



17. Tagung der Bielschowsky-Gesellschaft

7.–8. November 2014, Essen



**BIELSCHOWSKY
GESELLSCHAFT**
FÜR SCHIELFORSCHUNG UND NEUROOPHTHALMOLOGIE





Margarete
Fischer



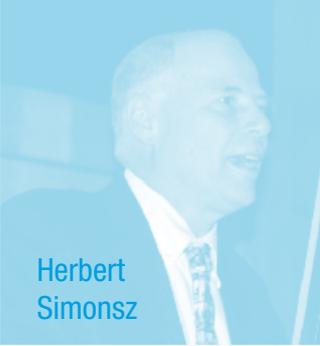
Julia
Fricke



Daniel
Salchow



Ina
Sterker



Herbert
Simonsz



Charlotte
Schramm



Deemah
Abokwidir



Sabine
Naxer



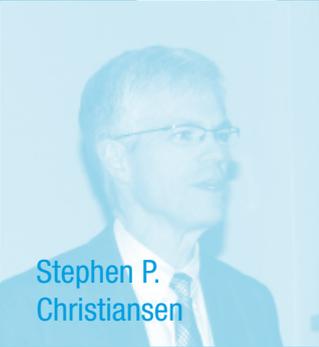
Sabrina
Schlüter



Anja
Eckstein



Barbara
Schaperdoth-Gerlings



Stephen P.
Christiansen



Michael
Gräf

Herzlichen Dank an alle Vortragenden
für ihre wissenschaftlichen Beiträge
und Referate und die lebendigen
Diskussionen während der Tagung
der Bielschowsky-Gesellschaft.



Dorothea
Besch



Flemming
Beisse



Sophia
Göricke



Ralf
Gold



Birte
Neppert



Jan
Düring



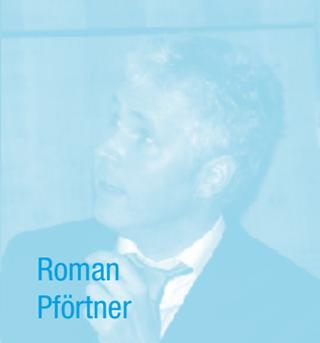
Ina
Kötter



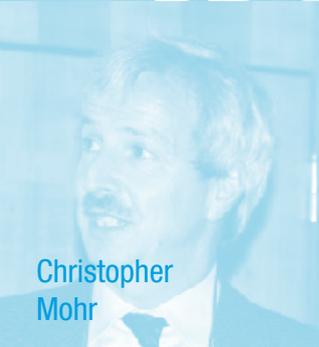
Joachim
Esser



Wolf
Lagrèze



Roman
Pförtner



Christopher
Mohr



Martin
Nentwich



Patricia
Jenau



Viktoria
Bau



Susanne
Pitz

Vorwort	5	Operative Behandlung bei Nystagmus	29
Anja Eckstein (Essen)		Michael Gräf, Birgit Lorenz (Gießen)	
Bielschowsky-Gesellschaft verlieh Promotionspreise	6	Bilaterale Rücklagerung des Musculus rectus inferior bei Endokriner Orbitopathie	33
STRABOLOGIE		Margarethe Fischer, Dirk Dekowski, Joachim Esser, Anja Eckstein (Essen)	
The Pediatric Eye Disease Investigator Group History, Structure, and Major Accomplishments	7	Primäre und sekundäre Rücklagerung des M. rectus superior bei Endokriner Orbitopathie	37
Stephen P. Christiansen (Boston)		Anja Eckstein, Sabrina Schlüter, Dirk Dekowski, Daniela Stechmann, Joachim Esser (Essen)	
Rücklagerung in Schlingen verglichen mit konventioneller Rücklagerung zur Esotropiekorrektur bei Kindern	11	AMBLYOPIE	
Daniel J. Salchow, Santa Heede (Berlin)		Okklusionstherapie: Eine Odyssee für Kinder, Eltern und Erzieher?	43
Augenmuskelchirurgie mit Interponat beim Duane Retraktionssyndrom Typ 1	13	Charlotte Schramm, Sybille Gräf, Monika Rieger, Kai Januschowski, Dorothea Besch (Tübingen)	
Julia Fricke, Andrea Hedergott, Antje Neugebauer (Köln)		Low Vision im Kindesalter: Diagnose und Rehabilitation	45
Rücklagerung des Musculus obliquus superior zur Behandlung des A-Phänomens	15	Barbara Schaperdoth-Gerlings (Essen)	
Oliver Ehrt, Deemah Aboukwidir (München)		IMMUNSYSTEM UND OKULÄRE ADNEXE	
Stabilisierte Amnionmembran als allogener Bindehautersatz bei komplizierten strabologischen Operationen	17	Multiple Sklerose: Wichtiges für den Augenarzt	49
Sabine Naxer, Michael Schittkowski (Göttingen)		Ralf Gold, Anke Salmen (Bochum)	
Sehbahn gliome im Kindesalter Langzeitergebnisse multidisziplinärer Behandlungsstudien und eigene Ergebnisse	19	Periphlebitis retinae bei Multipler Sklerose	53
Ina Sterker, Ina Sorge, Lars Fischer (Leipzig)		Birte Neppert (Lübeck)	
Etablierung eines Tiermodells zum Morbus Basedow	21	Okuläre Adnexe und Immunsuppression	59
Beate Wiesweg (Essen)		Ina Kötter (Hamburg)	
Sakkadenverhalten bei Hemianopsie	25	Von der Entzündung zum Tumor: Orbitaler Pseudotumor und Orbitallymphome	65
Ingelene Damm (Tübingen)		Jan Dürig (Essen)	
Funduskontrollierte Perimetrie zur Überprüfung der Schwellenwerte retinaler Sensitivität	27		
Wadim Bowl, Christoph Friedburg, Birgit Lorenz (Gießen)			

UPDATES

Update Strabologie
Joachim Esser (Essen) **67**

Aktuelle klinische Studien zur Frühgeborenenretinopathie
Wolf A. Lagrèze (Freiburg) **73**

Behandlung der Optikusneuritis mit Erythropoietin
Wolf A. Lagrèze (Freiburg) **79**

ORBITATUMOREN INTERDISZIPLINÄR

**Neue minimal invasive Wege
für Orbita- und Schädelbasisläsionen**
Sophia Göricke (Essen) **83**

Zur Therapie orbitaler Tumoren
Christopher Mohr, Anja Eckstein, Joachim Esser (Essen) **87**

Impressum

Supplement 2 / 2015 der ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung

Herausgeber: Dr. Reinhard Kaden Verlag in Zusammenarbeit mit der Bielschowsky-Gesellschaft
für Schieforschung und Neuroophthalmologie

Lektorat: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Dr. med. Reinhard Kaden

Copyright: Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH & Co KG, Maaßstr. 32/1, 69123 Heidelberg

Vorwort

Am 7. und 8. November 2014 fand die 17. Tagung der Bielschowsky-Gesellschaft für Schielforschung und Neuroophthalmologie im Haus der Technik in Essen statt, die von der Essener Universitätsaugenklinik (Orthoptik) ausgerichtet wurde.

Schwerpunkthema der Tagung waren Erkrankungen der Orbita, entsprechend der Spezialambulanz der Orthoptik der Essener Universitätsaugenklinik. Dabei wurde vor allem die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit innerhalb eines Orbitazentrums bei der Wahl der Themen Aufmerksamkeit geschenkt. Prof. Dr. Ina Kötter (Rheumatologie) aus Hamburg referierte zum Thema Immunsuppression und Prof. Dr. Jan Dürig (Hämatonkologie) zur Genese von orbitalen Pseudotumoren und Lymphomen und deren Therapie. Die intensive Zusammenarbeit mit den Kollegen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wurde im Referat von Prof. Dr. Christopher Mohr anhand der Therapie der Orbitatumoren eindrücklich dargestellt. Die Beiträge aus Leipzig von Prof. Dr. Ina Sterker und aus Tübingen von Prof. Dr. Dorothea Besch setzten das Tumorthema fort. Die Kollegin der Neuroradiologie aus Essen, Dr. Sophia Göricke, gab dem Auditorium einen Überblick über die neuesten Techniken der interventionellen minimalinvasiven Neuroradiologie. Die wichtigsten im letzten Jahr in wissenschaftlichen Zeitschriften publizierten Ergebnisse internationaler klinischer Studien waren Inhalt der „Update“-Sitzung. Prof. Dr. Joachim Esser (Essen) behandelte das Thema „Strabologie“, Prof. Dr. Susanne Pitz (Mainz) das Thema „Okuläre Adnexe“ und Prof. Dr. Wolf Lagreze (Freiburg) die Themen „Kinder-

ophthalmologie“ und „Neuroophthalmologie“. Aus aktuellem Anlass wurde dabei die „TONE-Studie: Neuroprotektion bei Neuritis nervi optici“ vorgestellt.

Wichtige Informationen für den Augenarzt aus seinem zentralen Forschungsgebiet Multiple Sklerose übermittelte Prof. Dr. Ralf Gold (Neurologie) von der Ruhr-Universität Bochum und Dr. Birte Neppert (Lübeck) ergänzte das Spezialthema „Periphlebitis bei MS“.

Auch die namengebenden Themen der Gesellschaft – Strabologie und Neuroophthalmologie – wurden natürlich nicht vergessen.

Mit großem Interesse wurden die zwei Vorträge von Prof. Dr. Stephen P. Christiansen (Boston University School of Medicine) verfolgt. Er berichtete über die Studienergebnisse der „Pediatric Eye Disease Investigator Group“ (PEDIG), welche seit ihrer Gründung 1997 eine Vielzahl von Studien auf dem Gebiet des Strabismus und der Amblyopie durchgeführt und publiziert hat. Ihm folgten ein Referat aus Heidelberg von Dr. Flemming Beisse über die „Mechanik von Augenmuskel-Operationen“ und über die Neuerungen der „Operativen Behandlung bei Nystagmus“ von Prof. Dr. Michael Gräf aus Gießen.

Die Themen der Originalarbeiten beschäftigen sich mit Techniken und Ergebnissen von Schieloperationen (Berlin, Essen, Köln, Göttingen), mit dem Thema Vorsorgeuntersuchungen (Rotterdam) und einem neuen Okklusionsmonitoring (Tübingen).

Das Thema Low Vision war gleich zweimal vertreten (Dr. Barbara Schaperdotherlings) in einem Referat und mit dem Kurs „Low Vision im Kindesalter – Diagnose und Rehabilitation“.

Insgesamt hörten wir 15 Übersichtsreferate, 9 Vorträge wissenschaftlicher Originalarbeiten und 5 Falldarstellungen im Consilium. Außerdem stellten zwei der 3 Promotionspreisträger ihre Arbeiten im Rahmen der Preisverleihung mit einem Kurzvortrag vor.

Allen Referenten danke ich an dieser Stelle nochmals herzlich für ihren Beitrag wie auch für ihre wertvolle Mitarbeit beim Kongressband. Sein Erscheinen ist vor allem vor dem Hintergrund wichtig, dass der Besuch der Tagung durch den Bahnstreik erheblich erschwert wurde.

Abschließend danke ich allen Sponsoren und Industrieausstellern, die unsere Tagung in dieser Form überhaupt erst ermöglicht haben, und der Firma Eye-fox, die uns bei der Tagungsorganisation unterstützte, sehr herzlich.

Mein Dank gilt in besonderem Maße dem Kaden Verlag in Heidelberg für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei der Publikation des Kongressbandes, der als Supplement der „ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung“ erscheint und in elektronischer Form auf der Internetseite der Bielschowsky-Gesellschaft und des Kaden-Verlages veröffentlicht wird. Damit sind die Beiträge zitierfähig und auf Dauer frei zugänglich.

Prof. Dr. Anja Eckstein
Vorsitzende der Bielschowsky-Gesellschaft
Essen, 15. Juli 2015

Bielschowsky-Gesellschaft verlieh Promotionspreise



v.l.n.r.: Dr. med. Wadim Bowl, Dr. med. Beate Wiesweg und Prof. Dr. Ina Sterker; nicht im Bild: Dr. med. Ingelene Damm

Die Bielschowsky-Gesellschaft für Schieforschung und Neuroophthalmologie verleiht traditionsgemäß während ihrer Jahrestagung einen Promotionspreis – so auch bei ihrer 17. Tagung am 7. November 2014 in Essen. Da alle drei eingereichten Arbeiten ein sehr hohes Niveau hatten, entschloss sich die

Gesellschaft, in diesem Jahr drei der mit 500 Euro dotierten Preise zu vergeben – so die Vorsitzende des Preisrichterkollegiums, Prof. Dr. Ina Sterker (Leipzig). Ausgezeichnet wurden Dr. med. Beate Wiesweg (Essen) für die Arbeit „Etablierung eines Tiermodells zur endokrinen Orbitopathie“, Dr. med.

Ingelene Damm (Tübingen) für die Arbeit „Das Sakkadenverhalten bei Hemi-anopsie“ und Dr. med. Wadim Bowl (Gießen) für die Arbeit „Funduskontrollierte Perimetrie“ zur Überprüfung der Schwellenwerte retinaler Sensitivität“.

The Pediatric Eye Disease Investigator Group

History, Structure, and Major Accomplishments

Stephen P. Christiansen
Boston

Summary: The PEDIG network shows the potential for collaborative open-network clinical research. Despite unique challenges inherent in a study group such as this, much has been learned through the studies undertaken that will impact the care of children and adults with strabismus and amblyopia for years to come.

History and Structure

In the nearly two decades since the Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) was launched, phenomenal events have changed the world we live in. In a similar way, the care of children and adults with strabismus and amblyopia has also changed dramatically. In North America, one of the drivers of change has been PEDIG. Established in 1997 as a consortium of private and university-based pediatric ophthalmologists and optometrists, principally from the US and Canada, PEDIG was dedicated to collaborative clinical science focused on understanding the basic tenets of treatment in pediatric ophthalmology and adult strabismus.

PEDIG was created as an open network, making it possible for new investigators and study centers to join their ranks and to begin enrolling patients in studies of interest to the sites. Currently, there are approximately 200 investigators, both ophthalmologists and optometrists, at

100 sites, both academic and private practice. The network is funded through federal grants from the National Eye Institute of the National Institutes of Health. Oversight, data management, research subject safety, and financial administration is provided through a coordinating center, the Jaeb Center for Health Research, in Tampa, FL. Four principal committees oversee day-to-day operations and research efforts, the Executive Committee, the Operations Committee, a Strabismus Steering Committee, and an Amblyopia Steering Committee.

Investigator and study coordinator meetings are held twice yearly. At these meetings, active studies are reviewed, data from completed studies are presented, and new ideas from the study group are presented for consideration. These study ideas keep the PEDIG efforts relevant to current clinical practice and allow the group to address clinical questions that have broad applicability to patient care. Prior to the bi-annual meetings, investigators with research ideas prepare a brief document with the study rationale, a review of the literature, and a synopsis of a preliminary study design. The investigator is then invited to present their ideas to the study group who rank it along with others in order of their personal interest. Rank sheets are reviewed by the Executive Committee which then determines which study or studies should go on to formal protocol development. A proto-

col writing committee is then formed to write a formal research protocol which may go through several iterations as it is reviewed by the various committees and by the study group at future meetings. The study is launched after approval of both the protocol and the final budget. Sample consent forms and materials for institutional review boards (IRB) are sent to participating investigators. The Jaeb Center has its own IRB for private practice investigators, and this usually expedites those site's certification for the study. In addition to site certification, participant investigators must also be certified. This requires maintenance of human subjects training and is limited to pediatric ophthalmologist, pediatric optometrists, certified orthoptists, and, in some studies, certified technicians. All study coordinators must be certified as well. At the completion of a study, a Writing Committee is formed, usually made up of the protocol lead or leads, epidemiologists from the Jaeb Center, and investigators whose engagement in the study could be judged by their enrollment of subjects.

PEDIG studies predominantly relate to amblyopia and strabismus. Below is a brief synopsis of some of the most impactful studies. References and more complete reviews of the studies can be found on the PEDIG public-access website: <http://pedig.jaeb.org/studies.aspx>

Congenital Esotropia Observation Study (CEOS)

Objectives: 1. To observe the early course of congenital esotropia; 2. To determine the probability of spontaneous resolution; and, 3. To correlate this finding with various aspects of the esotropia such as the size of the esotropia, variability of alignment, and presence of hyperopia.

Enrollment: 175 infants, age <5-months, were enrolled by 104 sites.

Conclusions: 1. Early-onset esotropia resolved in 27% of the 170 infants available for follow-up; 2. Resolution was more common when the esotropia was <40 prism diopters (PD) and was intermittent or variable; 3. Subjects with constant ET >40 PD, presenting after 10 weeks of age, and associated with <3 diopters of hypermetropia, had a low likelihood of spontaneous resolution.

An Observational Study of Infantile and acquired Esotropia (ETS1)

Objective: To determine the proportion of children diagnosed with infantile (IET) or acquired (AET) esotropia, aged 2 months to <5 years, who have alignment instability over 18 weeks of observation.

Enrollment: 121 subjects enrolled with IET, 112 with non-accommodative AET, and 61 with partially-accommodative AET.

Conclusions: 1. Binocular alignment instability (defined as a change in alignment of 15 PD or greater over the observation period) is common for children with infantile and acquired esotropia; 2. Most children with unstable alignment have an increase in angle of esotropia with time; 3. Instability is most common in the youngest children with IET; and, 4.) In a nested test-retest reliability study,

differences of 12 PD or more for angles >20PD, and differences of 6 PD or more for angles between 10 PD and 20PD, are likely to indicate real change.

Amblyopia Treatment Studies (ATS) 1-17

ATS 1. Compared occlusion versus pharmacologic therapy for moderate amblyopia. At 6 months, amblyopic eyes treated with either daily atropine or patching 6 or more hours per day improved ~3 lines in both treatment arms. The improvement persisted at 2-year and 10-year post-treatment intervals.

ATS2A. Compared 6 hours versus full-time patching for severe (20/100–20/400) amblyopia in children less than age 7. At 4 months, improvement in acuity was the same (~4.8 lines) in both groups.

ATS2B. Compared 2 hours vs. 6 hours patching for moderate (20/40–20/80) amblyopia in children less than age 7. At 4 months, improvement in Va was the same (2.4 lines) in both groups.

ATS2C. An observational study of amblyopia recurrence after discontinuing patching for 52 weeks. Amblyopia recurred in approximately ~25% of both atropine and patching-treated amblyopes. For more aggressively treated patients (6–8 hours patching), recurrence was less common if patching was tapered to 2 hours per day prior to cessation.

ATS3. Evaluation of amblyopia treatment in children 7 to <18 years old. For patients 7 to <13 years old, prescribing 2 to 6 hours per day of patching with near activities and atropine can improve visual acuity even if the amblyopia has been previously treated. For patients 13 to <18 years old, prescribing patching 2 to 6 hours per day with near activities may improve visual acuity when amblyopia

has not been previously treated but appears to be of little benefit if amblyopia was previously treated with patching.

ATS4. Weekend and daily atropine result in similar improvement in amblyopic eye acuity.

ATS5. Spectacles alone improve amblyopia an average of almost 2 lines after 5 weeks. After a period of spectacle wear, patching 2 hours per day results in more improvement than continuing spectacles alone.

ATS6. Near activities do not enhance the treatment effect of patching for amblyopia in children 3 to <7 years old.

ATS7. For children with bilateral refractive amblyopia, spectacles improve binocular acuity about 4 lines on average after 1 year.

ATS8. As initial treatment, atropine with or without a plano lens results in similar improvement.

ATS9. Treatment with atropine or patching led to similar degrees of improvement among 7- to 12-year-olds with moderate amblyopia.

ATS10. Bangerter filters are NOT inferior to patching, and remain a reasonable treatment option.

ATS11. In children with residual amblyopia, 6 hours prescribed patching plus daily atropine does not result in additional improvement compared with tapering treatment.

ATS13. In children age 3 to <7y with previously untreated strabismic and combined-mechanism amblyopia, spectacle treatment alone improved acuity a mean of 2.6 lines. Resolution of amblyopia occurred in 32%. Treatment effect was greater for strabismic amblyopia than for combined-mechanism amblyopia (3.2 vs 2.3 lines; adjusted P = 0.003). Visual acuity improved regardless of whether eye alignment improved.

ATS 15. In children age 3 to < 8 years with stable residual amblyopia (20/32-20/160) on 2 hours of daily patching for at least 12 weeks, increasing patching to 6 hours per day for 10 weeks improved amblyopic eye acuity 2 or more lines in 40% of subjects versus 18% of those who continued to patch for 2 hours ($P = 0.003$).

ATS 16. When improvement of visual acuity stops with atropine penalization alone, augmenting treatment with a plano lens results in slightly more improvement than continuing atropine alone, although the results were not statistically significant.

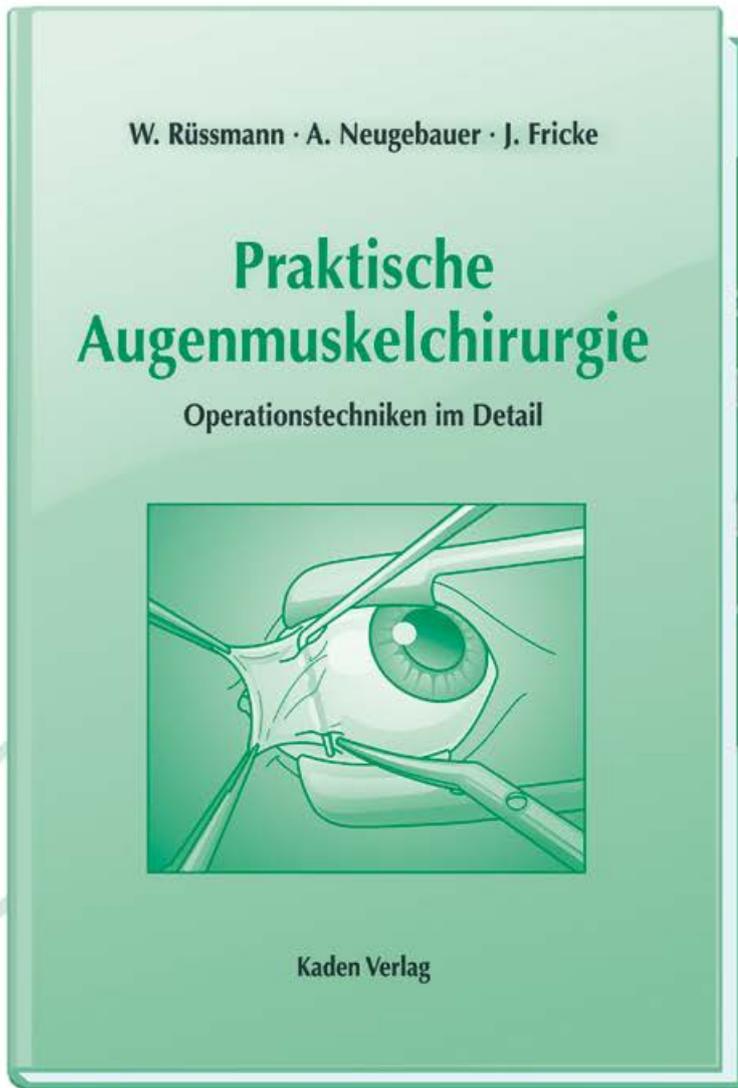
ATS 17. L-DOPA for children 7–12 y with residual amblyopia after patching, was not associated with a meaningful improvement in visual acuity.

Correspondence:

Stephen P. Christiansen, MD
Professor and Chair, Department of
Ophthalmology, Professor, Department
of Pediatrics, Boston University School
of Medicine, Boston Medical Center
85 East Concord St
Boston, MA 02118, USA

E-Mail: spchris@bu.edu

Augenmuskelchirurgie Schritt für Schritt



Das Buch „Praktische Augenmuskelchirurgie“ bietet in 24 Abschnitten eine detaillierte Schritt-für-Schritt-Beschreibung der operativen Schielbehandlung an allen sechs äußeren Augenmuskeln. Die zum Buch gehörende DVD „Praktische Augenmuskelchirurgie“ enthält 24 vom Autor kommentierte Videoclips zur OP-Vorbereitung und zu den OP-Methoden. Dauer 124 Minuten

JETZT
79,- EURO

Jetzt bestellen unter www.kaden-verlag.de

Rücklagerung in Schlingen verglichen mit konventioneller Rücklagerung zur Esotropiekorrektur bei Kindern

Daniel J. Salchow, Santa Heede
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Die Korrektur der Esotropie mittels Rücklagerung des M. rectus kann beidseits erfolgen oder mit einer Verkürzung des Antagonisten (M. rectus lateralis) mittels Faltung oder Resektion kombiniert werden. Bei der konventionellen Rücklagerung (KR) wird der Muskel hinter dem Ansatz direkt an die Sklera genäht, wobei der Abstand zwischen Ansatz und Skleranaht der Dosierung der Rücklagerung entspricht. Bei der Rücklagerung in Schlingen (SR) wird die Skleranaht weiter vorne (z. B. am Ansatz) gelegt und der Muskel an der Naht zurückgehängt. Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse der SR des M. rectus medialis mit denen der KR zu vergleichen.

Patienten und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden Kinder im Alter von 2-17 Jahre eingeschlossen, die wegen einer Esotropie operiert wurden. Die präoperative Stellung der Augen in Prismendioptrien (PD; positive Werte = Esotropie, negative Werte = Exotropie) sowie deren Motilität wurde mit den Befunden am ersten postoperativen Tag und 3 Monate nach der Operation verglichen. Intra- und postoperative Komplikationen mit beiden Methoden wurden dokumentiert.

Ergebnisse: 74 Kinder wurden in die Studie aufgenommen (bei 40 wurde eine KR, bei 34 eine SR durchgeführt). Der

präoperative Schielwinkel bei Fixation in der Ferne (Fernwinkel) betrug $+33,5 \pm 16,03$ pdpt (Mittelwert \pm Standardabweichung) in der KR-Gruppe und $+40,93 \pm 18,02$ pdpt in der SR-Gruppe. Der präoperative Schielwinkel bei Fixation in der Nähe (Nahwinkel) betrug $+38,73 \pm 16,22$ pdpt in der KR-Gruppe und $+45,93 \pm 17,6$ pdpt in SR-Gruppe.

Drei Monate postoperativ war der Fernwinkel in beiden Gruppen deutlich reduziert und betrug in der KR-Gruppe $+6,41 \pm 12,32$ pdpt, in der SR-Gruppe $+6,19 \pm 10$ pdpt (Abbildung 1).

Auch der Nahwinkel konnte in beiden Gruppen signifikant reduziert werden. Präoperativ betrug er im Mittel $+38,73$

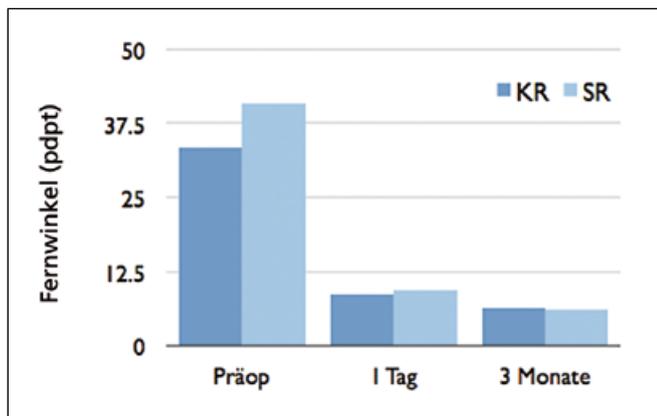


Abbildung 1: Vergleich des mittleren Fernwinkels in Prismendioptrien (pdpt) präoperativ sowie 1 Tag und 3 Monate nach der Operation. KR = Konventionelle Rücklagerung, SR = Rücklagerung in Schlingen.

