Fragen der zweiten Kategorie als besonders schwer angegeben. Bei der genauen Auswertung der Fragebögen sieht man tatsächlich, dass in dieser Kategorie von den jüngeren Patienten sehr häufig „n/a“ (trifft nicht zu) oder null als Punktwert angekreuzt wurde.

Es könnte auch sein, dass Aniridie, durch die modernere medizinische Versorgung, bei jüngeren Patienten heutzutage eher entdeckt wird und die Therapie früher und mit mehr therapeutischen Hilfsmitteln begonnen wird. Dadurch kann die Progression verlangsamt werden, und die Symptomatik ist unter Umständen insgesamt weniger gravierend als bei älteren Patienten.

Zu diesem Ergebnis passt möglicherweise auch, dass Patienten, die jünger als 12 waren, weniger Operationen am Auge hatten, als Patienten, die älter als 12 Jahre alt waren (Tabelle 7, S. 37). Dies liegt einerseits an der längeren Lebensspanne, die mehr Operationen zulässt, aber auch an der Progression der Krankheit, die bei älteren Patienten mit längerer Krankheitsgeschichte eine schwerere Symptomatik verursacht.

### 5.3.3 AUSWIRKUNG DER AUGENTROPFEN AUF VERSCHIEDENE VARIABLEN

Bei beiden Formen der Aniridie – sporadisch und familiär – war der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 signifikant. Allerdings gab es weder bezüglich der Höhe der OSDI1 noch der OSDI2-Werte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Ausprägungsformen der Aniridie. Die Differenz war trotzdem etwas größer bei der familiären Aniridie. Die sporadisch auftretende Aniridie ist das erste Aniridie-Auftreten in einer Familie. Häufig ist sie jedoch PAX6-gebunden und wird an die darauffolgenden Generationen autosomal-dominant weitervererbt. Damit ist sie identisch zur familiären Aniridie, was erklärt, dass es keine Unterschiede in den Gruppen gibt.

Bei den Ausprägungsformen war der Unterschied von OSDI1 zu OSDI2 nur bei kompletter Aniridie signifikant. Der OSDI1 lag mit 31 bei partieller Aniridie deutlich unter dem OSDI1 der kompletten Aniridie (OSDI1 = 47). Die OSDI2-Werte lagen mit 29 bei partieller und 31 bei kompletter Aniridie sehr nah beieinander, dennoch war der OSDI2 bei partieller Aniridie niedriger. Bei partieller Aniridie ist die Symptomatik insgesamt nicht so gravierend. An der relativen Differenz erkennt man dies deutlich: Sie lag mit nur 5 % deutlich unter der Differenz bei kompletter Aniridie. Dies liegt am größeren Bereich von intakten Limbusstammzellen bei partieller Aniridie. Durch die geringeren Symptome sind die OSDI1-Werte durchschnittlich niedriger, was insgesamt zu einer weniger starken Reduzierung der Symptome durch EvoTears® führt.

Bei der Variablen „konnatale Katarakt“ war der OSDI1 bei der Gruppe ohne konnatale Katarakt mit 46 deutlich höher als bei der Gruppe mit konnataler Katarakt (OSDI1 = 38). Auch der OSDI2 war in der Gruppe ohne konnatale Katarakt höher. Bei beiden Gruppen hat sich die Symptomatik allerdings signifikant gebessert. Eine Erklärung für die höheren OSDI-Werte bei der Gruppe ohne konnatale Katarakt ergibt sich, wenn man davon ausgeht, dass sich hier die Katarakt im Verlauf der Aniridie noch entwickelt. Denn bei einer zunehmenden Katarakt nimmt auch die Lichtempfindlichkeit zu und zwingt die Betroffenen, häufiger die Augen zuzukneifen. Dies resultiert in einer vermehrten Oberflächenbelastung und damit in einem höheren OSDI.

Vor allem bei den Fragen bezüglich der Kornea und des Glaukoms lagen hochsignifikante Unterschiede in den OSDI1-Werten der Gruppen vor. Besonders deutlich wird der Unterschied in der Variablen „Schmerzen aufgrund der Hornhautproblematik“ (s. Abb. 19, S. 42). Hier ist der OSDI1 in der Gruppe „Schmerzen – ja“ doppelt so hoch, wie in der Gruppe „Schmerzen – nein“. Auch der OSDI2 war in der Gruppe mit Schmerzen doppelt so hoch wie in der Gruppe ohne Schmerzen. Hornhautpathologien führen zu Problemen auf der Augenoberfläche, verschlechtern so die Augensymptomatik und führen damit auch zu schlechteren OSDI-Werten. Die relative Differenz der beiden Gruppen war nicht unterschiedlich, was auf eine gleiche Wirkung der Tropfen deutet.

Bei den Variablen zum Glaukom war der Unterschied des OSDI1 zwischen den Gruppen hochsignifikant. Am deutlichsten wird dies in der Variablen „Antiglaukomatosa“. Die Höhe des OSDI1

in der Gruppe ohne Antiglaukomatosa betrug nur 1/3 des Wertes der Gruppe mit Antiglaukomatosa. Sie belasten die Oberfläche und verschlechtern so die Augensymptomatik. Ebenso schädigend für die Augenoberfläche können Operationen wegen des Glaukoms sein. Beides führt zu höheren OSDI1-Werten. Besonders auffällig war bei dieser Variablen zudem, dass sich der OSDI in der Gruppe ohne Antiglaukomatosa von 33 auf 34 verschlechtert hat. Eine Überlegung zu der Verschlechterung war, dass sich die Patienten ohne Antiglaukomatosa vorher einer Glaukom-Operation unterzogen hatten. Dies ließ sich aber nur für einen Patienten bestätigen. Der Grund für die Verschlechterung liegt eher darin, dass die Verschlechterung der vier Patienten von den 14 Patienten ohne Antiglaukomatosa sehr drastisch war. In einem Fall hat sich der OSDI um 100 % und in einem anderen Fall sogar um fast 400 % verschlechtert. Diese extremen Veränderungen der Einzelfälle wirken sich stark auf den Durchschnittswert des OSDI dieser Gruppe aus. Die relativen Differenzen der Werte lagen jedoch, bis auf die Gruppe ohne Antiglaukomatosa, relativ nah beieinander.

Die Gruppen der Patienten mit Hornhautproblemen oder einem Glaukom hatten in der gesamten Studie die höchsten OSDI1-Werte. Nur für diese Variablen sieht man anhand der unterschiedlichen relativen Differenzen Unterschiede in der Wirkung der Tropfen. Es scheint eine Tendenz zu geben, dass, bei vorhandenen Pathologien bzw. vorhandenen Eingriffen wie Operationen, die Tropfen eine größere Wirkung auf die Augensymptomatik haben. Aufgrund dieser Tendenz und der sehr hohen OSDI1-Werte bei vorhandenen Pathologien bei Patienten mit Hornhautproblemen oder einem Glaukom empfehlen wir vor allem bei diesen Krankheitsbildern die Anwendung von SFA-basierten Augentropfen.

