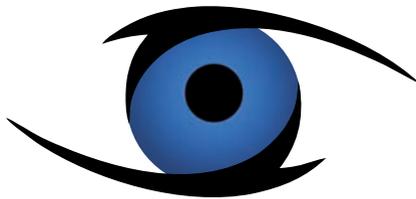


Paul Hans Thomas Steinmüller

Identifikation geeigneter Familien mit Strabismus
zur Initiierung von Kopplungsanalysen unter den
Schielpatienten der Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde der
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH,
Standort Giessen aus den
Jahren 2001 bis Juli 2008



INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Identifikation geeigneter Familien mit Strabismus
zur Initiierung von Kopplungsanalysen unter den Schielpatienten
der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH,
Standort Giessen
aus den Jahren 2001 bis Juli 2008**

**INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen**

vorgelegt von

**Paul Hans Thomas Steinmüller
aus Lich**

Giessen 2012

**Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen**

Direktorin: Prof. Dr. Birgit Lorenz

Gutachter: Prof. Dr. Birgit Lorenz

Gutachter: Prof. Dr. Carolina Ganß

Tag der Disputation: 20.02.2014

1. Einleitung

1.1. Anatomische Grundlagen	1
1.2. Koordination Augenbewegung	3
1.3. Die Sehbahn	4
1.4. Stereopsis	7
1.5. Definitionen und Formen des Strabismus	7
1.6. Anatomische und neurologische Ansätze als mögliche Ursachen des Strabismus	9
1.7. Amblyopie als Folge von Strabismus	10
1.8. Soziale Folgen des Strabismus für die Betroffenen	11
1.9. Genetische Grundlagen des primären Strabismus	11
1.10. Risikofaktoren für Strabismus	13
1.11. Zwillingsstudien zur Bewertung von Risikofaktoren und genetischen Einflüssen	14
1.12. Syndromaler Strabismus	15
1.13. Fragestellung	19

2. Methoden

2.1. Datengrundlage	20
2.2. Codierung der verschiedenen Strabismusformen	21
2.3. Segregation und Verwandtschaftsgrad	21
2.4. Statistische Methoden	24

3. Ergebnisse

3.1. Verteilung Strabismus	25
3.2. Häufigkeitsverteilung und Auftreten der Formen des Strabismus in den verschiedenen Verwandtschaftsgraden und Generationen	26
3.3. Rekrutierung von Familien für Kopplungsanalysen	28
3.4. Geschlechterverteilung im Patientengut	33
3.5. Übereinstimmung der Strabismusformen in den Familien	33

4. Diskussion	
4.1. Erbllichkeit des Strabismus	35
4.2. Geschlechterverteilung	36
4.3. Verteilung und Ausprägung der Strabismusformen und deren Bedeutung für die Vererbung	37
4.4. Identifizierung ursächlicher Gene	39
4.5. Compliance	41
4.6. Ausblick	42
5. Zusammenfassung	44
5.1. Summary	46
6. Literaturverzeichnis	48
7. Abbildungsverzeichnis	54
8. Tabellenverzeichnis	55
9. Anhang	
9.1. Stammbäume der 42 Indexfamilien	56
9.2. Verwendeter Fragebogen	67
10. Eidesstattliche Erklärung	71
11. Danksagung	72

1. Einleitung

Der primäre Strabismus ist mit einer Häufigkeit von 5 – 6 % im mitteleuropäischen Raum ein relativ häufiges Krankheitsbild. Neben den sozialen Folgen wie eine Stigmatisierung der Betroffenen sind auch die Auswirkungen auf das Sehvermögen als solches, wie es z.B. durch die Auswirkung der Amblyopie geschieht, gravierend. Bisherige Therapieansätze zur Schielwinkelkorrektur basieren in erster Linie auf chirurgischen Operationsverfahren.

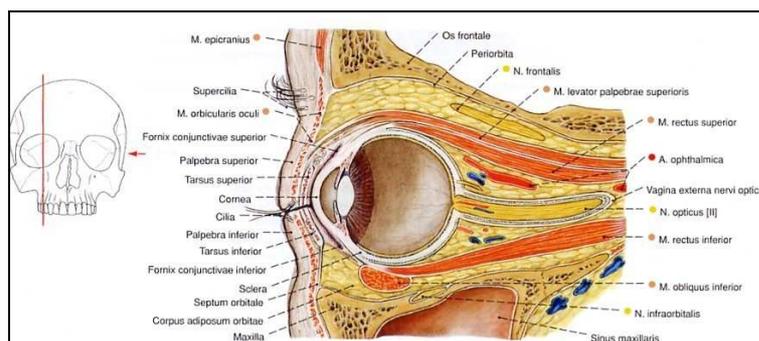
Bereits Hippokrates beschrieb ein gehäuftes Auftreten von Strabismus innerhalb betroffener Familien [5]. In der aktuellen Strabismusforschung werden vor allem genetische Faktoren für die Entstehung des primären Strabismus angenommen. Durch Bestimmung der genetischen Faktoren wird insbesondere ein bedeutender Fortschritt in der Kenntnis der Pathophysiologie erwartet. Studien bei familiärer Belastung mit Strabismus konnten bisher jedoch keine genetische Ursache identifizieren. Die Rekrutierung geeigneter Familien mit einer für Kopplungsanalysen optimierten Familienstruktur steht hierbei im Mittelpunkt und wird als häufiges Problem genannt.

Diese Arbeit hat zum Ziel, ein solches Kollektiv zu bilden, welches aus geeigneten Familien für Kopplungsanalysen besteht.

1.1. Anatomische Grundlagen

Der Bulbus ist in der Augenhöhle in das Corpus adiposum orbitae (Fettkörper) eingebettet und durch die Augenmuskeln und ein System von Bändern in der Kapsel des Fettkörpers aufgehängt (Abb. 1). [33].

Abb. 1. Augenhöhle, Orbita; Vertikalschnitt durch Augapfel und Sehnerv; von lateral (links) [57]



Die Bewegungen des Augapfels werden durch sechs Augenmuskeln ermöglicht, die sich in vier gerade und zwei schräge unterteilen (Abb. 2.A).

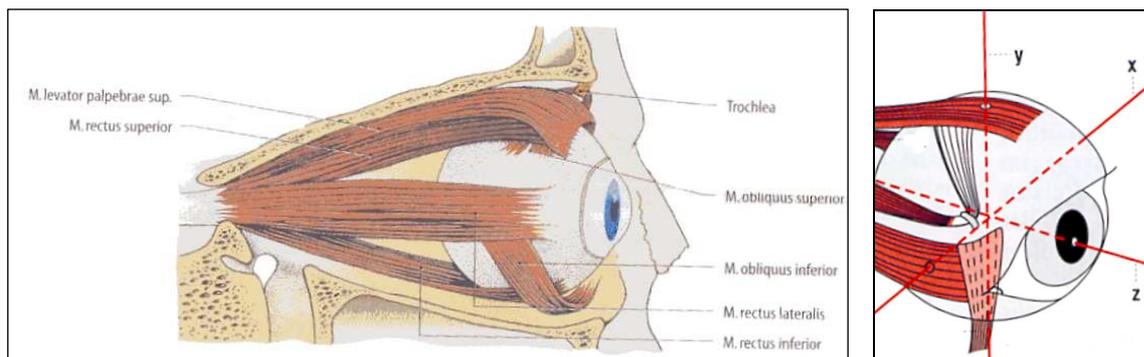
Die vier geraden Muskeln sind der M. rectus superior, inferior, medialis und lateralis.

Die zwei schrägen sind der M. obliquus superior und inferior [74].

Abb. 2. A) Seitliche Ansicht der rechten Orbita mit Augenmuskeln und B)

Rotationsachsen der Bulbusbewegung (x: horizontale, y: vertikale, z: sagittale) [24],

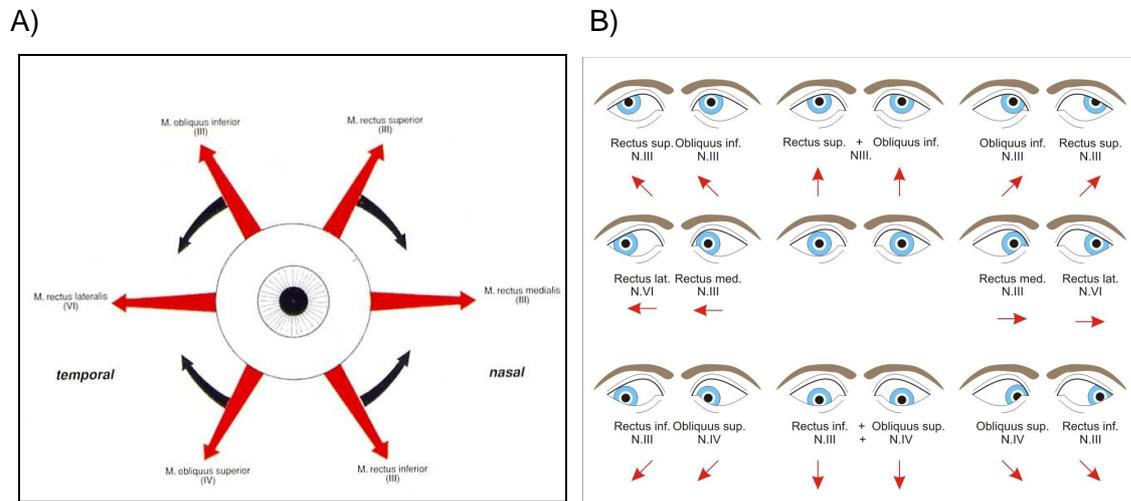
Abb. 2. B) aus [74].



Die Muskeln definieren drei Achsen und beschreiben die Bewegungen des Bulbus (Abb. 2. B).

Die Drehung um die vertikale Achse beschreibt eine Adduktion (M. rectus medialis, nasalwärts) und eine Abduktion (M. rectus lateralis, temporalwärts). Eine Drehung um die horizontale Achse führt zu einer Hebung bzw. Senkung. Eine Drehung um die sagittale Achse wiederum erzeugt ein nasalwärts gerichtetes Rollen (Innenrotation) sowie ein temporalwärts gerichtetes Rollen (Außenrotation). Der M. rectus superior hebt den Bulbus und bewirkt zusätzlich eine leichte Adduktion und Innenrotation. Der M. rectus inferior senkt hingegen den Bulbus und bewirkt zusätzlich eine leichte Adduktion und Außenrotation. Die Hauptwirkung des M. obliquus superior ist die Innenrotation, sowie in geringerem Ausmaß eine Senkung und Abduktion. Die Funktion des M. obliquus inferior besteht in einer Außenrotation sowie in geringerem Ausmaß einer Hebung und Abduktion [33]. Die in Abbildung 3. A) gezeigten Zugrichtungen der Augenmuskeln beziehen sich auf die Bulbusstellung bei Geradeausblick, die als Primärstellung bezeichnet wird [74].

Abb. 3.A) Zugwirkungen der Augenmuskeln auf den Bulbus [74] und B) die daraus resultierenden neun Blickrichtungen [24].



Das Zusammenspiel der sechs Augenmuskeln ermöglicht die freie Beweglichkeit bis in die neun Blickrichtungen, welche dazu genutzt werden, die Hauptzugrichtung der einzelnen Augenmuskeln zu prüfen (Abb.3.B) [24].

1.2. Koordination der Augenbewegungen

Die motorische Innervation der Augenmuskeln erfolgt durch drei Hirnnerven, den N. oculomotorius (III), N. trochlearis (IV) und den N. abducens (VI). Der N.III innerviert die Mm. rectus superior, rectus inferior, rectus medialis sowie den M. obliquus inferior. Der M. obliquus superior wird vom N.IV innerviert, der M. rectus lateralis vom N.VI [74] (Abbildung 3.A) und 4.A).

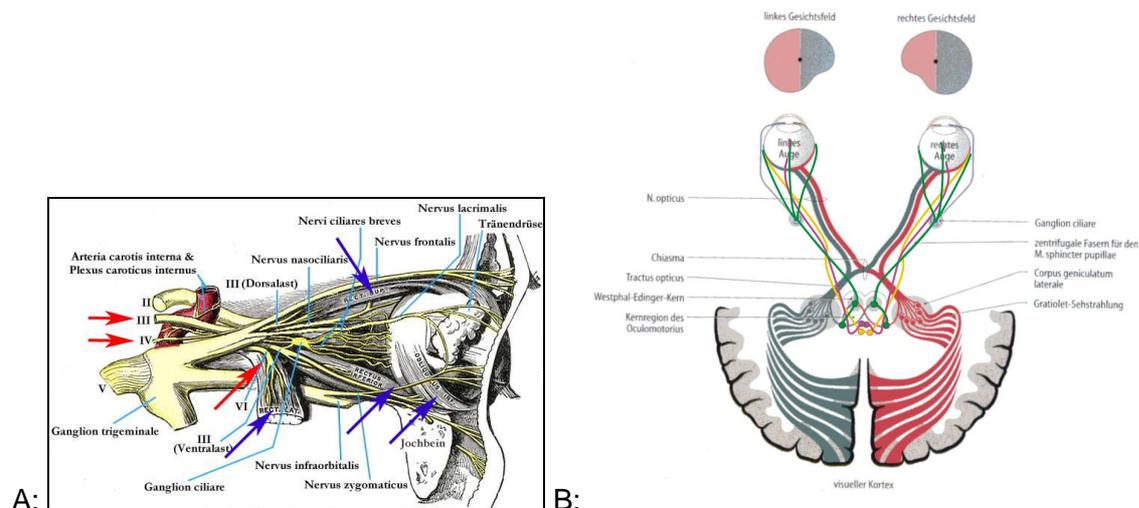
Das Zusammenspiel der unterschiedlichen Augenmuskeln beider Seiten erfordert eine komplexe Verschaltung der Augenmuskelkerne untereinander sowie mit zahlreichen anderen Zentren des Gehirns [35,74].

Prinzipiell lassen sich vereinfacht drei Ebenen unterscheiden. Die erste Ebene stellen die Augenmuskelkerne mit ihren unterschiedlichen Verbindungen dar. Für die Abstimmung der Augenmuskelbewegungen ist eine intensive afferente und efferente Vernetzung der Augenmuskelkerne notwendig. Geleistet wird dies durch internukleäre Neurone, die sich vor allem in den Kernen des III. und VI. Hirnnerven konzentrieren (Abbildung 4.B). Diese halten die Bewegung beider Bulbi gleichgerichtet und garantieren damit das Übereinstimmen der Sehachse.

Abb. 4.A): Innervation des Auges und der extraokulären Muskeln (nach <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Augennerven.jpg> → Hirnnerven, → Augenmuskeln),

Abb. 4.B): Schematische Übersicht der Sehbahn, Augenmuskelninnervation durch die Hirnnerven und deren Kerngebiete, sowie eine Andeutung der Dominanzsäulen im visuellen Cortex (nach [26])

— NIII, ● NIII-Kerne, — NIV, ● NIV-Kerne, — NVI, ● NVI-Kerne



In der zweiten Ebene finden sich die sogenannten präokulomotorischen Kerne, welche den Augenmuskelkernen vorgeschaltet sind. Diese koordinieren und initiieren horizontale und vertikale Augenbewegungen.

Die dritte Ebene schließlich beschreibt übergeordnete Blickzentren, die indirekt die Okulomotorik beeinflussen. Eine wichtige Rolle nehmen hierbei die Colliculi superiores sowie das Vestibulocerebellum ein. Die Colliculi superiores leiten Impulse vom Kortex zu den präokulomotorischen Zentren weiter, die das rasche und zielgerichtete Ausführen von Augeneinstellbewegungen (Sakkaden) ermöglichen. Das Vestibulocerebellum spielt als Zwischenstation für Blickfolgebewegungen eine Rolle [74].

1.3. Die Sehbahn

Der N. opticus wird von den Axonen der retinalen Ganglienzellen gebildet.

Über das Foramen opticum zieht der N. opticus in das Schädelinnere zum Chiasma opticum. Hier treffen sich die Sehnerven beider Augen, und die Fasern der nasalen Netzhauthälften kreuzen. Die vom Chiasma opticum ihren Ausgang nehmenden beiden

Tractus optici enthalten so nur Sehnervenfasern die eine Gesichtsfeldhälfte abbilden. Im Corpus geniculatum laterale erfolgt die Umschaltung der retinalen Axone auf die Geniculatumzellen, deren Axone als Sehstrahlung zur Sehrinde verlaufen. Die Information im Corpus geniculatum laterale ist retinotopisch, also entsprechend der räumlichen Verteilung der Ganglienzellen in der Netzhaut.

In der Sehrinde werden Fasern der Sehstrahlung, die den gleichen Netzhautort des linken bzw. rechten Auges darstellen mit derselben Kortexzelle verschaltet. Dies ermöglicht das binokulare Sehen, welches sich in der frühen Kindheit ausbildet [24].

Eine schematische Darstellung der Sehbahn ist in Abbildung 4.B) dargestellt.

Elektrophysiologisch konnten Mountcastle et al. zeigen, dass in der Hirnrinde der Katze Felder verlaufen, die durch unterschiedliche Orientierung der Ableitungen in Erscheinung traten. Sie bezeichneten diese Felder als Säulen (Columns), da diese in der Messung mittels Einstichelektroden in die Tiefe verfolgt werden konnten [44]. In Anknüpfung an diese Ergebnisse konnten Wiesel und Hubel [32] zeigen, dass auch der visuelle Kortex der Katze aus solchen Säulen aufgebaut ist. Später wurden diese Säulen auch bei anderen Mammalia gezeigt [29]. Mittlerweile wird der Nachweis dieser Säulen über histochemische Verfahren und Magnetresonanzmessungen (fMRT) geführt, die es erlauben die Säulen sowohl topographisch als auch funktionell darzustellen [20,31,36]. Im visuellen Kortex spricht man von Augendominanzsäulen, da sich zeigte, dass jede Säule Afferenzen darstellt, die aus dem koniozellulären Anteil des Nucleus geniculatus lateralis stammen und dort binokular aus der Netzhaut vom N. opticus eingeführt werden [30]. Dabei findet sich stets eine ipsilaterale monokuläre Schicht, die durch eine binokuläre Schicht von der folgenden kontralateralen monokulären Schicht getrennt ist [28]. Es wird interpretiert, dass durch die Überlagerung von Nervenfasern, die korrespondierenden Orten der ipsilateralen und kontralateralen Netzhaut zugeordnet sind, eine Verschaltung der Neurone stattfindet, die das Stereosehen ermöglicht [28,29]. Die Ausbildung von Augendominanzsäulen wurde zunächst visuellen Reizen zugeschrieben. So bilden Katzen, die im Dunkeln aufgewachsen sind keine Augendominanzsäulen aus [70]. Desweiteren führt einseitige Deprivation beim Menschen in der Augenentwicklung zu einer Überrepräsentation des sehenden Auges, ein Effekt, der sich bei einer spätmanifestierenden Amblyopie nicht mehr einstellt [21].

Löwel konnte letztlich zeigen, dass die Breite der Augendominanzsäulen bei schielenden Katzen zunimmt [40] und führt dies auf koaktivierte kortikale Domänen zurück, deren Größe von der Aktivierung durch beide Augen abhängig ist. Die Koaktivierung führt zu einem Wettbewerb um kortikale Anteile der Neurone und Verschaltungen, was zu einer Verfeinerung der synaptischen Verschaltungen und

feineren Augendominanzsäulen führt. Die Aktivierung der koaktivierten kortikalen Domänen ist bei schielenden Individuen ungleich für beide Augen, wenn eine Amblyopie vorliegt oder sich ein führendes Auge herausbildet. Dadurch entsteht eine Veränderung der Größe und Abgrenzung der Augendominanzsäulen bis hin zu einer morphologischen Dominanz der Bereiche des aktiven Auges [80].

Totenkopffaffen zeigen eine besonders starke Variabilität der Ausbildung der Augendominanzsäulen, so dass diese bei manchen Individuen völlig fehlen [29]. Trotzdem zeigten Adams und Horton, dass die relativen Skotome, die durch den blinden Fleck und die großen Netzhautgefäße entstehen, als Augendominanzsäulen bei normalen Tieren dargestellt werden können, was den visuellen Reiz klar mit der Entwicklung dieser Strukturen korreliert [4,28]. Die Abbildung des blinden Flecks und der Netzhautgefäße reduzierte sich bei schielenden Tieren auf die Abbildung des blinden Flecks in Form einer verringerten Abgrenzung der Augendominanzsäulen gegeneinander [4]. Andererseits stellten Adams und Horton aber auch klar, dass trotz nicht ausgebildeter Augendominanzsäulen bei Totenkopffaffen Zellen auftreten, die nur monokular innerviert sind. Warum das so ist und welchen Vorteil oder Nachteil es hat ist bisher nicht geklärt. [3]. Da die Ausbildung von Augendominanzsäulen bei Totenkopffaffen auch unter optimalen Bedingungen nie die Qualität von Rhesusaffen erreicht scheint die Struktur der Augendominanzsäulen als solche funktionell sekundär zu sein. Ein Einfluss auf die Bänderung des Corpus geniculatum lateralis (CGL) ergibt sich zudem nicht, auch wenn die Augendominanzsäulen und die CGL Bänderung bei Rhesusaffen deutlicher ausgeprägt ist. Totenkopffaffen haben zwar eine schwächer kontrastierte CGL Bänderung, aber diese korreliert nicht mit dem Vorhandensein von Augendominanzsäulen und ist somit nicht von diesen und ihrer Funktion beeinflusst [4]. Bei Katzen bilden sich trotz einseitiger Deprivation schwache Augendominanzsäulen aus. Daher wurde postuliert, dass ein genetischer Einfluss auf den grundlegenden Aufbau der Augendominanzsäulen vorliegt [63]. Eine Beobachtung die durch eine identische Stärke der Ausprägung von Augendominanzsäulen zwischen verwandten Totenkopffaffen nochmals bestätigt wird [4].