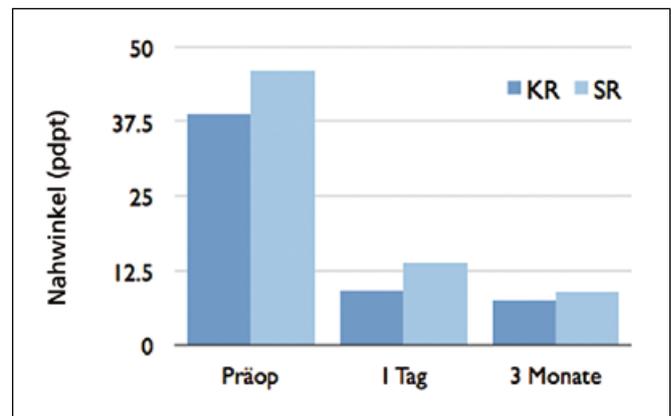


Abbildung 2: Vergleich des mittleren Nahwinkels in Prismendioptrien (pdpt) präoperativ sowie 1 Tag und 3 Monate nach der Operation. KR = Konventionelle Rücklagerung, SR = Rücklagerung in Schlingen.

$\pm 16,22$ pdpt in der KR-Gruppe und $+45,93 \pm 17,6$ pdpt in der SR-Gruppe. Drei Monate postoperativ betrug er in der KR-Gruppe $+7,43 \pm 12,10$ pdpt und in der SR-Gruppe $+9,00 \pm 11,78$ pdpt (Abbildung 2).

Der Unterschied des Fern- und Nahwinkels war postoperativ statistisch nicht signifikant. Ebenso war der Dosis-Wirkungseffekt (Esotropiereduktion pro Millimeter Rücklagerung) in beiden Grup-

pen vergleichbar (Daten nicht dargestellt). In keiner der beiden Gruppen traten intra- oder postoperative Komplikationen wie sklerale Perforation, Verrutschen eines Muskels oder induziertes Höhenschielen auf.

Zusammenfassung: Die Rücklagerung in Schlingen ist eine sichere und wirksame Alternative zur konventionelle Rücklagerung in der operativen Esotropiekorrektur bei Kindern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Daniel Salchow
Charité, Universitätsmedizin Berlin
Augenklinik, Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

E-Mail: daniel.salchow@charite.de

Augenmuskelchirurgie mit Interponat beim Duane Retraktionssyndrom Typ 1

Julia Fricke, Andrea Hedergott, Antje Neugebauer

Universitätsaugenklinik Köln, Schwerpunkt Strabologie und Neuroophthalmologie

Hintergrund: Teilweise nehmen Patienten mit esotropem Retraktionssyndrom Typ 1 eine Kopfwangshaltung (KZH) ein, um Binokularfunktionen nutzen zu können. In einigen Fällen, insbesondere nach bereits stattgehabten Rücklagerungen, ist eine einseitige weitere Rücklagerung des M. rectus medialis am betroffenen Auge nicht ausreichend, um KZH und Schielwinkel in Primärposition zu beseitigen. Ein stärkerer Effekt mit Erhalt der Abrollstrecke kann durch den Einsatz von Interponaten zur Sehnenverlängerung des M. rectus medialis, eventuell in Kombination mit Vor- oder Rücklagerungen des Ansatzes, erreicht werden. Das Interponat muss bestimmte Anforderungen erfüllen. Das verwendete Material muss

biologisch inert sein, darf nicht antigen wirken, muss gut verfügbar und nach Verwendung haltbar sein und das Infektionsrisiko darf nicht höher sein als bei einer Augenmuskeloperation ohne Interponat. Diese Anforderungen erfüllt aufbereitetes bovines Perikard (Tutopatch®).

Methoden: Retrospektiv wurden die Daten von 10 Patienten mit esotropem Retraktionssyndrom Typ 1 ausgewertet, bei denen eine Sehnenverlängerung mit Tutopatch® durchgeführt wurde um eine KZH bzw. einen Schielwinkel in Primärposition zu korrigieren. Bei 2 der Patienten wurde die Sehnenverlängerung im Rahmen eines Primäreingriffs bei großem initialen Schielwinkel durchge-

führt, bei 8 Patienten im Rahmen eines Revisionseingriffes. Bei 9 Patienten konnte eine Langzeitkontrolle nach mehr als 6 Wochen durchgeführt werden.

Ergebnisse: Präoperativ betrug der Schielwinkel (Fernblick) im Median +27,5 pdpt, postoperativ im Median +0 pdpt. Im Langzeitverlauf kam es bei keinem Patienten zu einem Übereffekt (Abbildung 1). Die mediane Dosis-Wirkungsbeziehung im Langzeitverlauf betrug für die Revisionseingriffe 2,4 pdpt Schielwinkelreduktion/mm Operationsstrecke, für einen Patienten mit Primäreingriff und Langzeitverlauf 2,75 pdpt/mm. Die präoperative Drehungs-KZH der sieben Patienten mit präoperati-

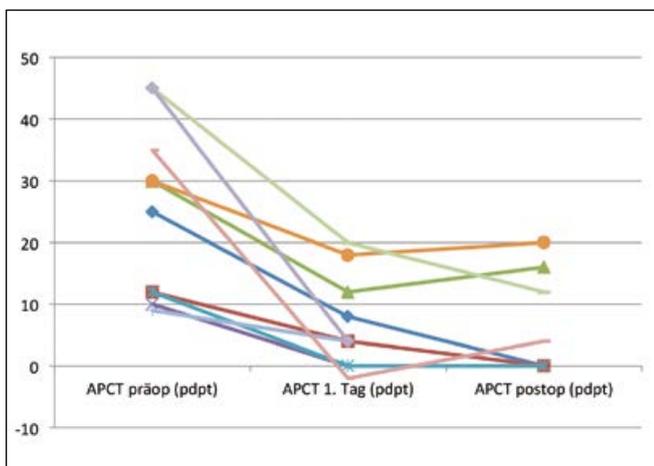


Abbildung 1: Schielwinkel gemessen in pdpt mit dem Alternierenden-Prismen-Covertest (APCT) präoperativ, am 1. Tag postoperativ und im Verlauf. (entnommen aus: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2014; 231: 980-987)

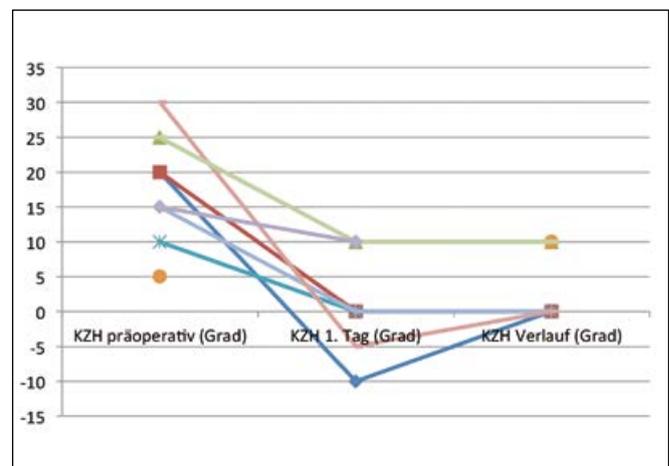


Abbildung 2: KZH präoperativ, am 1. Tag postoperativ und im Verlauf in Grad. (aus: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2014; 231: 980-987)

vem binokularen Einfachsehen betrug im Median 20°, postoperativ im Median 0°. Die Dosis-Wirkungsbeziehung betrug im Median 3,3° KZH-Reduktion/mm Operationsstrecke. Alle 9 Patienten mit Langzeitkontrolle hatten eine maximale residuelle KZH von 10°, 6 davon keine messbare KZH mehr (Abbildung 2). Binokularfunktionen blieben erhalten bzw. verbesserten sich.

Diskussion: Eine klinisch relevante Dosis-Wirkungsbeziehung bei diesem Krankheitsbild anhand von 10 retro-

spektiv ausgewerteten Fällen zu erstellen, ist schwierig. Zum einen ist die Fehlinnervation individuell unterschiedlich und damit auch die Koinnervation. Zum anderen waren 8 Patienten mindestens einmal bereits am M. rectus medialis voroperiert, so dass der Ausgangsbefund individuell schon sehr variabel war. Bei allen Patienten konnten die KZH und der Schielwinkel in Primärposition reduziert werden. Bei keinem Patienten kam es langfristig zu einer Überkorrektur und bei allen Patienten war der postoperative Heilungsverlauf regelrecht.

Schlussfolgerung: Die Verlagerung des M. rectus medialis mit Einsatz eines Tuto-patch®-Interponats ist eine gut verträgliche Option für Revisionseingriffe oder große präoperative KZH- und Schielwinkel beim Retraktionssyndrom Typ 1.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Julia Fricke
Universitätsaugenklinik
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

E-Mail: julia.fricke@uk-koeln.de

Rücklagerung des Musculus obliquus superior zur Behandlung des A-Phänomens

Oliver Ehrh, Deemah Aboukwidir
Universitätsaugenklinik München

Zur operativen Korrektur eines A-Phänomens stehen mehrere Verfahren zur Verfügung: Neben der Rücklagerung der Mm. obliqui superiores [1] wird auch eine (partielle) Tenotomie des Muskels [2, 3] oder eine vertikale Transposition der Horizontalmotoren [4], deren schräge Rücklagerung [5] oder OP der vertikalen geraden Augenmuskeln [6] durchgeführt. Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit der Obliquus-superior-Rücklagerung und möglicher Nebenwirkungen, insbesondere eines post-operativen Senkungsdefizits, das bei einseitiger Rücklagerung zu Diplopie im Ablick führen kann.

Methode: 95 Patienten im Alter von 3–33 Jahren, deren A-Phänomen von 2000 bis 2012 in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durch eine beidseitige Rücklagerung des M. obliquus superior behandelt wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Sowohl Patienten mit als auch ohne begleitende Horizontalabweichung wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden solche mit eingeschränkter Motilität, Orbitaerkrankungen oder fehlenden Kontrollen 3–6 Monate post-operativ. Die Rücklagerung erfolgte durch eine Refixation des Vorderrandes des M. obliquus superior nach dessen kompletter Abtrennung von der Sklera am nasalen Rand des M. rectus superior, 4–5 mm hinter dessen Insertion. Dies entsprach ei-

ner Rücklagerungsstrecke von 6–8 mm. Wenn eine signifikante Horizontalabweichung in Primärposition bestand, wurde diese zeitgleich mit Standarddosierung der kombinierten OP korrigiert.

Ergebnisse: Bei 73 % der Patienten war das A-Phänomen postoperativ nicht mehr vorhanden (Abbildung 1). Bei 23 % der Patienten betrug das A-Phänomen postoperativ $<5^\circ$, bei 3 Patienten $>5^\circ$. Nur bei einem Patienten zeigte sich eine Überkorrektur mit einem postoperativen V-Phänomen von 8° . Eine Re-Operation der schrägen Augenmuskeln war in keinem Fall notwendig. Ein signifikantes Senkungsdefizit oder gar Diplopie

in Ablick wurde nicht beobachtet. Bei 11 Patienten bestand prä-operativ eine Kopfzwangshaltung (Hebung oder Senkung). Bei 4 Patienten war sie postoperativ vollständig beseitigt, bei 2 Patienten betrug sie $<5^\circ$ und bei 5 Patienten $<10^\circ$.

Diskussion: Eine Rücklagerung des M. obliquus superior ist sicher und effektiv, wenn sie beidseitig erfolgt. Sie ist effektiver als eine partielle Tenektomie oder Transposition der geraden Augenmuskeln und es besteht keine Gefahr für eine Exzyklodeviation, wie bei einer totalen Tenektomie und einer vertikalen Transposition der horizontalen Rectusmuskeln.

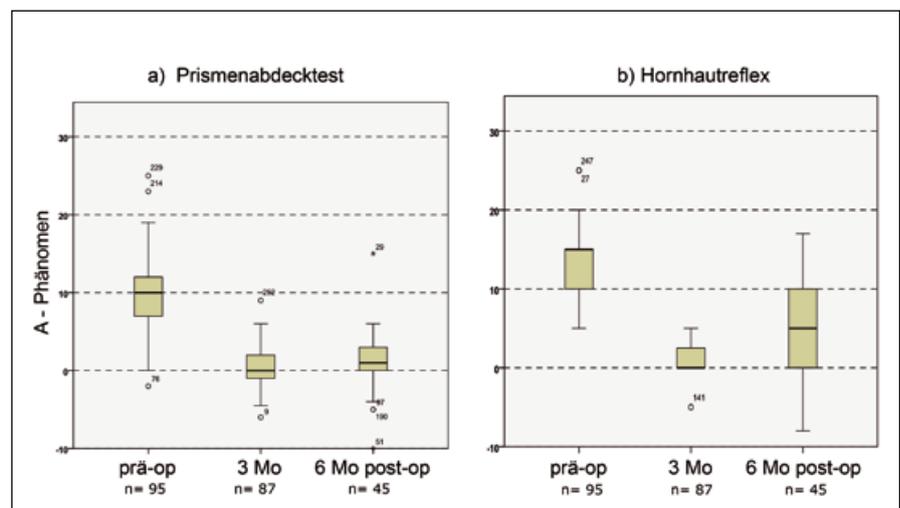


Abbildung 1: Ausmaß des A-Phänomens präoperativ, 3 Monate und 6 Monate post-op, a) mit Prismenabdecktest und b) nach Hornhautreflex (HHR). Der HHR wurde in stärkerem Auf- und Ablick gemessen. Daher ergaben sich größere Differenzen der horizontalen Schielwinkel.

Literatur

1. *Ali AL, Boergen KP, el Naggar AB, Schworm HD (1996)* Functional prognosis in A and V patterns: a retrospective analysis of surgery on oblique muscles. *Ger J Ophthalmol* 5: 289–293
2. *Lee SY, Rosenbaum AL (2003)* Surgical results of patients with A-pattern horizontal strabismus. *J AAPOS* 7: 251–255
3. *Ranka MP, Liu GT, Nam JN, Lustig MJ, Schwartz SR, Hall LS, Furlan LE, Ceisler EJ, Steele MA (2014)* Bilateral posterior tenectomy of the superior oblique muscle for the treatment of A-pattern strabismus. *J AAPOS* 18: 437–440
4. *Garrido JT, Goldchmit M, Souza-Dias CR (2004)* Vertical transposition of medial rectus muscles for correction of A-pattern anisotropia. *Binocul Vis Strabismus Q* 19: 207–215
5. *Rüssmann W (1981)* Erfahrungen mit schrägen Rücklagerungen und Resektionen von Horizontalmotoren bei A- und V-Syndromen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 178: 171–173
6. *Melek NB, Mendoza T, Ciancia AO (1998)* Bilateral recession of superior rectus muscles: its influence on A and V pattern strabismus. *J AAPOS* 2: 333–335

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Oliver Ehrh
Universitätsaugenklinik
Mathildenstr. 8
81825 München

E-Mail: oliver.ehrh@med.uni-muenchen.de

Stabilisierte Amnionmembran als allogener Bindehautersatz bei komplizierten strabologischen Operationen

Sabine Naxer, Michael Schittkowski
Universitätsaugenklinik Göttingen

Einleitung: Reguläre Amnionmembran wird in der Augenheilkunde gewöhnlich zur Oberflächenrekonstruktion im Bereich der Hornhaut verwendet. Auch in der Versorgung von großen Bindehautdefekten infolge von postoperativen Bindehautvernarbungen kann sie verwendet werden. Vorteile sind ein epitheliotropher Effekt der Amnionmembran durch die darin enthaltenen Wachstumsfaktoren und die fehlende Abstoßungsreaktion. Zusätzlich hat Amnionmembran antiinflammatorische, antibakterielle sowie antivirale Eigenschaften. Es wird außerdem die Narbenbildung und Gefäßneubildung gehemmt. Nachteil ist die geringe mechanische Belastbarkeit der regulären Amnionmembran.

Methode: Es wurden 23 Patienten (Alter: 1–89 Jahre) mit einer speziell behandelten Amnionmembran zur Rekonstruktion der Bindehaut versorgt. Alle haben Ambio 5® (IOP Inc. USA) transplantiert bekommen, welches eine mehrschichtige, 110 µm dicke Amnionmembran mit erhaltenen Kollagenanteilen der Plazenta darstellt. Dieses Material wird nach der Bindehautpräparation trocken aufgelegt, mit sterilem NaCl aktiviert, und mit Vicryl 8/0 fixiert. Bei 6 dieser Patienten (Alter:

22–60 Jahre) waren komplexe Schieloperation durchgeführt worden, die zu funktionell und/oder ästhetisch störenden Bindehautnarben geführt hatten und deren Ausmaß ein Transplantat erforderte.

Ergebnisse: Von den 6 Patienten hatten 3 Patienten eine endokrine Orbitopathie als Grunderkrankung, bei 2 weiteren Patienten war in der Kindheit eine bzw. mehrere Augenmuskeloperationen erfolgt mit ausgeprägten Vernarbungen und bei einem Patienten war ein Orbita-Abszess vorausgegangen. Nach einer isolierten Defektdeckung mit Ambio 5 profitierten 4 der 6 Patienten objektiv sowohl bezüglich der Bindehautvernarbung als auch der Motilität. Bei den beiden anderen Patienten

erfolgte zeitgleich eine Augenmuskeloperation. Bei einer der 4 Patienten mit Verbesserung entwickelte sich im Verlauf ein Symblepharon, bei dieser Patientin bestand jedoch eine Hauterkrankung, die zu einem kompletten Haarausfall führte. Bei 2 von unseren Patienten wurde eine Re-Operation im Bereich der transplantierten Amnionmembran durchgeführt. Die Bindehautpräparation war mühsam aber möglich.

Zusammenfassung: Ambio 5 ist eine wesentlich dickere amniotische Membran, die im Vergleich zu einer regulären Amnionmembran mechanisch belastbarer ist und dadurch eine bessere Stabilität aufweist. Hiermit ist es möglich, auch



Abbildung 1: 59-jährige Patientin mit endokriner Orbitopathie: Operation: Rectus-internus-Rücklagerung mit Sehnenverlängerung. Links: 1 Tag postoperativ; rechts: 3 Monate postoperativ

größere Bindehautdefekte suffizient zu decken. Dadurch können freiliegende Muskelanteile bedeckt werden, was bei der Bare-Sclera-Technik nicht erfolgen kann. Von Vorteil ist die ständige Verfügbarkeit und Haltbarkeit dieses trocken gelieferten Produktes, welches bei

Raumtemperatur gelagert werden kann. Eine mögliche unerwünschte Nebenwirkung ist die Symblepharonbildung. Das ästhetische Ergebnis ist besser als nach einer Mundschleimhauttransplantation. Eine Revision ist zwar mühsam aber möglich.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sabine Naxer
Universitätsaugenklinik
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: s.naxer@med.uni-goettingen.de

Sehbahngliome im Kindesalter

Langzeitergebnisse multidisziplinärer Behandlungsstudien und eigene Ergebnisse

Ina Sterker¹, Ina Sorge², Lars Fischer³
Universitätsaugenklinik Leipzig

Einleitung: Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) sind mit 20,3 % nach den Leukämien (33,5 %) die häufigsten Tumoren des Kindesalters. Sehbahngliome des Kindesalters machen 3,6 % der ZNS-Gliome aus und sind seltene niedrig-maligne intrinsische Neoplasien des Nervus opticus (Abbildung 1), des Chiasma opticum, des Tractus opticus und der Sehstrahlung ggf. unter Einbeziehung des Hypothalamus (Abbildung 2). Gliome sind histologisch häufig juvenile pilozytische Astrozytome oder diffuse fibrilläre Astrozytome. Das Manage-

ment von Sehbahngliomen wird bis heute unter Neuroophthalmologen kontrovers diskutiert.

Methoden: Die Therapie von Sehbahngliomen ist für Tumoren mit einer dokumentierten klinischen und radiologisch nachgewiesenen Progression reserviert. Eine initiale Therapie ist selten erforderlich und beschränkt sich meist auf eine klinische Beobachtung der Kinder mit neuroophthalmologischen und neuroonkologischen Kontrollen mit zunächst 3-monatlichen Intervallen nach Erstdiagnose.

Chirurgische Maßnahmen sind für das Therapieziel Visuserhalt kontraproduktiv. Sowohl ein Tumorbulking bei Exophthalmus, Lidschlussinsuffizienz, Schmer-

zen als auch eine Optikusresektion bei erblindeten Augen kann als kurative Maßnahme indiziert sein.

Da Sehbahngliome meist nicht vollständig reseziert werden können, stehen als nichtchirurgische Verfahren die Strahlentherapie und die Chemotherapie zur Verfügung. Da die Nebenwirkungen einer Strahlentherapie insbesondere bei jungen Kindern erheblich sein und z. B. zu neurokognitive Defiziten, zerebrovasculären Erkrankungen (Moyamoya-Syndrom) und sekundären Tumoren führen können, wurde für junge Kinder (< 5 Jahre) in den 1990er Jahren die Chemotherapie vorgeschlagen, um eine erforderliche Strahlentherapie in ein späteres Lebensalter zu verschieben.

¹ Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

² Abteilung für Kinderradiologie

³ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Leipzig AöR

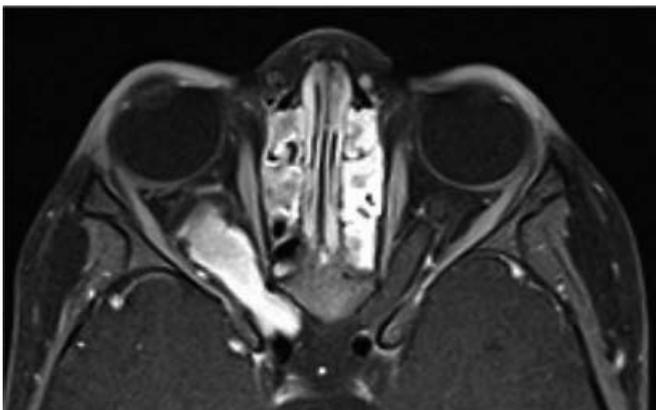


Abbildung 1: MRT des Schädels – rechtsseitiges Gliom des Nervus opticus bei einem 3 jährigen Mädchen mit Neurofibromatose Typ1

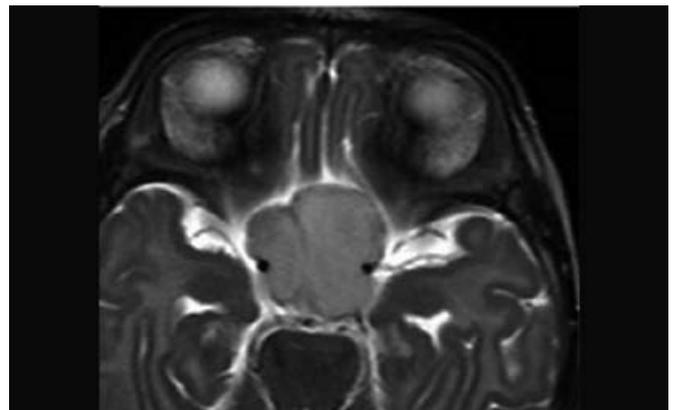


Abbildung 2: MRT des Schädels - sporadisches Chiasma-Hypothalamus-Gliom (pilomyxoides Astrozytom) bei einem 2 jährigen Mädchen

Ergebnisse: In einer retrospektiven Multicenter-Studie (1) wird für Sehbahngliome nach Chemotherapie für je 30 % der Kinder eine Visusverbesserung, -stabilität oder -verschlechterung gefunden, obwohl bei 94 % ein radiologisch nachgewiesener Effekt in Form einer Tumorverkleinerung oder Tumorstabilität bestand. Diese schlechte Korrelation zwischen radiologischem und Visusergebnis findet sich in zahlreichen Studien. In den vorliegenden aktuellen Studien zu Sehbahngliomen im Kindesalter ist das „response-Kriterium“ der radiologisch nachgewiesene Effekt und sowohl eine Visus- als auch neurologische Dokumentation sind nicht immer obligatorisch. Mangel aller bisherigen Studien ist außerdem, dass der „visuelle response“ nicht exakt definiert ist. Es bedarf in zukünftigen Studien demnach einer Festlegung, mit welcher Methode die quantitative

Visusbestimmung erfolgen soll (Teller-Acuity-Cards und LogMAR-Visus).

Der klinische Verlauf, das Management sowie das visuelle Ergebnis von 8 Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren (6 Kinder mit Gliomen des Nervus opticus und 2 mit Chiasma-Hypothalamus-Gliomen), die im Rahmen pädiatrischer Therapieoptimierungsstudien am Universitätsklinikum Leipzig betreut wurden, werden analysiert und aufgrund ihrer Heterogenität für Sehbahngliome kasuistisch dargestellt.

Schlussfolgerung: Die bisherigen verfügbaren Therapien wie Chemotherapie bei jungen Kindern und Strahlentherapie bei älteren Kindern erfordern in Zukunft effektivere und weniger toxische Verfahren, da für die Mehrheit dieser Kinder eine sehr gute Langzeit-Lebensprognose besteht.

Literatur

1. Fisher MJ, et al (2012) Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy. *Neuro Oncol* 14: 790–797
2. Moreno L, et al (2010) Does chemotherapy affect visual outcome in children optic pathway glioma? A systematic review of the evidence. *Eur J Cancer* 46: 2253–2259

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ina Sterker
Universitätsaugenklinik
Liebigstr. 10-14, 04103 Leipzig

E-Mail: sterkeri@medizin.uni-leipzig.de

Etablierung eines Tiermodells zum Morbus Basedow

Beate Wiesweg
Essen

Zielsetzung

Ziel der Doktorarbeit war die Etablierung eines Mausmodells im Bereich der Schilddrüsenautoimmunität, speziell für die Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow und zwar für das Vollbild mit der endokrinen Orbitopathie. Für die Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow gibt es kein spontanes Tiermodell, so wie es zum Beispiel für den Typ 1 Diabetes mellitus bei NOD-Mäusen existiert. So muss man im Tiermodell gegen das Antigen immunisieren, um eine Autoimmunreaktion auszulösen. Der TSH-Rezeptor ist das Autoantigen bei der Basedow-Erkrankung und durch stimulierende Antikörper entsteht die Hyperthyreose. Auch für die Augenerkrankung spielt die Anti-TSHR Autoimmunität eine zentrale Rolle. Den genauen Zusammenhang kennt man allerdings noch nicht. Bisher ist es jedoch mit Immunisierung gegen den TSH-Rezeptor (Übersicht Wiesweg, Johnson et al. 2013 [5]) nicht gelungen auch eine Orbitopathie zu induzieren. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Doktorarbeit zwei Lösungsansätze untersucht. Zum einen wurde die Induktion der Autoimmunreaktion verstärkt durch Modifikation des Immunsystems der Maus und zum anderen wurde die Aufarbeitung der orbitalen Gewebe präzisiert, unter der Annahme, dass mit den bisher angewandten Techniken die orbitale Entzündungsreaktion möglicherweise auf Zellebene übersehen wurde.