Aus Tabelle 9 (S. 49) ist insgesamt erkennbar, dass Patienten mit Begleiterkrankungen fast immer schlechtere OSDI1-Werte hatten als Patienten ohne Begleiterkrankungen. Außerdem hatten Patienten mit Begleiterkrankungen meistens signifikant höhere OSDI1-Werte. Auch die OSDI2-Werte passen hierzu. Der Unterschied der OSDI2-Werte zwischen den Gruppen einer Variablen war zwar nicht immer signifikant, aber dennoch war der OSDI2 bei vorliegenden Pathologien höher, als wenn diese nicht vorlagen. Interessanterweise liegen die OSDI2-Werte der beiden Gruppen einer Variablen insgesamt aber viel näher beieinander als beim OSDI1.

Die relative Differenz zeigt kaum Unterschiede in den Gruppen einer Variablen, und damit ist keine Tendenz erkennbar, dass die Tropfen beim Vorhandensein einer Begleiterkrankung stärker oder schwächer wirken. Dies bedeutet für diese Studie, dass es keine Einschränkungen in der Anwendung der Tropfen bei Begleiterscheinungen gibt. Geht man von einer Repräsentativität des Kollektivs für alle Aniridie-Patienten aus, kann man eine uneingeschränkte Benutzung der Tropfen für die Erkrankten empfehlen. Es ist möglich, dass die Tropfen eine größere Wirkung erzielen, wenn Pathologien vorliegen.

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse (Tabelle 10) unterstützen diese Schlussfolgerungen. Mit Ausnahme der Variablen „Korneaprobleme seit der Geburt“ sieht man keinen Unterschied in der relativen Differenz bei den Gruppen. Bei dieser Variablen war der Unterschied in der Differenz aber sehr deutlich. Auch hier liegt die Begründung in der Problematik der Hornhautpathologien, die zu Problemen auf der Augenoberfläche führen und die Augensymptomatik verschlechtern. Insgesamt

waren die Patientengruppen hier aber eher klein, daher könnten zukünftige Studien mit Gruppen mit höheren Patientenzahlen diese Ergebnisse bestätigen.

### 5.3.4 LEBEN MIT ANIRIDIE

Ein wesentlicher Aspekt für die Aniridie-Patienten scheint die ablehnende Haltung durch die Gesellschaft zu sein. Diese Abwertung, die durch die äußerlich sichtbaren Symptome der Aniridie (Nystagmus, Schielen, eventuell unsicherer Gang) hervorgerufen wird, beruht auf der bereits erwähnten noch zu großen Unwissenheit über die seltene Erbkrankheit in der heutigen Gesellschaft. Diese Studie hat einen weiteren Beitrag geleistet, den aktuellen Forschungsstand und das Bewusstsein über die Krankheit zu vergrößern, um der Abwertung entgegenzuwirken, und kann so helfen, diesen wichtigen negativen Aspekt abzubauen.

Ebenfalls wichtig war den Patienten die potenzielle Verschlechterung beziehungsweise die Angst vor der Verschlechterung der Krankheit. Diese Angst, die bei zwei Patienten sogar zu einer Depression geführt hat, entsteht auch durch eine gewisse Hilflosigkeit. Durch die gezeigte Wirksamkeit von EvoTears® leistet die Studie in doppelter Hinsicht einen Beitrag: Die Tropfen sind eine weitere therapeutische Option, um der Progression entgegenzuwirken, und vergrößern das Wissen über andere Mittel und weitere Möglichkeiten, das Leben mit der Krankheit zu verbessern. Dies kann die Angst vor der Progression möglicherweise eindämmen.

Die Lebensqualität ist ein wichtiger Punkt für Aniridie-Patienten. Man sieht an den persönlichen Kommentaren, in wie vielen Bereichen sie eine Reduzierung der Lebensqualität in Kauf nehmen müssen. Angefangen bei den schmerzenden und lichtempfindlichen Augen bis hin zu den Behinderungen im Alltag, unter anderem durch notwendige Hilfsmittel und der negativen Verurteilung durch die Gesellschaft, finden sich die Patienten ständig Situationen ausgesetzt, in denen sie ihre Krankheit zwingt, unangenehme Kompromisse einzugehen.

### 5.3.5 LIMITATIONEN DER STUDIE

Unsere Studie unterlag gewissen Limitationen. Es handelt sich um eine reine Beobachtungsstudie, das heißt, es gibt keine Kontrollgruppe, mit der die Resultate verglichen hätten werden können. Eine Studie mit einer Kontrollgruppe wäre auch mit Komplikationen verbunden gewesen, da die Kontrollgruppe für einen repräsentativen Vergleich inerte (chemisch inaktive) Augentropfen hätte erhalten müssen. Alle sonstigen Augentropfen enthalten aber Stoffe (auch Wasser), die auf der Augenoberfläche reagieren und bei Aniridie-Patienten zu Nebenwirkungen führen könnten. Dies würde einen objektiven Vergleich unmöglich machen. Ein indirekter Vergleich mit Studien zu Krankheiten mit ähnlichen Symptomen im Auge (Keratokonjunktivitis sicca) ist dennoch möglich.

Des Weiteren wurden die Patientendaten nur zu zwei Zeitpunkten gemessen, einmal vor und einmal nach der Testphase. Eine Bewertung im Verlauf der Testphase war also nicht möglich.

Allerdings war die Testphase mit einer Dauer von sechs Wochen lang genug, sodass eine überzeugende Beurteilung der Augentropfen durch die Patienten möglich war.

Es handelt sich beim OSDI um einen subjektiven Fragebogen, mögliche Unterschiede in der Wahrnehmung des Krankheitsbildes bei den Patienten lassen sich nicht herausarbeiten. Fragebogen, die bei sehr jungen Patienten von den Eltern ausgefüllt worden sind, beruhen nur auf Fremdeinschätzungen, nicht auf eigener Erfahrung der Betroffenen. Trotzdem sind diese Daten durch die enge Betreuung mit eigenen Bewertungen vergleichbar. Falls es durch die Anwendung mögliche Placeboeffekte gegeben haben sollte, konnten diese nicht erfasst werden. Es seien noch eventuelle saisonale Einflüsse genannt, die einen Effekt auf die Augensymptomatik gehabt haben könnten.