Diese Beobachtung erweitert das Spektrum eines möglichen Zielgewebes für die Ursache des erblichen Strabismus auf den CGL und die mit ihm assoziierten Neurone, insbesondere des koniozellulären Systems, das aus der Netzhaut bis in die Augendominanzsäulen zieht [4].

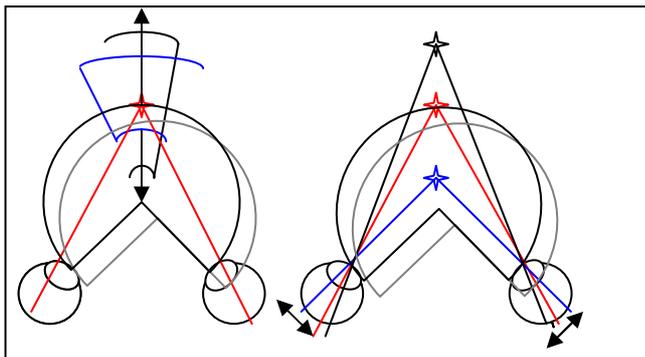
1.4. Stereopsis

Binokulare stereoskopische Tiefenwahrnehmung basiert auf der seitlichen Verschiebung von Blickpunkten bei der Abbildung derselben Szene auf beiden Netzhäuten. In beiden Augen wird in der Fovea ein fixierter Punkt abgebildet. Die nun entstandenen Abbildungspunkte haben in beiden Augen den gleichen Ortswert und werden entsprechend als korrespondierende Netzhautstellen bezeichnet, d.h. zu jedem Ort auf einer Netzhaut gibt es eine korrespondierende Stelle auf der anderen Netzhaut.

Neben dem Fixationspunkt wird ein Objekt auf korrespondierende Netzhautstellen abgebildet, welche auf einer geometrischen Figur im Raum, dem Horopter liegen. Der Horopter verläuft durch den Fixationspunkt und durch die Knotenpunkte beider Augen. Im Rahmen der binokularen Tiefenwahrnehmung wird, wenn die horizontale Abweichung (Querdisparation) der Netzhaut nach temporal gerichtet ist, ein Gegenstand als näher im Vergleich zum Horopter wahrgenommen, bei Querdisparation nach nasal als entsprechend weiter entfernt (Abb. 5.) [34].

Abb. 5. Binokulare Tiefenwahrnehmung

A) Bereiche des binokularen Tiefensehens, B) Tiefenwahrnehmung durch Querdisparation.



1.5. Definition und Formen des Strabismus

Normales Binokularsehen erfordert eine bifoveolare Abbildung eines fixierten Objektes. Notwendiges Mittel, um diesen Zustand zu erzeugen und aufrechtzuerhalten, ist die Fusion. Dieser auch als Orthotropie bezeichneter Normalzustand ist im Abdecktest daran erkennbar, dass keine Einstellbewegungen erfolgen [59].

Als Strabismus bezeichnet man das Abweichen einer der Sehachsen vom fixierten Objekt. Deshalb schneiden sich die Sehachsen beider Augen nicht in dem fixierten Objekt [34]. Ist normales Binokularsehen mittels Fusion nicht möglich spricht man von Heterotropie [59].

Im Rahmen des Abdecktests (beim Abdecken des führenden Auges) ist hierbei eine Einstellbewegung des nicht abgedeckten Auges zu beobachten.

Macht hierbei das nicht abgedeckte Auge eine Einstellbewegung von außen nach innen, handelt es sich um eine Exotropie (Strabismus divergens, Außenschielen), bei umgekehrter Richtung um eine Esotropie (Strabismus convergens, Innenschielen) [24].

In Abbildung 6.A) ist der typische Befund einer Esotropie im Abdecktest dargestellt.

Die manifeste Vertikaltropie (Höhenschielen) gliedert sich in eine Hypertropie und ein Hypotropie.

Bei der positiven Vertikaldivergenz (VD) steht das rechte Auge höher als das linke, bei der negativen Vertikaldivergenz (VD) steht das linke Auge höher als das rechte.

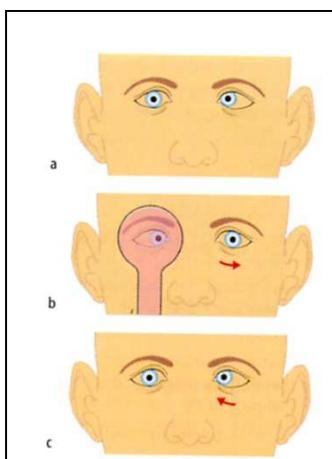
[25,59].

Heterophorie beschreibt eine Abweichung der relativen Ruhelage, welche binokular fusioniert wird. Einstellbewegungen sind nur beim alternierenden Abdecktest vorhanden, nicht jedoch beim einseitigen Abdecktest [59]. Des Weiteren kann man nach endgültiger Freigabe beider Augen eine Fusionsbewegung des gerade freigegebenen Auges beobachten (siehe Abb.6.B).

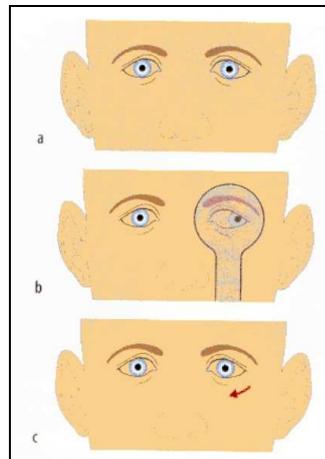
Dementsprechend wird ein latentes Innenschielen als Esophorie, ein latentes Außenschielen als Exophorie und ein latentes Höhenschielen als Vertikalphorie bezeichnet [24]

Abb..6. A) Abdecktest bei Esotropie [24] und B) Aufdecktest bei Exophorie [24]

A)



B)



Der Begriff primärer Strabismus bedeutet, dass das Schielen selbst durch keine weitere ophthalmologische Erkrankungen hervorgerufen wird [24]. Der Begriff des sekundären Strabismus hingegen bezeichnet das Abweichen der Augen aus dem Parallelstand aufgrund einer zugrunde liegenden Augenkrankheit [68].

Man unterteilt darüber hinaus Strabismusformen nach dem Verhalten ihrer Schielwinkel bei verschiedenen Blickrichtungen.

Das Begleitschielen oder Strabismus concomitans ist durch den gleichen Schielwinkel in allen Blickrichtungen definiert. Dies bedeutet, dass das Auge über eine weitgehend normale Beweglichkeit verfügt. Demgegenüber ist der Strabismus incomitans unter anderem durch eine Einschränkung der Beweglichkeit, eine deutliche Vergrößerung des Schielwinkels in Zugrichtung eines Muskels und die Abnahme des Winkels in Zugrichtung seines Antagonisten ausgezeichnet. Neurogene Paresen sind häufige Ursachen eines Strabismus incomitans, welcher dann zum Beispiel in Form einer Trochlearis- oder Oculomotoriusparese nach dem geschädigten Augenmuskelnerven benannt ist [68].

1.6. Anatomische und neurologische Ansätze als mögliche Ursachen des Strabismus

Strabismus bezeichnet das Abweichen einer Sehachse vom fixiertem Objekt [25]. Damit kommen der Muskelapparat und seine neuronale Innervation, sowie die Sehbahn als Orte, an welchen durch pathologische Prozesse Strabismus entstehen kann in Frage. Einerseits können knöcherne Fehlbildungen, falsch ansetzende oder falsch innervierte Muskeln einen Strabismus bewirken. Damit wäre eine Ursache in der Schädelentwicklung zu suchen. Beispiele für sekundären Strabismus bei Entwicklungsstörungen des Schädels sind z.B. die Kraniosynostosen [62].

Beispiele für fehlerhafte Innervation der Augenmuskeln finden sich bei syndromalen Strabismusformen in der Gruppe der Congenital Cranial Dysinnervation Disorders (CCDDs), die in Kapitel 1.9 noch ausführlich behandelt werden.

Störungen der Sehbahn selbst werden mittels der Interpretation von Gesichtsfeldausfällen diagnostiziert [26].

Tumore der Orbita oder in der Nähe der Nervenkanäle können durch die Raumforderung zu funktionellen und anatomischen Einschränkungen führen. Ein Beispiel dafür sind Optikusgliome [64].

In wieweit die anatomisch-neurologischen Einschränkungen durch genetische Ursachen hervorgerufen werden, ist Gegenstand der Strabismusforschung und kann

derzeit noch nicht abgeschätzt werden. Im nächsten Kapitel werden die dazu bekannten Informationen zusammengefasst werden.

1.7. Amblyopie als Folge des Strabismus

Eine Sehschwäche, der keine organische Ursache zugeordnet werden kann, bezeichnet man als Amblyopie. Die Häufigkeit in Mitteleuropa beträgt etwa 5 - 6% [22]. Die Amblyopie ist in etwa zweidrittel der Fälle mit Strabismus vergesellschaftet [22]. Ein sich in der sensitiven Phase entwickelnder Strabismus führt zu neuronaler Suppression, um störende Doppelbilder des schielenden Auges zu vermeiden [22,25]. Dieses wurde experimentell bei Primaten durch binokuläre Dekorrelierung in der sensitiven Phase bestätigt [75]. Mikrostrabismus ist definiert als ein Schielwinkel von kleiner 5 Grad und findet sich mit etwa 20% hauptsächlich bei Personen mit Innenschielen. Trotz des vermeintlich kleinen Schielwinkels kommt es unbehandelt häufig zur Amblyopie des abweichenden Auges, da ein Großteil der Betroffenen streng unilateral schielt. [68].

Die Amblyopie ist damit das Resultat einer gestörten Entwicklung des zentralen Sehsystems und deswegen eng mit dem Kindesalter assoziiert. Neben der binokulären Dekorrelierung findet sich auch die Anisometropie als eine Ursache der Amblyopie [9]. Auch hier ist es der fehlerhafte Abgleich der Wahrnehmung beider Augen der zur Amblyopie führt.

Die Amblyopie wird zwar als Sehschwäche ohne organische Ursache betrachtet [22], bleibt aber wie bereits in Kapitel 1.3 angesprochen nicht ohne Folgen für den visuellen Kortex und den CGL. Eine reziproke Testung, also die Wirkung einer Veränderung der Augendominanzsäulen auf die Ausprägung einer Amblyopie wurde bisher nicht durchgeführt, gestaltet sich aber aufgrund der zeitlichen Koinzidenz von Amblyopie und Entwicklung der Augendominanzsäulen als schwierig. Damit bleibt auch unklar, ob genetische Ursachen für die morphologischen Veränderung im CGL und visuellen Kortex verantwortlich sein können oder ob es sich um Auswirkungen der gestörten Wahrnehmung handelt wie bisher angenommen wird [28].

Der Begriff frühkindliches Schielsyndrom beschreibt die Störung des Binokularsehens bereits in jungen Jahren. Der Symptomkomplex umfasst einen großen konstanten Schielwinkel bei sehr frühem Schielbeginn. Ferner kann es zu einem Rucknystagmus vom Latenstyp, einem Fehler im Innervationsmuster für gerade und schräge Augenmuskeln sowie einem dissoziiertem Höhenschielen kommen. Außerdem findet sich bei bis zu 80% der Betroffenen eine Kopfschiefhaltung als Kompensationsversuch mit assoziierten Haltungsschäden im Verlauf [68]. Es kommt hierbei zur

Suppressionsamblyopie, das heißt, der zentrale Seheindruck des schielenden Auges wird vom Gehirn unterdrückt [24].

Eine Suppressionsamblyopie findet sich ebenfalls bei primärem Strabismus divergens, aber weit aus häufiger bei Strabismus divergens intermittens. Hierbei wechseln sich Parallelstand der Augen und Außenschielen ab [24].

1.8. Soziale Folgen des Strabismus für die Betroffenen

Neben den geschilderten Auswirkungen des Strabismus auf die Funktion des Sehapparates (siehe Punkt 1.6.) zeigten Studien deutliche Nachteile für manifest von Strabismus Betroffenen im Bereich der sozialen Interaktion und insbesondere im Berufsleben. So führten Coats et al. eine Studie mit schielenden Personen durch. Von diesen Personen wurden Bewerbungsphotos angefertigt und der auffällige Strabismus durch Nachbearbeitung aus den Photos entfernt. Zeigten die Photos eine auffällige Eso- oder Exotropie wurden die Personen deutlich schlechter bewertet als wenn dieselben Personen über die nachbearbeiteten Photos ohne unauffällige Augenstellung bewertet wurden [12]. Derlei Diskriminierungen konnten bereits in der Schule gezeigt werden. Kinder mit Eso- oder Exotropie wurden von ihren Lehrern deutlich schlechter bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit eingeschätzt als solche Kinder mit einer unauffälligen Augenstellung [76].

Aufgrund der bedeutsamen psychosozialen Auswirkungen des Strabismus wird daher neben der Suche nach den genetischen Faktoren versucht begleitende Risikofaktoren für das Auftreten von Strabismus aufzudecken (siehe 1.10.). Das Ziel ist eine möglichst frühe Identifizierung potentieller Risikogruppen für das vermehrte Auftreten von Strabismus.

Angestrebt wird das frühzeitige Einleiten von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, um die geschilderten Folgeschäden sowohl für den Sehapparat als solchen, aber auch im Bezug auf die dargelegten negativen Auswirkungen auf die soziale und berufliche Situation des Einzelnen zu minimieren oder ganz zu vermeiden [1,8,10].

1.9. Genetische Grundlagen des primären Strabismus

Die Schielhäufigkeit in Mitteleuropa beträgt etwa 5,3 - 7,4% [68].

Gestützt auf seine Beobachtung beschreibt bereits Hippokrates das vermehrte Auftreten von Strabismus innerhalb betroffener Familien [5].

Viele wissenschaftliche Arbeiten nennen übereinstimmend für das Vorkommen der verschiedenen Formen des Strabismus eine genetische Ursache [1,13,15,16,19,35,38,39,42,43,48,49,52-54,58,66].

Ziel dieser Studien ist im Allgemeinen die Lokalisation und Identifikation der Gene, die für die Entstehung des Strabismus verantwortlich sind. Die große Variabilität im Vererbungs- und Erscheinungsbild des Strabismus führte zum Modell der multifaktoriellen Vererbung mit mehreren auf verschiedenen Chromosomen verteilten Loci [38]. Ausgehend von diesem Modell sind verschiedene Lösungsansätze entwickelt worden, um die genetischen Komponenten des Strabismus zu identifizieren. Die zwei bedeutsamsten Verfahren sind dabei die Segregationsanalyse und die Kopplungsanalyse. Dabei steht die Kopplungsanalyse als Methode der Wahl in den Veröffentlichungen im Vordergrund [2,15,19,27,38,42,49,52,54,58,66,73]. Die Problematik der Kopplungsanalyse liegt darin begründet, dass für aussagekräftige Ergebnisse viele Betroffene einer Familie sich über möglichst viele Generationen verteilen sollten. Dies führt gerade im Falle des Strabismus zu hohen Anforderungen an ein entsprechendes Kollektiv von geeigneten Indexfamilien [52]. Publikationen zum Thema Strabismus thematisieren das Problem der ungenügenden statistischen Aufbereitung und Zusammenführung geeigneter Kollektive, deren Mangel auch zur Einschränkung der Aussagekraft ambitionierter und aufwendiger Studien geführt hat. Deshalb sollen beispielhaft für die gegenwärtige Studienlage die Arbeiten von Fujiwara et al., Shaaban et al. und Parikh et al. besprochen werden [19,49,66].

Gemeinsames Merkmal aller Studien war das Ziel, die verantwortlichen Genorte für den Strabismus ausfindig zu machen.

Fujiwara et al. [19] untersuchten hierfür ein Kollektiv von 30 Indexfamilien, Einschlusskriterium war, dass mindestens 2 Kinder einer Familie an primärem Strabismus in Form von Eso-oder Exotropie litten. Fujiwara et al. [19] schlossen aus den mittels Kopplungsanalyse gewonnenen Ergebnissen, dass es mehrere für Strabismus verantwortliche Genorte geben müsse, eine genauere Eingrenzung war jedoch insbesondere wegen des kleinen Kollektivs an Indexfamilien nicht möglich. Zusammen mit Shaaban et al. [66] entwarf Fujiwara eine neue Studie. Zur Vergrößerung des Kollektivs an Indexfamilien wurden die Einschlusskriterien verändert. Nicht mehr mindestens 2 an primärem Strabismus erkrankte Kinder waren ausschlaggebend, sondern allgemein mindestens 2 an primärem Strabismus in Form von Eso- oder Exotropie erkrankte Familienmitglieder. Das neu entstandene Kollektiv umfasste so 55 Familien. Mit Hilfe der Kopplungsanalyse konnten Genorte auf den Chromosomen 4p28.3 und 7q31.2 mit dem Auftreten von Strabismus in Verbindung gebracht werden.

Parikh et al. [49] vergrößerten ihr Kollektiv an Indexfamilien, in dem sie mit 15 niedergelassenen Augenärzten kooperierten. So konnte sie ein Kollektiv von 209 Familien zusammenstellen, Einschlusskriterium war, dass mindestens ein Familienmitglied an Strabismus erkrankt war. Parikh et al. [49] brachten einen Genort auf Chromosom 7p22.1 mit Strabismus in Verbindung, jedoch wurden nur 7 Familien für die Kopplungsanalyse ausgewählt. Shaaban et al. [66] wiesen darauf hin, dass sich bei den Ergebnissen der Kopplungsanalysen ihrer Studie keine Verbindung des von Parikh et al. [49] beschriebenen Genortes auf Chromosom 7p22.1 mit Strabismus ergab. Damit sind alle bisherigen Studien nicht reproduzierbar gewesen. In wieweit dabei die ethnische Heterogenität der untersuchten Familien eine Rolle spielt kann nur durch weitere Kopplungsanalysen in anderen Populationen geklärt werden.

1.10. Risikofaktoren für Strabismus

Verschiedene Studien haben sich mit der Identifikation von Risikofaktoren für den Strabismus befasst. Dabei konnten zwei Gruppen von Faktoren ermittelt werden. Dies sind zum Einen Umwelteinflüsse während der Schwangerschaft und Schwangerschaftsparameter. Chew et al. [10] untersuchten dazu ein Kollektiv von 39227 Kindern und fanden sowohl Tabakgenuss der Mutter während der Schwangerschaft, als auch eine Frühgeburt als Risikofaktoren für das Kind heraus. Tabakgenuss in der Schwangerschaft ist dabei ein wiederkehrender Risikofaktor [13,51,71,72]. Gleiches gilt für Frühgeburt, reduziertes Geburtsgewicht oder Kaiserschnittgeburten [13,51,71,72].

Auch das mütterliche Alter wurde als Risikofaktor, insbesondere für das Auftreten von Esotropien bei voranschreitendem Alter der Mutter, beschrieben [10]. Lediglich eine Studie schloss Parameter außerhalb des visuellen Systems aus [11]. Einen funktionellen Zusammenhang für diese Risikofaktoren mit der Ausbildung eines Strabismus lieferten die Autoren nicht. Die meisten dieser Risikofaktoren deuten eher auf eine allgemeine Entwicklungsstörung mit Einfluss auf neurologische Funktionen hin als auf eine Ursache, die spezifisch und isoliert Strabismus hervorruft.

Die zweite Gruppe von Faktoren betrifft das visuelle System direkt. Abrahamsson et al. [1] berichteten als erste über den Zusammenhang von Refraktionsanomalien und Strabismus. Die Autoren untersuchten in einer 6-jährigen Langzeitstudie 1571 Kinder vom ersten bis zum siebten Lebensjahr. Dabei konnten sie nachweisen, dass eine hohe Hyperopie (> 3 Dioptrien) das Auftreten eines Strabismus erhöht. Ähnliche Studien kamen zu dem selben Ergebnis [8] und zeigten eine Abhängigkeit des Auftretens des Strabismus von der Stärke der Hyperopie [13]. Ein Zusammenhang

zwischen Strabismus und Myopie wurde hingegen weder von Abrahamsson et al. [1] noch von Aurrell and Norsell [8] beschrieben. Strabismus ist ein bekanntes Begleitsymptom des Albinismus [69,77] und in dieser Form als sekundärer Strabismus einzuordnen. Im Rahmen von Studien zur Identifikation der ursächlichen Gene des Albinismus konnte gezeigt werden, dass Albinismuspatienten zu Refraktionsanomalien neigten [55]. Bei genauerer Betrachtung der Daten zeigte sich, dass vor allem die Patienten mit Hyperopie einen Strabismus ausbildeten (persönliche Kommunikation mit PD Dr. Preisung), was die Hyperopie als Risikofaktor unterstützt.