Methoden

Weibliche BALB/c- und C57Bl/6-Mäuse wurden genetisch gegen den humanen TSHR immunisiert, um in den Mäusen Anti-TSHR-Antikörper zu erzeugen (Abbildung 1). Dazu wurden den Mäusen einerseits ein Plasmid (D633HTSHR) oder andererseits ein adenovirales Konstrukt (AdTSHR289) in den intramuskulär injiziert [1, 4]. cDNA der Alpha-Untereinheit des TSHR wurde in die des Plasmid (Shuttle-Vektor) kloniert und mit einem Promotor ausgestattet der eine starke Expression der cDNA in den Zellen des immunisierten Organismus ermöglicht. Wenn Adenoviren als Shuttle für die cDNA genutzt werden, nehmen Antigen-präsentierende Zellen des zu

immunisierenden Organismus die Viren auf, diese werden in-vivo transfiziert und stellen ein Antigenreservoir dar, das eine langanhaltende Immunantwort induzieren kann. Allerdings kann man das nicht beliebig oft wiederholen, da der Körper eine Immunantwort gegen die Viren entwickelt. Um die Immunantwort noch zu verstärken, erhielten die mit dem den TSHR codierenden Plasmid immunisierten Mäuse gemeinsam mit dem Plasmid ein Aluminium-Phosphat-Adjuvanz. Bei der Hälfte dieser Mäuse wurden gleichzeitig die regulatorischen T-Zellen depletiert, um die periphere Immuntoleranz zu reduzieren. Dafür haben wir im Labor mit der Hybridzelllinie PC61.5.3 Anti CD25-Antikörper hergestellt. Orbitae und Schilddrüsen wurden nach Perfu-

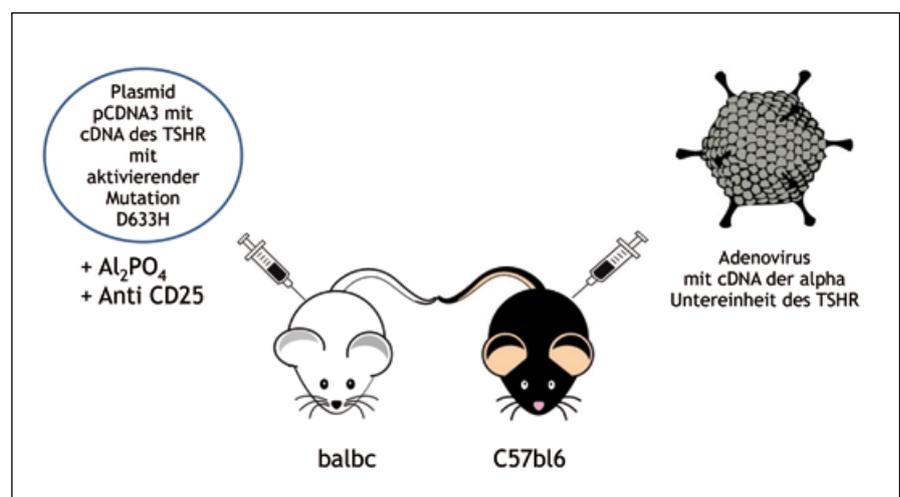


Abbildung 1: Schema zu den verwendeten genetischen Immunisierungstechniken und Mausstämmen zur Induktion eines Morbus Basedow und einer endokrinen Orbitopathie.

B. Wiesweg: Etablierung eines Tiermodells zum Morbus Basedow

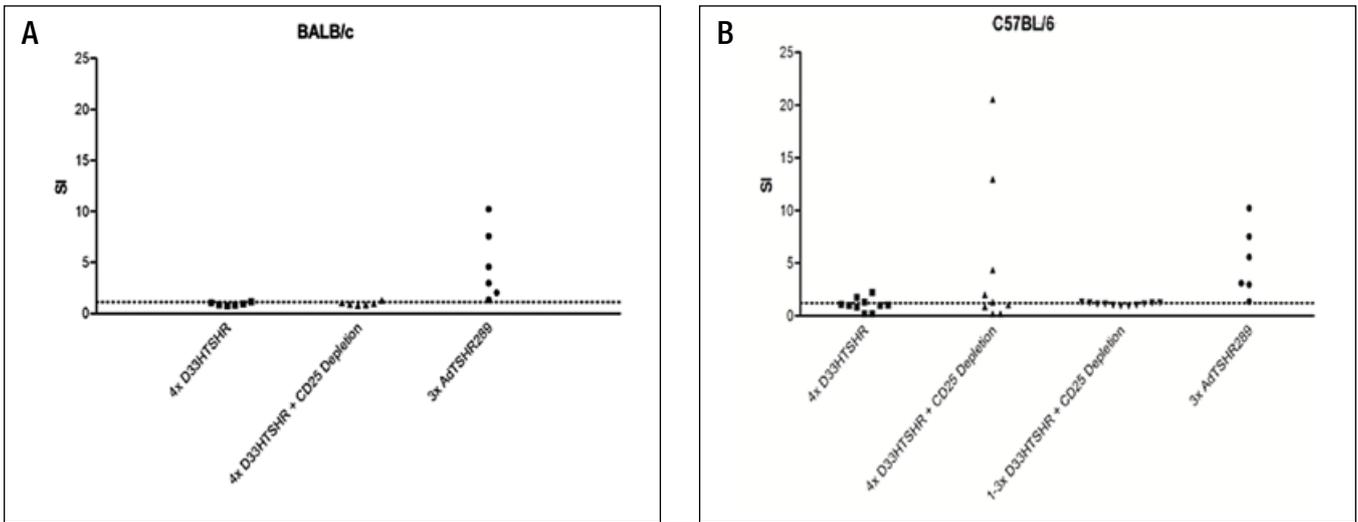


Abbildung 2: Stimmulationsindizes (SI) der Serum TSAb in immunisierten BALB/c (A) und C57BL/6 (B) Mäusen. Die gepunktete Linie zeigt das 95 %-Konfidenzintervall der nicht immunisierten Kontrollen. TSAb

positive Seren wurden durch Überschreitung des 95%-Konfidenzintervalles definiert. Der Stimmulationsindex (SI) berechnet sich als: $SI = (R.L.U/s \text{ immunisierter Tiere} / R.L.U/s \text{ euthyreoter Kontrolltiere})$. (aus [2])

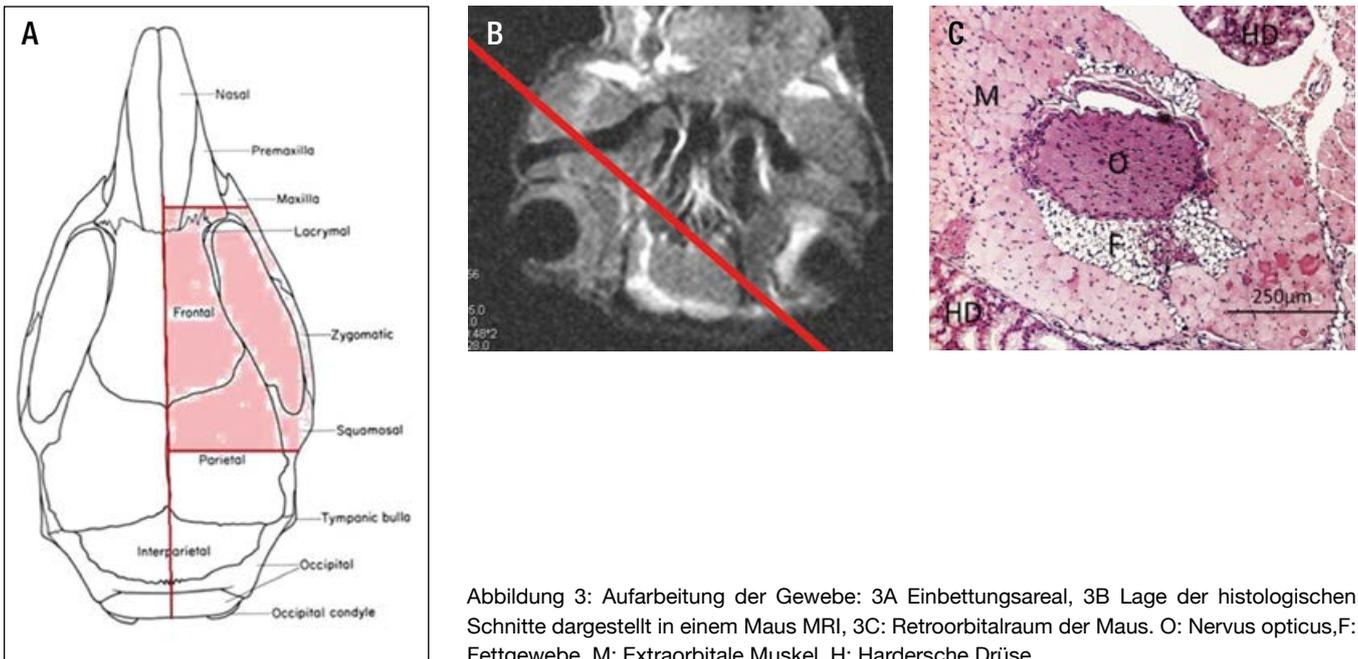


Abbildung 3: Aufarbeitung der Gewebe: 3A Einbettungsareal, 3B Lage der histologischen Schnitte dargestellt in einem Maus MRI, 3C: Retroorbitalraum der Maus. O: Nervus opticus, F: Fettgewebe, M: Extraorbitale Muskel, H: Hardersche Drüse.

sionsfixation histologisch aufgearbeitet und im vorab entnommenen Serum wurden im Bio-Assay die Spiegel der Autoantikörper und die Schilddrüsenhormonspiegel gemessen.

Ergebnisse

Serologischer Nachweis der TSHR-Autoimmunität

Die adenovirale Immunisierung war signifikant effektiver bezüglich der Induktion von Anti-TSHR-Antikörper-Induktion, obwohl wir gleichzeitig mit dem Plasmid starke Adjuvantien (Aluminiumphosphat) und Antikörper gegen toleranz induzierende T-Zellen (Anti CD25) injizierten. Sowohl die BALB/c-Mäuse als auch die C57BL/6-Mäuse wiesen nach adenoviral Immunisierung hohe Stimulationsindizes gegen den TSHR auf. Bei den Plasmid-immunisierten Tiere entwickelten die BALB/c-Mäuse keine Antikörper und

2/9 C57Bl/6 ohne und 4/9 C57BL/6 mit CD25-Depletion stimulierende Anti-TSHR-Antikörper (TSAb).

Histologische Aufarbeitung der Mausorbita

Für die histologische Untersuchung haben wir eine neue Methode der Präparation der Orbitae entwickelt, so dass sich die orbitalen Gewebe so wie bei einer koronaren MRT-Untersuchung darstellen. Dazu musste der Orbitainhalt mit knöchernen Orbitatrichter in Formalin fixiert, entkalkt und dann in koronarer Orientierung geschnitten werden (Abbildung 3). Für diese anatomische Charakterisierung haben wir zusätzlich auch andere Mausspezies untersucht: Mausstämmen C3H und A/J. Da über die Zusammensetzung des Mausorbitainhaltes noch wenig bekannt ist, untersuchten wir vor allem das Fettgewebe der Orbita genauer (Abbildung 4). Es fiel uns auf, dass kleinvakuoläres neben

großvakuolärem Fettgewebe existierte. Kleinvakuoläres Fettgewebe ist ein Charakteristikum von braunem Fettgewebe. Wir konnten unsere Vermutung mittels Färbung auf UCP-1 (spezifischer Marker für braunes Fettgewebe) bestätigen. Die Existenz braunen Fettgewebes in der Mausorbita ist insofern von Interesse, als es Hinweise für eine pathogenetische Bedeutung des braunen Fettgewebes im Rahmen der endokrinen Orbitopathie des Menschen gibt [6]. Koloalisierend zu UCP-1 konnten wir auch das Zielantigen TSHR nachweisen. Bei den gegen den TSHR immunisierten Mäusen untersuchten wir dann die retrobulbären Bindegewebe auf Zeichen der Inflammation. Da beim Menschen im Orbitafettgewebe vor allem Makrophagen zu finden sind, färbten wir immunhistochemisch mit F4/80, einem Makrophagen-Marker. Bei der Auszählung (Abbildung 5) ergab sich jedoch kein Un-

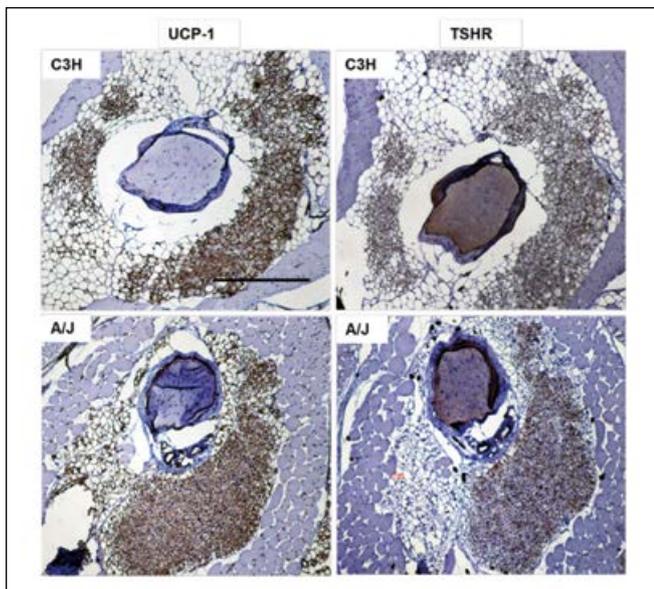


Abbildung 4: Diese Zusammenstellung von immunhistochemisch gefärbten Orbitapreparaten zeigt einerseits UCP-1-Färbung (links), andererseits TSHR-Färbung (rechts) an 2 nicht immunisierten Mausstämmen C3H und A/J. (aus [5])

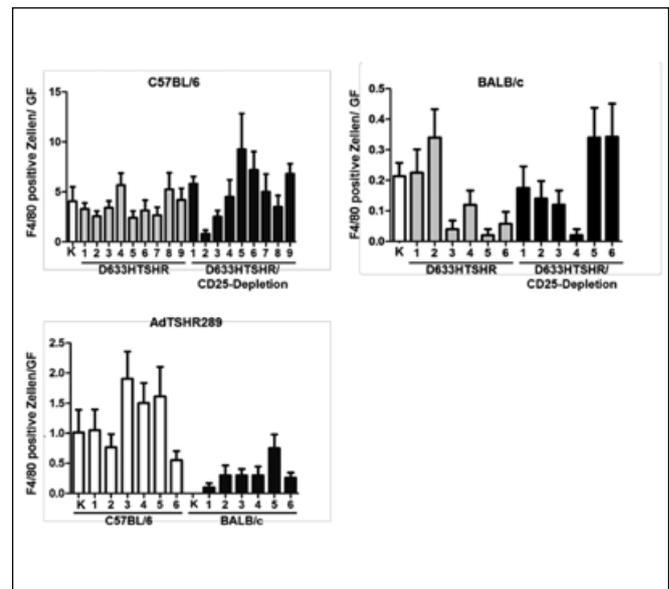


Abbildung 5: F4/80-Immunhistochemische Färbung der Orbitae von D633HTSHR- bzw. AdTSHR289- immunisierten Tieren. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler. K sind die Kontrollen. (aus [2])

terschied zwischen Versuchstieren und Kontrollen und auch zwischen CD25-depletierten und nicht depletierten konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Was jedoch auffiel, ist ein Unterschied in der Makrophagenanzahl zwischen den Mausstämmen. Hierbei wies der C57BL/6-Mausstamm deutlich mehr Makrophagen im Fettgewebe auf als die BALB/c-Mäuse.

Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, dass wir mit genetischer Immunisierung gegen den TSHR eine TSHR-Autoimmunität induzieren konnten. Frühe entzündliche Veränderungen in den Mausorbitae konnten wir jedoch auf histopathologischen Weg nicht nachweisen. Wir haben mit der Etablierung unserer speziellen Präparationstechnik und der Charakterisierung der Orbitagewebe das „Handwerkszeug“ geliefert, um orbitale

Veränderungen in der Orbita mit anatomischen Bezug nachzuweisen. Dies hat eine andere Arbeitsgruppe in London inzwischen angewandt und mit einer noch stärkeren Immunisierung mittels Elektroavaporation eines ebenfalls cDNA des TSHR tragenden Plasmids konnten nun erstmals auf immunhistologischem Weg Veränderungen im Sinne einer Endokrinen Orbitopathie nachgewiesen werden [3]. Dieses Modell wird aktuell in unserem Labor reproduziert in Zusammenarbeit mit der Londoner Arbeitsgruppe.

Literatur

1. Ho SC, Goh SS, et al (2007) Effects of genetic immunization of Swiss outbred mice with human thyroid stimulating hormone receptor cDNA plasmids harboring gain-of-function mutations. *J Mol Endocrinol* 38: 277–288
2. Johnson KT, Wiesweg B, et al (2013) Examination of orbital tissues in murine models of Graves' disease reveals expression of UCP-1 and the TSHR in retrobulbar adipose tissues. *Horm Metab Res* 45: 401–407
3. Moshkelgosha S, So PW, et al (2013) Cutting edge: retrobulbar inflammation, adipogenesis, and acute orbital congestion in a preclinical female mouse model of Graves' orbitopathy induced by thyrotropin receptor plasmid-in vivo electroporation. *Endocrinology* 154: 3008–3015
4. Nakahara M, Johnson K, et al (2012) Adoptive transfer of antithyrotropin receptor (TSHR) autoimmunity from TSHR knockout mice to athymic nude mice. *Endocrinology* 153: 2034–2042
5. Wiesweg B, Johnson KT, et al (2013) Current insights into animal models of Graves' disease and orbitopathy. *Horm Metab Res* 45: 549–555
6. Zhang L, Baker G, et al (2006) Biological effects of thyrotropin receptor activation on human orbital preadipocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 5197–5203

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Beate Wiesweg
Klinik für Neurologie, Neuroimmunologie,
Klinische Neurophysiologie, Stroke Unit
Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid
Alfried-Krupp-Straße 21, 45131 Essen

E-Mail: beate.wiesweg@gmx.de

Sakkadenverhalten bei Hemianopsie

Ingelene Damm

Universitätsaugenklinik Tübingen

Hintergrund: Die Hemianopsie führt zu einer hochgradigen Beeinträchtigung im Alltag. Ziel der Studie war die Quantifizierung von Augenbewegungen während Sakkaden- und Fixations-Aufgaben, um potentielle spontane Adaptionsstrategien zu untersuchen.

Patienten und Methode: Bei 33 Patienten mit Hemianopsie (15 rechts, 18 links, Erkrankungsdauer 0,2-29 Jahre) und 14 normalsehenden Personen wurden die Augenbewegungen am Scanning-Laser-Ophthalmoskop während der kontinuierlichen Fixation eines Einzelkreuzes (20 sec) sowie horizontaler 5° Sakkaden registriert und die Größe der makularen Aussparung mittels Mikroperimetrie ermittelt.

Ergebnisse: Die Landungsgenauigkeit beim Ausführen von 5°-Sakkaden war vermindert, indiziert durch mehr hypo- und hypermetrische Sakkaden bei Blickwendung zur betroffenen Seite (Abbildung 1), bei makularer Aussparung $< 4^\circ$ signifikant schlechter. Die Fixationsstabilität nach Landung auf einem Kreuz war geringer im blinden Halbfeld als im sehenden (Fixationsqualitätsindex 67,5 % versus 74,5 %). Es bestand keine Korrelation der Landungsgenauigkeit mit dem Alter & Dauer der Erkrankung.

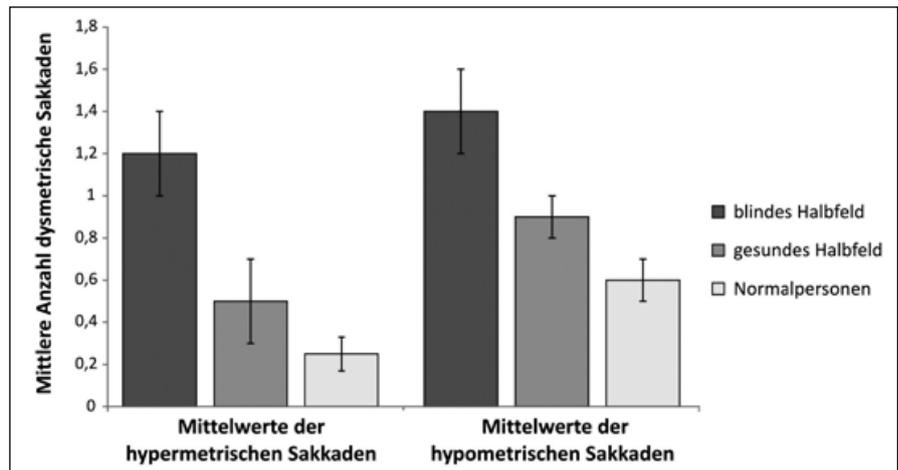


Abbildung 1: Anzahl dysmetrischer Sakkaden: Bei Blickwendung ins blinde Halbfeld mehr hyper- und hypometrische Sakkaden als ins sehende Halbfeld

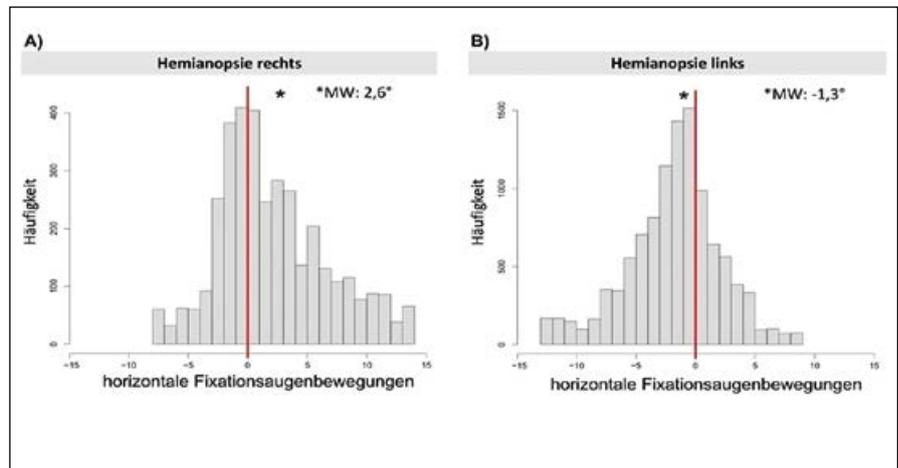


Abbildung 2: Asymetrische Augenbewegungen ins blinde Halbfeld bei kontinuierlicher Fixation

Die Fixations-Augenbewegungen bei kontinuierlicher Fixation eines zentralen Kreuzes waren asymmetrisch ins blinde Halbfeld verschoben, besonders ausgeprägt bei makularer Aussparung $<4^\circ$ (Mittelwert Hemianopsie rechts: $+2,6^\circ$, links: $-1,3^\circ$).

Schlussfolgerungen: 1. Die fehlende Korrelation der Anzahl der dysmetrischen Sakkaden mit der Krankheitsdauer zeigt eine insuffiziente Langzeitadaptation, weshalb ein Sakkadentraining als Rehabilitation sinnvoll ist. 2. Die erhöhte An-

zahl der dysmetrischen Sakkaden und die verminderte Fixationsstabilität nach Landung bei Patienten mit kleiner oder fehlender makularer Aussparung unterstreichen die Bedeutung eines intakten parafovealen Gesichtsfeldes für die Fixationsstabilität. 3. Die asymmetrische Verteilung der Fixationsaugenbewegungen bei kontinuierlicher Fixation zeigt eine Adaptation mittels Verschiebung der Gesichtsfeldgrenze zur betroffenen Seite, welche als Verbesserung des Gesichtsfelds fehlinterpretiert werden kann.

Literatur

1. Reinhard J, Damm I, Ivanov IV, Trauzettel-Klosinski S (2014) Eye movements during saccadic and fixation tasks in patients with hemianopia. *J Neuro-Ophthalmol*: June 5, 2014 doi: 10.1097/WNO.0000000000000146, PubMed: MID: 24905273 (Abb. modifiziert nach Reinhard et al.)

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ingelene Damm
Goebenstraße 1, 65195 Wiesbaden
Tel: 0176-83170371

E-Mail: ingelene.damm@web.de

Funduskontrollierte Perimetrie zur Überprüfung der Schwellenwerte retinaler Sensitivität

Wadim Bowl, Christoph Friedburg, Birgit Lorenz
Gießen

Einleitung: Das Microperimeter MP1 (Nidek Technologies, Italien) ermöglicht eine Perimetrie unter Positionskontrolle durch eine Infrarot-Funduskamera. Bisherige klinische Messungen wurden standardmäßig mit Stimulusgröße Goldmann III (200ms) durchgeführt und auch hierzu bereits vergleichende Normwerte erhoben, z. B. von Midena et al. (2010). Dabei entsteht eine diagnostische Lücke, welche in dieser Arbeit mit Vorschlägen zur Lösung demonstriert wird. Zweites Ziel war es, das MP1 so zu modifizieren, dass eine orts aufgelöste Differenzierung in Zapfen- und Stäbchenfunktion gelingt.

Methode: Mit dem MP1 wurde bei einem Normkollektiv von 22 augengesunden Probanden im Alter von 16–49 Jahren (Median 24 J.) die Netzhautempfindlichkeit am hinteren Pol und einem Punkteraster an 55 Netzhautorten untersucht. Die Stimulusgrößen waren Goldmann III, II und I (200ms). Für die 2-Farben-Modifikation passierte der Strahlengang außerhalb des eigentlichen Geräts optische Filter in einer von uns entworfenen Halte-

rung. Stimulus- und Hintergrundhelligkeit sanken durch einen Neutraldichte- bzw. Kurzpassfilter auf mesopisches Niveau und wurden spektral eingegrenzt. Der verwendete Goldmann III-Stimulus war auf dem Test-Bildschirm dabei entweder weiß, rot oder blau.

Ergebnisse: Das Normkollektiv wies mit Goldmann III im gesamten Messbereich im Median ein Lichtunterschiedsempfindlichkeits-(LUE)-Plateau von 20 dB und eine abgeschnittene Normalverteilung auf. Dies galt auch für die zentralen 6° bei Goldmann II. Erst mit Goldmann I lag eine normale Verteilung der Messwerte vor. Die LUE betrug zentral um 14,5 dB, nach peripher sanken die Werte bis auf 9 dB ab. In der 2-Farben-Modifikation war für rote Stimuli die mediane LUE zentral am höchsten und sank bei peripherer Präsentation ab. Für blaue Stimuli war die LUE zentral signifikant niedriger als zwischen 6° und 10° Exzentrizität. Die Messung mit weißen Stimuli ergab ein Mischbild.

Diskussion: Die bisher in der Literatur genannten Normwerte für das MP1 sind durch dessen technischen Grenzen verfälscht: Werte von 20 dB stellen den Anschlag des Messbereichs des MP1 dar. Unter photopischen Bedingungen weist die retinale Empfindlichkeit physiologisch kein Plateau, sondern einen zentralen Gipfel auf. Die ungünstige Wahl der Stimulusbedingungen führt zu einer diagnostischen Lücke, so dass für Patienten mit vermuteter normaler Netzhautfunktion mit Goldmann I gemessen werden sollte. Durch geeignete Wahl des optischen Filters bzw. der Stimulusfarbe mit unserer Filtermodifikation ist es nun unter Positionskontrolle möglich, Zapfen und Stäbchensystem selektiv zu untersuchen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Wadim Bowl
Universitätsaugenklinik
Friedrichstr. 18, 35392 Gießen

E-Mail: wadim.bowl@augen.med.uni-giessen.de

„Herr Doktor,
ich sehe rot.
Wie kommt das?“
Im Kluxen steht's!



296 Seiten
149 farbige Abbildungen
gebunden
ISBN 978-3-922777-77-9
56,20 Euro

Jetzt bestellen unter www.kaden-verlag.de



Operative Behandlung bei Nystagmus

(Surgery for nystagmus)

Michael Gräf, Birgit Lorenz
Universitätsaugenklinik Gießen

Zusammenfassung: Die Augenmuskelchirurgie bei Nystagmus dient meist zur Korrektur einer Kopfwangshaltung. Die Operationen nach Kestenbaum und Anderson verlagern die Nystagmusruhezone in den Geradeausblick. Bei der Operation nach Kestenbaum werden die in der Zwangshaltung kontrahierten Agonisten an beiden Augen zurückgelagert und ihre Antagonisten verkürzt. Dies ist in horizontaler, vertikaler und zykloratorischer Richtung möglich. Bei der Operation nach Anderson werden nur die Agonisten rückgelagert. Falls auch Konvergenz bzw. Esotonus den Nystagmus dämpft, ist nach dem Prinzip der „artificialen Divergenz“, d. h. einer künstlich herbeigeführten Exophorie, eine Vergrößerung der Ruhezone erreichbar. Da „artificiale Divergenz“ als alleiniges Konzept in den meisten Fällen nicht genügt oder nicht möglich ist, hatten wir über viele Jahre vornehmlich die Kestenbaum-Operation eingesetzt. Neuere Erfahrungen mit der Operation nach Anderson zeigen, dass dieses schonende, weniger invasive Verfahren im Korrektoreffekt der Kestenbaum-Operationen gleichkommt. Dabei scheint eine große Rücklagerungsstrecke von 10–12 mm maßgeblich zu sein.