Als Letztes sollte beachtet werden, dass die Testung mit geringen Fallzahlen durchgeführt wurde. Bei der Seltenheit der Krankheit handelt es sich, relativ gesehen, jedoch um ein großes Kollektiv. Zudem wurde eine solche Studie zu Augentropfen in der Literatur noch nicht bei einem so großen Aniridie-Patientenkollektiv beschrieben. Besonders für die Analyse der OSDI1- und OSDI2-Werte aufgeteilt nach Begleiterkrankungen sind die Ergebnisse und die statistische Testung eher explorativ zu betrachten. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf alle Erkrankten ist dennoch nicht mit absoluter Sicherheit gegeben. Sie legen aber weitere Testungen mit größeren Fallzahlen nahe.

### 5.3.6 AUSBLICK

Die Studie ist von aktueller Relevanz, um den Forschungsstand zu der seltenen, aber schwerwiegenden Krankheit zu erweitern. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Januar 2019 im Rahmen eines Vortrages der 84. Homburger augenärztlichen Fortbildung, mit dem Thema „PAX6-Aniridie - die panophthalmische Herausforderung“, vorgestellt.

Ein großer Aspekt der aktuellen Forschung zu Aniridie sind die therapeutischen Möglichkeiten, um die Progression der Krankheit zu verlangsamen und die Begleiterscheinungen zu reduzieren. Es gibt bisher aber noch wenig Verfahren, wie die damit einhergehende Symptomatik für die Patienten zufriedenstellend reduziert werden kann.

Das Ziel, ein geeignetes Mittel zur Reduktion der Augensymptomatik zu finden, konnte mit der Studie erreicht werden. Sowohl in dieser als auch in vorherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Tropfen zu weniger Blepharospasmus führen und damit die Schädigung der Korneaoberfläche verringern. Das könnte die fortschreitende Limbusstammzellinsuffizienz und damit möglicherweise auch die Progression der Aniridie-Keratopathie verlangsamen.

Praktische Konsequenzen ergeben sich aus den persönlichen Kommentaren und dem OSDI. Das am häufigsten angegebene Problem, die Blendempfindlichkeit, konnte erfolgreich reduziert werden. Genauso verhält es sich mit der Durchführung alltäglicher Tätigkeiten. Viele Patienten haben angegeben, sich in der Freizeitgestaltung eingeschränkt zu fühlen und permanent auf Hilfe angewiesen zu sein. Man sieht in der Auswertung der Antwortmöglichkeiten des OSDI (Tab. 5, S. 35; S. 64), dass die Tropfen

vor allem in der Kategorie „Funktionelle Einschränkungen der Sicht“ gut wirken und damit eine Erleichterung im Alltag ermöglichen.

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, das Verständnis und Wissen über die Patientengruppe in der Gesellschaft zu vergrößern. Für sehr viele Patienten besteht ein hoher Leidensdruck in der negativen Beurteilung durch die Gesellschaft. Diese weiß nicht genug über die Krankheit Bescheid und fällt dann ein voreiliges und falsches Urteil über die Betroffenen. Man kann dieses Phänomen bei vielen angeborenen Sehbehinderungen, zum Beispiel auch beim Nystagmus oder Strabismus, beobachten. Bei Aniridie, aufgrund der sichtbar fehlenden Iris und der deutlich erkennbaren Hornhauttrübung, ist dieses Verhalten allerdings besonders ausgeprägt. Daher war die Möglichkeit, im freien Text über das Leben mit Aniridie zu berichten, für uns von besonderer Bedeutung. Würde man das Wissen über die Krankheit vergrößern, könnte dieser schwerwiegende Aspekt auf unkomplizierte Weise verringert werden.

Die Studie sollte außerdem eine Unterstützung für die weitere Verbreitung der Anwendung von EvoTears® sein, um sowohl Patienten als auch Ärzte über weitere therapeutische Möglichkeiten zu informieren. Auch soll im besten Fall eine Übernahme der relativ hohen Kosten durch die Krankenkassen erreicht werden.

Ein negativer Aspekt war die schlechte Handhabung der Flasche. Manche Probanden konnten Tropfen durch die Form der Flasche nur schlecht ins Auge bringen. Dies ist ein Aspekt, der für die eventuelle weitere Vermarktung beachtet werden sollte.

Weitere Untersuchungen zu den Tropfen und der Symptomatik bei Aniridie mit klinisch objektiven Tests könnte aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs und der Subjektivität des Fragebogens Bestandteil zukünftiger Forschungen sein.

## VI ANHANG

NR	Intron/ Exon	Mutation	DNS Veränderung	RNA Information	Protein Information
3	Intron	IVS3+1G >A	(Reported 3 times)	Skipping of exons 3, 4, 5 & 5a confirmed by RT-PCR	Effect on protein unknown
4	Exon	c.363A>G	c.1A>G (Reported 3 times)	Initiation codon abolished: Met (aug) > Val (gug)	Possible failure of translation or initiation from cryptic start sites
4	Intron	IVS4- 2A>G	c.11- 2A>G (Reported 3 times)	Splice error predicted	Protein outcome unclear without RNA analysis
5	Exon	c.468delG	c.109delG (Reported 3 times)	PTC predicted - NMD likely	Protein synthesis unlikely
5	Exon	c.474delC	c.112delC (Reported 9 times)	PTC predicted - NMD likely	Protein synthesis unlikely
5	Exon	c.482C>A	c.120C>A (Reported 8 times)	Cys (ugc) > Ter (uga) predicted. Nonsense PTC - NMD likely	Protein synthesis unlikely
5	Exon	c.492C>T	c.130C>T (Reported 3 times)	Arg (cga) > Ter (uga) predicted. NMD likely	Protein synthesis unlikely
5	Exon	c.502A>G	c.140A>G (Reported 3 times)	Gln (cag) > Arg (cgg) predicted. Mutation may also affect splicing	Protein outcome uncertain
5	Intron	IVS5+1G >A (intron 5-1)	c.141+1G >A (Reported 3 times)	Splice error predicted	Unknown without RNA analysis
5	Exon	c.20T>A (exon 5a)	c.142- 117T>A (Reported 4 times)	Val (guc) > Asp (gac) predicted (5a)	Predicted missense change in 5a peptide
6	Exon	c.513G>A	c.151G>A (Reported 3 times)	Gly (gga) > Arg (aga) predicted	Missense mutation predicted