Die Studien zu Risikofaktoren zeigen somit einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung des visuellen Systems und dem Auftreten des Strabismus an, wobei neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren die Entwicklung des visuellen Systems beeinflussen können.

1.11. Zwillingsstudien zur Bewertung von Risikofaktoren und genetischen Einflüssen

Eine Möglichkeit genetische Ursachen von Umwelteinflüssen als Ursachen des Strabismus abzugrenzen, sind Zwillingsstudien.

Vergleicht man genetische Merkmale von monozygoten und dizygoten Zwillingen, kann dies Aufschluss darüber geben, welcher Anteil eines Phänotyps genetisch determiniert ist. Monozygote Zwillinge sind hierbei genetisch identisch, dizygoten Zwillinge sind genetisch verwandt wie Geschwister. Prägen Zwillinge ein Merkmal identisch aus, wird dies als Konkordanz bezeichnet [45].

Matsuo et al [42] konnte nachweisen, dass eine hohe Konkordanz von 82,4% (14 von 17 Zwillings- oder Drillingspaaren) zwischen den Phänotypen Esotropie und Exotropie (also manifester Strabismus) bei monozygoten Zwillingen vorliegt. Dies verdeutlicht die bedeutende Rolle der genetischen Faktoren für das Entstehen eines manifesten Strabismus. Die Konkordanz für das Merkmal manifester Strabismus betrug für dizygoten Zwillinge in dieser Zwillingsstudie 47,6 % (10 von 21 Zwillings-, Drillings-, oder Vierlingspaaren). Aufgrund der eingangs erwähnten Tatsache, dass sich dizygoten Zwillinge genetisch wie Geschwister verhalten, würde man eine vergleichbare Konkordanz für das Merkmal manifester Strabismus bei dizygoten Zwillingen im Vergleich zu Geschwistern erwarten, wenn nur genetische Faktoren eine Rolle spielen. Daher ist für Engle [15] die höhere Konkordanzrate im Bezug auf das Merkmal manifester Strabismus im Vergleich zwischen dizygoten Zwillingen gegenüber Geschwisterkindern bereits ein Hinweis auf den relevanten Einfluss von Umwelteinflüssen.

Wilmer und Backus [79] hingegen kamen in ihrer Metaanalyse publizierter Zwillingsstudien zu einem differenzierteren Schluss, dass es für ein manifestes primäres Schielen zwingend eine genetische Grundlage geben müsse, Umweltfaktoren als Einflussgröße seien hingegen nicht erforderlich. Sie zeigten, dass bei Formen des latenten Schielens wie z.B. Eso- oder Exophorien dennoch vor allem Umweltfaktoren bei der Entstehung eine Rolle spielen, genetische Faktoren scheinen dort keine oder nur eine marginale Rolle zu spielen.

Die klinische Zwillingsstudie von Sanfillippo et al. [61] unterstützt die Ergebnisse von Wilmer und Backus [79], schränkt den genetischen Einfluss, aber gleichzeitig auf die Esotropie ein. Die Entstehung der Exotropie wird von Sanfillippo et al. [61] explizit auf Umweltfaktoren zurückgeführt.

Zusammenfassend sind weder die genetischen Ursachen noch die Beeinflussung durch mögliche Risikofaktoren, welche zur Entstehung eines primären manifesten oder latenten Schielens führen, abschließend geklärt und daher Gegenstand aktueller Forschung [1,2,8,10,13-16,38,39,43,45,49,50,52-54,58,66].

Darüber hinaus werden die Ergebnisse teils kontrovers diskutiert, dies betrifft zum einen die Gewichtung der Rolle von begleitenden Risikofaktoren für Strabismus, wie im Falle Wilmer und Backus [79], Sanfillippo et al. [61] und Engle [15]. Letztlich mangelt es an der notwendigen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wie die Beispiele von Parikh et al. [49] und Shaaban et al. [66] zeigen.

1.12. Syndromaler Strabismus

Aufgrund der vorausgegangenen Ausführungen wird deutlich, wie teils problematisch und schwierig sich die Aufarbeitung der genetischen Ursachen des primären Strabismus gestaltet.

Bisher wurden vor allem sekundäre Schielphänomene bzw. Schielsyndrome, die in diesem Kapitel zusammengefasst werden, untersucht. Sekundäre Schielsyndrome sind häufig mit isolierten und qualifizierbaren morphologischen Veränderungen oder Funktionseinschränkungen der Augenmuskeln oder deren Innervation vergesellschaftet und lassen sich somit als Ursache-Wirkungsprinzip leichter darstellen. Die Innervation und Verschaltung der Augenmuskeln im Zusammenhang mit Augenfehlstellungen wurde dabei als Einstieg in das Verständnis der Vorgänge bei isolierten Formen des Strabismus genutzt [14,35]. Ziel dieser Studien war es, Grundkenntnisse über die komplexen neurologischen Vorgänge zu erwerben, welche bei der Kontrolle der Augenstellungen eine Rolle spielen. Die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse im Rahmen der Untersuchungen bezüglich sekundärer

Strabismusformen hat dazu beitragen, die komplexen insbesondere neurologischen Vorgänge im Rahmen des primären Strabismus besser zu verstehen [53,67].

Die genetischen Ursachen der Schielsyndrome sind im Vergleich zum primären Strabismus leichter zugänglich, weil die Schielsyndrome einem klaren Erbschema folgen und bislang als monogene Erkrankungen beschrieben werden konnten. Zudem gibt es einen klaren Zusammenhang zwischen einem einzelnen veränderten Gen und der Erkrankung. Dies hat zur Identifikation der ursächlichen Veränderungen bei mehreren Schielsyndromen geführt. In Tabelle 1. werden die Schielsyndrome zusammengefasst.

Tabelle 1. Überblick syndromaler Schielsyndrome

Syndrom					Referenzen
Chromosomale Lokalisation	ursächliches Gen	Prävalenz	Prävalenz des Strabismus	klinische Merkmale	
DiGeorge-Syndrom (OMIM 188400) 22q11.2	Mikrodeletion, <i>TBX1</i> (OMIM 602054)	1:5000 - 1:10000 (Neonati)	18%	zellulärer T-Zell-Defekt, rezidivierende Infektionen mit Viren, Pilzen und Mykobakterien, kraniofaziale Dysmorphie, Hypoparathyreoidismus, kongenitale Herzfehler, Thymusaplasie	[18,46]
Williams-Beuren-Syndrom (OMIM 194050) 7q11.23	Mikrodeletion	1:10000-1:50000 (Neonati)	29%	supravalvuläre Aortenstenose, Hyperkalzämie, Dysmorphie	[23,45]
Louis-Bar-Syndrom (Ataxia-Teleangiectasia) (OMIM 208900) 11q22.3	<i>ATM</i> (OMIM 607585) (Neonati)	1:30000 (Neonati)	38%	zerebelläre Ataxie, okulokutane Teleangiectasien, rezidivierende Infekte der Lunge	[16,46]
Mannosidose (OMIM 248500) 19p13.2	<i>MAN2B1</i> (OMIM 609458)	1:500000 (Neonati)	66% (kleine Studie; 3 Patienten)	psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, in 30% der Fälle Makrozephalie, gehäuft Schwerhörigkeit, Hepatomegalie und Hernienbildung	[7,41,47]
Brown-Syndrom		sehr selten	inkomitantes Schielen	beim Blick nach oben Zurückbleiben des Betroffenen Auges nach innen	[24]
Congenital Cranial Dysinnervation Disorders (CCDDs)					
Grundlage dieser neuen Definition ist die durch Hilfe der Molekulargenetik gewonnene Erkenntnis, dass neurogene Erkrankungen im Bereich des Hirnstamms eine entscheidende Rolle bei den im Folgendem aufgeführten syndromalen Strabismusformen spielen.					
Möbius-Syndrom (OMIM 157900)		sehr selten und meist sporadisch	66,7%	Angeborener Ausfall der Hirnnerven III, VI, VII.	[39,78]

12q12	<p><i>KIF21A</i> selten (OMIM 608238, CFEO1) <i>PHOX2A</i> (OMIM 602753, CFEO2) <i>TUBB3</i> (OMIM 602661, CFEO3)</p>	häufig assoziiert (insbesondere mit CFEO2)	[37,81]
11q13.4	<p>beidseitige Ptosis und Augenmuskellähmung (die Augen sind nach unten gerichtet, es ist dem Patienten nicht möglich die Augen über die horizontale Mittellinie zu heben. CFEO2: Wie CFEO1 allerdings mit deutlicher Exotropie. CFEO3: Alle diejenigen Patienten, deren Erscheinungsbild von den typischen Symptomen der CFEO 1 und 2 abweichen (z.B. einseitiges Auftreten von Ptosis oder Augenmuskellähmungen oder aber das klinische Bild einer CFEO1, wobei der Patient allerdings in der Lage ist, die Augen über die horizontale Mittellinie zu heben.</p>		
16q24.3			
2q31.1	<p><i>CHN1</i> 1:1000 (OMIM 118423, DURS2)</p>	1-5%	[6,39]
	<p>Typ I: Ausgeprägte Einschränkung der Abduktion bei geringer Einschränkung der Adduktion. Typ II: Geringe Einschränkung der Abduktion bei ausgeprägter Einschränkung der Adduktion Typ III: Starke Einschränkung sowohl bei Abduktion als auch bei Adduktion</p>		

1.13. Fragestellung

Der primäre Strabismus bedeutet für die Patienten neben der Stigmatisierung die Gefahr der Amblyopie und damit eines Teilverlustes der Sehkraft. Eine Identifizierung der Ursachen des Strabismus ist der erste Schritt, um die Pathophysiologie genauer zu verstehen. Fernziel ist die Prävention des frühkindlichen Schielsyndroms.

Die bisherigen Studien bei familiärer Belastung mit Strabismus konnten keine genetische Ursache identifizieren. Daher ist die Rekrutierung geeigneter Familien mit einer für Kopplungsanalysen optimierten Familienstruktur nach wie vor von Interesse. Grundlage dieser Dissertation war das Archiv der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen. Aufgabe war die Auswertung der Krankenblätter der in den Jahren 2001 – 2008 behandelten Patienten mit isoliertem primärem Strabismus zur Identifizierung geeigneter Familien als Grundlage für weiterführende Kopplungsstudien zur Identifizierung der ursächlichen Gene des primären Strabismus. Patienten mit sekundärem Strabismus wurden ausdrücklich für diese Arbeit ausgeschlossen.

2. Methoden

2.1. Datengrundlage

Das Archiv der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen (in der Folge Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen, im Weiteren als Universitätsaugenklinik Giessen bezeichnet) diente als Datengrundlage für diese Dissertation. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig Universität geprüft und gebilligt (AZ.:156/08).

Es wurden die Krankenblätter der Jahre 2001 bis Juli 2008 ausgewertet. Auswertungsgegenstand war der Anamnesebogen, der Teil der Patientenakte ist (siehe Abb. 7).

Abb. 7. dokumentiert beispielhaft einen ausgefüllten Anamnesebogen

Anamnese angegeben von: <u>Patient</u> aufgenommen durch:	
Vererbung? (Brille, Schielen, Sehschwäche, and. Augenkrankh., allg. Erkrank.)	Schielen seit: "Geburt", seit _____ Lebens-Monat seit _____ Lebens-Jahr
Geschwister: <u>Bruder Esotropie</u> (Alter? Therapie?)	Schielenbeginn: langsam, plötzlich <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <u>Intermitt.</u>
Vater:	Dem Schielbeginn ging voraus: Krankheit, Unfall Augenzittern Kopfwecken
Mutter: <u>Esotropie, Großblatern Esotropie</u> <u>Asigmatismus</u>	Welche Zwangshaltung wurde bemerkt? Sind Doppelbilder aufgetreten? wie lange?
Kinder:	Der Schielwinkel war gleichbleibend, immer vorhanden, nur zeitweise vorhanden, wechselnd groß.
Krankheiten in der Schwangerschaft: <u>Röteln Rh</u>	1. Besuch beim Augenarzt <u>2 Jahre</u>
Geburt: leicht <u>Mo.</u> Zange Geb.-Gewicht schwer <u>perrechtzeitig</u> Sectio Inkubator Vacuum	1. Brille im <u>3</u> Lebensjahr letzte Brille: <u>01103</u> durch <u>Dr. Optiker</u> bestimmt unter <u>Mio</u> <u>ständig, ztw., nicht, gern, ungen getragen</u> Schielen mit Brille nicht Besser, behoben
Entwicklung: normal / lebhaft geistige/motorische Behinderung	Behandlung: Pflaster Brillenokkl. Rhythmus? Penalisation sonst. Behandlung Dauer
Krankheiten: <u>Milchallergie</u>	Jetzige Beschwerden: <u>Abtauhaut</u> <u>CC, abg. Wunde</u> <u>es. sic über Brille schaut</u>
Unfall:	Grund der Vorstellung: <u>Frage der AM-OP</u>
Operationen:	
Kopfschmerzen: <u>alle 1/4 Jahr</u>	
Asthenopie:	
Augenkrankheiten:	
Entzündungen:	
Verletzungen:	
Augenoperationen: <u>1990: KR</u> <u>genz.-OP</u> <u>All. Ludwigschak</u>	

Die Anamnesebögen wurden zur Auswertung kopiert. Klarnamen wurden geschwärzt. Die Erfassung und Auswertung und Rückverfolgung der Patienten erfolgte mittels der Patienten-ID. Unvollständige Anamnesebögen (nicht näher definierte Strabismusformen, unklare Familienstruktur) wurden nicht berücksichtigt. Die Strabismusformen wurden kodiert. Die Patienten wurden nach ihren Strabismusformen klassifiziert und in Tabellenform mittels Excel erfasst.

Im Rahmen der Diagnostik wurde zur Klassifizierung der Schielformen in der Anamnese Wert auf die Erfassung des Strabismus innerhalb von Familien gelegt, soweit dies dokumentiert werden konnte.

Für die Identifizierung geeigneter Familien wurde zunächst nach Patienten gesucht, die neben der eigenen Schielerkrankung auch eine zumindest in einem weiteren Fall positive Familienanamnese aufwiesen. Aus dieser Gruppe sollte diejenigen Familien identifiziert werden, bei denen mindestens drei Betroffene vorhanden waren.

2.2. Codierung der verschiedenen primären Strabismusformen

Tabelle 2. zeigt die erfassten Strabismusformen und die ihnen zugeteilte Codierung in Form von Nummern, die sich im erstellten Datensatz zur vereinfachten Darstellung wieder finden.

Tabelle 2. Strabismusformen und Codierung

Strabismusform	Codierung	Strabismusform	Codierung
Strabismus/Amblyopie	1	Exotropie + Vertikaltropie	6
Esotropie	2	Mikrostrabismus	7
Exotropie	3	Esophorie	8
Vertikaltropie	4	Exophorie	9
Esotropie + Vertikaltropie	5		

Die Codierung 1 (Strabismus / Amblyopie) beschreibt jene Fälle, bei denen ein Strabismus oder eine damit assoziierte Amblyopie lediglich festgestellt aber nicht näher definiert ist. Dies traf bei anamnestischen Patientenangaben über Familienmitglieder und Verwandte zu.

2.3. Segregation und Verwandtschaftsgrad

Tabelle 3. dokumentiert den Erfassungsbogen der Segregation des Strabismus in den Familien und wie die Verwandtschaftsgrade dabei dokumentiert wurden.

Tabelle 3. Erfasste Familienmitglieder und Verwandtschaftsgrade

<i>Verwandtschaftsverhältnis zum Indexfall</i>	<i><u>M</u>ütterlicherseits</i>	<i><u>V</u>äterlicherseits</i>	<i><u>O</u>hne nähere Angabe</i>
Sohn			
Tochter			
Kind			
Mutter			
Vater			
Großvater			
Großmutter			
Bruder			
Schwester			
Zwillingsbruder			
Zwillingsschwester			
Geschwister			
Cousin			
Cousine			
Enkel			
Enkelin			
Onkel			
Tante			
Neffe			
Nichte			
Urgroßvater			
Urgroßmutter			
Großcousin			
Großcousine			

Sekundäre Strabismusformen, z.B. entstanden durch Unfall oder bekannte ursächliche Erkrankungen, wurden explizit ausgeschlossen.

Der Begriff „Ohne nähere Angabe“ bedeutet, dass die betroffene Person nicht eindeutig mütterlich- oder väterlicherseits zugeordnet werden konnte.

Beim Ausdruck „Kind“ bzw. „Geschwister“ war das Geschlecht nicht bekannt.

Zur Vereinfachung wurde ebenfalls eine numerische Kodierung angewandt, entfernte Verwandte mit wenigen positiven Anamnesebefunden wurden in der Bezeichnung „Entfernte Verwandte“ zusammengefasst.

Die angewandte Codierung diente hierbei zur Verdeutlichung der vom Strabismus betroffenen Generationen (siehe Tabelle 4.).

Tabelle 4. Vereinfachte Verwandtschaftsverhältnisse und Codierung

<i>Verwandtschaftsverhältnis</i>	Codierung
Tochter; Sohn	1
Mutter, Vater, Mutter + Vater	2
Schwester; Bruder, Schwester + Bruder; Geschwister	3
Zwillingsschwester; Zwilling Bruder	3*
Drillinge	3**
Großmutter M/V/O; Großvater M/V/O; Großeltern M/V/O	4
Tante M/V/O; Onkel M/V/O	5
Cousin M/V/O; Cousine M/V/O	6
Urgroßmutter M/V/O; Urgroßvater M/V/O; Urgroßeltern M/V/O	7
Entfernte Verwandte	8

M = mütterlicherseits; V = väterlicherseits; O = Ohne Unterscheidung mütterlicher-
/väterlicherseits

Besonders für Kopplungsanalysen geeignet erscheinende Familien, also Familien mit Strabismus in mindestens drei Generationen oder Familienzweigen, wurden zunächst telefonisch kontaktiert. Parallel dazu wurde den ausgewählten Familien ein eigens hierfür konzipierter Fragebogen (siehe 9.2.) zugesandt, um die Familiendaten zwecks Erstellung eines ausführlichen Stammbaums zu vervollständigen. Nach Komplettierung der Stammbäume mittels der aus den Fragebögen gewonnenen Daten (weitere Fälle von Strabismus innerhalb der Familie, weitere noch nicht bekannte Familienmitglieder) fand eine erneute telefonische Kontaktaufnahme statt.

Jene Familien, die zu einer klinischen Untersuchung und einer Blutabnahme zwecks geplanter Kopplungsanalysen in der Universitätsaugenklinik Gießen bereit waren, wurden insbesondere über das genetische Verfahren der Kopplungsanalyse mittels einer schriftlichen und mündlichen Aufklärung aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis wurde eingeholt.

Der verwendete Fragebogen mit Anschreiben ist im Anhang 9.2 hinterlegt.

2.4. Statistische Methoden

Als statistische Instrumente zur Bestimmung der Signifikanz bezüglich der Vererbung der Schielform kam der Chiquadrat-Test [84] und der Student-t-Test [85] zur Prüfung der Verteilung der Messwerte zur Anwendung. Die Daten wurden in Excel erfasst und berechnet. Signifikanzebenen wurden anhand von Auswertetabellen [86,87] bewertet.

3. Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum 2001-Juli 2008 wurden 20813 Patienten im Zentrum für Augenheilkunde auf Strabismusformen untersucht und behandelt. Aus dieser Gruppe konnten 2380 Patienten mit einer positiven Familienanamnese in zumindest einem weiteren Fall extrahiert werden. Dies entspricht einem Anteil von 11,4 %. Die Daten sind in Tabelle 5. zusammengefasst.