Summary: The major goal of extraocular muscle surgery for nystagmus is to reduce the abnormal head posture. The Kestenbaum/Anderson procedures shift the neutral zone of the nystagmus from the eccentric to the primary gaze position. The Kestenbaum procedure consists of bilateral recession of the muscles that are contracted in the abnormal head posture combined with bilateral resection of their antagonist muscles. That can be performed in the horizontal, vertical, and cyclorotational planes. The Anderson procedure consists of bilateral recession of the agonists only. If convergence or esotonus, respectively, reduce the nystagmus, the neutral zone can even be enlarged by inducing exophoria (concept of „artificial divergence“). Since in the majority of cases pure „artificial divergence“ is impossible or insufficient, we had predominantly performed Kestenbaum surgery in the past. Our latest experience shows that the Anderson procedure has an equal corrective effect with the additional advantage of being less invasive. To achieve the desired effect, bilateral large recessions of at least 10–12 mm appear necessary.

Dieser Beitrag ist erschienen in: ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde, Juli 2015

Nystagmus und Kopfwangshaltung

Die häufigste Kopfwangshaltung (KZH) bei Nystagmus ist eine Kopfwendung, durch die der Blick bezogen auf den übrigen Körper nach vorn gerichtet bleibt. Die Innervation, welche dann den Augenmuskeln zum Beispiel bei einer Kopflinkswendung zufließt, entspricht einer Blickhalteinnervation nach rechts oder umgekehrt: Wenn die Blickhalteinnervation nach rechts den Nystagmus dämpft, dann ist die Kopfhaltung bei

Visusanforderung eine Linkswendung. Störungen mit einer lateralisierten Ruhezone, bei denen eine bestimmte Kopfwendung den Nystagmus beruhigt, sind der idiopathische infantile Nystagmus (IIN), der mit einem sensorischen Defekt assoziierte Nystagmus (SDN) und der Nystagmus vom Latenstyp (NLT), der im engeren Sinne keine Ruhezone besitzt. Er nimmt ab, je weiter das fixierende Auge adduziert.

Der Nystagmus vom Latenstyp tritt regelmäßig dann auf, wenn die normale Entwicklung des Binokularsehens gestört ist, meist durch frühkindliches Schielen oder auch bei Sehverlust eines Auges. Er schlägt jeweils zur Seite des fixierenden Auges, nimmt beim Blick in diese Rich-

tung zu und in die andere Richtung ab [4]. Die Schlagrichtung kehrt auch im extremen Seitblick nicht um, sondern charakteristischerweise nur beim Wechsel der Fixation vom einen auf das andere Auge. Bei Fixation mit dem rechten Auge dreht der Kopf nach rechts, bei Fixation mit dem linken Auge nach links. Sowohl beim idiopathischen infantilen Nystagmus als auch beim mit sensorischem Defekt assoziierten Nystagmus bleiben dagegen die Schlagrichtung, die Ruhezone und die Kopfwangshaltung gleich, unabhängig davon, welches Auge fixiert. Beim Blick in Richtung der Ruhezone ist der Nystagmus meist pendelnd, links der Ruhezone nach links, rechts der Ruhezone nach rechts schlagend [4].

Die Ruhezone kann mehr oder weniger stark hin und her wandern. Überschreitet sie dabei die Primärposition, resultiert ein periodisch alternierender Nystagmus mit entsprechend wechselnder Kopfwangshaltung. Alternierend bezieht sich dabei auf die Schlagrichtung im Geradeausblick. Dies darf vor einer Operationsplanung auf keinen Fall übersehen werden. Eine Überlagerung durch Nystagmus vom Latenstyp ist zum Beispiel möglich, wenn ein Schielen vorliegt.

Umlagerungsoperation

Das Prinzip der Umlagerungsoperation bzw. Parallelverschiebung besteht darin, beide Augen bei unveränderter Blickinnervation aus der exzentrischen Ruhezone in die Primärposition zu verlagern. Anderson und Kestenbaum setzten dieses Prinzip zu Beginn der 50er Jahre des letzten Jahrhunderts operativ um, Kestenbaum in Form der Rücklagerung der in Kopfwangshaltung kontrahierten Muskeln, kombiniert mit der Verkürzung ihrer Antagonisten um jeweils so viele Millimeter, wie die Augendrehung aus der Neutralzone in die Primärposition ausmachte [10]. Um eine Umlagerung beider Augen bzw. der Ruhezone um 30° zu erzielen, verwendete er Operationsstrecken von 6 mm pro Muskel [10]. Einige Patienten, die zunächst nur am adduzierten Auge operiert wurden, waren schon dadurch korrigiert, was im Sinne „artificialer Divergenz“ zu verstehen ist, die später beschrieben wurde [3, 8, 9, 13, 14]. Die Dosis von 1 mm pro Muskel für jeweils 5° intendierter KZH-Reduktion erwies sich als unzureichend. Zur Korrektur von 30° Kopfdrehung wurden daher Strecken von bis zu 10 mm pro Muskel vorgeschlagen, im angelsächsischen Raum ausgehend von der geringfügig modifizierten Dosisverteilung nach Parks [Literatur in 5, 6, 11, 12].

Anderson verzichtete auf Resektionen, er lagerte nur die beiden in der Kopfwangshaltung kontrahierten Agonisten zurück [1]. Er berichtete über 4 Kinder, deren Kopfwangshaltung durch Rücklagerungen von 5–6 mm verringert wurde. Exakte Angaben zur Reduktion der Kopfwangshaltung fehlen. Man kann annehmen, dass der Effekt nicht allzu stark war. Anders als zur Kestenbaum-Operation liegen zur Anderson-Operation nur wenige Studien vor. Die Methode wurde darin als sehr effektiv beschrieben: Arroya-Yllanes et al. führten bei 21 Patienten mit Kopfdrehung von $35\text{--}45^\circ$ Rücklagerungen 2 mm hinter den Äquator durch (also zirka 8–9 mm), teils kombiniert mit einer Dosis zur Strabismuskorrektur. Sie erzielten eine Reduktion der Drehung auf $\leq 15^\circ$ bei allen und $\leq 10^\circ$ bei 15 Patienten (71 %). Eine eventuelle Kopfneigung und die vertikale Kopfwangshaltung wurden ebenfalls günstig beeinflusst [2]. Dies kann bei einem Teil der Patienten durch

die Vermengung mit dem Nystagmus vom Latenstyp und die Schielkorrektur bedingt sein, indem das operativ ermöglichte grobe Binokularsehen zur Nystagmusberuhigung beiträgt.

Gupta et al. berichteten über 12 Patienten, deren Kopfwangshaltung von $25\text{--}40^\circ$ Drehung durch die Rücklagerung des Rectus medialis um 9 mm und des Rectus lateralis des anderen Auges um 12 mm auf $\leq 15^\circ$ und bei 9 Patienten (75 %) auf $\leq 10^\circ$ reduziert wurde. Die Befunde nach 1 Woche und nach 3 Monaten waren nahezu gleich, 3 Patienten zeigten eine Effektzunahme, keiner eine Abnahme [7].

Nach diesen und weiteren positiven Mitteilungen von Kollegen (z. B. Mühlen-dyck, Strabologische Seminarwoche 2013, Templin) stellten wir seit 2014 die Indikation zur Anderson-Operation in Fällen von idiopathischem infantilen Nystagmus und mit einem sensorischen Defekt assoziiertem Nystagmus mit aus-



Abbildung 1: 5-jähriges Mädchen mit idiopathischem infantilem Nystagmus und präoperativ $\geq 35^\circ$ Kopflinksdrehung nach zunächst LA Medialis-Rücklagerung 10 mm und RA Lateralis-Rücklagerung 10 mm und nach 8 Monaten Verstärkung der Rücklagerungen LA 5 mm, RA 6 mm mit prääquatorial fixierten Interponaten (Tutopatch®). 1 Monat postoperativ (Foto) Rest-KZH 6° (Ferne) bzw. 0° (Nähe). Rechtsblick bis 20° möglich. Visus beidseits 0,8 (C-Test 17,2'), Lang 1 positiv, Orthophorie.

geprägter Drehungs-KZH, die wir in der Vergangenheit vornehmlich nach dem Kestenbaum-Prinzip operiert hatten. Die ersten Operationen mit seitengleich dosierten Rücklagerungen von 10 bzw. 12 mm bewirkten bei 6 von 7 Patienten eine Korrektur der Kopfwendung von bis zu 35° auf $\leq 10^\circ$, wofür bei einem Kind zwei Schritte erforderlich waren (Abbildung 1). Ein Patient wies eine Rest-KZH von 15° auf. Dies entspricht Erfolgsraten von 71% bzw. 100% im Ersteingriff. Verglichen mit den Erfolgsraten von zusammengefasst 84 Kestenbaum-Operationen, die nach den gleichen Kriterien im Rahmen einer früheren Auswertung unserer Klinik 60% bzw. 90% betrogen, und im Vergleich mit anderen Studien zur Kestenbaum-Operation ist diese Erfolgsrate erfreulich hoch [5, 6].

Der relativ zur Kestenbaum-Operation stärkere Effekt pro Millimeter Gesamt-

dosis lässt sich durch die Verminderung der Muskelvorspannung durch die große Rücklagerung erklären. Bei der Kestenbaum-Operation bleibt die Vorspannung durch die gleichzeitige Verkürzung der Antagonisten und damit eine größere Kontraktionsreserve erhalten. In welcher Weise dies im weiteren postoperativen Verlauf die Adaptation der Muskellängen beeinflussen könnte, überblicken wir im Detail nicht. Wir erwarten unter dieser Vorstellung keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung der Anderson-Operation. Der vermutliche Wirkmechanismus dürfte grundsätzlich eine große Rücklagerungsstrecke erfordern. Nach unseren Erfahrungen scheint diese zur Korrektur größerer Drehungs-KZH zirka 12 mm zu betragen. Wir nehmen an, dass die Operation mit gleicher Rücklagerungsstrecke an beiden Augen wegen der kürzeren Abrollstrecke und geringeren Muskellänge

des Rectus medialis eine artifizielle Divergenz-Komponente enthält. Dies kann den Effekt günstig beeinflussen. Wenn kein tragfähiges Binokularesehen vorhanden ist, mag vielleicht eine geringe Dosisumverteilung mit größerer Rücklagerung des Rectus lateralis einer konsekutiven Exotropie vorbeugen. Durch den Verzicht auf die Resektion oder Faltung (im Vergleich zur Kestenbaum-Operation) bleiben Ziliargefäße verschont, die postoperativen Beschwerden sind geringer und klingen schneller ab und die Schwellung über dem resezierten Muskel tritt nicht auf.

Nach positiven Berichten in der Literatur und ersten eigenen Erfahrungen stellt die Anderson-Operation unter dem Vorbehalt bislang noch kurzer Nachbeobachtungszeiten und relativ geringer Fallzahlen eine attraktive Alternative zur Kestenbaum-Operation dar.

Literatur

1. Anderson J R (1953) Causes and treatment of congenital eccentric nystagmus. *Br J Ophthalmol* 37: 267–280
2. Arroyo-Yllanes M E, Fonte-Vázquez A, Pérez-Pérez J F (2002) Modified Anderson procedure for correcting abnormal mixed head position in nystagmus. *Br J Ophthalmol* 86: 267–269
3. Cüppers C (1971) Probleme der operativen Therapie des okulären Nystagmus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 159: 145–157
4. Franceschetti A, Monnier M, Dieterle P (1952) Electronystagmography in the analysis of congenital nystagmus. *Trans Ophthalmol Soc* 72: 515–532
5. Gräf M, Droutsas K, Kaufmann H (2000) Indikation, Ergebnisse und Dosierung der Kestenbaumoperation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217: 334–339
6. Gräf M, Droutsas K, Kaufmann H (2001) Surgery for nystagmus related head turn: Kestenbaum procedure and artificial divergence. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 334–341
7. Gupta R, Sharma P, Menon V (2006) A prospective clinical evaluation of augmented Anderson procedure for idiopathic infantile nystagmus. *JAAPOS* 10: 312–317
8. Kaufmann H, Kolling G (1981) Operative Behandlung bei Nystagmuspatienten mit Binokularfunktionen mit und ohne Kopfwangshaltung. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 78: 815–819
9. Kaufmann H (1995) Augenmuskeloperationen. In: Strabismus (Hrsg. Kaufmann H) Enke, Stuttgart
10. Kestenbaum A (1953) Une nouvelle opération du nystagmus. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 6: 599–602
11. Kommerell G (1974) Nystagmusoperationen zur Korrektur verschiedener Kopfwangshaltungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 164: 172–191
12. Noorden v G K, Campos E (2002) Binocular vision and ocular motility. Theory and management of strabismus. Mosby, St. Louis
13. Roggenkämper P (1984) Combination of artificial divergence with Kestenbaum operation in cases of torticollis caused by nystagmus. In: Strabismus II (Hrsg: Reinecke R D) Grune and Stratton, Orlando
14. Sendler S, Shallo-Hoffmann J, Mühlendyck H (1990) Die Artifizielle-Divergenz-Operation beim kongenitalen Nystagmus. *Fortschr Ophthalmol* 87: 85–89

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Gräf
Universitätsaugenklinik
Friedrichstraße 18
35392 Gießen

E-Mail: michael.h.graef@augen.
med.uni-giessen.de

Entdecken Sie Ihre Spaltlampe

**Alle Untersuchungstechniken
Schritt für Schritt**



**Neue Dokumentationstechnik
Videografie**

**Umfassender Foto-Atlas auf DVD:
Gesicht, Vorderabschnitte, Fundus**

gebunden, 208 Seiten,
über 180 farbige Abbildungen,
Buch und DVD: EUR 59,95
ISBN 978-3-942825-00-9

Zu beziehen über jede Buchhandlung
oder direkt beim Kaden Verlag
Tel.: 06221/1377600, Fax 29910 oder
www.kaden-verlag.de

Leseprobe unter www.kaden-verlag.de → Bücher → Augenheilkunde



Bilaterale Rücklagerung des Musculus rectus inferior bei Endokriner Orbitopathie

(Bilateral inferior rectus muscle recession in Grave's orbitopathy)

Margarethe Fischer, Dirk Dekowski, Joachim Esser, Anja Eckstein
Universitätsaugenklinik Essen

Zusammenfassung: Mit dieser retrospektiven Studie sollte die Frage beantwortet werden, wie zielgenau eine bilaterale Rücklagerung des M. rectus inferior durchgeführt werden kann, insbesondere bei Patienten, die präoperativ keine Doppelbilder wahrgenommen haben.

Methoden: In dieser retrospektiven Analyse wurden die Daten von 25 Patienten ausgewertet, die sich in der Zeit von 2001–2013 in der Universitätsaugenklinik Essen einer beidseitigen Rücklagerung des M. rectus inferior unterzogen. An der Harmswand wurden postoperativ die Schielwinkel in 9 diagnostischen Blickrichtungen und das Feld des binokularen Einfachsehens ausgemessen. Weiterhin wurde die Anzahl der notwendigen Folgeoperationen ausgewertet. Die Rücklagerungstrecken lagen im Median bei 5mm (min 3,0mm – max 14,0mm [1x Sehnenverlängerung]).

Ergebnisse: Die Hebung besserte sich von 9,8° (Mittelwert) auf 18,4° (MW), was im Durchschnitt einer Hebungsbesserung um 1,8° pro mm Rücklagerungstrecke entsprach. Fast alle Patienten (n=22) erreichten zentral (20°) binokulares Einfachsehen (davon 2/22 Exklusion). Im Abblick erreichten das jedoch nur 14/25 (2/14 Exklusion) Patienten. 6/11 Patienten entwickelten eine Inzyklorotation >5°. 4 Patienten waren so gestört, dass eine Rücklagerung des M. obliquus superior durchgeführt wurde.

Schlussfolgerung: Eine beidseitige Rectus-Inferior-Rücklagerung kann die Kopfwangshaltung relativ zielgenau verbessern. Sie kann aber in einigen Fällen auch eine erhebliche Inzyklorotation zur Folge haben, dann durch eine anschließende Rücklagerung des M. obliquus superior korrigiert werden muss. Deshalb sollten die OP-Strecken bei einem relativ hohen Dosis-Wirkungs-Effekt nicht zu groß gewählt werden.

Summary: This retrospective study aimed to evaluate the effect of bilateral inferior recession on cyclotorsion in downgaze and the field of binocular single vision specially in patients with normal binocular single vision prior surgery.

Patients and Methods: Twenty five patients received bilateral inferior recession between 2001–2013 in the University Eye Clinic Essen and were retrospectively analyzed. Squint angle measurement and the field of binocular single vision were measured at the Harms tangent screen. Median recession distance was 5mm (min 3,0mm – max 14,0mm [1x tendon elongation]).

Results: Mean upgaze improved from 9,8° to 18,4° which corresponded to an average increase of 1,8° per mm recession. Bilateral recessions resulted in central (20°) binocular single vision (BSV) for almost all of the patients 22/25 (2 exclusion). Results were not as good in downgaze where only 14/25 patients had BSV. The reason was a significant incyclotorsion >5° in 6/9 patients. 4/6 patients wanted to improve BSV with a second surgical step: M. obliquus superior recession was performed.

Conclusion: Bilateral inferior rectus muscle recession can improve abnormal head posture accurately. In some case it results however in significant incyclotorsion, with the consequence of consecutive eye muscle surgery (mainly superior oblique recession). The risk of incyclotorsion can be reduced by using smaller recession distance since the dose effect for the improvement of elevation is reasonable high.

Dieser Beitrag ist erschienen in: ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung, Juli 2015

Einleitung

Bei der Endokrinen Orbitopathie handelt es sich um eine chronische Entzündung des Bindegewebes der Augenhöhle, die meist zusammen mit einer Autoimmunitätsreaktion vom Typ Basedow auftritt. Die chronische Entzündungsreaktion führt zur Adipogenese (Exophthalmus) und Fibrose (restriktive Myopathie). Die am häufigsten betroffenen Augenmuskeln sind die Mm. recti inferiores (Folge: Hebungseinschränkung), die

Mm. recti medialis (Folge: Abduktionseinschränkung) und der M. levator palpebrae (Folge: Lidretraktion, Zurückbleiben des Oberlides bei Abblick).

Im Stadium der stabilen Defektheilung nach antientzündlicher Therapie kann man die Funktionseinschränkungen operativ durch Rücklagerungen der Muskeln korrigieren [1].

Die bilaterale Rücklagerung des M. rectus inferior ist indiziert, wenn eine starke, beidseitige Hebungseinschränkung zu folgenden Problemen führt:

- Kopfwangshaltung (Kopfhebung) zur Fixationsaufnahme oder zum Ausgleich von Doppelbildern bei asymmetrischer Ausprägung

- Oberlidretraktion durch die Koinnervation des M. levator palpebrae

- Anstieg des intraokularen Drucks bei Aufblick bzw. bei massiver Hebungseinschränkung schon in Primärposition, verursacht durch den Elastizitätsverlust und die Verdickung der fibrosierten Augenmuskeln, die mit zunehmenden Aufblick Druck auf den Bulbus ausüben.

Durch die Rücklagerung der Augenmuskeln bessert sich die Hebung, und der Druck auf den Augapfel lässt nach. Der M. rectus inferior ist zwar in erster Linie ein Senker, hat aber durch seinen schrägen Verlauf auch eine adduzierende und exzyklorotatorische Wirkung. Bei einseitigen Rücklagerungen hat sich gezeigt,

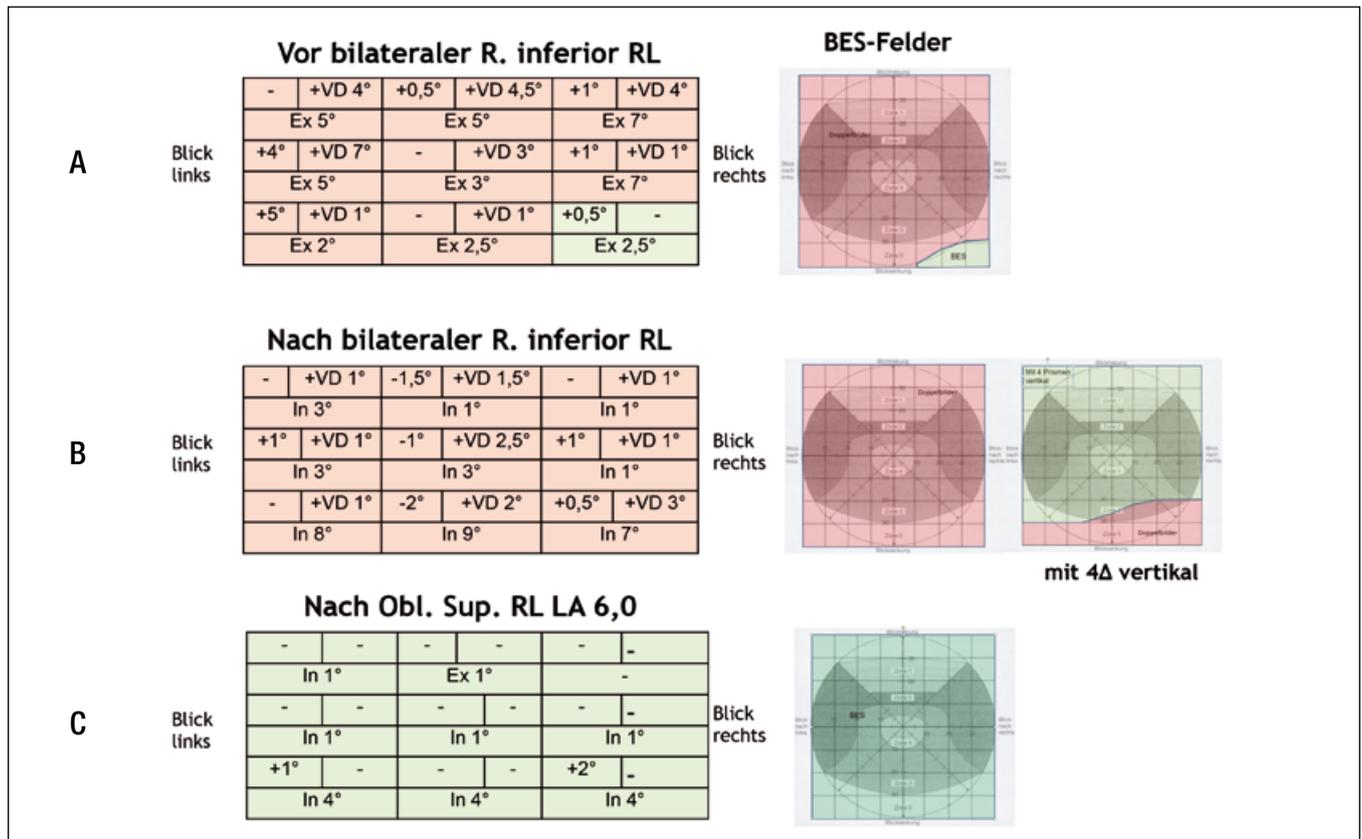


Abbildung 1: Harnswandbefund und BES-Felder des Patientenbeispiels. A: Vor Rücklagerung des M. rectus inferior beidseits. Die Hebung betrug rechts 7° und links 5° über Mittellinie. Es bestand eine Kopfwangshaltung von 15° Kopfhebung. B: Nach beidseitiger Rücklagerung des M. rectus inferior. Die Hebung hatte sich auf 20° beidseits gebessert. C: Nach Rücklagerung des M. obliquus superior links 6 mm hat sich die Inzyklorotation im Abblick halbiert und die Vertikaldeviation ist komplett verschwunden.

dass bei einem Teil der Patienten mit größeren Rücklagerungstrecken (> 4,5 mm) eine Inzyklorotation im Abblick auftreten kann [2].

Ziel der jetzigen Arbeit war es, herauszufinden, ob die bilaterale Rücklagerung des M. rectus inferior ein größeres Risiko für eine Inzyklorotation im Abblick darstellt und welchen Einfluss dies auf das Feld des binokularen Einfachsehens (BES) hat.

Patienten und Methode

In die Studie wurden 25 Patienten mit Endokriner Orbitopathie eingeschlossen, die zwischen 2001–2013 eine beidseitige Rücklagerung des M. rectus inferior erhielten. Sie wurden 2–3 Monate postoperativ an der Harmswand untersucht (Schielwinkelmessung in 9

diagnostischen Blickrichtungen und Ausmessung des Feldes mit binokularem Einfachsehen). Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristik.

Die Rücklagerungstrecke betrug im Median 5,0 mm (minimal 3,0 mm bis maximal 7 mm). In einem Fall wurde an einem Auge eine Sehnenverlängerung mit Tutopatch® Interponat mit einer Gesamtlänge von 14 mm durchgeführt.

Ergebnisse

Effekt auf die Hebungsfähigkeit

Die präoperative Hebung von 9,8° über die Mittellinie verbesserte sich im Mittel auf 18,4°, während sich die Senkung nur um 4° verschlechterte. Der Dosis-Wirkungs-Effekt lag bei 1,8° Hebungverbesserung pro mm Rücklagerungstrecke.

Effekt auf die Zyklorotation

Präoperativ hatten die meisten Patienten eine bei Aufblick zunehmende Exzyklorotation. Postoperativ war die Exzyklorotation bei Aufblick und in Primärposition gut korrigiert. Im Abblick entwickelten einige Patienten (n=11) postoperativ eine Inzyklorotation. Bei 5 Patienten betrug diese nur 1–2°, bei den anderen 6 war sie aber größer als 5°. Ein Patient exkludierte im Abblick und war nicht gestört. Ein Patient konnte die Inzyklorotation fusionieren, nachdem der vertikale Winkel mit Prismen ausgeglichen war. Vier Patienten waren im Abblick erheblich eingeschränkt. Klinisch ähnelten die Befunde an der Harmswand meist denen einer Deorsoadduktion (siehe Patientenbeispiel), so dass eine Rücklagerung des M. obliquus superior zur Korrektur durchgeführt wurde. Durch die Rücklagerung des M. obliquus superior konnte die Inzyklotropie in allen Fällen verringert und das BES-Feld verbessert werden.

Effekt auf das Feld des binokularen Einfachsehens

Bei 23 Patienten konnte das Feld des binokularen Einfachsehens (BES-Feld) ausgewertet werden. Zwei Patienten exkludierten ständig: Ihre Daten wurden daher nicht mit ausgewertet.

Präoperativ hatten 6 Patienten Binokularsehen in Primärposition (Zone 4 im Haase-Steinhorst-Schema). Dies waren Patienten mit relativ symmetrischer Hebungseinschränkung. Sie fühlten sich vor allem durch die Kopfwangshaltung bzw. durch die Oberlidretraktion gestört. Da bei diesen Patienten die Rücklagerungstrecken 5mm nicht überschritten, verschlechterte sich bei keinem dieser Patienten das BES-Feld.

Insgesamt erreichten postoperativ 22 Patienten binokulares Einfachsehen in Primärposition. Dafür musste bei 5 Patienten eine kleine horizontale und/oder

Tabelle 1: Patientencharakteristik

Parameter	Patientenergebnis, n=25
Beobachtungszeitraum	2001 – 2013
Dauer der Endokrinen Orbitopathie	Median 1,69 (0,5–22,47) Jahre
Vortherapie	
- Steroide	- 96%
- Radiatio	- 83%
- Dekompression	- 71%
Monokulare Exkursion	
- Hebung	- Median 10° (min -10° bis max 20°)
- Senkung	- Median 45° (min 30° bis max 50°)
Rücklagerungstrecke	Median 5,0 (3,0-14,0) mm

Tabelle 2: Auswertung des BES-Feldes

	Abblick	Primärposition	Aufblick
präoperativ	1° Exzyklorotation (4° In bis 14° Ex)	2° Exzyklorotation (3° In bis 16° Ex)	7,5° Exzyklorotation (2° In bis 19° Ex)
postoperativ	1° Inzyklorotation (19° In bis 2° Ex)	1° Inzyklorotation (13° In bis 3° Ex)	0° Inzyklorotation (12° In bis 5° Ex)

vertikale Abweichung mittels Prismen (maximal 4) korrigiert werden.