6	Exon	c.561A>T	c.199A>T	Nonsense PTC predicted: Arg (aga) > Ter (uga). NMD likely	Protein synthesis unlikely
			(Reported 4 times)		
6	Exon	c.662G>A	c.300G>A	Nonsense PTC predicted: Trp (ugg) > Ter (uga). NMD likely	Protein synthesis unlikely
			(Reported 4 times)		
6	Exon	c.663delG	c.301delG	Predicted frameshift leading to PTC - NMD likely	Protein synthesis unlikely
			(Reported 4 times)		
6	Exon	c.669C>T	c.307C>T	Nonsense PTC predicted: Arg (cga) > Ter (uga). NMD likely	Protein synthesis unlikely
			(Reported 8 times)		

**Tab. I:** Häufigste PAX6-Mutationen; Daten aus "Leiden Open Variation Database" (Lovd) (38)

**Bitte mailen Sie uns, wenn Sie den Fragebogen lieber als elektronische Datei haben möchten: [sidonie.droste@t-online.de](mailto:sidonie.droste@t-online.de)**

## Ihre Daten

Familienname		Geburtsdatum	
Vorname		Telefonnummer	
Adresse: Straße / Nr.		<b>E-Mail: bitte ausfüllen falls vorhanden</b>	
PLZ		Familiäre Aniridie?	J / N
Stadt		Wie viele Betroffene? Wer? (zB: Vater, Bruder)	
Land		Sporadische Aniridie	J / N
		WAGR Syndrom	J / N
<b>Wurde eine genetische Analyse gemacht?</b>		<b>Bitte Ergebnis in Kopie an uns zusenden – danke!</b>	
Größe		Gewicht	

## Fragen bezüglich Ihrer Augen

	JA	NEIN	Bemerkungen
<b>Aniridie – Fehlen der Iris</b>			
– komplett			
– teilweise			
– Haben Sie eine künstliche Iris?			Seit wann?
<b>Katarakt – keine klare Linse mehr / grauer Star</b>			
– seit der Geburt			
– spätere Kataraktentwicklung			Wann? (Jahr)
– Ich hatte schon OP			Wann war die Linsenentfernung?

	JA	NEIN	Bemerkungen
– Ich habe eine künstliche Linse			
<b>Hornhaut-Probleme, Narben auf der Hornhaut, Trübung der Hornhaut, offene Stellen, Schmerzen</b>			
seit der Geburt			
Spätere Entwicklung von Narben auf der Hornhaut			Wann? (Jahr)
Ich habe oft Schmerzen auf Grund der Hornhautproblematik			
Ich hatte schon Hornhaut-Operationen			Wann?
Ich habe eine transplantierte Hornhaut			
Ich habe eine künstliche Hornhaut (z.B. Boston)			
<b>Glaukom – Augendruck zu hoch (grüner Star)</b>			
Ja, seit der Geburt			
spätere Entwicklung von zu hohem Druck			
Ich nehme Augentropfen wegen des zu hohen Drucks			Seit Wann?
-Welche Tropfen nehmen Sie gegen den Druck? bitte Namen nennen			
Ich hatte schon Operationen wegen des zu hohen Drucks			Wann?
Ich habe ein Glaukom-Implantat			Wann OP?
<b>Meine Sicht- wie gut kann ich sehen?</b>			
Sind beide Augen blind? Keine Lichtwahrnehmung			
Das bessere Auge kann Licht und Farben sehen			

	JA	NEIN	Bemerkungen
Ich kann so gut sehen, dass ich mich alleine orientieren kann			
Ich kann mit meinem besseren Auge Texte lesen			
-Ich trage eine Brille			
-Ich habe eine Sonnenbrille			
-Ich trage Kontaktlinsen			
<b>Augenoperationen: bitte listen Sie alle Operationen, die bisher durchgeführt wurden, in welchem Krankenhaus und in welchem Jahr sie stattgefunden haben</b>			
Rechtes Auge	Daten	Operationen	
Linkes Auge	Daten	Operationen	

## Generelle Fragen

	Ja	Nein	Trifft nicht zu	Bemerkungen?
<b>Was ist Ihre aktuelle tägliche Beschäftigung?</b>				
Kind < 6 Jahre				
Schule				
Normale Schule				
Blindenschule				
Ich studiere/ bin in einer Ausbildung				
Ich bin angestellt / arbeite				Was? Beruf?

	Ja	Nein	Trifft nicht zu	Bemerkungen?
Ich bin zu Hause (Hausfrau?)				
Ich bin arbeitslos auf Grund meiner schlechten Sicht				
<b>Ihre allgemeine Gesundheit</b>				
Ich habe Diabetes				
Ich habe Übergewicht				
Ich habe Untergewicht				
Ich habe Stimmungsschwankungen				
Ich bin oft depressiv				
Ich habe Nierenprobleme				
Ich habe hohen Blutdruck				
Andere generelle gesundheitliche Probleme (Bitte benennen)	Seit wann?			
Ich hatte andere Operationen als am Auge (Bitte benennen)	Jahr		Operationen	
Sonstige Dinge, die Sie hinzufügen möchten?	Was sollten wir hinsichtlich Ihrer Gesundheit noch wissen?			

**Welche Augentropfen benutzen Sie zur Zeit?  
Welche Tabletten oder anderes nehmen Sie?**

<b>Alle Augentropfen, auch die Pflegemittel bitte aufzählen</b>	<b>Wie oft am Tag?</b>	<b>Rechtes Auge, linkes Auge, beide Augen?</b>
<b>Allgemeine Medikation (Tabletten, Injektionen) bitte aufzählen</b>	<b>Wie oft am Tag?</b>	

**Bitte beschreiben Sie in Ihren eigenen Worten, was Aniridie für Sie bedeutet!**

Uns ist es wichtig, besser zu verstehen, was es für Sie ganz persönlich bedeutet, Aniridie zu haben, z.B.:

- Sind Sie sich der Aniridie jeden Tag bewusst: als Hemmnis, lebensbestimmend, Ihre Möglichkeiten einschränkend? Gibt es auch positive Aspekte?
- Haben Sie den Eindruck Ihr Kind ist im Alltag täglich durch Aniridie gestört, oder gibt es auch „normale“ Tage?
- Schreiben Sie alles auf, was Ihnen in den Kopf kommt, egal ob positive, negative oder heitere oder traurige Dinge!

**Platz für Ihren Text**

## Fragebogen zu Beschwerden des trockenen Auges und zu Hornhautbedingten Beschwerden: OSDI – modifiziert für Patienten mit Aniridie

Der OSDI ist ein aus 12 Fragen bestehender Fragebogen, der zur Beurteilung der Symptome bei trockenen Augen benutzt wird. Hier wurde er modifiziert für Patienten mit Aniridie und Hornhaut-Problemen.

Die Fragen werden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthält Fragen bezüglich der Symptome beim trockenen Auge, die zweite Gruppe bezüglich der Symptome im Auge u.a. beim Fernsehen schauen oder beim Lesen. Die dritte Gruppe enthält Fragen bezüglich der Augensymptome, welche durch Umweltfaktoren ausgelöst wurden.