18433 Patienten wiesen keine positive Familienanamnese in zumindest einem weiteren Fall auf und wurden ausgeschlossen.

3.1. Verteilung Strabismusformen

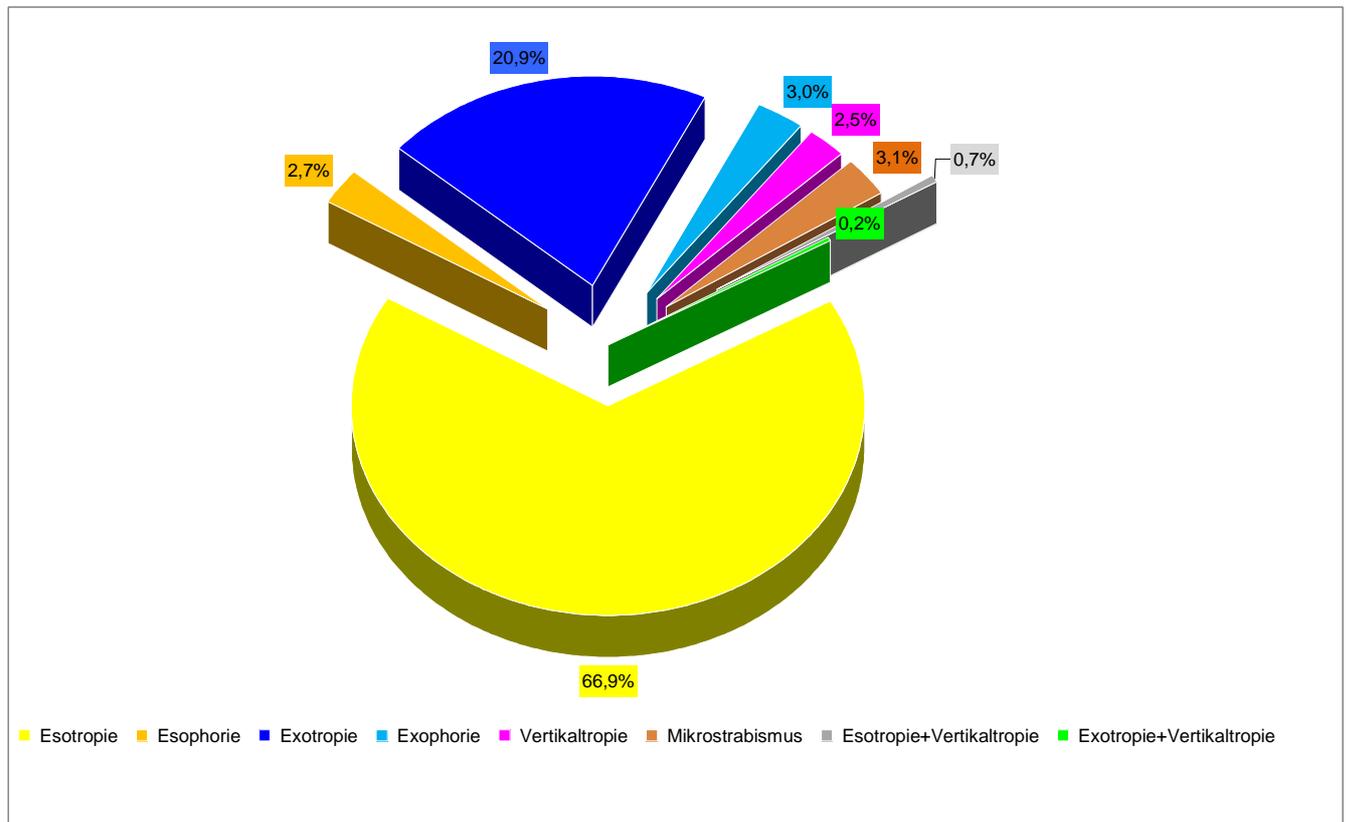
In einer ersten Auswertung wurden die Schielformen der Indexpatienten erfasst. Dabei wies der größte Teil der Patienten (66,9%) eine Esotropie auf. Eine Exotropie wurde bei 20,9% der Patienten ermittelt. Esophorie, Exophorie oder vertikale Abweichungen von der Sehachse waren selten ($\leq 3\%$). Gleiches galt für den Mikrostrabismus, der normalerweise 1/4 der Strabismuspatienten einer Population ausmacht [83].

Die Ergebnisse sind im Folgenden tabellarisch und graphisch dargestellt (Tab 5. und, Abb. 8.).

Tabelle 5. Verteilung der primären Strabismusformen

Schielform	Patienten	Anteil (%)
Esotropie	1592	66,9
Exotropie	497	20,9
Vertikaltropie	59	2,5
Esotropie+ Vertikaltropie	17	0,7
Exotropie+ Vertikaltropie	5	0,2
Mikrostrabismus	73	3,1
Esophorie	65	2,7
Exophorie	72	3,0

Abbildung 8. Verteilung der Strabismusformen (Die Anzahl der Patienten ist in Tabelle 5 wiedergegeben.)



3.2. Häufigkeitsverteilung und Auftreten der Formen des Strabismus in den verschiedenen Verwandtschaftsgraden und Generationen

Tabelle 6 sowie Abbildung 9 basieren auf der Kodierung aus Tabelle 4 des Methodenteils und dokumentieren numerisch und graphisch die Häufigkeit betroffener Verwandter innerhalb der 2380 Patientenfamilien und deren Verwandten.

Die Verwandtschaftsverhältnisse wurden aus der Sicht der jüngsten Generation beschrieben. Ziel war es, das Auftreten des Strabismus in den verschiedenen Verwandtschaftsgraden zu erfassen.

In 1900 Fällen (79,83%) waren Verwandte ersten Grades betroffen, wobei die Kind-Eltern-Kombination (1+2) in 948 (39,83%) Fällen die größte Gruppe darstellte. Eine positive Geschwisteranamnese (1+3; 1+3*; 1+3**) ergab sich in 397 Fällen (16,68%), 432 (18,15%) Familien wiesen drei Betroffene auf, wobei die Kombination Kind-Eltern-Geschwister mit 143 Fällen (6,01%) am häufigsten auftrat. Eine positive Familienanamnese über vier Verwandtschaftsgrade zeigte sich in 46 Fällen (1,93%). Hierbei ergab sich eine zusammenhängende Erblinie von betroffenen Kindern über

Eltern, Geschwister und Elterngeschwister (1+2+3+5) in 11 Fällen (0,46%). Eine zusammenhängende Erblinie über drei Verwandtschaftsgrade (1+2+3+4) wurde in 12 Familien (0,50%) gefunden. In je einer Familie (0,04%) zeigte sich eine zusammenhängende Erblinie bis zu den Elterngeschwistern und den Großeltern (1+2+3+4+5) bzw., über die Großeltern bis in einen weiteren Zweig der Familie hinein (1+2+4+5+6).

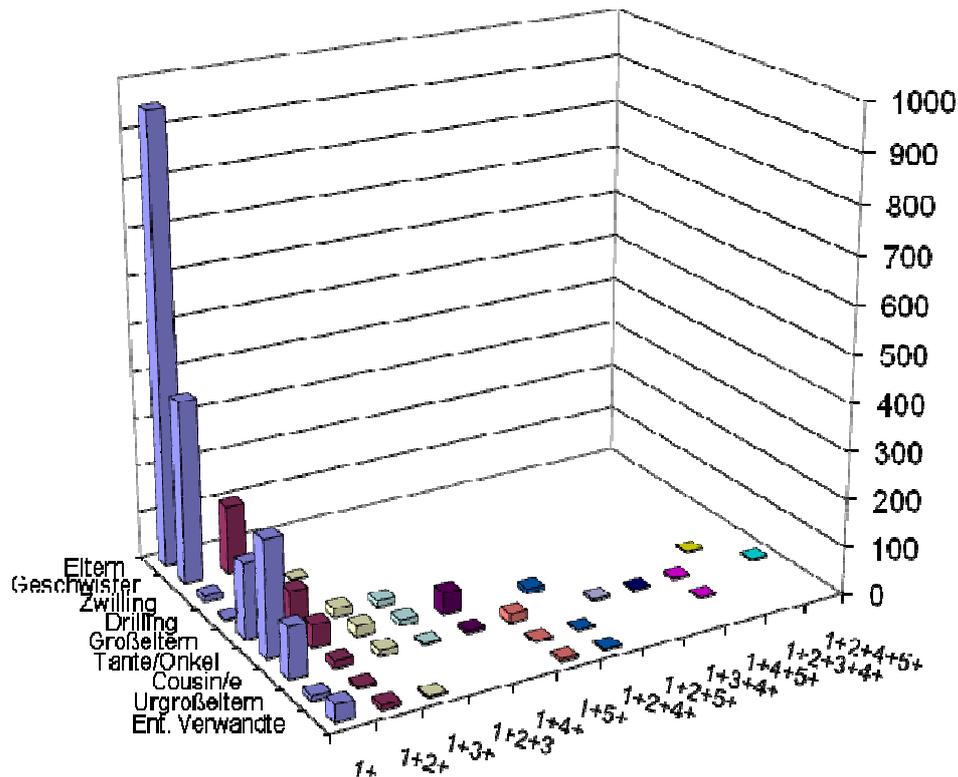
Tabelle 6. Häufigkeitsverteilung des Strabismus in verschiedenen Verwandtschaftsgraden

Betroffene	Anzahl
1+2	948 (39,83%)
1+3	385 (16,18%)
1+3*	11 (0,46%)
1+3**	1 (0,04%)
1+4	157 (6,60%)
1+5	245 (10,29%)
1+6	107 (4,5%)
1+7	10 (0,42%)
1+8	36 (1,51%)
1+2+3	143 (6,01%)
1+2+3*	7 (0,29%)
1+2+4	77 (3,24%)
1+2+5	47 (1,98%)
1+2+6	14 (0,59%)
1+2+7	4 (0,17%)
1+2+8	10 (0,42%)
1+3+3*	1 (0,04%)
1+3+4	18 (0,76%)
1+3+5	21 (0,88%)

Betroffene	Anzahl
1+3+6	12 (0,50%)
1+3+8	3 (0,13)
1+2+3+4	12 (0,50%)
1+2+3+5	11 (0,46%)
1+2+3+6	2 (0,08%)
1+4+5	45 (1,89%)
1+4+6	6 (0,25%)
1+5+6	17(0,71%)
1+5+7	2 (0,08%)
1+5+8	5 (0,21%)
1+2+4+5	8 (0,33%)
1+2+4+7	1 (0,04%)
1+2+4+8	2 (0,08)
1+2+5+6	4 (0,17%)
1+2+3+4+5	1 (0,04%)
1+2+4+5+6	1 (0,04%)
1+3+4+6	1 (0,04%)
1+4+5+6	4 (0,17%)
1+4+5+7	1 (0,04%)

1=Tochter/Sohn; 2=Mutter/Vater, Mutter+Vater; 3=Schwester/Bruder, Schwester+Bruder, Geschwister; 3*= Zwillingschwester/Zwillingsbruder; 3**= Drillinge; 4= Großmutter M/V/O, Großvater M/V/O, Großeltern M/V/O; 5= Tante M/V/O, Onkel M/V/O 6= Cousin M/V/O, Cousine M/V/O; 7= Urgroßmutter M/V/O, Urgroßvater M/V/O, Urgroßeltern M/V/O; 8=Entfernte Verwandte

Abb. 9. Auftreten des Strabismus und seiner Formen in den Generationen



1=Tochter/Sohn; 2=Mutter/Vater, Mutter+Vater; 3=Schwester/Bruder, Schwester+Bruder, Geschwister; 3*=
Zwillingschwester/Zwillingsbruder; 3**= Drillinge; 4= Großmutter M/V/O, Großvater M/V/O, Großeltern M/V/O; 5= Tante
M/V/O, Onkel M/V/O 6= Cousin M/V/O, Cousine M/V/O; 7= Urgroßmutter M/V/O, Urgroßvater M/V/O, Urgroßeltern
M/V/O; 8=Entfernte Verwandte

3.3. Rekrutierung von Familien für Kopplungsanalysen

Aus Tabelle 6 wurden jene Familien ausgewählt, in welchen Fälle von primären Strabismus über mindestens drei Generationen bekannt waren.

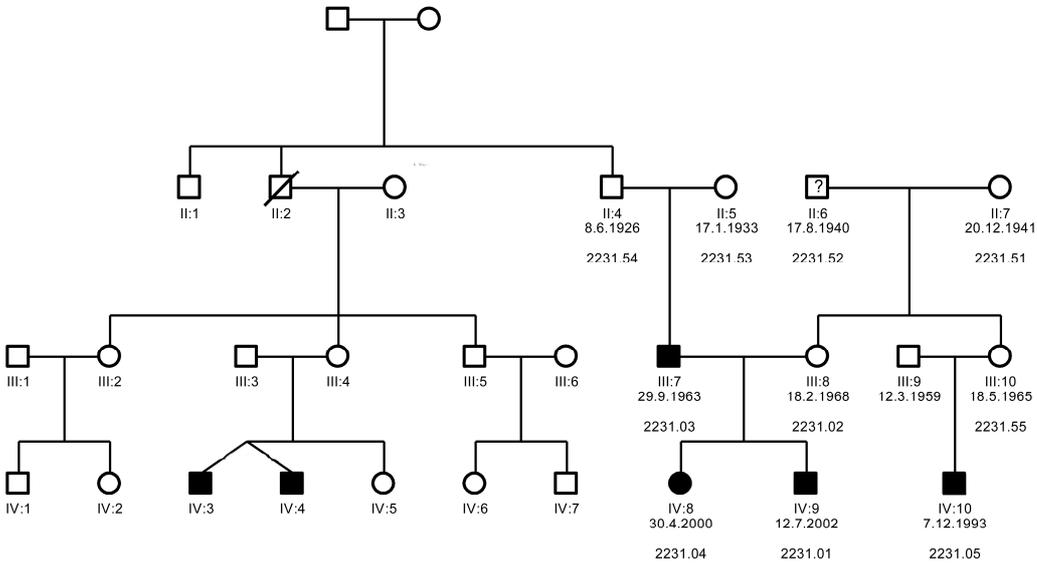
Die Anzahl der so definierten Indexfamilien, welche als besonders für Kopplungsanalysen geeignet eingestuft wurden, betrug 42.

Wie im Methodenteil beschrieben, wurde nach zunächst telefonischer Kontaktaufnahme den 42 Indexfamilien ein eigens entwickelter Fragebogen (siehe 9.2.) zugesandt, um die Familienstammbäume weiter zu komplettieren.

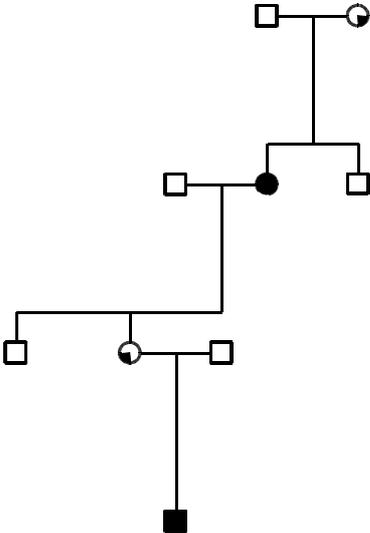
Insgesamt füllten 17 Indexfamilien den Fragebogen aus, die Rücklaufquote betrug damit 40,5%.

Von diesen erklärten sich 3 Familien zu einer augenärztlichen Nachuntersuchung an der Universitätsaugenklinik Gießen bereit. Bei diesen Familien konnten nach erfolgter Aufklärung DNA-Proben für genetische Untersuchungen gewonnen werden.

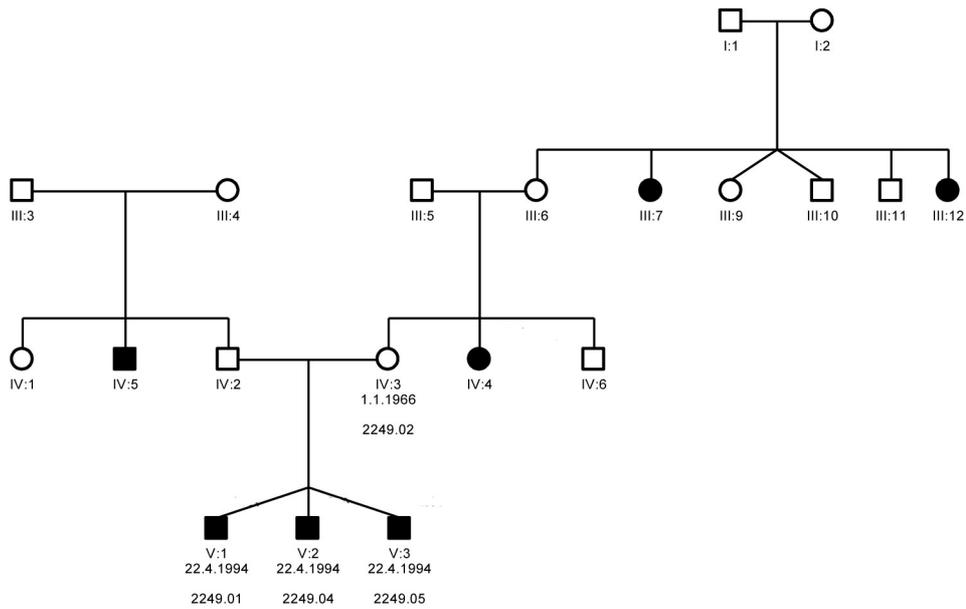
In Abbildung 10 sind die Stammbäume der Familien gezeigt, die in dieser Studie rekrutiert werden konnten.



Familie 1



Familie 39



Familie 42

Abbildung 10.: Stammbäume der Familien, die aus der Studie rekrutiert werden konnten. Personen von denen DNA asserviert wurde sind mit einer DNA Nummer und dem Geburtsdatum markiert. ○□ nicht betroffen (Frau, Mann), ●■ Strabismus, ○ als Kind geschleht ● Hyperopie

Tabelle 7.: Klinische Daten der Patienten, die für die Studie rekrutiert werden konnten.

Patient (Alter)	Schielwinkel [°]	Schielform	Bulbus-länge [RA / LA mm]	Stereosehen	Visus, korrigiert [RA / LA]	Refraktion [dpt / dpt / 1] (sphärisches Äquivalent)
2231.01 (7 J.)	F: S/A -5 +VD2 N: S/A 0	Erstdiagnose: Eso Z.n. OP mit 5 J. konsekutive Exo kein Schielen	21,64 / 22,13	Bagolini Ø bis ⊕ Fliege Ø	F: 0,7 / 0,7	RA: +5,25 / -1,0 / 22 (+4,75) LA: +4,0 (+4,0)
2231.02 (41 J.)	F: S/A 0 N: S/A 0	kein Schielen	23,44 / 23,31	Lang I ⊕	F: 1,25 / 1,25	RA: -0,5 / -0,5 / 169 (-0,75) LA: -0,5 / -0,5 / 5 (-0,75)
2231.03 (46 J.)	F: S/A -8 -VD1 N: S -2 ~ 0, A -11	Erstdiagnose: kDv LA: Z.n. OP mit 6-7 J.	24,56 / 26,03	Bagolini ⊕ ~ Ø LA Fliege ⊕ Ringe Ø LA	F: 0,8 / 1,0 N: 0,8 / 0,5	RA: -2,75 / -1,5 / 175 (-3,5) LA: -3,5 / -1,75 / 176 (-4,5)
2231.04 (9 J.)	F: S +1; A +11 N: S +3; A +17	Eso, latente Kompensation	22,04 / 22,57	Bagolini ⊕ EB Fliege Ø Ringe 800"	F: 0,63 / 0,63 N: 0,5 / 0,63	RA: +2,5 / -2,5 / 8 (+1,5) LA: +0,5 / -1 / 161 (-0,25)
2231.05 (16 J.)	F: HHR +5 -VD8 N: HHR +10 -VD12	Erstdiagnose: Eso + Ssu, Amblyopie	n.m. / 23,31	Bagolini ⊕ ~ Ø RA Fliege Ø	F: < 0,05 / 1,2	RA: -11,75 / -3,75 / 11 (-13,75) LA: +0,0 / -0,5 / 4 (-0,25)
2249.01 (10 J.)	F: S 0, A -11 N: S 0, A -11	Erstdiagnose: Exp		Fliege 140" Lang I ⊕		RA: +8,50 (+8,50) LA: +9,25 / -0,5 / 28 ()
2249.02 (15 J.)	F: S/A -14 N: S/A -10	Exo imterm. Ambl.	20,22 / 20,03	Bagolini Ø LA	F: 1,0 / 0,63	RA: +8,25 (+8,25) (+8,25) LA: +8,75 / -0,25 / 57 (+8,625)
2249.04 (15 J.)	F: S/A -18 N: S/A -20	Erstdiagnose: kDv keine OP Exo	22,17 / 23,51	Stereo Ø Bino Ø	F: 0,4 / 0,8	RA: +3,5 / -0,5 / 85 (+3,25) LA: +0,25 / -0,75 / 74 (-0,075)
2249.04 (10 J.)	F: S/A -14 N: S/A -20	Erstdiagnose: Exp			F: 0,6 / 0,6	RA: +9 LA: +9
2249.04 (15 J.)	F: S/A -18 N: S/A -20	Exo	20,51 / 23,92	Lang I ⊕		RA: +10,25 / -0,25 / 115 (+10,125) LA: +9,25 / -0,5 / 23 (+9,5)

Fortsetzung Tabelle 7:

2249.05 (10 J.)	F: S 0, A -11 N: S 0, A -11	Erstdiagnose: Exp	Bagolini ⊕ Fliege ⊕ Ringe 200"	F: 0,5 / 0,5	RA: +9,25 / -0,25 / 5 (+9,625) LA: +10,75 / -0,25 / 42 (+10,625)
(15 J.)	F: S/A -22 N: S/A -22	Exo	20,85 / 19,89	F: 0,63 / 0,5	RA: +7,25 / -0,25 / 176 (+7,125) LA: +9,75 / -0,5 / 58 (+9,125)
2257.01 (9 J.)	F: S/A +2 N: S/A +2	Erstdiagnose: mEso, RAmb. Z.n. OP mit 7J.: Eso	23,51 / 23,07	F: 1,0 / 1,0 N: 1,0 / 1,0	RA: +1,5 / -0,5 / 179 (+1,25) LA: +2,25 / -0,75 / 167 (+1,875)
2257.02 (42 J.)	F: S/A 0 N: S/A 0	kein Schielen, keine OP (als Kind geschickt)	24,98 / 24,97	F: 1,0 / 1,0	RA: +0,5 / -0,75 / 12 (+0,25) LA: -0,25 / -0,5 / 160 (-0,5)
2257.04 (70 J.)	F: S/A +5 N: S/A +7°	Erstdiagnose: Eso seit Kindheit, keine OP	24,71 / 24,65	F: 1,0 / 0,4	RA: +1,5 / -0,5 / 3 (+1,25) LA: +1,0 / -0,5 / 43 (-0,75)

A: alternierend, Ambly: Amblyopie, RAmbly.: Reihenamblyopie, Eso: Esotropie, Exp: Exophorie, Exo: Exotropie, Bino: Binokularfunktion, dpt: Dioptrien, EB, Einstellbewegung, F: Ferne, HHR: Hornhautreflexe, N: Nähe, n.m.: nicht möglich, kDv: keine Daten verfügbar, LA: linkes Auge, mEso: Strabismus convergenz, kleiner Winkel, Mikrostrabismus, OP: Strabismusoperation, S: simultan, Ssu: Strabismus sursoadductorius, RA: rechtes Auge, Stereo: Stereosehen, VD: Vertikaldeviation, Z.n.: Zustand nach, Ø: negativ, ⊕: positiv, ~ : gegen

3.4. Geschlechterverteilung im Patientengut

Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurde die Geschlechterverteilung der Patienten in den Jahren 2001- Juli 2008 untersucht.