Außerdem erreichten 12 von 23 Patienten – 3 davon mit Prismenbrille – postoperativ ein komfortables binokulares Einfachsehen bis 40° Abblick. Von den restlichen 11 der 23 Patienten hatten 6 eine Inzyklorotation $\geq 5^\circ$ im Abblick (siehe oben), die in 4 Fällen operativ korrigiert wurde. Die anderen waren mit dem kleinen BES-Feld zufrieden.

Patientenbeispiel

Bei einer 53-jährigen Patientin mit Endokriner Orbitopathie hatte sich nach bilateraler Rücklagerung des M. rectus inferior sowohl die Hebungsfähigkeit als auch die Kopfwangshaltung deutlich gebessert. Sie beklagte jedoch noch Diplopie in allen Blickrichtungen. Mit einer Prismenbrille (4Δ vertikal) konnte zwar schon ein gutes BES-Feld erreicht werden, allerdings

wollte die Patientin ganz auf eine Brille verzichten. Bei der Untersuchung an der Harmswand ergab sich eine deutliche Inzyklorotation im Abblick und ein Tieferstand des linken Auges mit größter VD im Rechtsablick. Dies ist eine Schielwinkelkonfiguration, die eine Überfunktion des linken M. obliquus superior anzeigt und deshalb durch eine Rücklagerung dieses Muskels korrigiert werden kann. Da nur kleine Winkel korrigiert werden mussten, reichte eine Rücklagerung des M. obliquus superior um 6,0 mm aus, um im gesamten Blickbereich binokulares Einfachsehen zu erreichen.

Fazit

Eine bilaterale Rücklagerung des M. rectus inferior kann eine Kopfwangshaltung (Hebung) relativ zielgenau verbessern. Sie kann in wenigen Fällen aber auch zu Inzyklorotation im Abblick

führen und zwar ähnlich häufig wie bei der großstreckigen, einseitigen Rücklagerung ab 5,0 mm [2, 4]. Bei postoperativ nicht ausreichend großem BES im Abblick sollte man deshalb an eine mögliche Inzyklorotation denken. Aus diesem Grund sollte bei Doppelbildern im Abblick am besten eine Untersuchung an der Harmswand erfolgen, um die Zyklorotation zu messen. Dies sollte insbesondere dann erfolgen, wenn es sich um Patienten handelt, die im Vorfeld eine transnasale Dekompression mit partieller Dekompression des Orbitabodens erhielten. Dadurch kann der Bulbus absinken, wodurch die Sehne des M. obliquus superior gespannt wird und dies kann die Inzyklorotation und die Vertikaldeviation im Abblick v. a. in Adduktion verstärken [3, 5]. Deshalb ist vor allem in diesen Fällen eine Rücklagerung des M. obliquus superior der sinnvollste Eingriff zur Korrektur.

Literatur

1. Eckstein A et al (2013) Update endokrine Orbitopathie. *Ophthalmologie* 110: 1079–1096
2. Eckstein A, Wischermann F, Esser J (2012) BES-Feld und Inzyklorotation nach Muskulus rectus inferior Rücklagerung bei Endokriner Orbitopathie. *Z prakt Augenheilkd* 33: 337–342
3. Garrity J A et al (1992) Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extra-

ocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 113: 363–373

4. Jellema H M et al (2012) Bilateral inferior rectus muscle recession in patients with graves orbitopathy: is it effective? *Ophthal Plast Reconstr Surg* 28: 268–272
5. Kushner B J (1992) Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 114: 239–240

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Anja Eckstein
Universitätsaugenklinik
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

E-Mail: anja.eckstein@uk-essen.de

Primäre und sekundäre Rücklagerung des M. rectus superior bei Endokriner Orbitopathie

(Primary and secondary superior rectus recession to correct vertical deviations in Grave's orbitopathy patients)

Anja Eckstein, Sabrina Schlüter, Dirk Dekowski, Daniela Stechmann, Joachim Esser
Universitätsaugenklinik Essen

Zusammenfassung: Ziel dieser Studie war die Auswertung des Effektes einer Rücklagerung des M. rectus superior bei Patienten mit Endokriner Orbitopathie. Es wurden die Dosis-Wirkung-Beziehung (Schielwinkelreduktion pro mm Rücklagerungstrecke), die monokularen Exkursionen und das Feld des binokularen Einfachsehens (BES-Feld) untersucht. Die untersuchten Patienten wurden anhand der präoperativen Ausgangssituation 2 Gruppen zugeordnet: Gruppe 1 (n=14): Primäre Rücklagerung des M. rectus superior bei Senkungsdefizit bei Fibrose des M. rectus superior und Gruppe 2 (n=12) sekundäre Rücklagerung des M. rectus superior bei Untereffekt einer Inferior-Rücklagerung auf der kontralateralen Seite. Die präoperative Dosierung für Gruppe 1 betrug 1,8°/mm RL und 1,6°/mm für Gruppe 2.

Ein zentrales 20° BES-Feld erreichten 93% der Patienten von Gruppe 1 und 67% der Gruppe 2. Im Ablick persistierte die Diplopie innerhalb der zentralen 30° bei 1/3 in Gruppe 1 und 2/3 der Gruppe 2. Die Ursache lag in beiden Gruppen bei einem niedrigeren Dosis-Wirkungs-Effekt als angenommen (1,58°/mm RL in Gruppe 1 (Spearman correlation $r=0,87$, $p<0,001$) und 1,41°/mm in Gruppe 2 ($r=0,57$, $p=0,051$). Die Seitendifferenzen in den monokularen Exkursionen besserten sich signifikant in beiden Gruppen.

Rücklagerungen des M. rectus superior müssen demnach höher dosiert werden als Rücklagerungen des M. rectus inferior, da eher ein Übereffekt angestrebt werden sollte, im Gegensatz zu den Inferior-Rücklagerungen, damit die Doppelbilder im wichtigen Ablick ausreichend korrigiert werden.

Summary: The aim of this retrospective analysis is to provide dose effect values and motility analysis for superior rectus muscle recessions in patients with Grave's orbitopathy.

Dose effect relations (Squint reduction in primary position per mm recession distance), monocular excursions and size of the field of binocular single vision (BSV) are evaluated. Two different clinical settings were evaluated. Group 1 (n= 14) included patients with primary fibrosis of superior rectus muscle and group 2 (n= 12) included patients where superior rectus muscle recession was performed after inferior recession at the other eye. The following dose effects were preoperatively used to determine the recession distance: 1.8°/mm for group 1 and 1.6°/mm for group 2.

BSV in the central 20° of gaze field was reached for 93% in group 1 and 67% of patients for group 2. Diplopia within 30° of downgaze persisted in about 1/3 of the patients in group 1 and 2/3 of group 2. The reason was a significant lower dose effect in relation to preoperative assumption. (1.58° squint angle reduction/mm recession in group 1 (Spearman correlation $r=0,87$, $p<0,001$) and 1.41°/mm in group 2 ($r=0,57$, $p=0,051$). Side differences of monocular excursions decreased significantly in both groups.

Recession distances have to be dosed higher in comparison to inferior rectus muscle recessions, since a mild over effect in primary position should be intended to cure diplopia in the important downgaze.

Dieser Beitrag ist erschienen in: ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung, Juli 2015

Für die Korrektur einer durch Augenmuskelfibrose bedingten Schielstellung bei Patienten mit einer Endokrinen Orbitopathie (EO) gibt es 2 operative Techniken – entweder die präoperative Festlegung der Operationsstrecke anhand von vorbekannten Dosis-Wirkungs-Beziehungen unter Einbeziehung der Exkursionen oder die intraoperative Festlegung anhand der passiven oder aktiven Augenbeweglichkeit [1]. Vor allem für unerfahrene Operateure ist die präoperative Festlegung einfacher.

Bei Patienten mit Endokriner Orbitopathie bestehen bei solitärer Fibrose des M. rectus superior oder zusätzlicher Fibrose des M. rectus superior vertikale Doppelbilder, welche eine erhebliche Einschränkung im Alltag bedeuten. Im Gegensatz zur häufigen Fibrose des M. rectus inferior, bei der die Patienten im wichtigen Abblick häufig die Doppelbilder noch fusionieren können, ist dies bei den primären Fibrosen nicht mehr der Fall und der größte Doppelbildabstand besteht im Abblick. Bei einer kombinierten Störung können die Patienten den im Abblick größeren Schielwinkel ebenfalls nicht durch Fusion überwinden.

Die operative Korrektur einer vertikalen Schielstellung bei Fibrose des M. rectus superior ist schwierig, da für die Primärposition fast schon überkorrigiert werden muss, um für den wichtigen Abblick erfolgreich zu sein.

Eine Fibrose des M. rectus superior ist insgesamt selten und es gibt keine Literaturangaben über den Dosis-Wirkungs-Effekt bei Muskelrücklagerungen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, herauszufinden, ob:

- der erzielte Dosis-Wirkungs-Effekt dem für M.-rectus-inferior-Rücklagerungen entspricht [1,2],
- der erzielte Dosis-Wirkungs-Effekt bei primärer und sekundärer Rücklagerung des M. rectus superior identisch ist und
- kombinierte Rücklagerungen von M. rectus superior der einen und M. rectus inferior der Gegenseite denkbar wären, da man dann sehr große Schielwinkel mit nur einer Operation korrigieren kann („alternativ ein Muskel nach dem anderen“).

Methoden und Patienten

Für die Studie wurden 2 Patientengruppen ausgewertet. Gruppe 1 beinhaltete Patienten (n=14) mit einer mehr oder weniger isolierten Fibrose des M. rectus superior und sichtbarer Verdickung des M. rectus superior (Abbildung 1a) mit einem

Senkungsdefizit und entsprechender Schielstellung (Höherstand des betroffenen Auges). Das mittlere Patientenalter betrug 56,5 Jahre.

Gruppe 2 (n=12) umfasste Patienten, die eine ausgeprägte Fibrose des M. rectus inferior auf einer Seite (Abbildung 1b) aufwiesen und bei denen eine maximale Rücklagerung des M. rectus inferior als Primäreingriff durchgeführt worden war. Nach dieser Operation persistierte eine vertikale Schielstellung im Sinne eines Untereffektes mit Doppelbildern auch im Abblick. Die meisten dieser Patienten wiesen in der Bildgebung auch eine leichte Verdickung des M. rectus superior der anderen Seite auf, so dass im Seitenvergleich die schlechtere Senkung am nicht operierten Auge möglicherweise auch Folge eines Senkungsdefizites durch eine leichte Fibrose des M. rectus superior war. Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristiken. Die Patienten der Gruppe 2 waren im Median 55 Jahre alt.

Dosiert wurde bei primärer Rücklagerung mit $1,8^\circ$ Schielwinkelreduktion pro mm Rücklagerungsstrecke, bei den sekundären mit $1,6^\circ/\text{mm}$. Es wurde insgesamt höher dosiert als bei der Rücklagerung des M. rectus inferior, da ein Übereffekt erzielt werden sollte, um Doppelbilder im Abblick zu bessern.

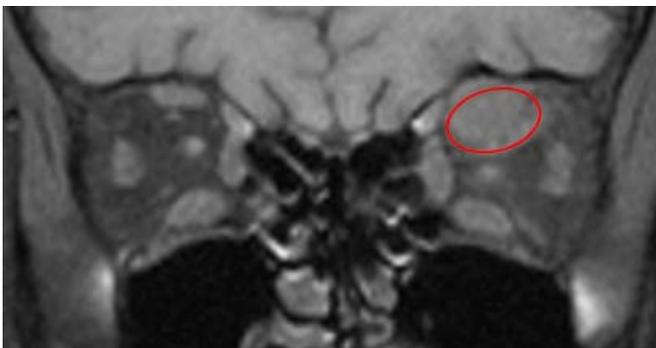


Abbildung 1a: MRT-Beispiel für Patienten der Gruppe 1: M.-rectus-superior-Verdickung des linken Auges



Abbildung 1b: MRT-Beispiel für Patienten der Gruppe 2: M.-rectus-inferior-Verdickung des linken Auges

Ergebnisse

Dosis-Wirkungs-Effekt

Die OP-Strecke (Ausmaß der Rücklagerung in mm) wurde präoperativ festgelegt. Der angenommene Dosis-Wirkungs-Effekt betrug 1,8° Schielwinkelverminderung pro mm Rücklagerungsstrecke für die Patienten mit einer primären Fibrose des M. rectus superior und 1,6°/mm für Patienten, bei denen als erste Operation eine Rücklagerung des M. rectus inferior am anderen Auge durchgeführt wurde. In der Auswertung zeigte sich, dass der Dosis-Wirkungs-Effekt deutlich unter dem für die Rectus-Inferior-Rücklagerung (2°/mm) und auch unter dem präoperativ gewählten lag (Gruppe 1: 1,58°/mm und Gruppe 2 1,41°/mm. Die Korrelation zwischen Rücklagerungsstrecke und erzielter Winkelreduktion (Tabelle 3) war signifikant für Gruppe 1 und knapp nicht signifikant in Gruppe 2.

Effekt auf die monokularen Exkursionen

Bei einer primär beiderseitigen Bewegungsstörung ist die operativ bedingte Veränderung der Schielstellungen in den verschiedenen Blickrichtungen kein allein ausreichender Parameter zur Beurteilung des Dosis-Wirkungs-Effekts, da der „Goldstandard“ des normalen Auges fehlt. Es wurden deshalb die monokularen Exkursionstrecken beider Augen gemessen und der Operationseffekt auf die Seitendifferenzen ausgewertet. Bei der primären Rücklagerung bestand im Aufblick im Median präoperativ eine Differenz von 5° (max. 20°, min. -5°) Unterschied der maximalen Hebung zwischen beiden Augen. Diese Hebungsdifferenz wurde durch die Rücklagerung des M. rectus superior auf 1° gebessert (max. 25°, min. 0°). Im Abblick betrug die mediane Seitendifferenz der maximalen Senkung 12,5° (max. 35°, min. 5°) und diese

wurde auf 2,5° (max. 20°, min. 0°) reduziert. Auch bei der sekundären Rücklagerung besserte sich diese Asymmetrie. Im Aufblick betrug die Seitendifferenz im Median präoperativ 16,5° (max. 35°, min. 5°). Diese wurde durch die Rücklagerung

des M. rectus superior auf 5° gebessert (max. 20°, min. 0°). Im Abblick betrug die mediane Seitendifferenz 5° (max. 25°, min. -5°) und diese wurde auf 0° (max. 15°, min. 0°) reduziert.

Tabelle 1: Patientencharakteristiken

Parameter	Primäre Rücklagerung M.-rectus-superior-Fibrose ipsilateral	Sekundäre Rücklagerung (Gegenparese) bei M.-rectus-inferior-Fibrose kontralateral
Anzahl	14	12
Dauer der EO (Monate)	21,3 (9,1–36,6)	27,1 (16,0–211,4)
Vorbehandlung:		
Steroide	100 %	100 %
Radiatio	33 %	77 %
Dekompression	0 %	66 %
VD Ferne	9,5 (2–27)°	9,5 (2–18)°
VD Nähe	9,5 (5–30)°	7,5 (1–18)°
Monokulare Exkursion:		
Hebung	35 (15–50)°	35 (15–50)°
Hebung Gegenseite	32,5 (8–40)°	25 (0–40)°
Senkung	37,5 (7–45)°	40 (5–45)°
Senkung Seite	45 (30–50)°	45 (30–50)°
Rücklagerungsstrecke	5 (2,5–8)°	4,75 (2–8)°

Tabelle 2: Qualität des Binokularsehens nach der M.-rectus-superior-Rücklagerung

binokulares Einfachsehen (BES)	Gruppe 1	Gruppe 2
in Primärposition	93 %	67 %
ausreichend für Führerscheinklasse A und B	93 %	50 %
bis 30° Abblick	69 %	41 %
>30° Abblick	69 %	17 %

Tabelle 3: Dosis-Wirkung-Effekt

	Gruppe 1	Gruppe 2
Grad der Schielwinkelreduktion pro mm Rücklagerungsstrecke des M. rectus superior	1,58°/mm Rücklagerung	1,41°/mm Rücklagerung
Spearman Korrelationskoeffizient	0,83, p=0,001	0,57, p=0,051

Effekt auf das Feld des binokularen Einfachsehens

Für das Feld des binokularen Einfachsehens (BES-Feld) wurden die Patienten nach den in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien bewertet. In Primärposition waren die Ergebnisse sehr gut, vor allem für die Patienten mit der primären isolierten M.-rectus-superior-Fibrose (Gruppe 1). Innerhalb der zentralen 20° erreichten 93 % der Patienten in diesem Kollektiv binokulares Einfachsehen. Im Vergleich dazu erreichten dies nur 67 % der Gruppe 2.

Auch im Abblick schnitt Gruppe 1 besser ab. 21 % der Patienten der Gruppe 1 und 59 % der Patienten in Gruppe 2 hatten noch Doppelbilder innerhalb des zentralen 30° Blickfeldes im Abblick. Dies weist auf einen Untereffekt der M.-rectus-superior-Rücklagerung hin.

Patientenbeispiel

Die Anwendungsmöglichkeiten der Ergebnisse der retrospektiv ausgewerteten Kohorte sollen an einem Patientenbeispiel erläutert werden. Mit der neuen Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Mm. recti superiores und der schon lange bekannten für die Mm. recti inferiores kann man bei großen Winkeln primär kombiniert operieren, insbesondere, wenn bei einer Fibrose des M. rectus inferior am anderen Auge ein relatives Senkungsdefizit besteht und eine deutliche Vertikaldeviation (VD) auch im Abblick messbar ist.

Eine 65 Jahre alte Patientin litt an einer Endokrinen Orbitopathie und Fibrose hauptsächlich des M. rectus inferior – dementsprechend bestand ein großes Hebungdefizit am betroffenen Auge, zusammen mit einer erheblichen Schielstellung.

Am rechten Auge betrug die Hebung 5° und die Senkung 50°, am linken Auge 25° Hebung und 45° Senkung. Dies ergab eine –VD von 15° in der Ferne. Wir entschlossen uns zu einer kombinierten Rücklagerungsoperation: 4 mm am M. rectus inferior rechts und 5 mm am M. rectus superior links, unter folgender Hypothese: Die Operation rechts am M. rectus inferior beseitigt bei einem Dosis-Wirkungskoeffizient von 2°/mm einen Winkel von –VD 8° und die Operation links am M. rectus superior beseitigt bei dem nun bekannten Dosis-Wirkungs-Koeffizient von 1,41°/mm einen Winkel von –VD 7°. Postoperativ erreichte die Patientin ein sehr gutes BES-Feld: Es bestanden keine Doppelbilder im Abblick und erst ab 15° im Aufblick.

Diskussion

Doppelbilder reduzieren die Lebensqualität der Patienten mit einer Endokrinen Orbitopathie am meisten [11] und deshalb bessert sich die Lebensqualität erheblich nach einer erfolgreichen Schieloperation [9]. Es gibt für die operativen Korrekturen an den extraokulären Muskeln schon eine ganze Reihe von publizierten Arbeiten für die Standardsituationen (Zusammenfassung in [4]). Für die Rücklagerung des M. rectus superior gibt es nicht eine einzige Publikation. Diese retrospektive Studie konnte zeigen, dass auch für Rücklagerungen des M. rectus superior eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Rücklagerungsstrecke und Schielwinkelreduktion besteht. Diese ist aber deutlich niedriger als bei der Rücklagerung des M. rectus inferior [4]. Dieses Wissen kann für eine Operation gleichzeitig an beiden Augen bei großen vertikalen Schielwinkeln genutzt wer-

den, wie unser Patientenbeispiel zeigt. Einzelne Falldarstellungen aus der Literatur zeigten bereits den Erfolg eines solchen Vorgehens [1, 8]. Dies ist eine Alternative zur kürzlich publizierten Methode der Sehnenverlängerung zur Korrektur großer Schielwinkel bei der Endokrinen Orbitopathie [3, 7]. Insbesondere lässt sich bei diesem Vorgehen eine Inzyklorotation im Abblick besser vermeiden [6, 10].

Dieses Vorgehen ist insbesondere dann indiziert, wenn man in der Bildgebung gleichzeitig eine Fibrose des M. rectus inferior auf einer Seite und eine Verdickung des M. rectus superior auf der anderen Seite erkennen kann und dementsprechend auch große vertikale Schielwinkel im Abblick messbar sind. Dies findet man bei einer isolierten Fibrose des M. rectus inferior selten [2].

Der niedrigere Dosis-Wirkungs-Effekt in der Patientengruppe mit den sekundären Rücklagerungen des M. rectus superior lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Patientengruppe 71 % der Patienten vorab eine knöcherne Orbitadekompression erhielten und nach einer Dekompression zumindest für die M.-rectus-medialis-Rücklagerungen signifikant niedrigere Dosis-Wirkungs-Beziehungen bekannt sind [5, 12].

Fazit

Auch Rücklagerungen des M. rectus superior bei Patienten mit einer Endokrinen Orbitopathie lassen sich dosieren. Da man Doppelbildfreiheit im Abblick erzielen will, ist es notwendig, eher eine leichte Überkorrektur im Geradeausblick anzustreben. →

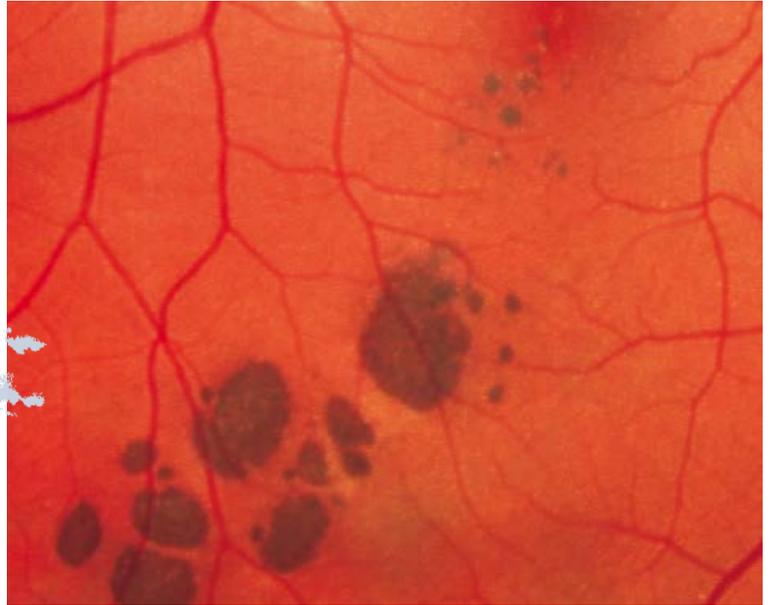
Literatur

1. *Dal Canto A J, Crowe S, et al (2006)* Intraoperative relaxed muscle positioning technique for strabismus repair in thyroid eye disease. *Ophthalmology* 113: 2324–2330
2. *De Hoog J, Stravers S, et al (2010)* Recesson of the inferior rectus muscle in Graves' orbitopathy. *Eye* 24: 1011–1017
3. *Dyer JA (1978)* Ocular muscle surgery in Graves' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 76: 125–139
4. *Eckstein A, Esser J (2015)* Surgical management of extraocular muscle dysfunction in patients with GO. In: *Graves' Disease* (Ed: Bahn RS) Springer, New York
5. *Eckstein A, Fischer M, et al (2002)* Die Behandlung der schweren Endokrinen Orbitopathie (EO) mit Optikuskompression: Orbitadekompression und Dosierung der nachfolgend notwendigen Schieloperationen. *Z prakt Augenheilkd* 23: 325–330
6. *Eckstein A, Wischermann F, et al (2012)* BES-Feld und Inzyklorotation nach Musculus-rectus-inferior-Rücklagerung bei Endokriner Orbitopathie. *Z prakt Augenheilkd* 33: 337–342
7. *Esser J, Schittkowski M, et al (2011)* Endokrine Orbitopathie: M.-rectus-inferior-Sehnenverlängerung bei großen vertikalen Schielwinkeln, die nicht durch eine einfache Muskelrücklagerung korrigiert werden können. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228: 880–886
8. *Flanders M, Hastings M (1997)* Diagnosis and surgical management of strabismus associated with thyroid-related orbitopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 34: 333–340
9. *Jellema HM, Merckel-Timmer E, et al (2014)* Quality of life improves after strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 170: 785–789
10. *Jellema HM, Saeed P, et al (2012)* Bilateral inferior rectus muscle recesson in patients with graves orbitopathy: is it effective? *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 28: 268–272
11. *Kahaly GJ, Petrak F, et al (2005)* Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxford)* 63: 395–402
12. *Mocan MC, Ament C, et al (2007)* The characteristics and surgical outcomes of medial rectus recessions in Graves' ophthalmopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 44: 93-100; quiz 118–109

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Anja Eckstein
Universitätsaugenklinik
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

E-Mail: anja.eckstein@uk-essen.de



Bären-tatzen

Augenbilder und ihre Assoziationen

Bären-tatzen, Wundernetz, Napfkuchen-Iris... Unter der Vielzahl der ophthalmologischen Befunde bleiben besonders jene im Gedächtnis haften, deren Namen eine Assoziation zu anderswo bereits Gesehenem auslösen.

Die Fotografin Marlies Wagener zeigt in diesem Buch augenfällig auf, wie nahe sich ophthalmologischer Befund und namensgebendes Original sein können.

Dazu legt der Ophthalmologe Professor Dr. Holger Busse die medizinischen Fakten dar und berichtet über seine Spurensuche nach den Namensgebern.

168 Seiten, 160 farbige Abbildungen, gebunden

ISBN 978-3-922777-64-9

36,- Euro



Jetzt bestellen unter
www.kaden-verlag.de



Okklusionstherapie: Eine Odyssee für Kinder, Eltern und Erzieher?

Neue Ansätze

Charlotte Schramm, Sybille Gräf, Monika Rieger, Kai Januschowski, Dorothea Besch
Universitätsaugenklinik Tübingen

Einleitung: Eine wichtige Rolle bei der Amblyopietherapie spielt die Adhärenz der kleinen Patienten, deren Eltern beziehungsweise deren Erzieher [2, 3]. Bisherige Studien belegen, dass die tatsächliche Okklusionszeit deutlich unter der angeordneten Okklusionszeit liegt [1]. Ziel der Interview-Studie ist eine Darstellung der aktuellen Situation und Problematik der Okklusionstherapie im Alltag. Dies geschah vor allem in Anbetracht der immer häufigeren Situation, dass Kinder ganztags in Kindergärten betreut werden. Zusätzlich wurde in Tübingen ein neues Amblyopie-Projekt mit dem Ziel entwickelt, durch den Einsatz eines Temperatursensors die tatsächliche Okklusionszeit der Kinder zu erheben.

Methodik: Durch qualitative Methoden sollen die Ursachen für eine schlechte oder gute Adhärenz bei der Okklusionstherapie herausgestellt und Lösungsansätze gefunden werden. Zunächst wurden Einzelinterviews mit 25 erwachsenen Personen durchgeführt, die im engen Kontakt mit der Okklusionstherapie stehen. Dies sind Eltern, Erzieher und ehemals mit der Okklusionstherapie behandelte Erwachsene. Die Auswertung der Einzelinterviews erfolgt mittels qualitativer Inhaltsanalyse nach P. Mayring. Um die Einsatzfähigkeit des TheraMon®-Mikrosensors in der Okklusions-

therapie zu testen, wurde ein Trageversuch bei 20 erwachsenen Studienteilnehmern durchgeführt (Abbildung 1).

Ergebnis: Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die Okklusionstherapie in den Kindergärten und Kindertagesstätten gut zu funktionieren scheint, und den Eltern eine gute Entlastungsmöglichkeit bietet. Ein wichtiger Punkt ist jedoch die mangelnde Information und Aufklärung der Erzieher. Die Erzieher stehen der Okklusionstherapie offen gegenüber, lehnen aber grundsätzlich ihren Einsatz in gesundheitlichen Belangen ab. Besonders in den Fällen, in denen die Okklusionstherapie zu Hause nicht gut funktioniert, scheinen der Kindergarten oder die Kindertagesstätte eine gute Alternative. Außerdem zeigt sich bei der Auswertung, dass für



Abbildung 1: TheraMon®-Mikrosensor befestigt an einem Okklusionspflaster (zu sehen ist von vorne nur die runde übergossene Batterie).