Bitte beantworten Sie die 12 folgenden Fragen, **und kreisen Sie die Antwort in dem jeweiligen Kästchen ein, welche am ehesten auf die Frage zutrifft.** Bitte kreuzen Sie „N/A“ an, wenn Sie die betreffende Tätigkeit in den letzten Wochen nie ausgeführt haben oder den beschriebenen Bedingungen nie ausgesetzt waren.

### Haben Sie eine oder mehrere der folgenden Beschwerden und Symptome während der letzten Woche gehabt?

	Immer	Meistens	50% der Zeit	Manchmal	Nie
1. Lichtempfindliche Augen?	4	3	2	1	0
2. Augenreiben durch Augengrieß?	4	3	2	1	0
3. Schmerzhaftes oder wundes Augen?	4	3	2	1	0
4. Veränderungen beim täglichen Sehen?	4	3	2	1	0
5. Schlechteres Sehen als sonst?	4	3	2	1	0

**Haben Ihre Augenprobleme Sie bei den folgenden Aktivitäten während der letzten Woche eingeschränkt?**

	Immer	Meistens	50% der Zeit	Manchmal	Nie	Trifft nicht zu
<b>6. Beim Lesen?</b>	4	3	2	1	0	N/A
<b>7. Beim Gehen während der Nacht?</b>	4	3	2	1	0	N/A
<b>8. Beim Arbeiten am Computer oder am Geldautomaten?</b>	4	3	2	1	0	N/A
<b>9. Beim Fernsehen schauen</b>	4	3	2	1	0	N/A

**Hatten Sie, während der letzten Woche, in den folgenden Situationen ein unangenehmes Gefühl in den Augen?**

	Immer	Meistens	50% der Zeit	Manchmal	Nie	Trifft nicht zu
<b>10. Bei windigen Umständen?</b>	4	3	2	1	0	N/A
<b>11. An Orten oder Gebieten mit geringer Luftfeuchtigkeit?</b>	4	3	2	1	0	N/A
<b>12. An Orten die klimatisiert sind?</b>	4	3	2	1	0	N/A

---

## Vielen Dank!

Herzlichen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens für Sie selbst, für Ihr Kind oder für ein Familienmitglied!

Er wird uns beim besseren Verständnis der Auswirkungen der Aniridie deutlich weiter helfen und damit auch dazu beitragen, dass wir die Aniridie besser verstehen können und letztendlich die Versorgung der betroffenen Personen verbessern und optimieren können.

Wie im Anschreiben bereits gesagt, werden Sie in den nächsten Tagen das Päckchen mit den neuen Augentropfen sowie nochmals den Fragebogen zum trockenen Auge erhalten. Es handelt sich nicht um den gesamten Fragebogen, sondern nur um die letzten 2 Seiten.

Bitte füllen Sie den Bogen erneut aus, wenn die Tropfen aufgebraucht sind, und senden ihn zu uns, damit wir erfahren können, wie die neuen Augentropfen bei Aniridie helfen – insbesondere, ob sie besser als bekannte Pflegemittel sind, die es auf dem Markt gibt.

**Bitte denken Sie daran, sich bald zur 3. Europäischen Aniridie-Konferenz sowie zu dem Patiententag anzumelden, wenn Sie kommen möchten!**

Prof. Dr. Barbara Käsmann-Kellner  
Deutsches Aniridiezentrum an der Universität des Saarlandes  
Medizinische Beratung der Aniridie-WAGR e.V. Deutschland  
[kaesmann@aniridie-wagr.de](mailto:kaesmann@aniridie-wagr.de)

Sidonie Droste zu Senden  
Studierende der Medizin an der Universität des Saarlandes

Kategorie		OSDI1	OSDI2	Diff.
LA	0	9,3	16,2	+ 6,9
	1	14,0	27,0	+14
	2	7,0	18,9	+11,9
	3	14,0	10,8	-4
	4	55,0	27,0	- 28
AR	0	27,9	35,1	+8,1
	1	30,2	51,4	+21,2
	2	18,6	-	-18,6
	3	23,3	8,1	-15,2
	4	-	5,4	+ 5,4
SAWA	0	34,9	54,1	+19,8
	1	37,2	24,3	-12,9
	2	11,6	10,8	-0,8
	3	14	10,8	-3,2
	4	2,3	-	-2,3
VTS	0	25,6	54,1	+28,5
	1	32,6	18,9	-13,7
	2	16,3	10,8	-5,5
	3	7	5,4	-1,6
	4	18,6	10,8	-7,8
SSS	0	35,0	63,9	+28,9
	1	35,0	27,8	-7,2
	2	12,5	-	-12,5
	3	2,5	2,8	+0,3
	4	15	5,6	-9,4
L	0	10,5	40,5	+30
	1	34,2	18,9	-15,3
	2	10,5	2,7	-7,8
	3	18,4	16,2	-2,2
	4	26,3	13,5	-12,8
G	0	25,6	37,8	+12,2
	1	14,0	10,8	-3,2
	2	2,3	5,4	+2,4
	3	11,6	16,2	+4,6
	4	25,6	16,2	-9,4
ACG	0	20,9	32,4	+11,3
	1	18,6	27,0	+8,4
	2	2,3	-	-2,3
	3	11,6	10,8	-0,8
	4	23,3	13,5	-9,8
F	0	18,6	40,5	+21,9
	1	27,9	18,9	-9,0
	2	2,3	5,4	+3,1
	3	11,6	5,4	-6,2
	4	25,6	13,5	-12,1
WU	0	27,9	35,1	+7,2
	1	18,6	27,0	+8,4
	2	9,3	5,4	-3,9
	3	14,0	18,9	+4,9
	4	18,6	8,1	-10,5
GL	0	20,9	27,8	+6,9

	<b>1</b>	23,3	30,6	+7,3
	<b>2</b>	4,7	8,3	+3,6
	<b>3</b>	18,6	8,3	-10,3
	<b>4</b>	14,0	13,9	-0,1
<b>KO</b>	<b>0</b>	30,2	35,1	+4,9
	<b>1</b>	20,9	18,9	-2,0
	<b>2</b>	4,7	16,2	+11,5
	<b>3</b>	16,3	10,8	-5,5
	<b>4</b>	11,6	5,4	-6,2