Die Geschlechterverteilung ergab bei tendenziell mehr weiblichen Betroffenen keine signifikante Präferenz zum weiblichen oder männlichen Geschlecht. Die ermittelte Geschlechterverteilung entspricht der allgemeinen Geschlechterverteilung in der Bundesrepublik Deutschland, erhoben durch das statistische Bundesamt basierend auf den Zensus 2011 (Statistisches Bundesamt, Zensus 2011, Stand 30.06.2013)

Das Jahr 2008 war zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich bis Juli abgeschlossen, das in Widerspruch zu den Jahren 2001- 2007 stehende Ergebnis von tendenziell mehr männlichen Betroffenen im Besagten Zeitraum muss daher relativiert werden .

Tabelle 8. Überblick über die absolute und prozentuale Verteilung der Geschlechter der Patienten in den Jahren 2001 - Juli 2008.

Geschlechterverteilung	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008 (Juli)	Gesamt
Weiblich	59% (160)	56,2% (176)	58,7% (196)	51,7% (170)	56,8% (183)	57,5% (177)	53,9% (152)	45,2% (100)	1314 (55,2%)
Männlich	41 % (111)	43,8% (137)	41,3% (138)	48,3% (159)	43,2% (139)	42,5% (131)	46,1% (130)	54,8% (121)	1066 (44,8%)
Gesamt	271	313	334	329	322	308	282	221	2380

3.5. Übereinstimmung der Strabismusformen in den Familien

Bei 400 Familien konnten die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder und die jeweilige Form des Strabismus der betroffenen Familienmitglieder ermittelt werden. Die Tabellen 9 und 10 fassen diese Daten zusammen. Die Daten wurden auf ihre statistische Signifikanz bezüglich der Übereinstimmung der Schielform der Eltern und ihrer Kinder untersucht. Die Daten zeigen die bekannte Korrelation zwischen der Schielerkrankung der Elterngeneration und deren Nachkommen. Es ließ sich zudem eine hohe Signifikanz bezüglich der Weitergabe des Merkmals Esotropie zwischen Eltern und Kindern, unabhängig vom Geschlecht nachweisen. Im Falle des Merkmals der Exotropie ergab sich diese Signifikanz nicht.

Tabelle 9: Übereinstimmung der Form des Strabismus zwischen Kindern und ihren Eltern bei 400 Familien

	Mutter/Vater Esotropie	Mutter/Vater Esophorie	Mutter/Vater Exotropie	Mutter/Vater Exophorie	Mutter/Vater Mikrostrabismus
Sohn Esotropie	131		18	1	6
Sohn Exotropie	10		27	5	
Tochter Esotropie	127	1	15	2	7
Tochter Exotropie	7		40	2	1

Tabelle 10: Ergebnisse der Signifikanzprüfung mittels Student t und χ^2 -Test bezüglich der Vererbung der Schielform

Hypothese	p (χ^2 -Test)	t (Student t-Test)	Signifikanzlevel
Eltern gleicher Strabismus wie Sohn/Tochter	0,00154	25,42	<0,1% Hoch signifikant
Eltern und Kinder Diagnose Esotropie	0,00049	45,00	<0,1% Hoch signifikant
Eltern und Kinder Diagnose Exotropie	0,2878	1,43	> 5% Nicht signifikant

4. Diskussion

4.1. Erbllichkeit des Strabismus

Bekannt ist, dass Kinder betroffener Elternteile ein erhöhtes Risiko zur Ausprägung eines Strabismus besitzen [5,38].

Aurell und Norrsell [8] konnten in einer Langzeitstudie darlegen, dass das Risiko an Strabismus zu erkranken mit 17,6% im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 5,3 - 7,4% [22] signifikant steigt, sobald Verwandte ersten Grades wie Geschwister oder Eltern bereits an Strabismus erkrankt sind.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 20813 Fälle ausgewertet, hierbei ergab sich bei 2380 Fällen zumindest ein weiterer Strabismusfall in den dazugehörigen Familien. Dies entspricht 11,4%. Diese Werte sind im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls höher, liegen jedoch unter denen von Aurell und Norrsell [8]. Als Erklärung ist anzuführen, dass eine Vorauswahl in Form von betroffenen Verwandten ersten Grades wie bei Aurell und Norrsell [8] nicht getroffen wurde und zudem die gesamte Kohorte dieser Studie um ein Vielfaches höher ist als bei Aurell und Norrsell, was zu einer homogeneren Verteilung der Messdaten führt.

Betrachtet man das Verteilungsmuster in Abbildung 9, zeigten sich auch hier bei denjenigen Gruppen von Kindern die größte Prävalenz des Strabismus, in welchen Verwandte ersten Grades wie Eltern oder Geschwister betroffen waren.

Um die hereditäre und damit genetische Komponente des Strabismus zu untermauern, führte Matsuo et al. [42] eine Zwillingsstudie durch. Grundidee dieser Studie war, dass ein Vergleich genetischer Merkmale von monozygoten und dizygoten Zwillingen darüber Aufschluss geben kann, welcher Anteil eines Phänotyps genetisch determiniert ist [50]. Monozygote Zwillinge sind genetisch identisch, dizygote Zwillinge sind hingegen genetisch verwandt wie Geschwister. Eine hereditäre Ursache vorausgesetzt, erwartete man insbesondere bei monozygoten Zwillingen eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (5,3 - 7,4%) erhöhte Prävalenz für das Auftreten des Strabismus [22,50,52]. Matsuo et al. [42] konnten bei 14 von 17 monozygoten Zwillingen oder Drillingen (82,4%) eine Konkordanz im Bezug auf das Merkmal Strabismus nachweisen, bei den multizygoten Zwillingen, Drillingen und Vierlingen waren es zehn von 21 (47,6%).

Die in der Einleitung erwähnte Metaanalyse über bereits bestehende Zwillingsstudien von Wilmer und Backus [79], welche auch die oben aufgeführte Studie von Matsuo et al [42] untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass im Falle des manifesten

primären Strabismus vor allem genetische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen müssen.

Der im Rahmen dieser Arbeit entstandene Datensatz umfasst elf Familien mit Zwillingen und eine Familie mit Drillings. Ob diese monozygot oder dizygot waren konnte über die ausgewerteten Anamnesebögen nicht ermittelt werden. Zudem ließ sich mit eigenen Daten mangels einer entsprechenden Vergleichsgruppe sowie, aufgrund der geringen Anzahl von Zwillingen und Drillings keine signifikante Korrelation, dass es insbesondere bei monozygoten Zwillingen zu einer erhöhten Prävalenz des Strabismus als Hinweis für eine bedeutende Rolle genetischer Faktoren am Entstehen des manifesten primären Strabismus kommt, herstellen.

4.2. Geschlechterverteilung

Die untersuchten 2380 Fälle des kaukasischen Kollektivs von Indexfamilien dieser Studie zeigten eine homogene Geschlechterverteilung, eine besondere Häufung von Strabismus im männlichen oder weiblichen Geschlecht ließ sich nicht feststellen. Die in Tabelle 8 dargestellte Auswertung ergibt eine Verteilung von 44,8% betroffener Männern und 55,2% betroffener Frauen. Paul [52] beschreibt einen weiblichen Anteil von 52 - 54%, Parikh et al. [49] beschreiben in ihrer Studie ebenfalls ein nahezu gleiches Verhältnis ohne signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Strabismusbetroffenen. Auch im afrikanischen Raum scheint dies zu gelten, in dem Kollektiv von Mvogo et al. [48] sind 45,82% der Männer und 54,18% der Frauen betroffen.

Die geschilderte Geschlechterverteilung bezüglich Strabismus entspricht der Geschlechterverteilung in der Allgemeinbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Die Daten diesbezüglich wurden durch das Statistische Bundesamt erhoben und basieren auf den Zensus 2011. Hierbei ergab sich bei einer Gesamtbevölkerung von 80,233 Mio. Einwohnern (Stand 30.06.2013) ein Anteil von 48,82 % Männern und 51,18% Frauen. Die quasi homogene Verteilung der Geschlechter ist ein deutlicher Hinweis, dass die genetischen Faktoren nicht auf den Geschlechtschromosomen lokalisiert sind. Eine Aussage über den Umfang der beteiligten Gene lässt sich daraus aber nicht ableiten.

Epidemiologische Aussagen über die Häufigkeit des Strabismus innerhalb der untersuchten Population lassen sich anhand der erhobenen Daten nicht ableiten. Grund hierfür ist das Fehlen einer zum Vergleich notwendigen Normprobandengruppe, da nicht schielende Personen nicht berücksichtigt wurden. Zudem war das Einzugsgebiet der Probanden aufgrund der speziellen Expertise der Klinik im Bereich

der Neuroophthalmologie zu weitläufig, um eine einheitliche Gruppe Normprobanden zu definieren.

4.3. Verteilung und Ausprägung der Strabismusformen und deren Bedeutung für die Vererbung

In dem beschriebenen Kollektiv von 2380 Patienten finden sich wie in Tabelle 5 dargestellt mehrheitlich Esotropien (66,9%), gefolgt von Exotropien (20,9%). Ein ähnliches Verteilungsmuster zwischen Esotropien und Exotropien ist auch bei Ziakas et al. [82] zu finden.

Mvogo et al. [48] ermittelte hingegen für den afrikanischen Raum umgekehrte Werte. In einem Kollektiv von 275 Patienten konnte Mvogo in 171 Fällen Exotropien (62,18%) und in 104 Fällen Esotropien (37,82%) diagnostizieren. Bezogen auf Kamerun ermittelte Mvogo et al. [48] eine Häufigkeit des Strabismus von 1,22%, dies ist sehr viel seltener als die Schielhäufigkeit in Mitteleuropa mit etwa 5,3 - 7,4% [22]. Diese Unterschiede lassen sich ebenfalls bei Chew et al. [10] finden. Sie konnten darlegen, dass ein an Strabismus erkranktes Kind einer farbigen Mutter in nur 37,3% eine Esotropie aufwies, während es bei einer weißen Mutter 62,3% sind. Als Grund hierfür nahmen sie einen genetischen Unterschied in der weißen und farbigen Bevölkerung an.

Die auf Tabelle 9 und 10 basierende Auswertung ergab eine hohe Signifikanz für die Weitergabe des Merkmals Esotropie auf die nächste Generation. Im Falle der Exotropien ließ sich eine solche Signifikanz nicht zeigen. Neben den aufgezeigten Umwelteinflüssen stellen deshalb Autoren wie Autoren wie Fujiwara et al. [19], Shaaban et al. [66], Parikh et al. [49], Lorenz [38] und Preisling [54] die Hypothese auf, dass es mehrere für Strabismus verantwortliche Genorte auf den Chromosomen geben müsse. Für Grützner et al. [27] sind demnach Phänotyp und Penetranz des Strabismus abhängig davon, wie viele genetische Faktoren die Eltern besitzen und wie viele davon an das Kind weitergegeben werden. Dieser Ansatz bietet eine gute Erklärung für das in Penetranz und Phänotyp variable Erscheinungsbild des Strabismus

Im Gegensatz dazu ist für Engle [15] bereits die höhere Konkordanzrate im Bezug auf das Merkmal Strabismus im Vergleich zwischen dizygoten Zwillingen gegenüber Geschwisterkindern ein Hinweis auf den bereits angesprochenen Einfluss von Umwelteinflüssen.

Es werden verschiedene Umweltfaktoren diskutiert, welche das Risiko zur Ausprägung eines Strabismus erhöhen und dessen Erscheinungsform beeinflussen können. So nennen Chew et al [10] unter anderem das Geburtsgewicht, Tabakgenuss der Mutter

während der Schwangerschaft oder das mütterliche Alter bei Geburt als Risikofaktoren. Autoren wie Abrahamsson et al. [2] und Aurrell und Norrsell [8] nennen zusätzlich die Hyperopie als relevanten Risikofaktor. Ziel der Studie von z.B. Abrahamsson et al. [2] war es, anhand der Risikoabschätzung für das Auftreten von Strabismus, gefährdete Kinder geeigneten Screeningmaßnahmen zuzuführen. Damit sollten Folgen des unerkannten Strabismus in früher Kindheit, wie Amblyopie, verhindert werden. Zwar können seitens der eigenen Datenerhebung aufgrund der anderen Schwerpunktsetzung keine direkte Aussagen zu individuellen Risikofaktoren und deren Häufung in dem untersuchten Kollektiv von Indexfamilien mit Strabismus gemacht werden, Tabelle 9 legt jedoch insbesondere im Hinblick auf die geringe Stabilität des Merkmals Exotropie in der Erblinie eine solche Beeinflussung durch Umweltfaktoren nahe. Ein polygenes Zusammenspiel verschiedener für die Form des Strabismus verantwortlicher Gene würde einen so deutlichen Wechsel der Schielform innerhalb der Erblinie nur dann unterstützen, wenn ein spezifisches Gen betroffen wäre, das gezielt die Funktion des M. rectus lateralis beeinflusst, da dies der einzige Muskel ist, der am Seitblick beteiligt ist und nicht von N.III innerviert wird. Diese Sichtweise deckt mit Sanfillippo et al. [61]. Im Vergleich zur Wilmer und Backus [79] kommt diese Gruppe auch für die manifeste primäre Strabismusform Exotropie in ihrer klinischen Studie zu dem Schluss, dass diese vor allem Umwelteinflüssen unterliegt. Woher dann das erhöhte Auftreten der Exotropie in afrikanischen Populationen [48] kommt bleibt unklar.

Wilmer und Backus [79] hatten in ihrer Metaanalyse vorhandener Zwillingsstudien bereits festgestellt, dass es bei einem manifesten primären Strabismus vor allem genetische Faktoren seien, welche eine entscheidende Rolle spielen. Umweltfaktoren, so ergaben ihre Analysen, würden zumindest was den manifesten primären Strabismus angeht nur eine allenfalls marginale Rolle spielen. Im Gegensatz dazu kamen sie zu dem Schluss, dass beim Auftreten des latenten Strabismus der Einfluss von Umweltfaktoren dominiert. Dies widerspricht andererseits den Daten von Sanfillippo et al. [61], die keine Unterschiede zwischen genetischen und Umweltfaktoren bei latentem und manifestem Strabismus berichteten. Allerdings wurden Patienten mit Phorien in dieser Studie nur zur Vergrößerung des Kollektivs einbezogen und waren nicht tragende Elemente der Studie, so dass die Aussagen der beiden Studien sich durchaus ergänzen.

4.4. Identifizierung ursächlicher Gene

Ausgehend von einer multifaktoriellen Vererbung des Strabismus wird die Methode der Kopplungsanalyse zur Genortbestimmung in Veröffentlichungen zum Thema des Strabismus und seiner genetischen Ursachen diskutiert und angewandt.

[2,15,19,27,38,42,49,52,54,58,66,73].

Die Kopplungsanalyse ist ein Verfahren um festzustellen, wie nahe zwei Genorte auf demselben Chromosom beieinander liegen, d.h. gekoppelt sind. Für ein aussagekräftiges Ergebnis benötigt man Daten über die untersuchten Genorte von einer möglichst großen Anzahl von Familien mit möglichst vielen über mehrere Generationen verteilten Betroffenen. Die Durchführung einer Kopplungsanalyse ist ein statistisches Verfahren und dient der Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, dass die beobachteten Zahlen tatsächlich durch Kopplung zustande kommen und nicht zum Beispiel durch zufälliges Abweichen vom Vererbungsmuster nur vorgetäuscht sind [50]. Interessanterweise haben parallel dazu auch Forschungsergebnisse aus dem Bereich der Veterinärmedizin im Bezug auf das Auftreten von Strabismus beim Tier zu nahezu gleichen Schlüssen geführt. Dies gilt insbesondere im Bezug auf die Mechanismen der Vererbung als auch für die anwendbaren Analysemethoden in Form der Kopplungsanalyse [17,43]

Die Problematik der Kopplungsanalyse liegt darin begründet, dass für aussagekräftige Ergebnisse viele Betroffene einer Familie aus möglichst vielen Generationen die bestmögliche Information liefern. Dies führt gerade im Falle des Strabismus zu hohen Anforderungen an ein entsprechendes Kollektiv von geeigneten Indexfamilien [52]. Publikationen zum Thema Strabismus thematisieren das Problem der ungenügenden statistischen Aufbereitung und Zusammenführung geeigneter Kollektive, deren Mangel auch zur Einschränkung der Aussagekraft ambitionierter und aufwendiger Studien geführt hat. Preisung [54] spricht von einer neuen Herausforderung für die Genetiker. Entsprechend leidet die Aussagekraft aktueller Studien an der Struktur der untersuchten Familien, wie bei Fujiwara et al. [19] und Parikh et al. [49], deren Indexfamilienkollektive mit 30 bzw. nur 7 Familien zu klein sind für die dort vorliegende einfache Familienstruktur.

Gemeinsames Merkmal dieser Studien war das Ziel, die verantwortlichen Genorte für den Strabismus ausfindig zu machen. Fujiwara et al. [19] untersuchten hierfür ein Kollektiv von 30 Indexfamilien, Einschlusskriterium war, dass mindestens 2 Kinder einer Familie an primärem Strabismus in Form von Eso- oder Exotropie litten. Fujiwara et al. [19] schlossen aus den mittels Kopplungsanalyse gewonnenen Ergebnissen, dass es mehrere für Strabismus verantwortliche Genorte geben müsse, eine genauere

Eingrenzung war insbesondere wegen des kleinen Kollektivs an Indexfamilien jedoch nicht möglich.

Zusammen mit Shaaban et al. [66] entwarf Fujiwara eine neue Studie. Zur Vergrößerung des Kollektivs an Indexfamilien wurden die Einschlusskriterien verändert. Nicht mehr mindestens zwei an primären Strabismus erkrankte Kinder waren ausschlaggebend, sondern allgemein mindestens zwei an primärem Strabismus in Form von Eso- oder Exotropie erkrankte Familienmitglieder. Die beschriebenen veränderten Einschlusskriterien ermöglichten die Schaffung eines größeren Kollektivs von 55 Familien, um so eine umfangreichere Datenlage für Kopplungsanalysen zu schaffen. Neben der angestrebten Vergrößerung des Kollektivs gelang durch die veränderte Familienstruktur eine verbesserte Aussagekraft bezüglich einer eventuell vorliegender monozygoten Vererbung des primären Strabismus.

Mit Hilfe der Kopplungsanalyse konnten Genorte auf den Chromosomen 4p28.3 und 7q31.2 mit dem Auftreten von Strabismus in Verbindung gebracht werden.

Parikh et al. [49] gelang es, ein Kollektiv von 209 Familien zusammenzustellen, Einschlusskriterium war, dass mindestens ein weiteres Familienmitglied an Strabismus erkrankt war.

Somit wurden dieselben Einschlusskriterien und Vorgehensweisen (wie im Methodenteil beschrieben) verwendet, wie sie auch in dieser Dissertation zur Schaffung eines möglichst gut für Kopplungsanalysen geeigneten Kollektivs von Indexfamilien angewandt wurden.

Parikh et al. [49] brachten einen Genort auf Chromosom 7p22.1 mit Strabismus in Verbindung, jedoch wurden nur 7 Familien für die Kopplungsanalyse ausgewählt.

Shaaban et al. [66] wiesen ebenfalls darauf hin, dass sich bei den Ergebnissen der Kopplungsanalysen ihrer Studie keine Verbindung des genannten Genortes auf Chromosom 7p22.1 mit Strabismus ergab.