Orthoptisten und Ärzte scheinbar kleine Punkte sehr positiven Einfluss auf den Erfolg der Okklusionstherapie haben. Wichtig ist es, die Ängste der Eltern ernst zu nehmen und zu beseitigen. Soziale Herkunft scheint dagegen keine Rolle zu spielen. Ein psychologisch wertvoller Ansatz zeigt sich dadurch, die Amblyopie nicht als Krankheit, sondern als fehlende Sehentwicklung zu beschreiben. Die Ergebnisse der Erwachsenenstudie mit dem TheraMon®-Mikrosensors zeigt, dass es bei Tragen des Mikrosensors am Körper zu einer gut abgrenzbaren und messbaren Temperaturerhöhung kommt und dadurch eine Kontrolle der Okklusionszeit möglich ist.

Schlussfolgerung: Grundsätzlich spielt, abgesehen von Alter, Charakter und Sehschärfe des Kindes, die Einstellung der Eltern zur Okklusionstherapie eine wichtige Rolle. Diese kann durch Orthoptistinnen und Ärzte positiv beeinflusst werden. Die Okklusionstherapie ist in den Kindergärten und Kindertagesstätten gut durchführbar. Es muss jedoch eine bessere Information der Erzieher über Sinn und Durchführung der Okklusionstherapie erfolgen. Die Studie mit dem TheraMon®-Mikrosensors zeigt, dass der Mikrosensor gut als Kontrollinstrument bzw. Messinstrument bei der Okklusionstherapie eingesetzt werden kann.

Die Studie wird im Rahmen der Nachwuchsakademie für Versorgungsforschung Baden-Württemberg durchgeführt.

Die Ergebnisse der Interviewstudie sind noch nicht endgültig ausgewertet. Die Ergebnisse der Erwachsenenstudie mit dem TheraMon®-Mikrosensor befinden sich im „Submission“-Prozess.

Literatur

1. *Dixon-Woods M, et al (2006) Why is compliance with occlusion therapy for amblyopia so hard? A qualitative study. Arch Dis Child 91: 491–494*
2. *Loudon SE, et al (2006) Predictors and a remedy for noncompliance with amblyopia therapy in children measured with the occlusion dose monitor. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 4393–4400*
3. *Walles MP et al (2013) Compliance with occlusion therapy for childhood amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 6158–6166*

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Charlotte Schramm
Universitätsaugenklinik
Schleichstraße 12-16
72076 Tübingen

E-Mail: charlotte.schramm@med.uni-tuebingen.de

Low Vision im Kindesalter: Diagnose und Rehabilitation

Barbara Schaperdoth-Gerlings
Universitätsaugenklinik Essen

Wenn sich bei einem Säugling oder Kleinkind ab zirka dem 2. Lebensmonat Auffälligkeiten in der Fixation z. B. des Gesichtes der Mutter oder des Fläschchens zeigen, muss geprüft werden, ob eine visuelle Entwicklungsverzögerung vorliegt.

Die Ersten, denen Auffälligkeiten bewusst werden, sind Eltern, Kinderkrankenschwestern und Kinderärzte. Vor der Rehabilitation steht zunächst die umfassende Diagnostik und Therapie, die immer interdisziplinär angelegt sein muss, damit die individuellen Probleme des einzelnen Kindes berücksichtigt werden können.

Untersuchungsmethoden

Das Kind steht im Mittelpunkt eines Netzwerkes aus verschiedenen individuellen Therapien. So sind zunächst umfassende Untersuchungen bei Augenärzten und Orthoptistinnen notwendig. Letztere sind durch den ständigen Umgang mit Kindern als Patienten am besten in der Lage, deren visuelle Entwicklung zu ermitteln. In der augenärztlichen Diagnostik muss neben einem kompletten Organstatus der einzelnen Augenabschnitte und der Druckmessung auch die Refraktion – am besten mittels einer Skiaskopie in Zykloplegie – geprüft und ggf eine entsprechende Korrektur verordnet werden.

Fixationsprüfung, Folgebewegungen

Dabei werden auch unkonventionelle, nicht genormte Testmethoden angewandt, um die Aufmerksamkeit des Säuglings oder Kleinkindes zu erreichen. So werden leuchtende Spielsachen wie z. B. LED-Leuchtbälle, Flackerlichter und Alltagsgegenstände angewendet, um die Wahrnehmung von Licht, Folgebewegungen, Fixationsaufnahme oder auch die Greifreaktion auf ein dargebotenes Objekt zu prüfen.

Zudem sind sehr gute „non verbale“ Untersuchungsmethoden vorhanden, eine differenzierte Beurteilungen der Entwicklung ermöglicht, z. B. zur Gitter-

sehschärfe oder Entwicklung der makulären Funktion, zu Farb- und Formenerkennung, Auge-Hand-Koordination oder dem Gesichtsfeld.

Sehschärfenprüfung

Die Prüfung der Sehschärfe erfolgt mit die Teller-Acuity-Cards, Punkte-Erkennungstest, Cardiff-Test, LEA-Test (auch für die Ferne), Sheridan-Gardiner Test (SGT). Bei größeren Kindern werden sämtliche genormte Sehtests mit E-Haken, Kinderbildern, Zahlen und Landolt-Ringen sowohl in der Ferne als auch in der Nähe angewandt (Abbildung 1).

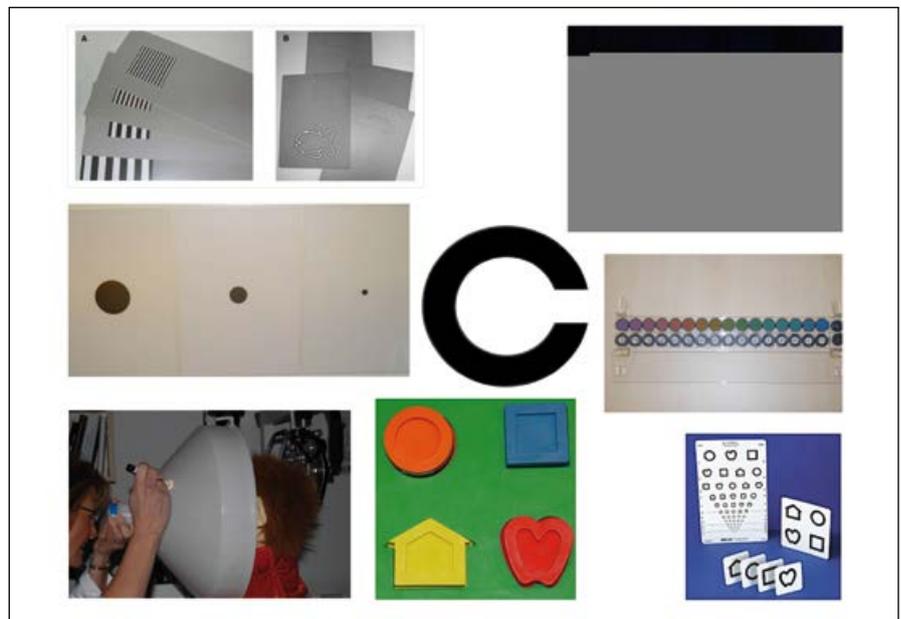


Abbildung 1: Verschiedene Methoden der Sehschärfenbestimmung

Zur Prüfung des Farbsehens stehen ebenfalls Tests zur Verfügung. Am genauesten ist der Panel D-15 Test, den es auch in sehr großen Klötzchen gibt, die von sehbehinderten Kindern sowohl besser gesehen als auch besser gegriffen werden können.

Ursachen für Sehbehinderungen im Kindesalter

Als Ursachen für Sehbehinderungen im Kindesalter sind viele Faktoren bekannt, beispielsweise pränatale Entwicklungsstörungen, genetische Anlagen, Frühgeburten, Traumata, Tumoren oder früh erworbene entzündliche Erkrankungen. Sie können angeboren sein, erst im Laufe der Kindheit auftretend, einseitig/ beidseitig, stationär oder progressiv usw. In vielen Fällen sind Therapien möglich, oft aber nur mit Einbußen der Sehschärfe, andere Sehbehinderungen wiederum können gar nicht beeinflusst werden.

Angeborene oder früh erworbene Sehbehinderungen führen zu deutlichen Entwicklungsverzögerungen des Kindes in allen Bereichen. So sind visuelle Stimuli bedeutsam für die allgemeine kindliche motorische, kognitive, und psychosoziale Entwicklung, das Fehlen dieser Stimuli führt zu Störungen der sensorischen Integration.

Umso wichtiger ist die Abgrenzung der sehbehindertenspezifischen Entwicklungsstörung zu anderen Behinderungen.

Rehabilitation sehgeschädigter Kinder muss also immer interdisziplinär erfolgen (Abbildung 2).

So führt der direkte Weg nach der Diagnostik durch Augenärzte und Orthoptistinnen zu den Sehbehinderten- und Blindenpädagogen, die die Sehbehinderten-Frühförderung übernehmen. Diese erfolgt in der Regel zunächst zu Hause, ab dem Besuch der Kita dann dort zirka 1 bis 2 mal Mal/Monat. Wesentliche Inhalte sind z. B. die Stärkung

anderer Sinne, des Restsehvermögens, der Körperwahrnehmung und der Mobilität. Wesentlich ist hier auch die enge Kooperation mit den betreuenden Kinderärzten, insbesondere bei Mehrfachbehinderungen, z. B. über ein sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ).

Entscheidender Faktor in der visuellen Entwicklung ist die richtige Korrektur etwaiger Refraktionsfehler. Hier sind die Augenoptiker besonders gefordert: Nur eine gut zentrierte und gut sitzende Brille wird vom Kind toleriert und ergibt die richtigen Korrektionswerte.

Zudem sind sie in die Erprobung vergrößernder Sehhilfen eingebunden. Bei Kleinkindern ist ideal die Visolettlupe, ab zirka dem 5. Lebensjahr bei entsprechender Anleitung auch ein Bildschirmlesegerät. Die einfache Anwendung eines Smartphones ist ihnen dann meist auch schon möglich. Bei einigen Krankheitsbildern, z. B. der Achromatopsie, ist die Verordnung individuell angepasster Kantenfiltergläser unumgänglich. Sie mildern die Lichtempfindlichkeit und steigern das Kontrastsehen

Sind Kontaktlinsen als Korrektur z. B. bei hoher Myopie, Anisometropie oder Aphakie notwendig, sind spezialisierte Kontaktlinsenanpasser gefragt, die diese Kunst wirklich beherrschen.

Vor der Einschulung sind gemeinsame Begutachtungen durch Pädagogen, Augen- und Kinderärzte, Frühförderer und Erzieherinnen in den Tagesstätten nötig, um die individuell bestmögliche Schulform zu finden für jedes einzelne Kind – hier gibt es so wenig schematische Patentlösungen wie die Kinder unterschiedlich sind.

Parallel dazu muss ggf. ab dem Vorschulalter die Selbstständigkeit des Kindes in der Fortbewegung und Alltagsbewältigung durch Orientierungs-, Mobilitäts- und Rehatrainer geschult werden.

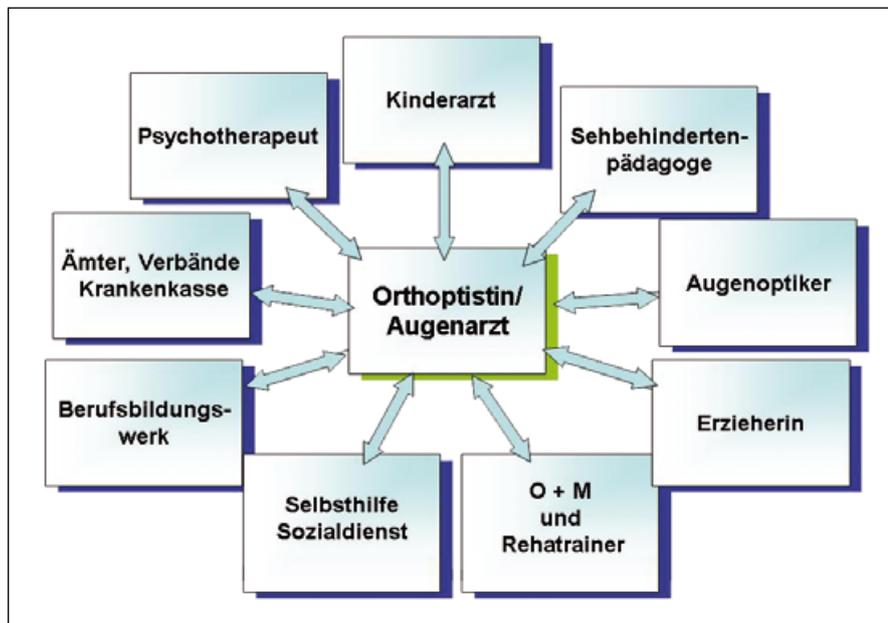


Abbildung 2: Interdisziplinäres Netzwerk für die Rehabilitation sehbehinderter Kinder

Über Sozialdienst, Selbsthilfegruppen, Ämter, Verbände und Krankenkassen gelangen die Eltern an wertvolle Informationen zu den sozialrechtlichen Nachteilsausgleichen wie Schwerbehindertenausweis, Blindengeld, Pflegegeld usw. Die Selbsthilfe dient auch dem Austausch gleichermaßen Betroffener / Angehöriger in vielfältigen Aktivitäten und Angeboten. Vielfach ist die Begleitung durch Psycho-

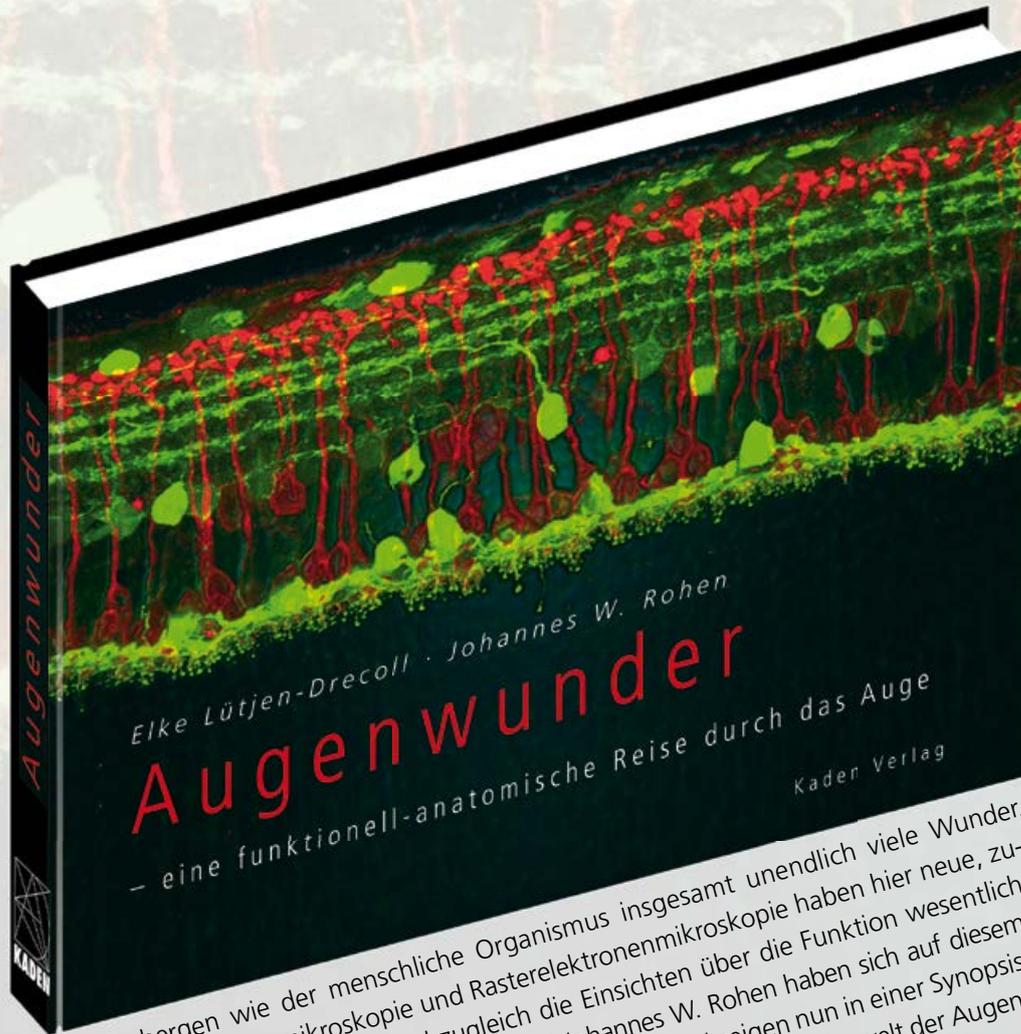
therapeuten zur Bewältigung des Schicksals einer Behinderung beim Kind für die ganze Familie notwendig. Schlussendlich sind erneut Pädagogen, Lehrer und Ausbilder als Team der Berufsbildungswerke für den Übergang des Kindes zum Erwachsenen in der Ausbildung entscheidend, um eine selbstbestimmte, eigenverantwortliche berufliche Zukunft aufzubauen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Barbara Schaperdoth-Gerlings
Augenärztin und Orthoptistin
Leitende Ärztin
der Sehbehindertenambulanz
Universitätsaugenklinik
Hufelandstraße 55, 45147 Essen
E-Mail: Barbara.Schaperdoth-
Gerlings@uk-essen.de

AUGENWUNDER

– eine funktionell-anatomische Reise durch das Auge



Die Augen bergen wie der menschliche Organismus insgesamt unendlich viele Wunder. Mikroskopie, Elektronenmikroskopie und Rasterelektronenmikroskopie haben hier neue, zuvor ungeahnte Einblicke eröffnet und zugleich die Einsichten über die Funktion wesentlich erweitert. Die Anatomen Elke Lütjen-Drecoll und Johannes W. Rohen haben sich auf diesem Gebiet seit Jahren durch herausragende Forschung profiliert und zeigen nun in einer Synopsis sowie die Funktionsweise des Sehorgans.

172 Seiten, 115 Abbildungen, gebunden, 36,80 Euro, ISBN: 978-3-922777-81-6
Leseprobe unter www.kaden-verlag.de → Verlagsprogramm → Bücher → Ophthalmologie

Gleich bestellen bei:

Dr. Reinhard Kaden Verlag GmbH & Co. KG
Maaßstraße 32/1 · 69123 Heidelberg
Tel. 06221/137 76 00 · Fax 06221/299 10
oder unter: www.kaden-verlag.de



Multiple Sklerose

Wichtiges für den Augenarzt

Ralf Gold, Anke Salmen
Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital Bochum

Zusammenfassung: Die Optikusneuritis ist ein häufiges Erstsymptom einer Multiplen Sklerose. Ihr Auftreten sollte daher die eingehende Diagnostik zur Abklärung einer Multiplen Sklerose nach sich ziehen. Darüber hinaus ist zur Verhinderung einer bleibenden Sehbehinderung die rasche Umsetzung der Akuttherapie (Kortison-Pulstherapie, gegebenenfalls auch eskalierender Therapieverfahren) von Bedeutung. Differentialdiagnostisch sind Sonderformen wie eine Neuromyelitis optica zu bedenken, die insbesondere hinsichtlich der Langzeit-Immuntherapie durch erfahrene Zentren mitbeurteilt werden sollten. Eine besondere Herausforderung ist das Themenfeld Familienplanung und Schwangerschaft, das vorausschauende, differenzierte Therapieentscheidungen erfordert.

Mittels OCT besteht eine Möglichkeit neurodegenerative Erkrankungsaspekte auch während der Schwangerschaft zu untersuchen.

Die moderne Immuntherapie der MS bietet mittlerweile ein recht breites Spektrum verschiedener Medikamente, bei denen insbesondere aus Sicherheitsgründen vor und unter Therapie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit verschiedenen Fachrichtungen unabdingbar ist.

Innovative Therapieoptionen zielen zunehmend auch auf neuroprotektive Mechanismen wie Remyelinisierung und Verhinderung sekundärer axonaler Degradation; hier bleiben die künftigen Entwicklungen abzuwarten.

Multiple Sklerose: Epidemiologie, Krankheitsverlauf, okuläre Symptome

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Nervensystems im jungen Erwachsenenalter. In Deutschland sind daran fast 200 000 Menschen erkrankt [18]. Die Zunahme der Inzidenz der Erkrankung sowie des höheren Anteils weiblicher Patienten kann momentan nicht ausreichend erklärt werden. Vor allem die sorgfältig geführten MS-Register verschiedener skandinavischer Länder belegen diese Veränderungen [9]. Inter- und intraindividuell ist der Krankheitsverlauf heterogen. Die Zuordnung zu Krankheitsphasen mit schubförmigem und/oder progredientem Verlauf kann anhand der aktuellen Krankheitsaktivität

klinisch oder bildmorphologisch erfolgen [14]. Die anfänglich schubförmigen Krankheitsverläufe betreffen nach wie vor rund 80–90 % der Patienten. Eine Heilung der Erkrankung ist derzeit nicht möglich. Die Vielzahl moderner Immuntherapeutika gibt jedoch Hoffnung, das Fortschreiten der Krankheit mit Übergang in sekundär-chronische Formen besser verhindern zu können [8].

Die Sehnervenentzündung ist Frühzeichen bzw. Erstsymptomatik bei 21 % der Patienten [16], darüber hinaus können aber Sehstörungen auch durch Hirnstammläsionen bedingt sein. Diese können zu Doppelbildern führen oder durch schwere Nystagmen die Fixation beeinträchtigen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Augenärzten und Neurologen ist daher wichtig, um MS-Patienten optimal zu behandeln.

Akuttherapie der Optikusneuritis bei Multipler Sklerose

Die Basisbehandlung akuter, schwerer Symptome beruht nach wie vor auf der Kortison-Pulstherapie. Nach den Erfahrungen aus den späten 1980er- und frühen 1990er-Jahren besteht die Kortison-Pulstherapie in einer täglichen, intravenösen Gabe von 1 000 mg Methylprednisolon über 3–5 Tage [8]. Sollte eine Optikusneuritis daraufhin nicht oder nur inkomplett remittieren, kann leitliniengerecht zunächst die Kortisondosis auf 2000 mg pro Tag erhöht werden. Bei andauernder Symptompersistenz 2 Wochen nach Beendigung der ultrahochdosierten i. v.- Glukosteroid-Pulstherapie ist die Plasmapherese als Krisenintervention zu erwägen.

Getriggert durch histopathologische Befunde aus Biopsaten, mit dem Nachweis von lokaler Antikörperablagerung und schädlicher Aktivierung von Komplement, zeigten Weinshenker et al. erstmals 1999 den Nutzen plasmapheretischer Verfahren bei steroidresistenten MS-Schüben [27]. Ruprecht und Gold wendeten dies 2004 auf schwere Optikusneuritiden an [20]. Die mittlerweile über 10-jährige Erfahrung kann man mit folgenden Aussagen zusammenfassen [21]:

- Es besteht im Allgemeinen ein therapeutisches Fenster von 4-6 Wochen nach Schubbeginn bis zur Einleitung einer Plasmapherese-Serie mit mindestens 5 Therapiesitzungen.
- Bei etwa 70 % der Patienten spricht die Therapie gut an und es kommt zu einer kompletten Remission einer Optikusneuritis.
- Eine Ausnahme stellt die schwere Form der MS mit einem Visus unter 0,1 dar. Hier sind oft nur marginale Verbesserungen im oben genannten Zeitfenster zu erzielen. Unter der Annahme einer starken Schwellung und Sekundärschämie des Nervs bieten wir in diesen Fällen schon in der ersten Woche eine Plasmapherese an.
- Bei solch schweren Schüben sollte stets eine dauerhafte immuntherapeutische Behandlung eingeleitet bzw. eine bestehende Immuntherapie überprüft werden.

In der Literatur wird zunehmend der Einsatz sogenannter Immunadsorptionsverfahren mit gezielter Adsorption von Antikörpern beschrieben. Die Methode ist der Plasmapherese wahrscheinlich gleichwertig [22].

Die alternative Gabe von Immunglobulin-Präparaten kann für diese Indikation noch nicht als gesichert gleichwertig betrachtet werden.

Spezielsituation Optikusneuritis bei Neuromyelitis optica

Die Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) ist eine seltene, immunvermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Klinisch ist sie durch ein- oder beidseitige Optikusneuritiden und durch Myelitiden gekennzeichnet. Im Vergleich zur MS hat die NMO einen meist aggressiveren Krankheitsverlauf. Bei etwa 80 % der NMO-Patienten ist der Angriffsort der antikörper-vermittelten Immunreaktion das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 in Zellen von Gehirn und Rückenmark. Lennon et al. haben mit der Entdeckung dieser Aquaporin-4-Antikörper die Voraussetzung für eine bessere Diagnostik der NMO geliefert [13].

Im Gegensatz zur Erstbeschreibung durch Eugène Devic Ende des 19. Jahrhunderts weiß man heute, dass bei einer NMO Optikusneuritis und Myelitis nicht gleichzeitig auftreten müssen, sondern auch innerhalb mehrerer Monate getrennt manifest werden können. Eine Kernspintomographie zeigt im Gehirn meist nur geringe Auffälligkeiten, betont um den dritten und vierten Ventrikel, während das Rückenmark typischerweise langstreckige Läsionen über mehr als zwei Wirbelkörpersegmente aufweist [28].

Einige wichtige Besonderheiten der Optikusneuritis im Rahmen einer NMO sind:

- Optikus- und Retinaläsionen scheinen im Vergleich zur MS destruktiver zu sein [17, 19].
- Aufgrund dessen sowie aus den oben genannten pathogenetischen Erwägungen sollten insbesondere bei insuffizientem Ansprechen auf Kortison früh plasmapheretische Verfahren eingesetzt werden.
- Auch bei ausschließlichen rezidivierenden, bilateralen Optikusneuritiden

sollte eine Untersuchung auf Aquaporin-4-Antikörper in zellulären Testsystemen erfolgen [26].

■ In der Langzeitimmuntherapie sollten bei NMO nach heutigem Erkenntnisstand Interferon-beta-Präparate, Fingolimod oder Natalizumab vermieden werden, da diese entweder wirkungslos oder sogar krankheitsverschlimmernd sein können [2, 12].

■ Nachdem die NMO im Gegensatz zu Asien und Südamerika in unseren Regionen nur etwa 2–3 % der MS-Verläufe ausmacht, sollten erfahrene Zentren früh in die Therapieplanung einbezogen werden.

Spezielsituation Schwangerschaft und MS

Der Themenkomplex Schwangerschaft und Familienplanung ist typischerweise bei jungen und vor allem bei weiblichen MS-Patienten immer und im günstigsten Fall frühzeitig mitzubedenken. Vor dem Hintergrund neuer Immuntherapeutika mit zum Teil mutmaßlich teratogenem Potential und langen Halbwertszeiten und auf der anderen Seite seit über 20 Jahren angewendeten Basistherapeutika mit gutem Sicherheitsprofil ist die eingehende Beratung junger Patientinnen hochrelevant [4, 10].

Das Thema Schwangerschaft bei MS ist aus unterschiedlichen Perspektiven (Pathophysiologie, Immuntherapie u.a.) interessant und rezent Inhalt verschiedener Forschungsinitiativen. So sinkt über den Verlauf der Schwangerschaft die Schubrate [10]. Zur Behinderungsprogression liegen bislang keine gesicherten Daten vor.

Unabhängig vom Vorliegen einer Optikusneuritis kann die Untersuchung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) als Surrogatmarker der Atrophie und Neurodegeneration dienen. So beträgt die Abnahme der RNFL bei MS-Patienten in der

Untersuchung nicht von Optikusneuritis betroffener Augen etwa 1–2 μm pro Jahr im Vergleich zu 0,017 μm bei Gesunden [25]. Ein Zusammenhang zu kernspintomographischen Atrophiemarkern konnte belegt werden [3, 29]. Da eine OCT-Untersuchung auch in der Schwangerschaft möglich ist, bietet sich hier die Gelegenheit, longitudinale Daten zur RNFL-Abnahme bei MS-Patientinnen während der Schwangerschaft zu untersuchen. Eigene Daten hierzu zeigen, dass die retinale axonale Degeneration auch in der Schwangerschaft unverändert anhaltend ist. Die Behinderungsprogression mag daher durch die Schwangerschaft weniger beeinflusst werden als die Schubrate.