**Tab. II: Responserate der OSDI-Fragen**

**(0 = Nie; 1 = Manchmal; 2 = 50 % der Zeit; 3 = Meistens; 4 = Immer;** LA = Lichtempfindliche Augen, AR = Augenreiben durch Augengriß, SA = Schmerzempfindliche Augen, VTS = Veränderungen beim täglichen Sehen; **Unangenehmes Gefühl in den Augen beim:** L = Lesen, G = Gehen, ACG = Arbeiten am Geldautomaten/Computer; F = Fernsehen; **Unangenehmes Gefühl in den Augen bei:** WU = Windigen Umständen, GL = Orten mit geringer Luftfeuchtigkeit, KO = Klimatisierte Orte)

## VII LITERATURVERZEICHNIS

1. Adachi M, Dickens CJ, Hetherington JJ, Hoskins HD, Iwach AG, Wong PC, Nguyen N, Ma AS (1997) Clinical experience of trabeculotomy for the surgical treatment of aniridic glaucoma. *Ophthalmology* 104:2121–2125
2. Alio JL, Rodriguez AE, Toffaha BT (2011) Keratopigmentation (corneal tattooing) for the management of visual disabilities of the eye related to iris defects. *Br J Ophthalmol* 95:1397–1401
3. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, Williamson KA, Sharkey F, Harewood L, Sandilands A, Clayton-Smith J, Dollfus H, Bitoun P, Meire F, Fantes J, Franco B, Lorenz B, Taylor DS, Stewart F, Willoughby CE, McEntagart M, Khaw PT, Clericuzio C, Van Maldergem L, Williams D, Newbury-Ecob R, Traboulsi EI, Silva ED, Madlom MM, Goudie DR, Fleck BW, Wieczorek D, Kohlhase J, McTrusty AD, Gardiner C, Yale C, Moore AT, Russell-Eggitt I, Islam L, Lees M, Beales PL, Tuft SJ, Solano JB, Splitt M, Hertz JM, Prescott TE, Shears DJ, Nischal KK, Doco-Fenzy M, Prieur F, Temple IK, Lachlan KL, Damante G, Morrison DA, van Heyningen V, FitzPatrick DR (2016) Genetic Analysis of „PAX6-Negative“ Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One* 11:e0153757
4. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Kawase E, Yamada M (2003) Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 72:1565–1570
5. Bakhtiari P, Chan C, Welder JD, de la Cruz J, Holland EJ, Djalilian AR (2012) Surgical and visual outcomes of the type I Boston Keratoprosthesis for the management of aniridic fibrosis syndrome in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 153:967-971.e2
6. Bhandari R, Ferri S, Whittaker B, Liu M, Lazzaro DR (2011) Peters anomaly: review of the literature. *Cornea* 30:939–944
7. Blanco-Kelly F, Palomares M, Vallespin E, Villaverde C, Martin-Arenas R, Velez-Monsalve C, Lorda-Sanchez I, Nevado J, Trujillo-Tiebas MJ, Lapunzina P, Ayuso C, Corton M (2017) Improving molecular diagnosis of aniridia and WAGR syndrome using customized targeted array-based CGH. *PLoS One* 12:e0172363
8. Bremond-Gignac D, Crolla JA, Copin H, Guichet A, Bonneau D, Taine L, Lacombe D, Baumann C, Benzacken B, Verloes A (2005) Combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes in a patient with an 11p11.2-p14 deletion. *Eur J Hum Genet* 13:409–413
9. Broniatowski M, Dynarowicz-Latka P (2008) Semifluorinated alkanes--primitive surfactants of fascinating properties. *Adv Colloid Interface Sci* 138:63–83
10. Byers PH (2002) Killing the messenger: new insights into nonsense-mediated mRNA decay. *J Clin Invest* 109:3–6
11. Christakis PG, Kalenak JW, Tsai JC, Zurakowski D, Kammer JA, Harasymowycz PJ, Mura JJ, Cantor LB, Ahmed IIK (2016) The Ahmed Versus Baerveldt Study: Five-Year Treatment Outcomes. *Ophthalmology* 123:2093–2102
12. Davis J, Duncan MK, Robison WGJ, Piatigorsky J (2003) Requirement for Pax6 in corneal morphogenesis: a role in adhesion. *J Cell Sci* 116:2157–2167
13. Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK (2011) Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:8630–8635

14. Finis D, Pischel N, König C, Hayajneh J, Borrelli M, Schrader S, Geerling G (2014) [Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine]. *Ophthalmologie* 111:1050–1056
15. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M (2005) WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 116:984–988
16. Gehlsen U, Braun T, Notara M, Krosser S, Steven P (2017) A semifluorinated alkane (F4H5) as novel carrier for cyclosporine A: a promising therapeutic and prophylactic option for topical treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:767–775
17. Gillespie FD (1965) Aniridia, celledar ataxia, and oligophrenia in siblings. *Arch Ophthalmol* 73:338–341
18. Grimes G, Hanson I, Williamson K, van Heyningen V (2007) Human PAX6 Mutation Database. . URL: [http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select\\_db=PAX6](http://lsdb.hgu.mrc.ac.uk/home.php?select_db=PAX6)
19. Gronskov K, Olsen JH, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, Lyngbye T, Brøndum-Nielsen K, Rosenberg T (2001) Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet* 109:11–18
20. Hassanaly SI, Talajic JC, Harissi-Dagher M (2014) Outcomes following Boston type 1 keratoprosthesis implantation in aniridia patients at the University of Montreal. *Am J Ophthalmol* 158:270-276.e1
21. Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V (2012) Aniridia. *Eur J Hum Genet* 20:1011–1017
22. Ihnatko R, Eden U, Fagerholm P, Lagali N (2016) Congenital Aniridia and the Ocular Surface. *Ocul Surf* 14:196–206
23. Jacobi C, Messmer EM (2018) [Diagnosis of dry eye disease]. *Ophthalmologie* 115:433–450
24. Jastaneiah S, Al-Rajhi AA (2005) Association of aniridia and dry eyes. *Ophthalmology* 112:1535–1540
25. Käsmann-Kellner B, Seitz B (2014) [Aniridia syndrome: clinical findings, problematic courses and suggestions for optimization of care („aniridia guide“)]. *Ophthalmologie* 111:1145–1156
26. Khan AO, Aldahmesh MA, Al-Amri A (2008) Heterozygous FOXC1 mutation (M161K) associated with congenital glaucoma and aniridia in an infant and a milder phenotype in her mother. *Ophthalmic Genet* 29:67–71
27. Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS (2011) Genetic and genomic analysis of classic aniridia in Saudi Arabia. *Mol Vis* 17:708–714
28. Kirshhof B, Wong D, Van Meurs J, Hilgers RD, Macek M, Lois N, Schrage NF (2002) Use of perfluorohexyloctane as a long-term internal tamponade agent in complicated retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 133:95–101
29. Kokotas H, Petersen MB (2010) Clinical and molecular aspects of aniridia. *Clin Genet* 77:409–420
30. Kothari M, Rao K, Moolani S (2014) Recurrent progressive anterior segment fibrosis syndrome following a descemet-stripping endothelial keratoplasty in an infant with congenital aniridia. *Indian J Ophthalmol* 62:246–248
31. Landsend ECS, Pedersen HR, Utheim OA, Xiao J, Adil MY, Tashbayev B, Lagali N, Dartt DA, Baraas RC, Utheim TP (2018) Meibomian gland dysfunction and keratopathy are