Daher wurde dem Archiv der Universitätsaugenklinik Giessen besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Als Schielzentrum wurde bei jeder Patientenaufnahme Wert auf die genaue familiäre Erfassung des Strabismus Wert gelegt, das heißt die dieser Dissertation als Datengrundlage dienenden Krankenblätter haben eine im Bezug auf Vollständigkeit und Korrektheit hohe Qualität. Von den 42 Indexfamilien mit einer mehrfachen Anzahl von Betroffenen über mehrere Generationen verteilt nahmen letztlich drei Familien an der augenärztlichen Untersuchung und Befragung teil (Stammbaum 1, 39 und 42 aus 9.1.). Diese drei Familien sind mit zwei Einschränkungen zu betrachten. Zum einen weisen die Mitglieder von Familie 42 das Merkmal Exotropie auf, also jene Strabismusform, welche nach bisherigen Forschungsstand in erster Linie mit Umweltfaktoren und nicht mit genetischen Faktoren

assoziiert ist [79]. Zum anderen gibt es in den Familien 1 und 42 zusätzlich zum Hauptzweig ihres jeweiligen Stammbaums einen Nebenzweig. Dadurch entsteht mögliche Heterogenität und einhergehend damit die Möglichkeit, dass die genetische Ursache in den verschiedenen Familienzweigen unterschiedlich ist. Ein weiteres Beispiel für dieses Problem ist die Glaukomstudie von Sack et al. [60] in der die verschiedenen Zweige einer Familie mit verschiedenen Formen des Offenwinkelglaukoms diagnostiziert wurden. Ein weiteres Beispiel ist eine große Familie mit Albinismus, die von Preising et al. beschrieben wurde [56]. In diesem Zusammenhang muss allerdings berücksichtigt werden unter welchem Vererbungsmodell die Erkrankung betrachtet wird. Beim Strabismus wird eine multifaktorielle Vererbung erwartet. Dies bedeutet, dass eine simple monogene Kopplungsanalyse von vornherein als unzureichend betrachtet werden muss, ohne diese Möglichkeit auszuschließen. Für die Analyse mit multifaktorieller Vererbung bietet die Struktur von Familien mit vielen Betroffenen über mehrere Generationen eine gute Grundlage für die folgenden genetischen Studien, weil so die Kopplung von Merkmal und Ursache in zusätzlichen Situationen untersucht werden kann. Allerdings darf dann die anschließende Kopplungsanalyse nicht nur mit einem parametrischen Modell durchgeführt werden, sondern auch mit nicht-parametrischen Methoden. Zusätzlich ist auch eine individuelle Kopplungsanalyse der einzelnen Familien sinnvoll.

4.5. Compliance

Mithilfe eines unter 9.2. hinterlegten eigens für diese Arbeit konzipierten Fragebogens sollten die Stammbäume der einzelnen Indexfamilien komplettiert und eine Vorauswahl für mögliche Teilnehmer an einer Studie für Kopplungsanalysen getroffen werden. Zur Erhöhung der Rücklaufquote (Compliance) wurden die einzelnen Indexfamilien vorab telefonisch informiert und der Fragebogen so konzipiert, dass die Beantwortung der einzelnen Fragen ohne größeren Zeitaufwand möglich war. Auch ein gegebenenfalls zu entwerfender Stammbaum der eigenen Familie wurde visuell durch die allgemeingültige Symbolangabe bildhaft erklärt.

Die Rücklaufquote des Fragebogens von 40,5% entspricht in etwa derjenigen der genannten Arbeiten von Fujiwara et al., Parikh et al. sowie von Shaaban et al. [19,49,66].

Bedauerlicherweise nahmen auch in dieser Studie nur noch drei Indexfamilien an der augenärztlichen Untersuchung teil, beziehungsweise erklärten sich zur Blutentnahme bereit.

Das grundlegende Problem der retropektivischen Untersuchungsmethode ist, wie es sich auch in dieser Dissertation zeigte, die Zurückführung der ermittelten Indexfamilien in die klinische Studie. Im konkreten Fall stellte sich insbesondere die Bitte um klinische Wiedervorstellung zwecks augenärztlicher Untersuchung und Blutentnahme als größte Hürde für die Compliance der ermittelten Indexfamilien dar. Dies beobachteten ebenfalls Fujiwara et al., Parikh et al. sowie Shaaban et al. [19,49,66] in ihren Veröffentlichungen.

So berichtet Parikh et al., dass von den 150 Familien zum Zeitpunkt der Veröffentlichung rekrutierten, schließlich sieben zur Durchführung einer Kopplungsanalyse zur Verfügung standen.

Die Rekrutierung weiterer geeigneter Indexfamilien für Kopplungsanalysen muss daher im Verlauf der Behandlung erfolgen, um die Compliance zu erhöhen.

4.6. Ausblick

Die Anstrengungen die unternommen werden, um für Kopplungsanalysen geeignete Indexfamilien zu finden, zeigen die Schlüsselposition, die mittlerweile der Schaffung solcher Kollektive eingeräumt werden muss.

Die Überlegungen von Preising [54] und Zitzelsperger et al. [83] durch Identifikation isolierter Populationen mit erhöhter Prävalenz für Strabismus leichter ein für Kopplungsanalysen geeignetes Kollektiv zu finden konnte das Problem der retropektivischen Untersuchung, nämlich die geringe Rückführungsquote von geeigneten Familien in die klinischen Studien, nicht lösen.

Eine zielführende Maßnahme zur Erhöhung der Compliance wäre es, bereits bei erstmaliger klinischer Vorstellung und korrelierender auffälliger Familienanamnese zeitnah mit den sich abzeichnenden Indexfamilien die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien zu besprechen und DNA-Proben zu asservieren. Als erstes Ergebnis wird dies in der Universitätsaugenklinik Giessen umgesetzt.

Im Hinblick auf das Patientenkollektiv dieser Studie wird an der Universitätsaugenklinik Giessen die Rekrutierung für Kopplungsanalysen geeigneter Indexfamilien fortgeführt. Dazu werden die Auswahlkriterien zugrunde gelegt, die in dieser Arbeit definiert wurden. Ziel ist das Generieren und Überführen einer möglichst großen Anzahl von für Kopplungsanalysen geeigneten Indexfamilien in die Studien, welche zum Ziel haben jene Genorte zu identifizieren, die bei der Entstehung des primären Strabismus eine Rolle spielen.

Als Alternative zur Kopplungsanalyse werden zukünftig vermehrt Studien mit Hochdurchsatzsequenzierung (Next generation sequencing) zum Einsatz kommen

[65]. Diese Studien erlauben die parallele Erfassung exprimierter Sequenzen (Exome) und im direkten Vergleich Betroffener die Beschreibung von Genen, die bei allen Patienten mit Schielerkrankungen verändert sind. In der Weiterführung dieses Ansatzes können dann auch verschiedene Schielformen unabhängig betrachtet werden, um die modifizierenden Gene zu identifizieren, die der besonderen Schielform zugrunde liegen. Damit kommt den Familien mit mehreren Betroffenen eine wichtige Funktion zum Einstieg in diese Studien zu, da in diesen Familien die Interaktion von Genen konserviert ist. Aber auch Einzelfälle kommen im Anschluss zu Nutzen, die sie zur Bestätigung der Familienanalysen herangezogen werden können.

5. Zusammenfassung

Über die Ursache und Entstehung des primären Strabismus ist wenig bekannt. Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse aus der Beschäftigung mit sekundären Schielsyndromen erhofft man sich Rückschlüsse bezüglich der komplexen neurologischen Vorgänge des primären Strabismus ziehen zu können.

Auf genetischer Ebene wird eine multifaktorielle Vererbung vermutet. Die Kopplungsanalyse hat sich dabei als wichtige Methode zur Erforschung der genetischen Ursachen und Zusammenhänge etabliert. Diese Analysetechnik stellt jedoch hohe strukturelle Anforderungen an ein entsprechendes Kollektiv von Indexfamilien. Dieser Umstand erwies sich auch in jüngeren Studien als Schlüsselproblem zur genaueren Untersuchung der genetischen Komponenten und Eigenschaften von Strabismus.

Ziel dieser Dissertation war die Zusammenstellung und statistische Auswertung eines für Kopplungsanalysen bei primärem Strabismus geeigneten Patientenkollektivs.

Das Archiv des Zentrums für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen (in der Folge Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen) diente als Datengrundlage für diese Dissertation. Es wurden die Krankenblätter der Jahre 2001 bis Juli 2008 ausgewertet. Auswertungsgegenstand war der Anamnesebogen. Gesucht wurde nach Indexfamilien, in welchen mindestens zwei Mitglieder Formen des Strabismus aufwiesen. Sekundäre Strabismusformen, entstanden durch z.B. Unfall oder bekannte ursächliche Erkrankungen, wurden nicht berücksichtigt. Die Strabismusformen wurden kodiert. Die Patienten wurden nach ihren Strabismusformen klassifiziert. Zur Vereinfachung wurde ebenfalls eine numerische Kodierung angewandt.

Besonders für Kopplungsanalysen geeignet erscheinende Familien wurden angeschrieben, um mittels eines für diese Studie entwickelten Fragebogens die identifizierten Stammbäume zu ergänzen.

Im Untersuchungszeitraum 2001 - Juli 2008 wurden 20813 Patienten des Zentrums für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen auf Strabismusformen untersucht und behandelt. Insgesamt enthält der Datensatz 2380 Patienten mit einer positiven Familienanamnese. Mehrheitlich zeigten sich Esotropien (66,9%) gefolgt von Exotropien (20,9%). Die Geschlechterverteilung ergab einen Anteil von 55,2% weiblichen und 44,8 % männlichen Betroffenen für Strabismus.

In einer zweiten Auswertung richtet sich der Fokus auf die ebenfalls von primärem Strabismus betroffenen Familienmitglieder.

In 1900 Fällen (79,83%) waren Verwandte ersten Grades betroffen, wobei die Kind-Eltern-Kombination mit 948 (39,83%) Fällen die größte Gruppe darstellte. Eine positive Geschwisteranamnese ergab 397 Fälle (16,68%). 432 (18,15%) Familien wiesen 3 betroffene Verwandtschaftsgrade auf, wobei die Kombination Kind-Eltern-Geschwister mit 143 Fällen (6,01%) am häufigsten auftrat. Eine positive Familienanamnese über 4 Verwandtschaftsgrade zeigte sich in 46 Fällen (1,93%), 5 Verwandtschaftsgrade von Strabismus Betroffenen fanden sich in zwei Familien (0,08%).

Es ließ sich eine hohe Signifikanz bezüglich der Weitergabe des Merkmals Esotropie in der Eltern- Kind - Kombination nachweisen. Im Falle des Merkmals Exotropie ergab sich diese Signifikanz in der Eltern - Kind - Kombination nicht. Als Ursache ist hier wahrscheinlich der Einfluss von Umweltfaktoren anzusehen.

Die Anzahl der Indexfamilien, welche besonders für Kopplungsanalysen geeignet erschienen, betrug 42. Von diesen Indexfamilien beantworteten 17 einen für diese Studie konzipierten Fragebogen mit dem Ziel der Vervollständigung der Familienstammbäume. Drei Familien nahmen schließlich an den angestrebten augenärztlichen Untersuchungen teil und stimmten einer Blutentnahme zur Durchführung von Kopplungsanalysen zu. Diese geringe Compliance der Indexfamilien im Rahmen von retropektiven Untersuchungsmethoden stellt dabei ein großes Problem dar, dem sich bislang alle Arbeitsgruppen in der genetischen Strabismusforschung ausgesetzt sahen. Die geringe Compliance erzwingt eine behandlungsnah Aufnahme in entsprechende Studien, die in der Universitätsaugenklinik Giessen umgesetzt wird.

Die Ergebnisse zur Familienstruktur deckten sich mit den Literaturdaten, wobei die Familien mit wenigen Betroffenen in der Überzahl waren. Dies ist als eine Folge des postulierten multifaktoriellen Erbgangs anzusehen, da in diesem Fall mehrere beteiligte Gene vorliegen, die unabhängig von einander vererbt werden. Die daraus resultierenden Anforderungen an die Familienstruktur wurden wie erwartet nur in wenigen Fällen erfüllt. Die Struktur der identifizierten Familien war daher nur bedingt für die Kopplungsanalysen geeignet, bietet aber einen guten Zugang zu neuen Untersuchungsmethoden auf der Basis der Exomsequenzierung, die es erlauben genetische Veränderungen in kodieren Genomabschnitten unter den Betroffenen intra- und interfamiliär zu untersuchen.

Mit dieser Arbeit konnten Vorgehensweisen definiert werden, die es erlaubten ein Patientenkollektiv auf geeignete Familien zur Identifikation der genetischen Ursachen des primären Strabismus retrospektiv auszuwerten und eine prospektive Rekrutierung in der Universitätsaugenklinik Giessen zur Weiterentwicklung des Patientenkollektivs zu etablieren.

5.1. Summary

The cause and origin of the primary strabismus is not well known.

Inferences regarding the complex neurological processes of primary strabismus may be drawn using the knowledge gained from the study of secondary strabismus syndromes.

At the genetic level a multifactorial inheritance is presumed. Linkage analysis has been established as an important method to study the genetic causes and correlations. This method however has high demand on the structure of the analysed index families. This was a major drawback in recent studies investigating the genetic components and characteristics of strabismus.

The objective of this thesis was the compilation and the statistical evaluation of a suitable collective of index families for linkage analysis in primary strabismus.

The archives of the Centre for Ophthalmology at the University Hospital Giessen (hereinafter University Eye Clinic Giessen) were used as a data base for this thesis. Medical records from 2001 to July 2008 were analyzed.

Evaluation was based on the medical history form. The collective was screened for index families in whom at least two members had any form of strabismus. Forms of secondary strabismus caused by accident or known causative diseases were excluded. The forms of primary strabismus were coded. Patients were classified according to their form of strabismus. To simplify the examination numerical coding was also applied.

Families who were most suitable for linkage analysis were contacted. A disease specific questionnaire was developed to expand the pedigrees.

In the period from 2001 – to July 2008 twenty-thousand-and-eight-hundred-thirteen patients of the University Eye Clinic Giessen affected with primary strabismus were examined and treated.

Overall, the dataset contained 2380 patients with a positive family history. The majority showed esotropia (66.9%) followed by exotropia (20.9%). The gender distribution showed a proportion of 55.2% female and 44.8% male affected patients.

In a second evaluation the focus was adjusted to relatives affected by primary strabismus.

In 1900 cases (79.83%), first grade relatives were affected. In these the child-parent relation represented by 948 (39.83%) cases was the largest group.

Affected siblings were found in 397 cases (16.68%). Four-hundred and thirty-two (18.15%) families showed affecteds of three grades of relationship, the relation parent-child-sibling with 143 cases (6.01%) occurred most frequently.

A positive family history of four grades of relationship was found in 46 cases (1.93%), affecteds of five grades of relationship with strabismus were found in two families (0.08%).

Inheritance of esotropia was highly significant from parents to their children. While exotropia was not significantly inherited from parents to their children. The cause is probably the influence of environmental factors.

Forty-two families were particularly suitable for linkage analysis. Seventeen of the 42 families answered a questionnaire to complete the sample set. Three families finally participated in the targeted ophthalmic examinations and agreed to a blood sampling to perform linkage analysis.

Due to the low compliance of the index families as part of retro perspective analysis methods, sampling is a major problem envisaged by all other investigators before. At low compliance recruitment in to any study is highly recommend in proximity to treatment. Recruitment at visit is therefore now implemented at the University Eye Clinic Giessen.

Results on the family structure were according to published data showing a majority of families with only small numbers of affected. This is a corollary of the postulated multifactorial inheritance resulting from the independent segregation of multiple involved genes. Therefore, family structure requirements for linkage analyses were only rarely met as expected. The number and structure of the analyzed family sample on the other hand opens access to novel techniques like exome sequencing applying intra- and interfamily comparisons of the coding parts of the genome.

In this thesis procedures were developed which allowed the screening of a cohort of patients to identify suitable families for the genetic causes of primary strabismus from a retrospective assessment of records and a prospective identification and recruitment of novel patients at the University Eye Clinic Giessen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Abrahamsson M, Magnusson G, Sjostrand J. Inheritance of strabismus and the gain of using heredity to determine populations at risk of developing strabismus. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(6):653-657
- 2 Abrahamsson M, Magnusson G, Sjoström A, Popovic Z, Sjostrand J. The occurrence of congenital cataract in western Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(5):578-580
- 3 Adams DL, Horton JC. Monocular cells without ocular dominance columns. *J Neurophysiol* 2006; 96(5):2253-2264
- 4 Adams DL, Horton JC. Ocular dominance columns in strabismus. *Vis Neurosci* 2006; 23(5):795-805
- 5 Adams F. *The Genuine Works of Hippocrates*. W. Wood and Co., 1886
- 6 Andrews CV, Hunter DG, Engle EC, Andrews CV, Desai J, Hunter DG et al. Duane Syndrome In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. 2007 May 25 [updated 2012 Jul 05].
- 7 Arbisser AI, Murphree AL, Garcia CA, Howell RR. Ocular findings in mannosidosis. *Am J Ophthalmol* 1976; 82(3):465-471
- 8 Aurell E, Norrsell K. A longitudinal study of children with a family history of strabismus: factors determining the incidence of strabismus. *Br J Ophthalmol* 1990; 74(10):589-594
- 9 Barrett BT, Bradley A, Candy TR. The relationship between anisometropia and amblyopia. *Prog Retin Eye Res* 2013;(13):10
- 10 Chew E, Remaley NA, Tamboli A, Zhao J, Podgor MJ, Klebanoff M. Risk factors for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(10):1349-1355
- 11 Chia A, Lin X, Dirani M, Gazzard G, Ramamurthy D, Quah BL et al. Risk factors for strabismus and amblyopia in young singapore chinese children. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20(3):138-147
- 12 Coats DK, Paysse EA, Towler AJ, Dipboye RL. Impact of large angle horizontal strabismus on ability to obtain employment. *Ophthalmology* 2000; 107(2):402-405
- 13 Cotter SA, Varma R, Tarczy-Hornoch K, Kean-Cowdin R, Lin J, Wen G et al. Risk factors associated with childhood strabismus: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies. *Ophthalmology* 2011; 118(11):2251-2261

- 14 Demer JL, Clark RA, Lim KH, Engle EC. Magnetic resonance imaging of innervational and extraocular muscle abnormalities in Duane-radial ray syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(12):5505-5511
- 15 Engle EC. Genetic basis of congenital strabismus. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(2):189-195
- 16 Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(6):891-896
- 17 Fink S, Mömke S, Wöhlke A, Distl O. Genes on bovine chromosome 18 associated with bilateral convergent strabismus with exophthalmos in German Brown cattle. *Mol Vis* 2008; 14:1737-51.:1737-1751
- 18 Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, Donald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS* 2007; 11(2):179-182
- 19 Fujiwara H, Matsuo T, Sato M, Yamane T, Kitada M, Hasebe S et al. Genome-wide search for strabismus susceptibility loci. *Acta Med Okayama* 2003; 57(3):109-116
- 20 Goodyear BG, Menon RS. Brief visual stimulation allows mapping of ocular dominance in visual cortex using fMRI. *Hum Brain Mapp* 2001; 14(4):210-217
- 21 Goodyear BG, Nicolle DA, Menon RS. High resolution fMRI of ocular dominance columns within the visual cortex of human amblyopes. *Strabismus* 2002; 10(2):129-136
- 22 Gräf M, Haase W.2.5. Amblyopie. In: Kaufmann H, editor. *Strabismus*. Stuttgart: thieme,2. Edition, 2012: 262-337, ISBN: 978-3131297242.
- 23 Greenberg F, Lewis RA. The Williams syndrome. Spectrum and significance of ocular features. *Ophthalmology* 1988; 95(12):1608-1612
- 24 Grehn F.2. Augenuntersuchung und Basistherapiemaßnahmen durch den Nicht-Ophthalmologen. *Augenheilkunde*. Heidelberg: Springer,29. Edition, 2005: 17-32, ISBN: 3-540-25699-7.
- 25 Grehn F.21. Schielen. *Augenheilkunde*. Heidelberg: Springer,29. Edition, 2005: 395-414, ISBN: 3-540-25699-7.
- 26 Grehn F.16. Sehbahn. *Augenheilkunde*. Heidelberg: Springer,29. Edition, 2005: 315-324, ISBN: 3-540-25699-7.
- 27 Grütznertner IP, Yazawa K, Spivey BE. Heredity and strabismus. *Surv Ophthalmol* 1970; 14(6):441-456
- 28 Horton JC. Ocular integration in the human visual cortex. *Can J Ophthalmol* 2006; 41(5):584-593

- 29 Horton JC, Adams DL. The cortical column: a structure without a function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360(1456):837-862
- 30 Horton JC, Hocking DR. Pattern of ocular dominance columns in human striate cortex in strabismic amblyopia. *Vis Neurosci* 1996; 13(4):787-795
- 31 Horton JC, Hocking DR. Effect of early monocular enucleation upon ocular dominance columns and cytochrome oxidase activity in monkey and human visual cortex. *Vis Neurosci* 1998; 15(2):289-303
- 32 Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 1962; 160:106-54.:106-154
- 33 Kahle W.3. Das Auge. Taschenatlas der Anatomie - Nervensystem und Sinnesorgane. Stuttgart: Thieme,8. Edition, 2002: 337-361, ISBN: 3-13-492208-8.
- 34 Klinke R, Silbernagl S.24. Sehsystem. Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart: Thieme Verlag,4. Edition, 2003: 605-632, ISBN: 3-13-796004-5.
- 35 Lennerstrand G. Strabismus and eye muscle function. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(7):711-723
- 36 LeVay S, Hubel DH, Wiesel TN. The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. *J Comp Neurol* 1975; 159(4):559-576
- 37 Lim KH, Engle EC, Demer JL. Abnormalities of the oculomotor nerve in congenital fibrosis of the extraocular muscles and congenital oculomotor palsy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4):1601-1606
- 38 Lorenz B. Genetics of isolated and syndromic strabismus: Facts and perspectives. *Strabismus* 2002; 10(2):147-156
- 39 Lorenz B.2.2. Genetik des Strabismus und des Nystagmus. In: Kaufmann H, Steffen H, editors. *Strabismus*. Stuttgart: Thieme,4. Edition, 2012: 158-190, ISBN: 978-3131297242.
- 40 Löwel S. Ocular dominance column development: strabismus changes the spacing of adjacent columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 1994; 14(12):7451-7468
- 41 Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:21
- 42 Matsuo T, Hayashi M, Fujiwara H, Yamane T, Ohtsuki H. Concordance of strabismic phenotypes in monozygotic versus multizygotie twins and other multiple births. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46(1):59-64
- 43 Mömke S, Fink S, Wöhlke A, Drögemüller C, Distl O. Linkage of bilateral convergent strabismus with exophthalmus (BCSE) to BTA5 and BTA18 in German Brown cattle. *Anim Genet* 2008; 39(5):544-549