Andere okuläre Symptome

MS-Läsionen in strategischen Regionen der Steuerung von Augenbewegung und -koordination können in Symptomen wie Nystagmus oder internukleärer Ophthalmoplegie resultieren. Beeinträchtigungen durch einen Nystagmus können bedingt mit einer entsprechenden Sehhilfe korrigiert werden. Auch gibt es moderne symptomatische Therapiemöglichkeiten, die bei einem Nystagmus, der den Patienten behindert, erwogen werden soll-

ten. Die korrekte Einordnung der Form des Nystagmus ist hier von Bedeutung, um die erfolgversprechendste Medikation auswählen zu können. So konnte in einer zwar kleinen, aber plazebo-kontrollierten Studie ein signifikanter Effekt von 3,4-Diaminopyridin in der Therapie des Downbeat-Nystagmus, einer vertikalen Nystagmusform, belegt werden [23]. In modifizierter Form wurde dieser Kalium-Kanalblocker zur symptomatischen Therapie mit einer MS assoziierten Gangstörung zugelassen [5–7]. Auch Memantine und Baclofen können bei bestimmten Augenbewegungsstörungen erfolgreich eingesetzt werden [24]. Zu bedenken bleibt, dass es sich für alle genannten Präparate um Off-label-Anwendungen handelt.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der modernen Immuntherapie der MS wichtig

Auch die Langzeit-Immuntherapie benötigt die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen. Bei der Therapie mit Fingolimod, einem Sphingosinphosphat-Rezeptor-Agonisten, sind ophthalmologische Kontrollen zum Ausschluss eines Makulaödems

gemäß der Fachinformation empfohlen [1]. Außerdem sollten Sekundärerkrankungen wie eine steroid-assoziierte Katarakt, insbesondere bei Patienten mit häufig erfolgten Kortison-Pulstherapien, bedacht werden.

Ausblick: Innovative Therapieoptionen

Die bei der MS pathophysiologisch relevanten Prozesse der Demyelinisierung und axonalen Degeneration legen nahe, dass neben den aktuell führend immunmodulatorisch oder immunsuppressiv wirksamen Therapieoptionen auch medikamentöse Ansätze zur Remyelinisierung und Neuroprotektion attraktiv sind. Mehrere Studien überprüfen diese. Um an dieser Stelle nur ein Beispiel zu geben: Gegen das Protein LINGO-1, das im ZNS exprimiert wird und die Myelinisierung negativ beeinflusst, konnte ein monoklonaler Antikörper entwickelt werden. In verschiedenen Tiermodellen konnte er die Demyelinisierung in vivo und in vitro erfolgreich aufhalten [15]. Nach positiven Phase-I-Studien werden aktuell Phase-II-Studien, inklusive einer Studie bei Optikusneuritis, durchgeführt. →

Literatur

1. *Anonymous. Fachinformation Gilenya* (last accessed Sep 14 2014) www.ema.europa.eu/ema → find medicine → human medicines → European public assessment reports → Gilenya
2. *Barnett MH, et al (2012)* Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler* 18: 108–112
3. *Dorr J, et al (2011)* Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 6: e18132
4. *Goodin DS, et al (2012)* Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology* 78: 1315–1322
5. *Goodman AD, et al (2009)* Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 373: 732–738
6. *Goodman AD, et al (2008)* Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 71: 1134–1141
7. *Goodman AD et al (2010)* A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 68: 494–502
8. *Gold R, Hanschke S, Hemmer B et al (2014)* DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS - Online-Version, Stand: 13.08.2014. www.kompetenznetz-multiplesklerose.de → Für Experten → Leitlinientext (pdf)
9. *Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al (2009)* Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. *Neurogenetics* 10: 5–11
10. *Hellwig K, et al (2012)* Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 5: 247–253
11. *Jacob A, et al (2013)* Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 922–930
12. *Kleiter I, et al (2012)* Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69: 239–245
13. *Lennon VA, et al (2004)* A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106–2112
14. *Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al (2014)* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83: 278–286
15. *Mi S, et al (2009)* Promotion of central nervous system remyelination by induced differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Ann Neurol* 65: 304–315
16. *Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al (2005)* Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 4: 281–288
17. *Naismith RT, et al (2009)* Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 72: 1077–1082
18. *Petersen G, Wittmann R, Arndt V, et al (2014)* Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt* 85: 990–998
19. *Ratchford JN, et al (2009)* Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 73: 302–308
20. *Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al (2004)* Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 63: 1081–1083
21. *Schilling S, Linker RA, König FB, et al (2006)* Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiple-Sklerose-Schüben. Klinische Erfahrungen an 16 Patienten. *Nervenarzt* 77: 430–438
22. *Schroder A, Linker RA, Gold R (2009)* Plasma-pheresis for neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 9: 1331–1339
23. *Strupp M, et al (2003)* Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 61: 165–170
24. *Strupp M, et al (2011)* Pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders, including nystagmus. *J Neurol* 258: 1207–1222
25. *Talman LS, et al (2010)* Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 67: 749–760
26. *Waters P, Vincent A (2008)* Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 15: 99–105
27. *Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al (1999)* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46: 878–886
28. *Wingerchuk DM, et al (2006)* Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66: 1485–1489
29. *Young KL, et al (2013)* Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 20: 803–811

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ralf Gold
Neurologische Klinik
St. Josef-Hospital
Gudrunstr. 56, 44791 Bochum

E-Mail: aerztlicherdirektor@klinikum-bochum.de

Periphlebitis retinae bei Multipler Sklerose

(Retinal periphlebitis in Multiple sclerosis)

Birte Neppert

Universitätsaugenklinik Lübeck

Zusammenfassung: Unter den neuroophthalmologischen Manifestationen der multiplen Sklerose (MS) nimmt die Periphlebitis retinae (PPR) eine Sonderstellung ein, u. a. weil sie an nicht-myelinisierter Netzhaut auftritt. Sie geht nicht selten der neurologischen Erkrankungsmanifestation voraus. Dieser Artikel beschreibt zunächst das klinische Bild der PPR. Ihr Verlauf variiert deutlich von asymptomatisch bis zur drohenden Erblindung durch (überwiegend) neovaskuläre Netzhautkomplikationen.

Die in PubMed gesichtete Literatur zeigt sich inkonsistent bezüglich einer Korrelation zwischen MS-Krankheitsaktivität und Augenbefall. Insofern taugt die PPR wahrscheinlich nicht als Indikator für den Entzündungsverlauf der MS.

Summary: The retinal periphlebitis is a special variant of the neuroophthalmic manifestations of multiple sclerosis (MS) because its target tissue is the non-myelinated retina. It can develop before or during the course of the MS disease and its severity varies from asymptomatic towards sight threatening signs with mainly neovascular complications. The clinical features are described in this paper.

The author's literature research in PubMed has not evolved any consistent correlation of the manifestation of intraocular inflammation like retinal periphlebitis or intermediate uveitis with severity or frequency of demyelinating events or the disease burden. Therefore, the periphlebitis does probably not serve as a suitable indicator for the MS disease activity.

Dieser Beitrag ist erschienen in: ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung, Juli 2015

Unter den vielen Manifestationen der multiplen Sklerose (MS) ist die Periphlebitis retinae (PPR) zusammen mit der Uveitis und der Neuritis nervi optici eine der afferenten neuroophthalmologischen Manifestationen bei MS. Dieser Zusammenhang wurde im Jahre 1944 erstmals von Rucker beschrieben [13].

Die Häufigkeit der Periphlebitis retinae wird bei MS-Patienten mit 6–36% angegeben [3, 4, 5, 11, 12, 14, 16, 17]. Diese Schwankungsbreite resultiert aus den von Studie zu Studie sehr unterschiedlichen Kollektiven und diagnostischen Methoden, die von der alleinigen Funduskopie in Mydriasis bis zu einer Weitwinkel-Fluoreszenzangiographie bis in die Fundusperipherie reichen. Noch uneinheitlicher sind die Angaben,

wenn nach der Häufigkeit einer MS bei Vorliegen einer Periphlebitis retinae gefragt wird. Hier liegen die Angaben bei 10–90%. Wenn bei MS eine Vaskulitis auftritt, sind fast immer die Venen betroffen, die Arteriolen fast nie und wenn, dann nicht alleine.

Periphlebitis retinae

Bei der Periphlebitis retinae oder auch Phlebitis retinae (PPR) handelt es sich um eine entzündungsbedingte Wandverletzung der retinalen Venen. Unter den MS-Patienten sind relativ mehr Männer von der PPR betroffen, und in zirka $\frac{2}{3}$ der Fälle kommt sie beidseitig vor. Infolge der Entzündung kommt es zu Exsudationen aus den Netzhaut-Venolen, die sowohl die Symptome als auch die fundoskopisch sichtbaren hellen Begleitstreifen entlang der Venen erklären. Letztere können diffus langstreckig oder fokal vorliegen

(„Rucker-Bodies“) und bis zu Venenverschlüssen mit konsekutiven Neovaskularisationen führen, in deren Folge es zu Glaskörperblutungen, inkompletten hinteren Glaskörperabhebungen und letztlich zu Netzhautablösungen kommen kann.

Die ersten Symptome der PPR sind sehr variabel und reichen von asymptomatischen Zufallsbefunden über leichte Arten von Skotomen, Phosphenen, Flimmerempfindungen, Floatern und Nachtblindheit bis hin zu schweren Sehminderungen. Die funduskopischen Befunde sind entsprechend vielfältig und reichen von fast unauffälligen Befunden über isolierte paravenöse Einscheidungen, Leckage-Phänomene (auch in der Fluoreszenzangiographie) bis hin zu einer Glaskörperbeteiligung durch Zell- oder Einweißaustritt aus den peripheren Venen im Sinne einer „Vitritis“. So ist der Übergang zur Uveitis intermedia, die auch bei MS beschrieben wird, fließend.

Im weiteren Verlauf können sich manchmal Pigmentverklumpungen im RPE entlang der feinsten Venolen und Kapillaren bilden, die an sogenannte Knochenkörperchen erinnern.

Elektrophysiologie

Bei Patienten mit PPR weisen die visuell evozierten Potentiale (VEP) bei 60–80 % der Patienten pathologische Latenzen auf, die auf teilweise subklinische Entzündungen der Sehbahn zurückzuführen sind [11]. Die Amplituden des Ganzfeld-ERGs sind ebenso variabel wie das Ausmaß der erkrankten Netzhautfläche. Das Potential kann eine negative Konfi-

guration aufweisen. So lange genügend große nicht befallene Netzhautareale zum ERG beitragen, bleiben die Latenzen im Normbereich. Bei einer differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden tapetoretinalen Degeneration wären die Latenzen pathologisch, da die Netzhaut gleichmäßig befallen ist.

Differentialdiagnosen

Als weitere Ursachen für eine Phlebitis retinae kommen in Frage: Sarkoidose, Tuberkulose, Morbus Eales und Morbus Behçet. Auch ein Befall der Netzhaut mit neurotrophen Erregern wie Viren, Spirochäten oder Toxoplasmen sind zu beachten [1].

Im klinischen Bild verwechselbar sind die idiopathische Frosted-branch-Angiitis (selten, in Japan etwas häufiger, oft bei Kindern), Venenwand-Infiltrate bei Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphomen, im Falle von paravenösen Pigmentverwerfungen die sektoriellen tapetoretinalen Degenerationen, die diffuse unilaterale subakute Neuroretinitis (DUSN) und die seltene paravenöse retinochorioidale Atrophie [9].

Histologie

Autopsiebefunde an verstorbenen MS-Patienten ergeben bei 5–20 % eine retinale Periphlebitis [2, 7]. Es sind histolo-

Patientenbeispiel: 48-jähriger Patient mit Nachtblindheit, Blendempfindlichkeit

Ein 48-jähriger Patient stellte sich mit folgenden Beschwerden in der Klinik vor: Nachtblindheit, Blendempfindlichkeit, Sehen von Halos um Lichtquellen und verstärkte Kontrasten an Schwarz-Weiß-Übergängen. Der Visus lag korrigiert bei 1,25 am rechten und 0,9 am linken Auge. Die Gesichtsfelder zeigten beidseits parazentral angeordnete, absolute Skotome unspezifischer Anordnung. Daneben lagen relative Skotome bis in die mittlere Peripherie vor. Funduskopisch zeigte sich beidseits eine temporal etwas farbarme Papille, ansonsten war der zentrale Augenhintergrund unauffällig. Das skotopische Ganzfeld-ERG ergab beidseits eine negative Potentialkonfiguration, während das photopische ERG normal war. Die Fluoreszenzangiographie zeigte eine deutliche Leckage aus den Venenhauptstämmen im Sinne einer Phlebitis retinae oder

„frosted branch angiitis“ (Abbildung 1 a+b). Innerhalb des folgenden Jahres entwickelten sich Parästhesien und eine typische Neuritis nervi optici.



Abbildung 1a: 48-jähriger Patient mit Nachtblindheit und Blendempfindlichkeit. Fluoreszenzangiographie des rechten Auges in der venösen Phase. Aus allen temporalen retinalen Stammvenen tritt Fluorescein aus. Seine Verteilung erinnert an Rauhreif auf Ästen („frosted branch“).

Daraufhin wurde eine MS diagnostiziert. Die visuellen Symptome persistierten über mindestens 2,5 Jahre trotz MS-spezifischer Therapie.

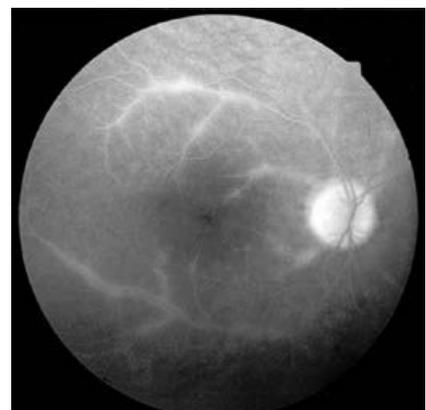


Abbildung 1b: Fluoreszenzangiographie des linken Auges in der Spätphase. Der Fluoresceinaustritt aus den Stammvenen nimmt im Sinne einer Leckage weiter zu. Der Befund ist seitensymmetrisch.

gisch lymphoplasmazytäre Infiltrate der Venenwände nachweisbar, die mit den Einscheidungen der Hirnvenen vergleichbar sind. Letztere gelten als Vorläufer von MS-Plaques.

Untersuchungen zur möglichen Pathogenese

So wie bei der MS die autoimmune Pathogenese diskutiert wird, gibt es auch Überlegungen, dass dies für die PPR gelten könnte. Da die Netzhaut keine myelinisierten Nervenfasern enthält,

kann eine intraokulare Entzündung nicht durch Autoantigene gegen Myelin entstehen. Im Tiermodell werden nicht-myeline Antigene wie das S 100 Beta untersucht, welches auch in den Müller-Zellen der gesunden menschlichen Netzhaut ko-exprimiert wird. Die Gruppe um Kojimar und Berger [8] hat eine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis im Tiermodell in Lewis-Ratten mit diesem Antigen ausgelöst, die vor allem die graue Substanz des ZNS befällt und eine Netzhaut- und Uvea-Beteiligung aufweist. Um zu überprüfen, ob auch beim Menschen

eine Uveitis oder Periphlebitis mit einer Enzephalomyelitis der grauen Substanz einhergeht, haben Schmidt et al. [14] 17 Patienten eines großen MS-Patientenkollektivs mit entweder einer Uveitis (n = 11, symptomatisch, entspricht 1,8 %) oder einer PPR (n = 6, überwiegend asymptomatisch, entspricht 12 %) auf die Anordnung ihrer cMRT-Läsionen untersucht. Abweichend vom Tiermodell fanden sie die Läsionen jedoch überwiegend in der periventrikulären weißen Substanz, was einer für die MS typischen Normalverteilung entspricht.

Patientenbeispiel: 25-jährige Patientin mit asymptomatischem Zufallsbefund

Die Patientin stellte sich das erste Mal mit 25 Jahren in der Klinik vor, dabei wurden als asymptomatischer Zufallsbefund am linken Auge in der temporalen Peripherie vereinzelte pigmentierte, gefäßbegleitende Streifen diagnostiziert, die wie Knochenkörperchen angeordnet waren. Mit 31 Jahren trat am selben Auge eine Panuveitis auf, die mittels Kortison geheilt wurde. Mit 33 Jahren bemerkte die Patientin an diesem Auge periphere Gesichtsfelddefekte. Funduskopisch zeigten sich eine Zunahme der beobachteten Knochenkörperchen sowie – nun auch in der inferioren Fundus-Peripherie – eine zarte, langstreckige gefäßbegleitende Pigmentierung. Mit 41 Jahren erstreckte sich der Gesichtsfeldausfall am linken Auge schon bis fast zur Mittellinie und korrelierte mit einem Areal von Pigmentierungen zunehmender Ausdehnung (Abbildungen 2a+b). Die Fluoreszenzangiographie half uns zu erkennen, dass sich die Knochenkörperchen ausschließlich entlang der Netzhautvenolen und Ka-

pillaren erstreckten. Insofern wurden sie als Folge einer chronisch-progredienten Periphlebitis retinae gedeutet. Ihr rechtes Auge war weiterhin unauffällig. In diesem Jahr traten auch Hypästhesien am Körper und Schwindelempfindung

auf. Mit einem daraufhin durchgeführten MRT des Schädels (cMRT) konnten Läsionen erhöhter Signalintensität, die Entmarkungsherden entsprechen, nachgewiesen werden, so dass sich die Diagnose einer MS sichern ließ.

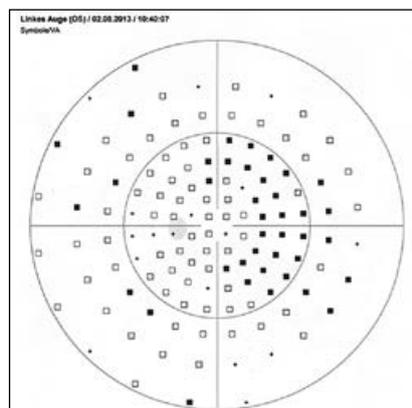


Abbildung 2a: 41-jährige Patientin mit MS. 70°-Gesichtsfeld des linken Auges. Absolute Defekte nasal in der mittleren Peripherie, die auf zirka 20° ans Zentrum heranreichen.

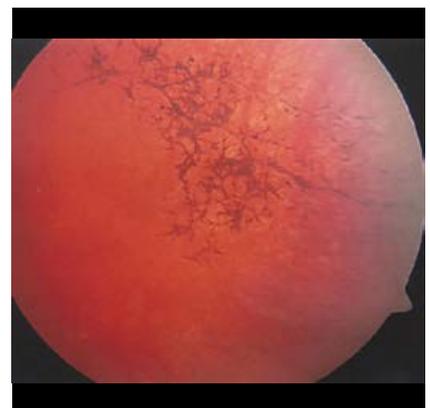


Abbildung 2b: 41-jährige Patientin mit MS. Fundusfoto der temporalen Peripherie des linken Auges. Scharf begrenztes Areal mit retikulär und gefäßbegleitend angeordneten Pigmentverklumpungen. Dieses Areal korrespondiert gut mit dem Skotom.

MRT-Läsionen bester Nachweis der MS-Krankheitsaktivität

Die Autorin führte eine Literaturrecherche in PubMed durch. Es fanden sich 9 Artikel, die sich mit der Korrelation der PPR mit der MS-Krankheitsaktivität beschäftigen. Die Krankheitsaktivität wurde in 5 der Arbeiten klinisch, in 3 der Arbeiten durch den Nachweis von MRT-Läsionen sowie in 2 Arbeiten jeweils durch die Liquor-Parameter und die VEP-Latenzzeitverzögerung bestimmt. In 5 Veröffentlichungen [4, 10, 15, 16, 17] wurde eine positive Korrelation mit mindestens einem der oben genannten

Parameter (klinische Symptome und Befunde, MRT-Läsionen, Liquor-Parameter, VEP-Latenzzeitverzögerung) gefunden. In den restlichen 4 Artikeln [3, 11, 14, 18] konnte keine Korrelation gefunden werden. Daraus ergibt sich, dass eine Netzhautbeteiligung zum Monitoring der Krankheitsaktivität nicht geeignet zu sein scheint.

Auch angesichts der niedrigen Inzidenz der PPR unter MS-Erkrankten erscheint es wenig praktikabel, diesen Aspekt zum Monitoring der Krankheitsaktivität zu verwenden. Der Goldstandard der Aktivitätsbeurteilung bleibt daher nach wie vor die Zahl der Kontrastmittel-

nehmenden MRT-Läsionen. Da diese um ein Vielfaches häufiger nachgewiesen werden können als eine intraokuläre Entzündung, sind sie für ein Monitoring viel besser geeignet.

Management und Therapie der Periphlebitis retinae

Wenn die Periphlebitis im Verlauf der MS auftritt, ist sie als eine weitere Manifestation der Erkrankung und Bestätigung der Diagnose zu werten. Die spezifische Behandlung richtet sich nach dem neurologischen Therapieregime. Sie ist dann indiziert, wenn die visuelle Funktion des

Patientenbeispiel: 12-jährige weibliche Jugendliche mit unilateraler Uveitis intermedia

In der Klinik stellte sich eine 12-jährige Jugendliche mit unilateraler Uveitis intermedia vor. Bei der Fundusuntersuchung zeigten sich inferior „Snowballs“, ein Makulaödem sowie in der Peripherie Begleitstreifen an den Venen. Die Diagnostik in der Kinderklinik umfasste unter anderem auch ein cMRT und eine Lumbalpunktion (für Pädiater ist dies Teil der Routine bei jeder schwereren Uveitis). Beide Untersuchungen fielen zu diesem Zeitpunkt unauffällig aus.

Zunächst wurde mit Kortison und dann mit Cyclosporin bzw. Adalimumab therapiert. Darunter ging zwar die Vitritis zurück, die Einscheidungen der Venolen persistierten jedoch und das Makulaödem rezidierte.

Im Alter von 13 Jahren traten passager vertikale Doppelbilder bei +VD und ein Up-beat-Nystagmus auf. Aus diesem Grund wurden erneut ein MRT sowie eine Liquordiagnostik angeordnet, die

dieses Mal einen MS-typischen Befund ergaben. Nach der Umstellung der Therapie auf Beta-Interferon und Kortison

ausschleichend stabilisierte sich der Fundusbefund (Abbildung 3). Das zystoide Makulaödem bildete sich zurück.



Abb. 3: 13-jähriges Mädchen mit MS. Komposit-Fundus-Foto des betroffenen linken Auges unter Therapie mit Beta-Interferon und Kortison. Die peripheren Äste der temporalen retinalen Stammvenen weisen weiße Einscheidungen auf.

Patienten gemindert oder bedroht ist. Bei Diagnose einer PPR ohne bekannte Grunderkrankung sollte die übliche Uveitisdiagnostik seitens der Ophthalmologen erfolgen. Es müssen eine Sarkoidose, Tbc und Morbus Behçet abgegrenzt und der Befall mit neurotrophen Erregern ausgeschlossen werden. Schwerpunkte der Anamnese sollten Fragen nach vorausgegangenen Sehnerventzündungen und passageren Sensibilitätsstörungen sowie die Familienanamnese sein. Ergibt die Anamnese

keine weiterführenden Hinweise, können seitens des Ophthalmologen eine sorgfältige Prüfung der horizontalen Sakka den im Hinblick auf eine möglicherweise subklinische internukleäre Ophthalmoplegie (INO) und ein Muster-Umkehr-VEP veranlasst werden. Seitens des Neurologen kann eine klinische Untersuchung helfen, eine Assoziation mit einer MS aufzudecken. Bei entsprechendem Verdacht müssen dann ein cMRT und gegebenenfalls eine Lumbalpunktion sowie eine Indikationsüberprüfung zur

MS-Schub- und Basis-Therapie erfolgen (zunächst systemisches Kortison, ggf. Interferone und Mykophenolat). Aufgrund des Wirkmechanismus sind auch einige der modernen Antikörper wie Daclizumab und Fingolimod als Therapie vorstellbar, allerdings liegen hierzu noch kaum Erfahrungen vor [6]. Im Falle einer komplizierenden neovaskulären Retinopathie sind ophthalmologische Maßnahmen wie die panretinale Laserkoagulation oder gegebenenfalls die Netzhautchirurgie indiziert.

Literatur

1. Abu El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF (2009) Differential diagnosis of retinal vasculitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 16: 202–218
2. Arnold AC, et al (1984) Retinal periphlebitis and retinitis in MS. Pathologic characteristics. *Ophthalmology* 91: 255–262
3. Birch MK et al (1996) Retinal venous sheathing and the blood-retinal barrier in multiple sclerosis. *Arch Ophthalmol* 114: 34–39
4. Engell T (1986) Neurological disease activity in MS patients with periphlebitis retinae. *Acta Neurol Scand* 73: 168–172
5. Föttsch R, Werdermann D (1981) Retinal vein periphlebitis – frequency, occurrence and diagnostic significance. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 33: 532–535
6. Hildebrandt AL, Mackensen F (2014) Uveitis bei MS. Übersicht und Ausblick. *Ophthalmologe* 111: 733–739
7. Kerrison JB, Flynn T, Green WR (1994) Retinal pathologic changes in MS. *Retina* 14: 445–451
8. Kojima K, Berger T, Lassmann H et al (1994) Experimental autoimmune panencephalitis and uveoretinitis transferred to the Lewis rat by T lymphocytes specific for the S 100 beta molecule, a calcium binding protein of astroglia. *J Exp Med* 180: 817–829
9. Michels S, Neppert B, Hoerauf H (2002) Paravenöse Veränderungen des retinalen Pigmentepithels: Bild und Fall. *Ophthalmologe* 99: 206–207
10. Ortiz-Perez S, et al (2013) Retinal periphlebitis is associated with MS severity. *Neurology* 81: 877–881
11. Quentin CD, Altenhoff M, Schipper HI, Vogel M (1990) Zur Periphlebitis retinae und multipler Sklerose. *Fortschr Ophthalmol* 87: 359–361
12. Rio J et al (1993) Retinal periphlebitis in MS. A prospective study. *Neurologia* 8: 252–255
13. Rucker CW (1944) Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 19: 176–178
14. Schmidt S, Wessels L, Augustin A, Klockgether T (2001) Patients with MS and concomitant uveitis/Periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation. *J Neurol Sci* 187: 49–53
15. Seprulce J et al (2007) Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 68: 1488–1494
16. Stamenkovic M, Obradovic D (2011) Retinal periphlebitis in patients with MS. *Vojnosanit Pregl* 68: 544–549
17. Tola MR et al (1993) Retinal periphlebitis in MS: a marker of disease activity? *Eur Neurol* 33: 93–96
18. Towler HMA, Lightman S (2000) Symptomatic intraocular inflammation in MS. *Clin Exp Ophthalmol* 28: 97–102

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Birte Neppert
Augenklinik des UKSH Campus Lübeck
Orthoptik
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

E-Mail: Birte.Neppert@uksh.de

VIREN!

Im Buch „Viruserkrankungen des Auges“ zeigen namhafte Spezialisten aus den Fachgebieten Ophthalmologie, Virologie, Innere Medizin und Immunologie den neuesten Stand der Grundlagenforschung auf und legen dar, wie gemäß des derzeitigen Standes der Wissenschaft mit diesen – in ihrem klinischen Bild sehr vielfältigen und oft wenig charakteristischen – Erkrankungen praktisch umzugehen ist. Dies geschieht nach dem Muster Viruseigenschaften, Epidemiologie, Pathogenese, Anamnese, Allgemeinsymptome, Ophthalmologische Symptome, Diagnostik, Differentialdiagnose, Therapie, Prophylaxe. Breiter Raum wird dabei den dominierenden Viruserkrankungen des vorderen und hinteren Augenabschnittes gewidmet, die verursacht sind durch Herpes-simplex-, Varizella-Zoster-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Adeno-, und Humane-Immundefizienz-Viren. Selbstverständlich wird aber auch auf seltene Krankheiten eingegangen. Am Schluss befindet sich eine – für die Differentialdiagnose besonders nützliche – tabellarische Übersicht der häufigen Erkrankungen, die nach den morphologischen Abschnitten des Auges geordnet ist und strabologische wie neuro-ophthalmologische Erkrankungen mit einschließt.