associated with dry eye disease in aniridia. *Br J Ophthalmol* 119

32. Lee H, Khan R, O'Keefe M (2008) Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 86:708–715
33. Lin SR, Miller KM (2017) Lessons Learned from Implantation of Morcher 50D and 96S Artificial Iris Diaphragms. *Case Rep Ophthalmol* 8:527–534
34. Lipp P Lean Or Obese? Epigenetic Switch For Obesity. . URL: [http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/fachrichtungen/zellbiologie/seminar\\_zellbiologie\\_20172018/adi-positas/ursachen/genetisch/genetische\\_untersuchungen\\_heute/](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/fachrichtungen/zellbiologie/seminar_zellbiologie_20172018/adi-positas/ursachen/genetisch/genetische_untersuchungen_heute/)
35. Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, Martinez-Garchitorena J (2006) [Congenital aniridia keratopathy treatment]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81:435–444
36. Mandal AK, Walton DS, John T, Jayagandan A (1997) Mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory congenital glaucoma. *Ophthalmology* 104:996–1001; discussion 1002-1003
37. Mayer CS, Hoffmann AE (2015) [Surgical treatment with an artificial iris]. *Ophthalmologie* 112:865–868
38. Meinert H, Roy T (2000) Semifluorinated alkanes--a new class of compounds with outstanding properties for use in ophthalmology. *Eur J Ophthalmol* 10:189–197
39. Miller RW, Fraumeni JFJ, Manning MD (1964) Association of Wilm's tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med* 270:922–927
40. Monaco G, Cacioppo V, Consonni D, Troiano P (2011) Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy. *Eur J Ophthalmol* 21:243–250
41. Najjar DM, Christiansen SP, Bothun ED, Summers CG (2006) Strabismus and amblyopia in bilateral Peters anomaly. *J AAPOS* 10:193–197
42. Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L (1984) Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol* 28:621–642
43. Netland PA, Scott ML, Boyle JW 4th, Lauderdale JD (2011) Ocular and systemic findings in a survey of aniridia subjects. *J AAPOS* 15:562–566
44. Neuhaus C, Betz C, Bergmann C, Bolz HJ (2014) [Genetics of congenital aniridia]. *Ophthalmologie* 111:1157–1163
45. Ni W, Wang W, Hong J, Zhang P, Liu C (2015) A novel histopathologic finding in the Descemet's membrane of a patient with Peters Anomaly: a case-report and literature review. *BMC Ophthalmol* 15:
46. Nishi M, Sasahara M, Shono T, Saika S, Yamamoto Y, Ohkawa K, Furuta H, Nakao T, Sasaki H, Nanjo K (2005) A case of novel de novo paired box gene 6 (PAX6) mutation with early-onset diabetes mellitus and aniridia. *Diabet Med* 22:641–644
47. Paganini L, Pesenti C, Milani D, Fontana L, Motta S, Sirchia SM, Scuvera G, Marchisio P, Esposito S, Cinnante CM, Tabano SM, Miozzo MR (2018) A novel splice site variant in ITPR1 gene underlying recessive Gillespie syndrome. *Am J Med Genet A* 176:1427–1431
48. Perveen R, Lloyd IC, Clayton-Smith J, Churchill A, van Heyningen V, Hanson I, Taylor D, McKeown C, Super M, Kerr B, Winter R, Black GC (2000) Phenotypic variability and asymmetry of Rieger syndrome associated with PITX2 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2456–2460
49. Peter NM, Leyland M, Mudhar HS, Lowndes J, Owen KR, Stewart H (2013) PAX6

- mutation in association with ptosis, cataract, iris hypoplasia, corneal opacification and diabetes: a new variant of familial aniridia? *Clin Exp Ophthalmol* 41:835–841
50. Poeggel G (2013) *Penetrans*. Georg Thieme Verlag. URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/1120492#/ebook\\_1120492\\_SL48054409](https://eref.thieme.de/ebooks/1120492#/ebook_1120492_SL48054409)
  51. Prosser J, van Heyningen V (1998) PAX6 mutations reviewed. *Hum Mutat* 11:93–108
  52. Redeker EJW, de Visser ASH, Bergen AAB, Mannens MMAM (2008) Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) enhances the molecular diagnosis of aniridia and related disorders. *Mol Vis* 14:836–840
  53. Reinhard T, Engelhardt S, Sundmacher R (2000) Black diaphragm aniridia intraocular lens for congenital aniridia: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 26:375–381
  54. Riva I, Roberti G, Oddone F, Konstas AG, Quaranta L (2017) Ahmed glaucoma valve implant: surgical technique and complications. *Clin Ophthalmol* 11:357–367
  55. Saini AG, Sankhyan N, Gupta P, Vyas S, Singhi P (2016) The Triad of Non-progressive Cerebellar Ataxia, Partial Aniridia and Psychomotor Delay - Gillespie Syndrome. *Indian J Pediatr* 83:1204–1205
  56. Schaub F, Hos D, Bucher F, Siebelmann S, Bachmann BO, Cursiefen C (2016) [Boston-keratoprosthesis: Preliminary experiences in 13 high-risk eyes from the Department of Ophthalmology of the University of Cologne]. *Ophthalmologie* 113:492–499
  57. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL (2000) Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 118:615–621
  58. Schneider S, Osher RH, Burk SE, Lutz TB, Montione R (2003) Thinning of the anterior capsule associated with congenital aniridia. *J Cataract Refract Surg* 29:523–525
  59. Seitz B, Kasmann-Kellner B, Viestenz A (2014) [Stage-related therapy of congenital aniridia]. *Ophthalmologie* 111:1164–1171
  60. Shaw MW, Falls HF, Neel JV (1960) Congenital Aniridia. *Am J Hum Genet* 12:389–415
  61. Stapleton P, Weith A, Urbanek P, Kozmik Z, Busslinger M (1993) Chromosomal localization of seven PAX genes and cloning of a novel family member. *Nat Genet* 3:292–298
  62. Steven P, Scherer D, Krosser S, Beckert M, Cursiefen C, Kaercher T (2015) Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease--A Prospective, Multicenter Noninterventional Study. *J Ocul Pharmacol Ther* 31:498–503
  63. Steven P, Augustin AJ, Geerling G, Kaercher T, Kretz F, Kunert K, Menzel-Severing J, Schrage N, Schrems W, Krosser S, Beckert M, Messmer EM (2017) Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease Due to Meibomian Gland Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 33:678–685
  64. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, van Heyningen V, Hastie ND, Meijers-Heijboer H, Drechsler M (1991) Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 67:1059–1074
  65. Traboulsi EI, Ellison J, Sears J, Maumenee IH, Avallone J, Mohny BG (2008) Aniridia with preserved visual function: a report of four cases with no mutations in PAX6. *Am J Ophthalmol* 145:760–764
  66. Tsai JH, Freeman JM, Chan C-C, Schwartz GS, Derby EA, Petersen MR, Holland EJ (2005) A progressive anterior fibrosis syndrome in patients with postsurgical congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 140:1075–1079
  67. Tzoulaki I, White IMS, Hanson IM (2005) PAX6 mutations: genotype-phenotype