- 44 MOUNTCASTLE VB, DAVIES PW, BERMAN AL. Response properties of neurons of cat's somatic sensory cortex to peripheral stimuli. *J Neurophysiol* 1957; 20(4):374-407
- 45 Muntau AC.2.3. Genetik. Intensivkurs Pädiatrie. München: Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag,4. Edition, 2007: 35-46, ISBN: 978-3-437-43391-7.
- 46 Muntau AC.8.1. Immunologie. Intensivkurs Pädiatrie. München: Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag,4. Edition, 2007: 200-207, ISBN: 978-3-437-43391-7.
- 47 Muntau AC.6. Stoffwechselerkrankungen. Intensivkurs Pädiatrie. München: Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag,4. Edition, 2007: 89-143, ISBN: 978-3-437-43391-7.
- 48 Mvogo CE, Ellong A, Bella-Hiag AL, Luma-Namme H. Les facteurs hereditaires dans le strabisme. *Sante* 2001; 11(4):237-239
- 49 Parikh V, Shugart YY, Doheny KF, Zhang J, Li L, Williams J et al. A strabismus susceptibility locus on chromosome 7p. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(21):12283-12288
- 50 Passarge E. Formale Genetik. Taschenatlas der Genetik. Stuttgart: Thieme Verlag,2. Edition, 2003: 114-151, ISBN: 3-13-759502-9.
- 51 Pathai S, Cumberland PM, Rahi JS. Prevalence of and early-life influences on childhood strabismus: findings from the Millennium Cohort Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(3):250-257
- 52 Paul TO, Hardage LK. The heritability of strabismus. *Ophthalmic Genet* 1994; 15(1):1-18
- 53 Prasad S, Volpe NJ. Paralytic strabismus: third, fourth, and sixth nerve palsy. *Neurol Clin* 2010; 28(3):803-833
- 54 Preising M. Towards identification of genes in regionally accumulated strabismus. *Strabismus* 2002; 10(2):157-161
- 55 Preising MN, Forster H, Gonser M, Lorenz B. Screening of *TYR*, *OCA2*, *GPR143*, and *MC1R* in Patients with Congenital Nystagmus, Macular Hypoplasia and Fundus Hypopigmentation indicating Albinism. *Mol Vis* 2011; 17:939-948
- 56 Preising MN, Forster H, Tan H, Lorenz B, de Jong PT, Plomp AS. Mutation analysis in a family with oculocutaneous albinism manifesting in the same generation of three branches. *Mol Vis* 2007; 13:1851-1855
- 57 Putz R, Pabst R. Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen. München/ Jena: Urban& Fischer Verlag, 2000, ISBN: 3-437-41940-4.
- 58 Rice A, Nsengimana J, Simmons IG, Toomes C, Hoole J, Willoughby CE et al. Replication of the recessive *STBMS1* locus but with dominant inheritance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7):3210-3217

- 59 Rüssmann W, Kommerell G.2.3. Heterophorie und Asthenopie. In: Kaufmann H, Steffen H, editors. Strabismus. Stuttgart: Enke Verlag,4. Edition, 2012: 191-220, ISBN: 978-3131297242.
- 60 Sack J, Healey DL, de Graaf AP, Wilkinson RM, Wilkinson CH, Barbour JM et al. The problem of overlapping glaucoma families in the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania (GIST). *Ophthalmic Genet* 1996; 17(4):209-214
- 61 Sanfilippo PG, Hammond CJ, Staffieri SE, Kearns LS, Melissa Liew SH, Barbour JM et al. Heritability of strabismus: genetic influence is specific to eso-deviation and independent of refractive error. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15(5):624-630
- 62 Schindler S. Molekulargenetische Untersuchungen der Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptorgene (FGFR) 1-3 bei isolierten und syndromalen Kraniosynostosen. Universität Regensburg, Medizinische Fakultät, 2004.
- 63 Schmidt KE, Stephan M, Singer W, Löwel S. Spatial analysis of ocular dominance patterns in monocularly deprived cats. *Cereb Cortex* 2002; 12(8):783-796
- 64 Schröder S, Baumann-Schröder U, Hazim W, Haase W, Mautner VF. [Long-term outcome of gliomas of the visual pathway in type 1 neurofibromatosis] Langzeitverlauf von Gliomen der Sehbahn bei Neurofibromatose Typ 1. *Klin Monbl Augenheilkd* 1999; 215(6):349-354
- 65 Schwartz CE, Chen CF. Progress in Detecting Genetic Alterations and Their Association with Human Disease. *J Mol Biol* 2013;(13):10
- 66 Shaaban S, Matsuo T, Fujiwara H, Itoshima E, Furuse T, Hasebe S et al. Chromosomes 4q28.3 and 7q31.2 as new susceptibility loci for comitant strabismus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(2):654-661
- 67 Staubach F, Lagreze WA. Paresen okulomotorischer Hirnnerven. *Ophthalmologe* 2007; 104(8):733-746
- 68 Steffen H, Kolling GH.2.4. Heterotropie (manifeste Strabismus). In: Kaufmann H, Steffen H, editors. Strabismus. Stuttgart: Thieme,4. Edition, 2012: 221-261, ISBN: 978-3131297242.
- 69 Summers CG. Albinism: Classification, Clinical Characteristics, and Recent Findings. *Optom Vis Sci* 2009;
- 70 Swindale NV. Absence of ocular dominance patches in dark-reared cats. *Nature* 1981; 290(5804):332-333
- 71 Torp-Pedersen T, Boyd HA, Poulsen G, Haargaard B, Wohlfahrt J, Holmes JM et al. In-utero exposure to smoking, alcohol, coffee, and tea and risk of strabismus. *Am J Epidemiol* 2010; 171(8):868-875

- 72 Torp-Pedersen T, Boyd HA, Poulsen G, Haargaard B, Wohlfahrt J, Holmes JM et al. Perinatal risk factors for strabismus. *Int J Epidemiol* 2010; 39(5):1229-1239
- 73 Traboulsi EI. The Genetics of Strabismus. *Amer Orthoptic Jrnl* 2001; 51(1):67-74
- 74 Trepel M.13. Sinnesorgane. *Neuroanatomie*. München: Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag,3. Edition, 2003: 297-342, ISBN: 3-437-41297-3.
- 75 Tychsen L. Causing and curing infantile esotropia in primates: the role of decorrelated binocular input (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105:564-93.:564-593
- 76 Uretmen O, Egrilmez S, Kose S, Pamukcu K, Akkin C, Palamar M. Negative social bias against children with strabismus. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(2):138-142
- 77 Villegas VM, Diaz L, Emanuelli A, Izquierdo NJ. Visual acuity and nystagmus following strabismus surgery in patients with oculocutaneous albinism. *P R Health Sci J* 2010; 29(4):391-393
- 78 von Harnack GA.17. Erkrankungen des Nervensystems. *Kinderheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag,9. Edition, 1996: 551-604, ISBN: 978-3540577621.
- 79 Wilmer JB, Backus BT. Genetic and environmental contributions to strabismus and phoria: evidence from twins. *Vision Res* 2009; 49(20):2485-2493
- 80 Wolf F, Pawelzik K, Scherf O, Geisel T, Löwel S. How can squint change the spacing of ocular dominance columns? *J Physiol Paris* 2000; 94(5-6):525-537
- 81 Yamada K, Andrews C, Chan WM, McKeown CA, Magli A, de Bernardinis T et al. Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). *Nat Genet* 2003; 35(4):318-321
- 82 Ziakas NG, Woodruff G, Smith LK, Thompson JR. A study of heredity as a risk factor in strabismus. *Eye (Lond)* 2002; 16(5):519-521
- 83 Zitzlsperger M, Salzberger M, Lorenz B, Preising M. In search for increased prevalence rates of strabismus and microstrabismus in two Bavarian districts, Oberpfalz and Niederbayern, to spot populations for gene identification. *Strabismus* 2002; 10(2):163-168
- 84 Zöfel P.8. Beurteilung von Häufigkeitsverteilungen. *Statistik in der Praxis*. Stuttgart: Gustav Fischer,2. Edition, 1988: 181-202, ISBN: 3-437-40203-X.
- 85 Zöfel P.6.1.1. Der t-Test nach STUDENT. *Statistik in der Praxis*. Stuttgart: Gustav Fischer,2. Edition, 1988: 109-113, ISBN: 3-437-40203-X.
- 86 Zöfel P.Tafel 4. t-Tabelle. *Statistik in der Praxis*. Stuttgart: Gustav Fischer,2. Edition, 1988: 393-394, ISBN: 3-437-40203-X.
- 87 Zöfel P.Tafel 6. χ^2 -Tabelle. *Statistik in der Praxis*. Stuttgart: Gustav Fischer,2. Edition, 1988: 401-402, ISBN: 3-437-40203-X.

7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.: Augenhöhle, Orbita; Vertikalschnitt durch Augapfel und Sehnerv, von lateral (li). Abb.659 aus [57]
- Abb. 2.A): Seitliche Ansicht der Orbita mit Augenmuskeln. Abb. 22.1 aus [24]
- Abb. 2.B): Rotationsachsen für die Bulbusbewegung (x,y,z). Abb. 13.12 aus [74]
- Abb. 3.A): Zugwirkungen der Augenbewegungsmuskeln auf den Bulbus. Abb. 13.13 aus [74]
- Abb. 3.B): Prüfung der Augenmotilität in den neun „diagnostischen“ Blickrichtungen. nach Abb. 2.6 aus [24]
- Abb. 4.A): Innervation des Auges und der extraokulären Muskeln
(nach <http://commons.wikimedia.org/wiki/File>)
- Abb. 4.B): Schematische Übersicht der Sehbahn, Augenmuskelinnervation durch die Hirnnerven und deren Kerngebiete, sowie eine Andeutung der Dominanzsäulen im visuellen Cortex (nach [26])
- Abb. 5.: Binokulare Tiefenwahrnehmung; A) Bereiche des binokularen Tiefensehens; B) Tiefenwahrnehmung durch Querdisparation. Eigene Darstellung
- Abb. 6.A): Abdecktest. Einwärtsschielen (Strabismus convergens des linken Auges). Das rechte Auge fixiert. Abb. 2.4 aus [24]
- Abb. 6.B): Aufdecktest zum Erkennen eines latenten Schielens (Heterophorie). Hier: Exophorie (latentes Auswärtsschielen). Abb. 2.5 aus [24]
- Abb. 7.: Anamnesebogen der Klinik und Poliklinik Augenheilkunde des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen
- Abb. 8.: Verteilung Strabismus. Eigene Darstellung
- Abb. 9.: Auftreten des Strabismus und seiner Formen in den Generationen. Eigene Darstellung
- Abb. 10.: Stammbäume der Familien, die für die Studie rekrutiert werden konnten

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Überblick syndromaler Schielsyndrome. Eigene Darstellung.

Tabelle 2.: Strabismusformen und Codierung. Eigene Darstellung.

Tabelle 3.: Erfasste Familienmitglieder und Verwandtschaftsgrade.
Eigene Darstellung.

Tabelle 4.: Vereinfachte Verwandtschaftsverhältnisse und Codierung.
Eigene Darstellung.

Tabelle 5.: Verteilung der primären Strabismusformen. Eigene Darstellung.

Tabelle 6.: Häufigkeitsverteilung des Strabismus in verschiedenen Generationen.
Eigene Darstellung.

Tabelle 7.: Klinische Daten der Patienten, die für die Studie rekrutiert werden konnten

Tabelle 8.: Überblick über die absolute und prozentuale Verteilung der Geschlechter
der Patienten in den Jahren 2001 - Juli 2008. Eigene Darstellung.

Tabelle 9.: Übereinstimmung der Form des Strabismus zwischen Kindern und ihren
Eltern bei 400 Familien. Eigene Darstellung.

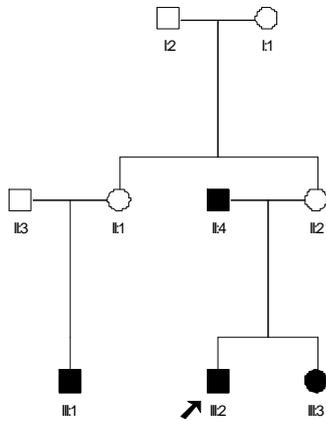
Tabelle 10.: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der Vererbung der
Schielform. Eigene Darstellung.

9. Anhang

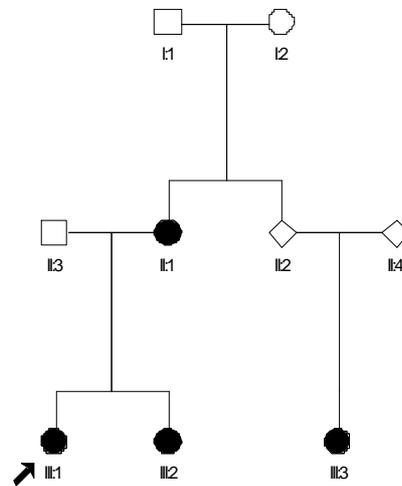
9.1. Stammbäume der 42 Indexfamilien

Die Familien mit den Stammbäumen 1, 39 und 42 nahmen bisher an der Studie mit weiterführenden augenärztlichen Untersuchungen und einer Blutentnahme zwecks Durchführung der Kopplungsanalysen teil. Die Stammbäume im Anhang geben die Datenlage der Krankenblätter wieder.

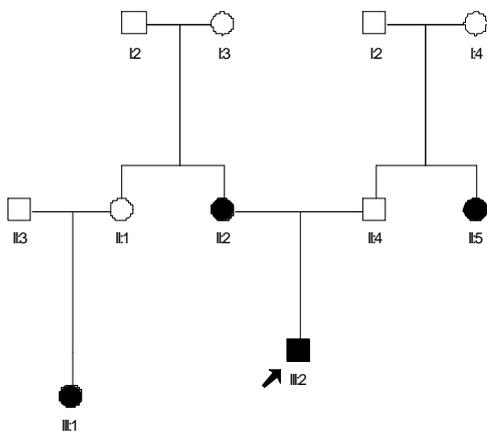
1.



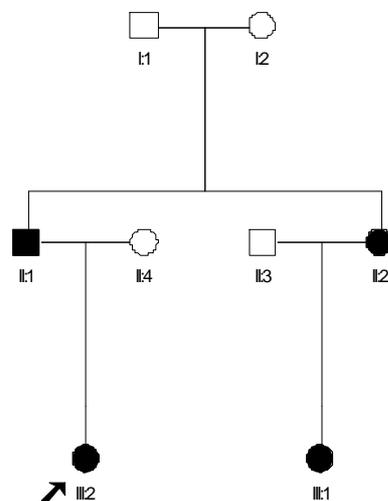
2.



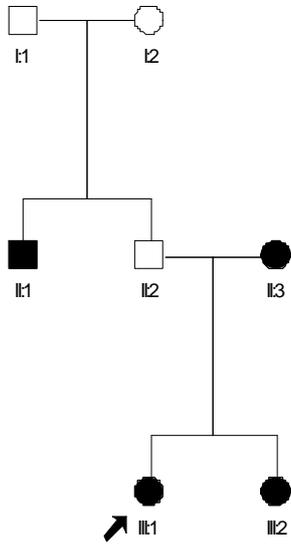
3.



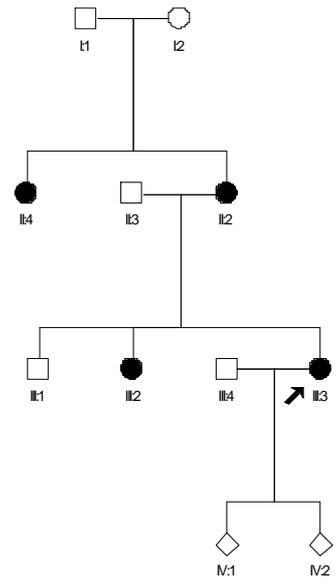
4.



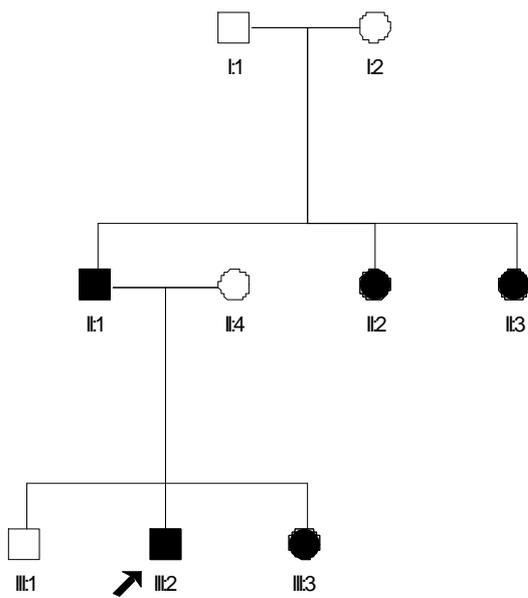
5.



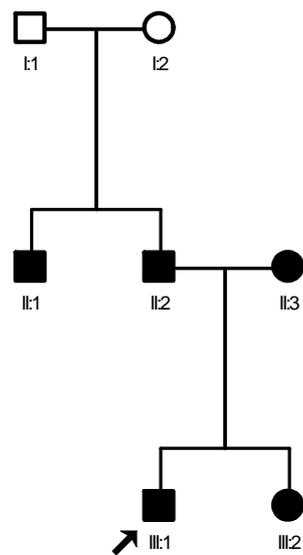
6.



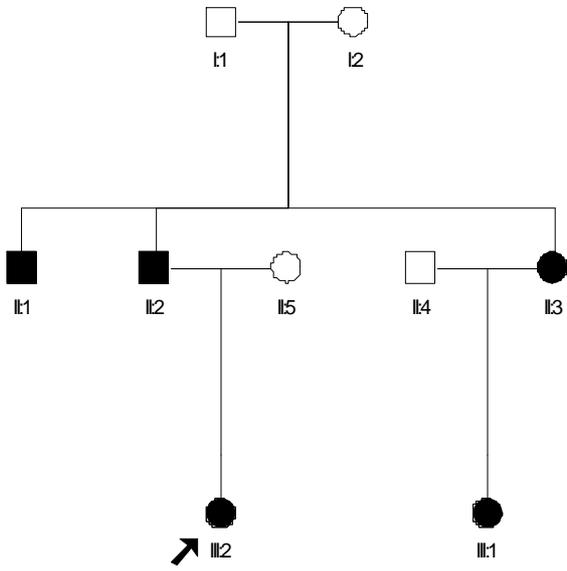
7.



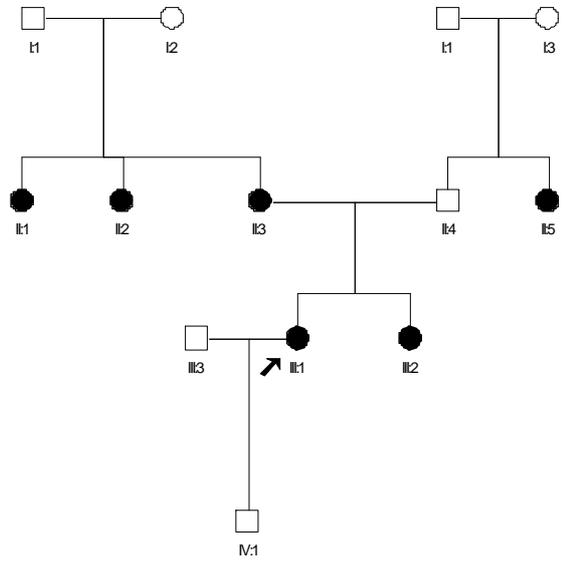
8.



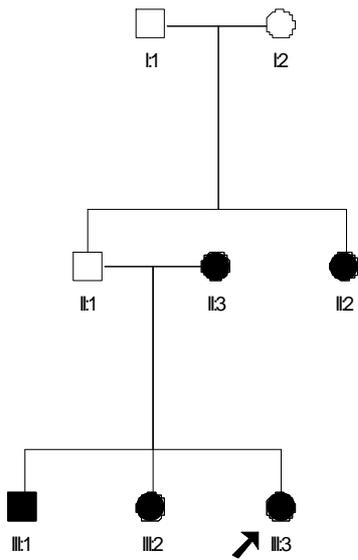
9.