correlations. *BMC Genet* 6:27

68. Wallace DK, Plager DA, Snyder SK, Raiesdana A, Helveston EM, Ellis FD (1998) Surgical results of secondary glaucomas in childhood. *Ophthalmology* 105:101–111

69. Weissbart SB, Ayres BD (2016) Management of aniridia and iris defects: an update on iris prosthesis options. *Curr Opin Ophthalmol* 27:244–249

70. Whitson JT, Liang C, Godfrey DG, Petroll WM, Cavanagh HD, Patel D, Fellman RL, Starita RJ (2005) Central corneal thickness in patients with congenital aniridia. *Eye Contact Lens* 31:221–224

71. Xu S, Han JC, Morales A, Menzie CM, Williams K, Fan Y-S (2008) Characterization of 11p14-p12 deletion in WAGR syndrome by array CGH for identifying genes contributing to mental retardation and autism. *Cytogenetic and Genome Research* 122:181–187

72. Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, Watada H, Yamamoto S, Watarai T, Umayahara Y, Matsuhisa M, Gorogawa S, Kuwayama Y, Tano Y, Yamasaki Y, Hori M (2002) PAX6 mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. *Diabetes* 51:224–230

## VIII ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb. 1:</b> Dominante Aniridie .....	8
<b>Abb. 2:</b> Manifestationen bei kongenitaler Aniridie .....	9
<b>Abb. 3:</b> Verlauf bei zunehmender Limbusstammzellinsuffizienz. ....	11
<b>Abb. 4:</b> A) Junge, 5 Jahre: Schwerster Verlauf der LSCI B) Mädchen, 8 Jahre, inkomplette Aniridie .....	11
<b>Abb. 5:</b> Junge, 5 Jahre, Sekundärglaukom rechts (R) < links (L).....	12
<b>Abb. 6:</b> Autosomal-dominanter Erbgang.....	17
<b>Abb. 7:</b> Struktur und Aufbau des PAX6-Gens und des PAX6-Proteins .....	18
<b>Abb. 8:</b> Häufige PAX6-Mutationstypen .....	19
<b>Abb. 9:</b> Mögliches Vorgehensschema der molekularen Analyse bei Verdacht auf Aniridie. ....	21
<b>Abb. 10:</b> Responserate OSDI1 (%) .....	30
<b>Abb. 11:</b> Responserate OSDI2 (%) .....	31
<b>Abb. 12:</b> Score des OSDI1 und OSDI2 (%).....	33
<b>Abb. 13:</b> Relative Differenz, relative Verbesserung und relative Verschlechterung des OSDI (%).....	34
<b>Abb. 14:</b> OSDI1 und 2 (%) aufgeteilt nach Alter < oder > 12 Jahre.....	36
<b>Abb. 15:</b> Score von OSDI1 und 2 bei familiärer vs. sporadischer Aniridie (%) .....	37
<b>Abb. 16:</b> Score von OSDI1 und 2 bei partieller vs. kompletter Aniridie (%) .....	38
<b>Abb. 17:</b> Score von OSDI1 und 2 bei konnataler Katarakt ja vs. nein (%).....	39
<b>Abb. 18:</b> Score von OSDI1 und 2 bei Z. n. Katarakt-Operation ja vs. nein (%).....	40
<b>Abb. 19:</b> Score von OSDI1 und 2 bei späterer Entwicklung von Narben auf der Kornea ja vs. nein (%) .....	41
<b>Abb. 20:</b> Score von OSDI1 und 2 (%) bei Schmerzen aufgrund der Hornhautproblematik ja vs. nein .....	42
<b>Abb. 21:</b> Score von OSDI1 und 2 bei Z. n. Hornhautoperation ja vs. nein (%) .....	43
<b>Abb. 22:</b> Score von OSDI1 und 2 bei späterer Entwicklung eines Glaukoms ja vs. nein (%) .....	44
<b>Abb. 23:</b> Score von OSDI1 und 2 bei Medikation mit Antiglaukomatosa ja vs. nein (%).....	45
<b>Abb. 24:</b> Score von OSDI1 und 2 bei Z. n. Glaukom-Operation ja vs. nein (%) .....	46

## IX TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tab. 1:</b> Häufige Befunde bei Aniridie .....	8
<b>Tab. 2:</b> Klassifikation der AAK .....	11
<b>Tab. 3:</b> Patientencharakteristika .....	28
<b>Tab. 4:</b> Differenzen der Responseraten von OSDI1 zu OSDI2 .....	32
<b>Tab. 5:</b> OSDI Score vor und nach der Testphase .....	34
<b>Tab. 6:</b> OSDI1 und 2 (%) aufgeteilt nach Alter < oder > 12 Jahre .....	35
<b>Tab. 7:</b> Anzahl der Augenoperationen (%), aufgeteilt in Altersgruppen .....	36
<b>Tab. 8:</b> Statistische Analyse der OSDI-Werte verschiedener Variablen .....	47
<b>Tab. 9:</b> Statistische Analyse der OSDI-Werte zwischen den Gruppen der Variablen .....	48
<b>Tab. 10:</b> Deskriptive Analyse des OSDI bei verschiedenen Variablen .....	49
<b>Tab. 11:</b> (Negative) Aspekte im Leben mit Aniridie .....	53

## X DANK

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Professor Käsmann-Kellner für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes und ihre umfangreiche Betreuung, konstruktive Kritik und Hilfestellung beim Erstellen dieser Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Verwaltung der Augenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Hilfe beim Versenden der Fragebögen.

Für das Bereitstellen der Augentropfen EvoTears® gilt mein Dank der Firma URSAPHARM Arzneimittel GmbH aus Saarbrücken.