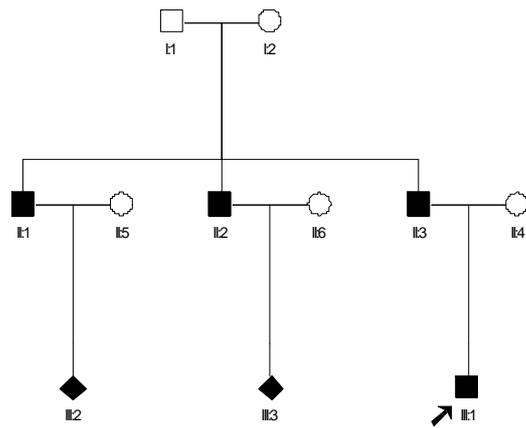
10.



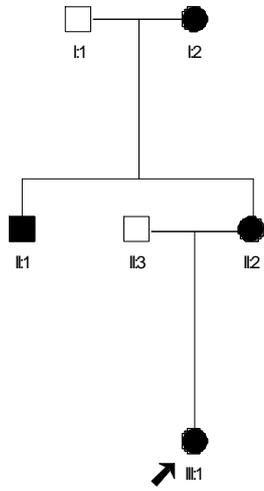
11.



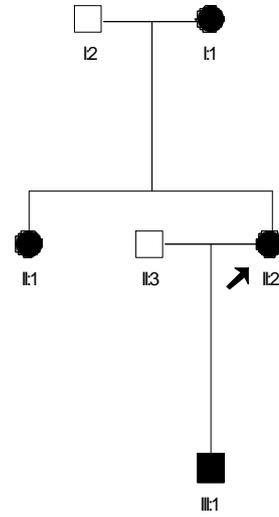
12.



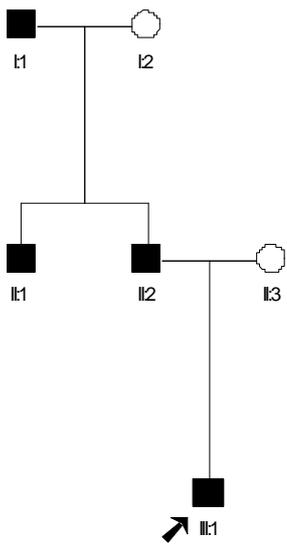
13.



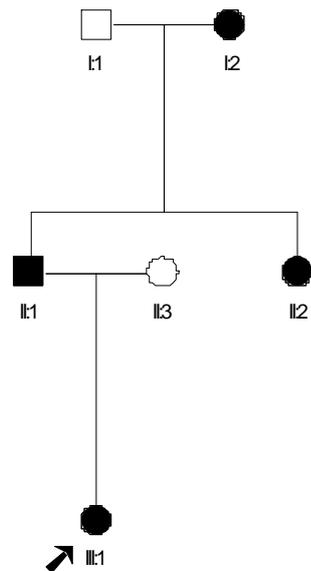
14.



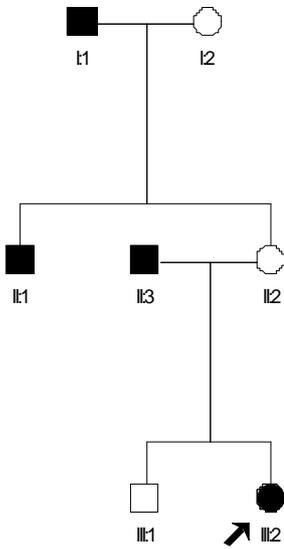
15.



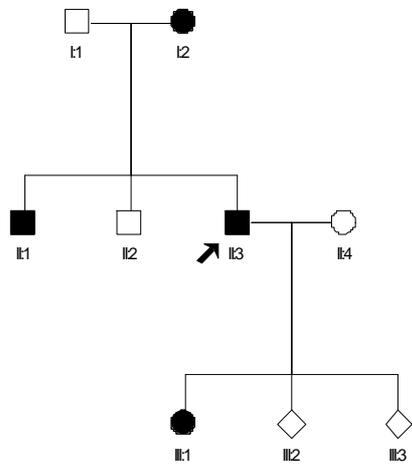
16.



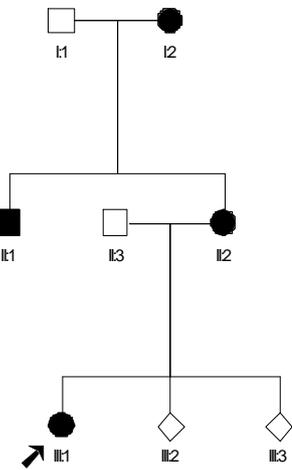
17.



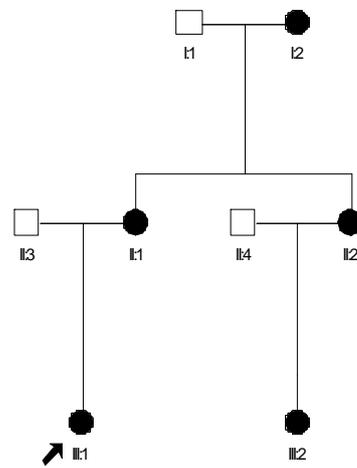
18.



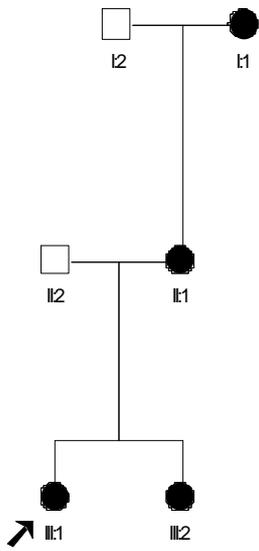
19.



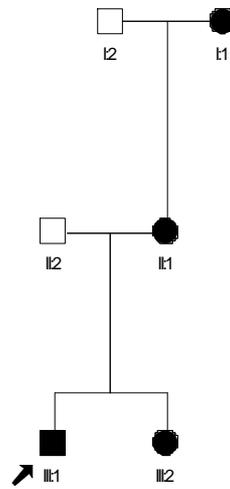
20.



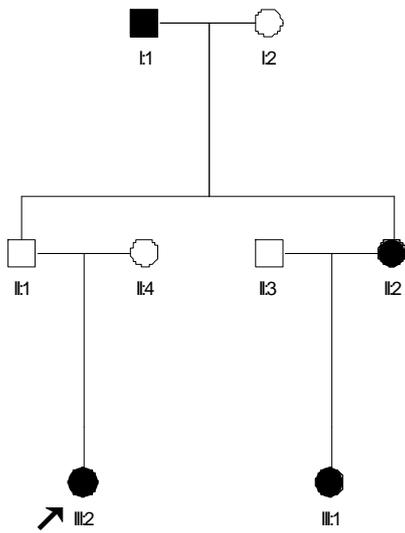
21.



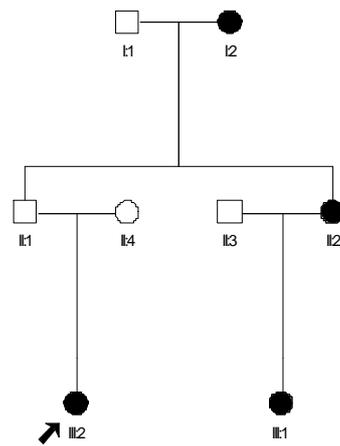
22.



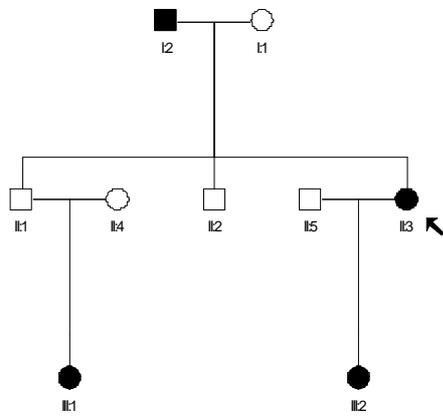
23.



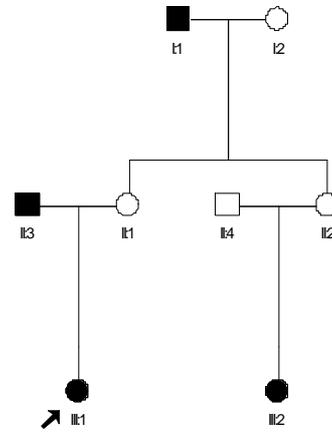
24.



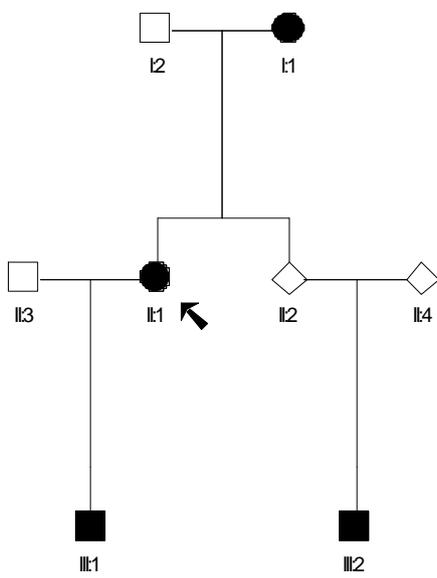
25.



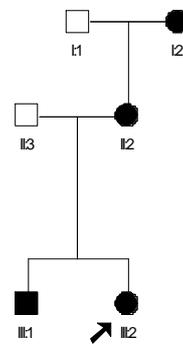
26.



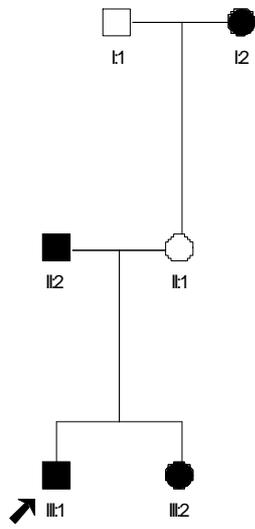
27.



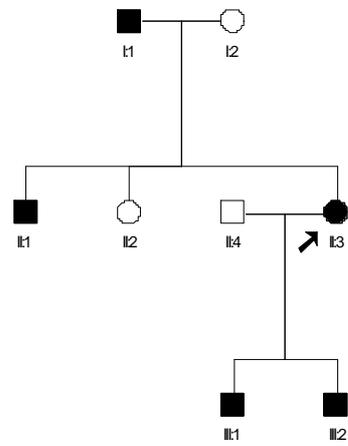
28.



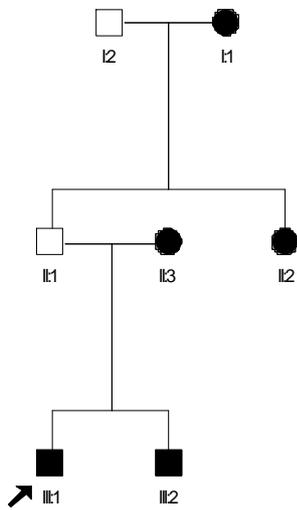
29.



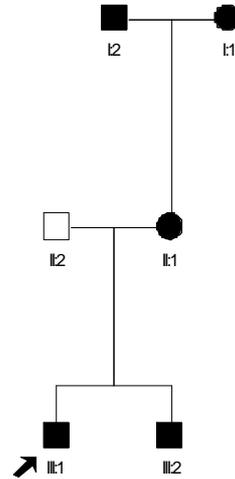
30.



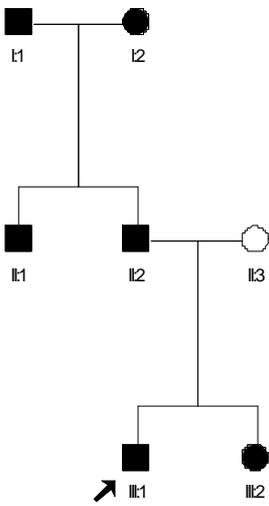
31.



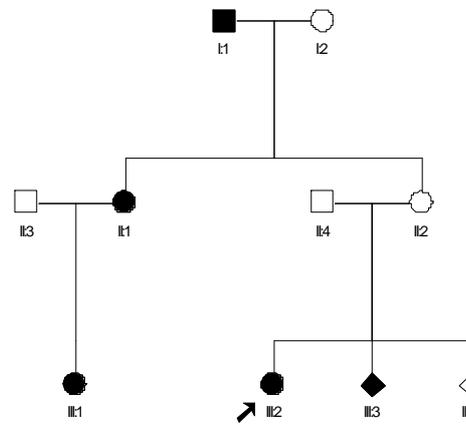
32.



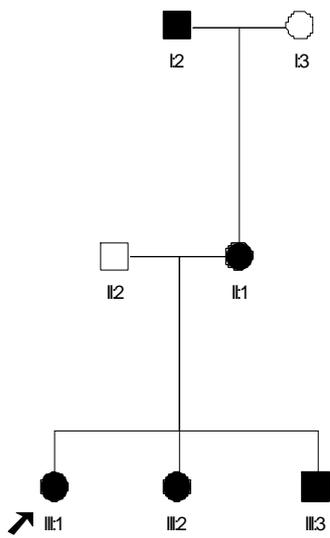
33.



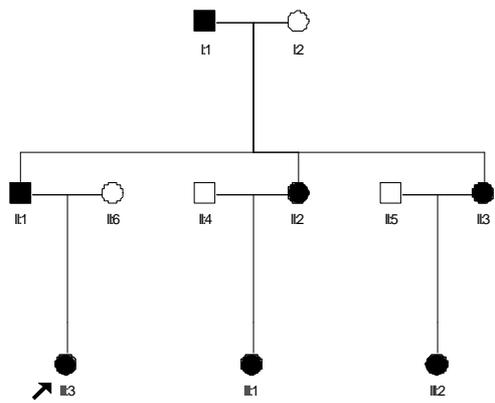
34.



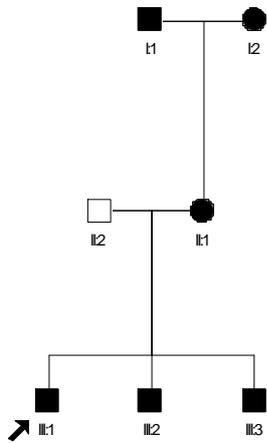
35.



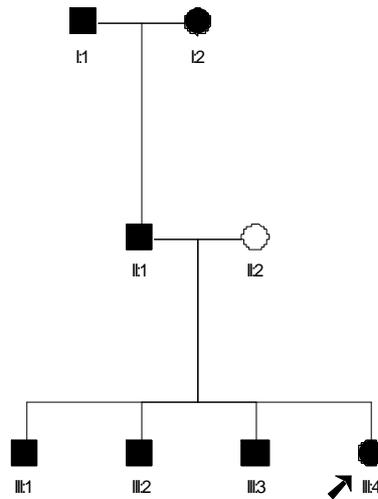
36.



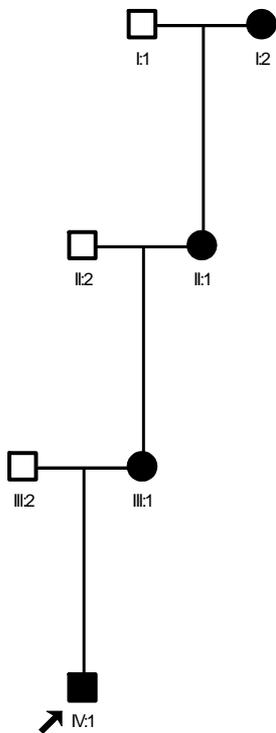
37.



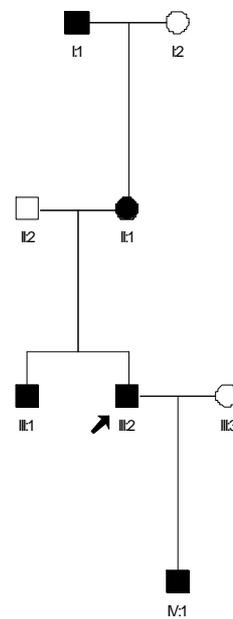
38.



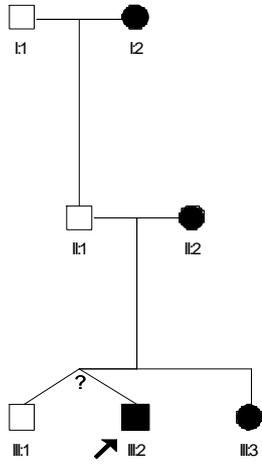
39.



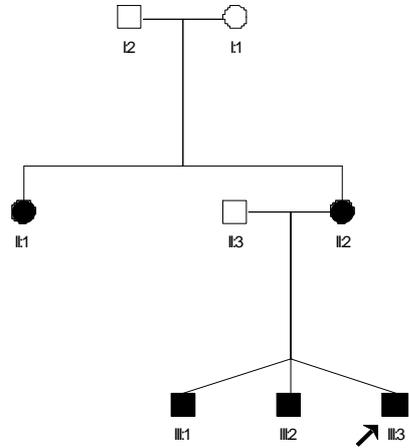
40.



41.



42.



9.2. Verwendeter Fragebogen

Fragebogen zum Thema erbliches Schielen

Klinik und Poliklinik der Augenheilkunde

Justus Liebig Universität

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GMBH, Standort Giessen

Friedrichsstrasse 18

35392 Giessen

Sehr geehrter Teilnehmer,

im Rahmen einer Studie zum Thema erbliches Schielen möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten. Sie / Ihr Kind ___ waren im Jahre ___ zur Schielbehandlung in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Justus-Liebig Universität Giessen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. Dabei haben Sie Angaben zu Ihren Familienverhältnissen in Bezug auf die Schielerkrankung gemacht, die Ihre Familie als geeignet für unser Forschungsprojekt erscheinen lassen. Für das Forschungsprojekt möchten wir Ihre Angaben vertiefen. Mit den von Ihnen gegebenen Angaben soll ein möglichst genauer Stammbaum Ihrer Familie erstellt werden, der uns dabei helfen soll, die Zusammenhänge in Bezug auf Vererbung des Schielleidens besser zu verstehen.

Alle Angaben werden vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz.

Erhärten sich die von Ihnen gemachten Angaben den Verdacht auf ein erbliches Schielen, würden wir uns erneut telefonisch mit Ihnen in Verbindung setzen.

Falls Sie damit einverstanden sind, würden wir Sie und mögliche andere Familienmitglieder bitten, uns in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde zu besuchen.

Neben einer augenärztlichen Untersuchung würde eine genetische Untersuchung erfolgen. Die genetische Untersuchung erfolgt zunächst in Form einer Kopplungsanalyse, die eine Beteiligung möglichst vieler Familienmitglieder erfordert. Ziel ist es, die bei der Vererbung des Schielens verantwortlichen genetischen Faktoren zu erkennen und besser zu verstehen.

Wenn Sie sich an dieser Studie beteiligen möchten, bitten wir Sie den unten angehängten Fragebogen ausgefüllt an die oben genannte Adresse zurück zu senden. Herr Steinmüller wird Sie dann telefonisch kontaktieren.

Mit freundlichem Gruß,

Prof. Dr. med. Birgit Lorenz Dr. Markus Preising Paul Steinmüller
(Geschäftsführende Direktorin) (Labor für molekulare Ophthalmologie) (Doktorand)

Fragebogen:

1. Eigene Person: NAME:

Betroffen:	Ja	Nein

2. Geschwister

Bruder/Brüder	Anzahl	Davon betroffen
Schwester/Schwestern	Anzahl	Davon betroffen

3. Eltern

Vater	Betroffen	Ja	Nein
Mutter	Betroffen	Ja	Nein

4. Großeltern

Großmutter M	Betroffen	Ja	Nein
Großvater M	Betroffen	Ja	Nein
Großmutter V	Betroffen	Ja	Nein
Großvater V	Betroffen	Ja	Nein

5. Tante/Onkel

Tante/Tanten M	Anzahl	Davon betroffen
Onkel M		
Tante/Tanten V		
Onkel V		

6. Cousin/Cousine (bitte geben Sie an, über welchen Verwandten die Verbindung besteht)

Cousine/Cousinen M	Anzahl	Eltern	Davon betroffen
Cousin/Cousins M			
Cousine/Cousinen V			
Cousin/Cousins V			

7. Weitere Verwandte (z.B. Urgroßeltern, Nichten etc.); bitte kennzeichnen ob väterlicher- oder mütterlicherseits.

	Anzahl	Davon betroffen

Derzeit sind uns folgende Familienverhältnisse bekannt. Bitte kennzeichnen sie weitere Familienangehörige aus der obigen Aufstellung. Bitte kennzeichnen Sie zwischenzeitlich verstorbene Personen (/).

männlich (betroffen / nicht betroffen)



weiblich (betroffen / nicht betroffen)



Geschlecht nicht bekannt (betroffen / nicht betroffen)



verstorben (Mann / Frau)



Sie selbst



10. Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.



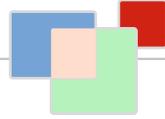
Hungen, den 01.09.2012

Paul Steinmüller

11. Danksagung

Ich möchte mich bei folgenden Personen bedanken, die mich bei dieser Dissertation sehr unterstützt haben:

1. Univ.-Prof. Dr. med. Birgit Lorenz
2. PD Dr. Dipl.-Biol. Markus Preising.
3. Dr. med. Yaroslava Wenner
4. Die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6132-6



9 783835 196132 6