228 Seiten, 77 vorwiegend farbige Abbildungen, gebunden,
79,80 Euro, ISBN 978-3-922777-82-3

Zu bestellen in jeder Buchhandlung oder direkt beim Kaden Verlag
unter Tel.: 06221/1377600, Fax 29910 oder www.kaden-verlag.de



Leseprobe unter www.kaden-verlag.de → Bücher → Augenheilkunde

Okuläre Adnexe und Immunsuppression

Ina Kötter

Asklepios Klinik Altona, Hamburg

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen, bei denen die okulären Adnexe betroffen sind

Sarkoidose

Epidemiologie und Klinik

Die Sarkoidose ist eine systemische entzündliche Erkrankung. Histologisch finden sich in den betroffenen Organen nicht verkäsende Granulome. Prinzipiell kann jedes Organ davon betroffen sein, am häufigsten sind es die Lunge und die Lymphknoten. Die Sarkoidose kommt weltweit vor und kann Menschen jeden Alters betreffen. Die Prävalenz wird – je nach Region – mit 9/100 000 bis 64/100 000 angegeben. Nicht selten ist die Sarkoidose klinisch asymptomatisch. Die Symptome sind abhängig von der Art der Organmanifestation. Die Lunge ist bei 90 % der erkrankten Patienten betroffen. Okuläre Manifestationen kommen bei 25 % der Patienten vor und am häufigsten findet man dabei eine Vergrößerung der Tränendrüsen seltener eine Uveitis anterior oder posterior, eine Chorioretinitis, eine Konjunktivitis oder eine Optikusneuritis.

Es kann zu saisonalen Häufungen z. B. in Erkältungszeiten kommen. Hierbei werden exogene, infektiöse Trigger als Auslöser vermutet. Eine genetische Prädisposition ist ebenfalls vorhanden (Genveränderungen im humane Leukozytenantigen-System/HLA-DR11, DR12, DR14, DR15; Polymorphismen im Gen, das für das Angiotensin-konvertierende Enzym kodiert).

Bei Verdacht auf Sarkoidose sollte ein betroffenes Organ biopsiert werden. Ist dies nicht möglich, empfiehlt sich die Durchführung eines Thorax-CT mit der Frage, ob eine für die Sarkoidose typische bilaterale Lymphadenopathie besteht.

Therapie

Therapeutisch werden Glukokortikosteroide empfohlen, diese sind zwingend erforderlich bei neurologischer Symptomatik, Herzbeteiligung, visusbedrohender Augenbeteiligung, schwerer Lungenbeteiligung und Hyperkalzämie. In Einzelfällen wie z. B. bei einer im Vordergrund stehenden Arthritis bei Löfgren-Syndrom, der Kombination aus Arthritis der oberen Sprunggelenke, E. nodosa und bilateraler Lymphadenopathie kann auch die alleinige Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ausreichen. Steroidsparend bzw. in therapierefraktären Fällen kommen Methotrexat, Azathioprin, Pentoxifylin, Thalidomid, Ciclosporin A, Infliximab und als Ultima ratio Cyclophosphamid in Frage.

Sjögren-Syndrom

Epidemiologie und Klinik

Das Sjögren-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,1–4,8 % die häufigste Kollagenose. Es gibt zwei Klassifikationskriterien-Kataloge, die europäisch-amerikanischen Konsensuskriterien von 2002 und die Kriterien des „American College of Rheumatology“ (ACR) von 2012 (Tabelle 1). Ergänzend zu den Kriterien sollte eine Speicheldrüsensonografie vorgenommen werden, die im Falle der Beteiligung der Speicheldrüse ein „Pfeffer- und Salz-Muster“ bei aufgetriebener Drüse zeigt. Zur Objektivierung der Sicca-Symptomatik dienen im Bereich des Mundes die Sialometrie oder der Saxon-Test. Bei der Sialometrie werden 2 Baumwolltupfer auf den Mundboden eingelegt und über 15 Minuten der Speichelfluss über die Gewichtsdiﬀerenz bestimmt. Beim Saxon-Test wird eine 7,5 cm Kompressen 2x gefaltet in den Mund eingelegt, auf der 2 Minuten gekaut wird, auch hier wird dann die Gewichtsdiﬀerenz bestimmt

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms des „American College of Rheumatology“. Mindestens 2 von 3 Befunden müssen vorliegen [6].

- Nachweis von Antikörpern gegen SS-A (Ro) und/oder SS-B (La) oder Nachweis von Rheumafaktor und ANA Titer $\geq 1:320$
- Biopsie aus Speicheldrüsen der Unterlippe mit einem Score von mindestens 1 Focus/4mm²
- Keratoconjunctivis sicca mit einem Score der Hornhautanfärbung von mindestens 3
- Ein primäres Sjögren-Syndrom wird nicht diagnostiziert bei Komorbiditäten (IgG4 assoziierte Erkrankung, Hepatitis C, HIV, Sarkoidose, Amyloidose, TBC, GvHD, andere Kollagenosen außer PCP, Zustand nach Radiatio, Glaukomtherapie, Operationen an der Kornea, Lagophthalmus/OP an den Lidern)

(Normwerte: Sialometrie $<0,1\text{ml/min}$ gilt als pathologisch; Saxon-Test Normbereich mindestens $2,75\text{g/2 min}$). Ähnlich sollte die Augentrockenheit mit einem Score quantifiziert werden, zum Beispiel mit dem van-Bijsterfeld-Score. Bei Unsicherheit bezüglich der Diagnose sollte eine Biopsie der Unterlippen-Speicheldrüsen durchgeführt werden, die dann der Pathologe nach dem Focus-Score semiquantitativ beurteilen sollte. Bei mehr als 50 lymphomonozytären Zellen pro mm^2 gilt der die Probe als positiv. 50–60 % der Patienten mit klinischem Sjögren-Syndrom haben antinukleäre Antikörper gegen SS-A und SS-B bzw. Ro und La (das Ro52 Antigen). Ebenso haben 50–60 % der Patienten Antikörper gegen alpha-Fodrin. Bei 30–40 % der Patienten sind die Rheumafaktoren positiv, häufig sind dann auch Kryoglobuline nachweisbar. Eine polyklonale Hypergammaglobulinämie findet sich bei 97 % der Erkrankten. Gelenk- und glanduläre Symptome sind mit Abstand am häufigsten, gefolgt von pulmonalen Symptomen und einer Beteiligung des peripheren Nervensystems sowie Abgeschlagenheit und Lymphadenopathien.

Therapie

Das Sjögren-Syndrom ist assoziiert mit dem Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen (relatives Risiko von 13). Therapeutisch werden symptomatisch Tränenersatzmittel und Speichelerersatzmittel angewandt, am Auge auch Ciclosporin-A-Augentropfen. In schwereren Fällen kann orales Pilocarpinhydrochlorid eingesetzt werden. Bei Arthritiden werden neben NSAR auch Glukokortikosteroide und Hydroxychloroquin (HCQ) eingesetzt, bei schwereren Organbeteiligungen auch andere Immunsuppressiva wie Azathioprin, oder auch B-Zell gerichtete Therapien wie Rituximab (off-label).

IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankungen

Epidemiologie und Klinik

Bei den IgG4-assoziierten Autoimmunerkrankungen handelt es sich um systemisch verlaufende Multiorganerkrankungen (Tabelle 2). Das Krankheitsbild wurde zuerst in Japan beschrieben. 2011 hat das japanische Gesundheitsministerium die in Tabelle 3 dargestellten Klassifikationskriterien herausgegeben. Eine Erhöhung des Serum-IgG4 ist für die Klassifikation der Erkrankung nicht zwingend erforderlich. Beweisend ist vor allem der histologische Nachweis IgG4-positiver Plasmazellen $>40\%$ der Gesamtplasmazellen. In Bezug auf orbitale Granulome wird seit der Beschreibung der IgG4-assoziierten Erkrankung steht zur Diskussion, dass es „idiopathische“ orbitale Granulome (Pseudotumor orbitae) vielleicht gar nicht gibt, sondern dass diese alle Ausdruck einer IG4-assoziierten Erkrankung sein könnten.

Therapie

Therapeutisch kommen in erster Linie Glukokortikosteroide in Frage. Bei fehlendem oder nicht ausreichendem Therapieansprechen werden Glukokortikosteroide in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder MTX eingesetzt. Als Ultima ratio gilt die Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab.

Granulomatose mit Polyangiitis

Epidemiologie und Klinik

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine granulomatöse Entzündung mit Einbeziehung des Respirationstraktes sowie eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittleren Gefäße /z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriole). Häufig ist auch eine nekrotisierende Glomerulonephritis (GN) vorhanden. Die Prävalenz der Erkrankung wird mit $1/20.000$ angegeben. Sie wird als Vaskulitis klassifiziert, die durch anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) gekennzeichnet ist.

Tabelle 2: Erkrankungen die aktuell den IgG4-assoziierten Erkrankungen zugeordnet werden (adaptiert nach [8])

- Mikulicz-Syndrom (Infiltration der Speichel- und Tränendrüsen)
- Küttner-Tumor (Infiltration der Gll. submandibulares)
- Eosinophile angiozentrische Fibrose (Orbitae und obere Luftwege)
- Multifokale Fibrosklerose (Orbitae, Schilddrüse, Retroperitoneum, Mediastinum, andere Gewebe und Organe)
- Inflammatorischer Pseudotumor (Orbitae, Lungen, Nieren, andere Organe)
- Mediastinalfibrose
- Retroperitoneale Fibrose (M. Ormond)
- Periaortitis und Periarteriitis
- Inflammatorisches Aortenaneurysma
- Idiopathische hypokomplementämische tubuloniterstitielle Nephritis mit ausgedehnten tubulointerstitiellen Ablagerungen

Die ACR-Klassifikationskriterien von 1990 fordern den Nachweis von 2 der 4 folgenden Kriterien:

- nasale oder orale Entzündung (orale Ulzerationen oder eitriger bzw. blutiger nasaler Ausfluss),
- pulmonale Veränderungen im Röntgenbild (nodulär oder konstante pulmonale Infiltrate mit Kavernenbildung),
- nephritisches Urinsediment,
- bioptisch nachgewiesene granulomatös-entzündliche Veränderung in der Arterienwand.

Erst nach der Erstellung dieser Klassifikationskriterien wurden die für die Erkrankung spezifischen Antikörper c-ANCA (cytoplasmatisch), die charakteristischer Weise in der Immunfluoreszenz das Zytoplasma der Granulozyten anfärben. Das Antigen ist die Proteinase 3, die Antikörper können auch mit einem entsprechenden ELISA-Test quantifiziert werden. Am häufigsten ist eine HNO-Manifestation mit blutig-borkiger Rhinitis, granulomatöser, teils perforierender Sinusitis oder auch subglottischen Stenosen, gefolgt von pulmonalen Beschwerden und einer Beteiligung der Gelenke.

Das Auge und die okulären Adnexe sind bei 28 - 58 % der Patienten betroffen. Am häufigsten sind Skleritiden und Episkleritiden. Die Häufigkeit orbitaler Granulome wird mit 5 % angegeben. Bis zu 33 % der Patienten mit GPA verlieren durch eine schwere Augenbeteiligung ihr Sehvermögen, umgekehrt haben Patienten mit einer Augenbeteiligung bei Erstdiagnose schwere Komplikationen der Grunderkrankung. Bei nekrotisierender Skleritis ist die Mortalität auf bis zu 54 % erhöht.

Therapie

Die Therapie richtet sich auch hier nach der Schwere und Prognose der Erkrankung bzw. der Augenbeteiligung. Bei reiner HNO-Beteiligung ohne organbedrohende oder systemische Manifestationen werden Glukokortikosteroide in Kombination mit Azathioprin oder Methotrexat eingesetzt, bei Therapierefraktärität oder schwerer Organbeteiligung Cyclophosphamid nach dem sogenannten „CYCLOPS“ Schema oder Rituximab, das für die Rezidivsituation inzwischen zugelassen ist. Man spricht in der Behandlung der GPA von einer Remissi-

onsinduktion und einer Erhaltungstherapie. Letztere wird, zum Beispiel nach Cyclophosphamid oder Rituximab, meist mit Azathioprin, Methotrexat oder Leflunomid durchgeführt. Neue Daten zeigen eine Überlegenheit einer 6monatlichen Rethherapie mit einer Einmaldosis von Rituximab gegenüber Azathioprin oder Methotrexat.

Allgemeines zur immunsuppressiven Therapie

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide hemmen den Nuklearfaktor NF- κ B (nuclear factor ‚kap-pa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells), einen spezifischen Transkriptionsfaktor, der vor allem bei der Regulation der Immunantwort, der Zellproliferation und der Apoptose einer Zelle von großer Bedeutung ist. Dadurch wird die Lymphozytenproliferation und die Zytokinproduktion gehemmt.

Glukokortikosteroide werden aufgrund ihres raschen Wirkungseintritts bei fast allen Autoimmunerkrankungen bzw. entzündlich-rheumatischen Erkrankungen primär im Rahmen der Remissionsinduktion eingesetzt und zur Überbrückung bis zum Wirkeintritt der Immunsuppressiva genutzt. Je nach Klinik und Grunderkrankung sowie gewähltem Immunsuppressivum wird unterschiedlich schnell bis zu einer Erhaltungsdosis unterhalb der Cushing-Schwelle (5 mg Prednisolonäquivalent) reduziert. Typische Nebenwirkungen sind ein M. Cushing, ein Diabetes mellitus, Depressionen, eine Katarakt, ein Glaukom sowie Gewichtszunahme.

Bei dauerhaften Dosen von mehr als 7,5 mg Prednisolonäquivalent müssen zur Osteoporoseprophylaxe 1000 iE Vitamin D3 pro Tag substituiert werden. Bei einer Kombination mit nicht-steroidalen Anti-

Tabelle 3: Kriterien für die IgG4-assoziierte Erkrankung (Japanisches Gesundheitsministerium 2011); aus [9]

Klinische Kriterien	Diffuse oder lokalisierte Schwellung, oder Raumforderungen in einzelnen oder multiplen Organen
Serologische Kriterien	Serum IgG4 >135 mg/dl
Histopathologische Kriterien	Ausgedehnte lymphozytäre und Plasmazell-Infiltrationen und Gewebefibrose. IgG4+ Plasmazellen /IgG+ Plasmazellen > 40 %, mehr als 10 % IgG4+ Plasmazellen pro Gesichtsfeld
Bedingungen	Sichere Erkrankung: Alle Kriterien erfüllt Wahrscheinliche Erkrankung: Klinische und histopathologische Kriterien erfüllt Wahrscheinliche Erkrankung: Klinische und histopathologische Kriterien erfüllt
Auszuschließende Differenzialdiagnosen	Maligne Tumore, M. Sjögren, PSC, M. Castleman, sekundäre retroperitoneale Fibrose, GPA, Sarkoidose, EGPA

rheumatika (NSAR) sollte zur Schonung des Gastrointestinaltraktes ein Protonenpumpeninhibitor verabreicht werden.

Azathioprin

Azathioprin (Handelsname: z. B. Imurek) ist ein Antimetabolit. Es ist ein „Prodrug“, das im Körper erst zum eigentlich wirksamen 6-Mercaptopurin gespalten wird. Als Purinanalogue hemmt es die De-novo-Purinsynthese. Es wird dabei vor allem die Umwandlung der Inosinmonophosphate in Adenosin- und Guanosinphosphate gehemmt und in der Folge wird sowohl die RNA- als auch die DNA-Synthese.

Die Standarddosis sind 2mg/kg Körpergewicht. Typische Nebenwirkungen sind ein Anstieg der Transaminasen, Übelkeit, eine Zytopenie sowie eine makrozytäre Anämie.

Es gibt verschiedene erbliche Polymorphismen der Thiopurinmethyltransferase (TPMT), die den Abbau von 6-Mercaptopurin durch dieses Enzym verlangsamen und somit zu einer vermehrten Hämatotoxizität führen. Allopurinol führt durch eine Potenzierung der Hemmung der Purinsynthese zu ähnlichen Effekten und sollte keinesfalls mit AZA kombiniert werden.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Analogon der Folsäure (Vitamin B9). Es hemmt kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR).

Dadurch werden vermindert Purine und Pyrimidine sowie die Aminosäuren Histidin und Metformin gebildet. Typische Nebenwirkungen sind Transaminasenerhöhungen, Übelkeit, eine akute Pneumonitis, eine makrozytäre Anämie sowie Leukopenien. Bei einer Überdosierung kommt es auch zu einer Panzytopenie

sowie zu oralen und gastrointestinalen Ulzerationen kommen. Da MTX überwiegend über die Niere ausgeschieden wird, kumuliert es bei Niereninsuffizienz und sollte bei dieser nicht eingesetzt werden. Bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft ist MTX kontraindiziert.

Die übliche Dosierung beträgt 10–30 mg/Woche subkutan (bessere Bioverfügbarkeit) oder oral, gefolgt von maximal 50 % der MTX-Dosis in mg Folsäure am Folgetag zur Nebenwirkungsprophylaxe.

Leflunomid

Leflunomid (LEF) ist ein Isoaxolderivat. Es hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase, ein Enzym, das für die de-novo-Pyrimidinsynthese essenziell ist. Es hemmt überwiegend die Lymphozytenproliferation, aber auch NF- κ B und Tyrosinkinase. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/Tag oral. Typische Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Hepatotoxizität, allergische Reaktionen, arterielle Hypertonie und eine Polyneuropathie. Bei Auftreten letzterer muss LEF unverzüglich abgesetzt und mit Cholestyramin ausgewaschen werden (der aktive Metabolit hat ansonsten eine extrem lange Halbwertszeit). LEF ist bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Mycophenolsäure und Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein kompetitiver reversibler Hemmstoff der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Es wird die intrazelluläre Guanosin-Konzentration gehemmt, und somit die DNA- und RNA-Synthese vermindert. Die Lymphozytenproliferation wird gehemmt, und die Produktion verschiedener proinflammatorischer Zytokine reduziert.

Die übliche Dosis von Mycophenolat-Mofetil beträgt 2x1g/Tag oral, von Mycophenolsäure 2x 720mg/Tag oral. Auch MMF ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Typische Nebenwirkungen sind vor allem Diarrhoen, reversible Blutbildveränderungen und Schlafstörungen.

Ciclosporin A

Ciclosporin A (CsA) ist ein zyklisches Peptid, das aus dem Schlauchpilz *Tolypocladium inflatum* isoliert wird. CsA hemmt das Enzym Calcineurin und wirkt immunsuppressiv, indem es die Freisetzung von Interleukin 1 (IL1) aus Makrophagen hemmt und die Sekretion von Interleukin 2 (IL2) aus aktivierten T-Helferzellen vermindert. Außerdem hemmt Ciclosporin die Aktivierung und Vermehrung von Lymphozyten.

Die übliche Dosis beträgt 3–5 mg/kg Körpergewicht verteilt auf 2 Tagesdosen. Typische Nebenwirkungen sind eine Hypertrichose, Gingivahyperplasie, arterielle Hypertonie sowie Störungen des ZNS bis hin zur Leukenzephalopathie. Bei Überdosierung kann es zu Tremor kommen. Die Substanz ist nephrotoxisch. Wird die Dosis bei Beschwerden nicht rechtzeitig adaptiert, kann es zu irreversiblen Nierenfunktionsstörungen kommen.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein alkylierender Wirkstoff aus der Gruppe der Stickstoff-Lost-Verbindungen, der vornehmlich als Zytostatikum zur eingesetzt wird. Cyclophosphamid hemmt die DNA- und RNA-Synthese. Es ist ein Prodrug, das erst in der Leber metabolisiert und aktiviert wird.

Das Zwischenprodukt Acrolein ist für die bekannte Urotoxizität verantwortlich, der

aktive Metabolit ist Carboxyphosphamid. Die Gabe des Zytotoxikums Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) bindet Acrolein, das dann als untoxisches Additionsprodukt ausgeschieden wird. Weitere typische Nebenwirkungen sind Haarausfall, Übelkeit, Schleimhautschäden und Panzytopenie. Ab einer Kumulativdosis von 30g muss mit einem erhöhten Risiko von Sekundärmalignomen, insbesondere von myelodysplastischen Syndromen, Blasenkarzinomen und Hauttumoren gerechnet werden. Auch CYC ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Therapie

Abhängig von der Grunderkrankung, die behandelt werden soll, werden unterschiedliche Dosierungsschemata angewandt:

- Die orale Gabe von 2mg/kg Körpergewicht/Tag (FAUCI- Schema) ist wegen der rasch erreichten hohen Kumulativdosen weitestgehend verlassen worden.
- Beim NIH-Schema werden 750mg/m² Körperoberfläche alle 3-4 Wochen infundiert.
- Beim Eurolupus-Schema werden alle 2 Wochen 500 mg i.v. gegeben.
- Beim sogenannten CYCLOPS-Schema, das bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden angewandt wird, werden alle 3 Wochen 15 mg/kg i.v. gegeben.

Biologika

TNF-Antagonisten

Infliximab war der erste auf den Markt gebrachte, chimäre monoklonale Antikörper gegen TNF-alpha (TNF-Antagonist). Er wird in einer Dosis von 3-5mg/kg Körpergewicht alle 4-8 Wochen infundiert

wird. Zur Vermeidung der Bildung von Antikörpern gegen Infliximab sollte mit MTX kombiniert werden. Inzwischen gibt es 4 weitere Substanzen:

- Etanercept, ein Fusionsprotein aus einem humanen Fc-Teil und einem löslichen TNF-Rezeptor. Es werden 2x/Woche 25 mg oder 1x/Woche 50 mg subkutan verabreicht.
- Adalimumab, ein humaner TNF-Antikörper, der ebenfalls subkutan in einer Dosierung von 40 mg alle 2 Wochen appliziert wird
- Golimumab, ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha, der subkutan in einer Dosis von 50 mg alle 4 Wochen verabreicht wird.
- Certolizumab Pegol, ein humanisiertes pegyliertes Fab-Fragment gegen TNF-alpha, das subkutan in einer Dosis von 400 mg alle 2 Wochen gegeben wird.

Generell sind die TNF-Antagonisten gut verträglich. Bei den chimären Antikörpern (Infliximab, Golimumab) kommen insbesondere bei intravenöser Gabe allergische Reaktionen vor. Die meisten TNF-Antagonisten wirken in Kombination mit MTX (bei der Rheumatoiden Arthritis) besser als ohne MTX, was zum Teil der durch MTX unterdrückten Bildung der humanen antichimären Antikörper (HACA) geschuldet ist. Häufigste Nebenwirkung sind gehäufte Atemwegsinfektionen und die Exazerbation einer latenten Tuberkulose, weswegen eine diesbezügliche Testung vor Therapiebeginn unerlässlich und Standard ist. Bei positivem Quantiferontest wird eine 3-6monatige INH-Prophylaxe parallel zur TNF-Antagonisten-Therapie empfohlen. Formal sind alle TNF Antagonisten in der Schwangerschaft kontraindiziert, es gibt jedoch erste Hinweise darauf, dass Certolizumab Pegol aufgrund seiner Struktur nicht plazentagängig ist und somit unproblematisch.

Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD20 auf B-Lymphozyten. Es eliminiert die B-Lymphozyten aus dem peripheren Blut über komplementvermittelte und zytotoxische Wege, die B-Zell-Verminderung hält 6-12 Monate an. Die übliche Dosierung sind 1000 mg im Abstand von 14 Tagen (also 2 Gaben) i.v. Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden werden 4 x 375 mg/m² Körperoberfläche in wöchentlichen Abständen gegeben. Typische Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen und die Bildung antichimärer Antikörper mit Wirkverlust. Die Infektionsrate ist nur leicht erhöht, auch ein schwerer Immunglobulinmangel ist nicht beschrieben.

Weitere Biologika

Hier sind Abatacept, ein humanes Fusionsprotein, das die T-Zell-Kostimulation hemmt und i.v. und subkutan zur Verfügung steht, und Tocilizumab, ein humanisierter IL-6-Rezeptorantagonist, der ebenfalls i.v. und s.c. zur Verfügung steht, zu nennen, sowie die IL-1-Antagonisten Kineret und Canakinumab. IL-17-Antagonisten stehen kurz vor der Zulassung, der IL12/IL23 Antagonist Ustekinumab wurde kürzlich für die Therapie der Psoriasisarthritis zugelassen. Alle hier genannten Biologika spielen jedoch bei der Therapie von Erkrankungen der okulären Adnexe bislang keine Rolle.



Literatur

1. *Holle JU, et al (2013)* Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology* 52: 875–882
2. *Iannuzzi MC, et al (2007)* Sarcoidosis. *N Engl J Med* 357: 2153–2165
3. *Jennette JC, et al (2013)* 2012 revised Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthr Rheum* 65: 1–11
4. *Kötter I (2014)* Medikamentöse Therapie aus rheumatologischer Sicht. In: *Entzündliche Augenkrankungen* (Hrsg: Pleyer U) S. 260–267. Springer, Berlin
5. *Mukhtyar C et al (2009)* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitides. *Ann Rheum Dis* 68: 310–317
6. *Shiboski SC, et al (2012)* American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res* 64: 475–487
7. *Stone JH, et al (2010)* RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363: 221–232
8. *Stone JH, et al (2012)* IgG4 related disease. *N Engl J Med* 366: 539–551
9. *Yamamoto M, et al (2014)* Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 10: 148–159

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ina Kötter
Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Straße 1, 22763 Hamburg

E-Mail: ina.koetter@asklepios.com

Von der Entzündung zum Tumor: Orbitaler Pseudotumor und Orbitalymphome

Jan Dürig

Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

Epidemiologie und klinische Manifestation der Orbitalymphome

Die überwiegende Mehrzahl (~64 %) der Orbitalymphome (OL) entsteht primär in den Adnexen der Orbita und ist histologisch der Gruppe der extranodalen Marginalzonen-Lymphome der Mukosa-assoziierten Gewebe (MALT) zuzuordnen, weniger häufig werden follikuläre Lymphome (FL, 9 %) beobachtet [1]. Im nachfolgenden Text wird die zuerst genannte histologische Entität als Marginalzonen-Lymphom der okulären Adnexe bezeichnet (MOAL). Die Inzidenz der MOAL hat in den letzten Jahrzehnten signifikant zugenommen, wobei der Erkrankungsgipfel in der 5.-7. Lebensdekade liegt, Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 1,5 - 2:1). Hinsichtlich der anatomischen Lokalisation befällt die Mehrzahl der MOAL nach der Orbita (insbesondere superior-anteriore Anteile), die Bindehaut, die Lider und die Tränendrüsen [1]. Etwa 10 - 17 % der Fälle zeigen eine bilaterale Beteiligung, die entweder gleichzeitig (zirka 80 %) oder sequentiell (zirka 20 %) auftreten kann. Typische Symptome und klinische Zeichen umfassen eine Protrusion des Bulbus, Diplopie sowie konjunktivale Schwellung und Reizung. Das klinische Beschwerdebild entwickelt sich in der Regel langsam, so dass häufig mehr als sechs Monate zwischen dem erstmaligen Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung vergehen [1].

Ätiologie und molekulare Pathogenese der extranodalen Marginalzonen-Lymphome der okulären Adnexe

Die Ätiopathogenese der MOAL ist noch unzureichend geklärt und aktuell Gegenstand intensiver Forschungen. Dabei zeigten Untersuchungen der letzten Jahre ein Zusammenwirken chronisch inflammatorischer Prozesse mit molekulargenetischen Veränderungen in den am Immunprozess beteiligten B-Zellen [1-3]. Extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ entstehen typischerweise in Geweben, die unter normalen Bedingungen nur wenige lymphatische Zellen enthalten. In Folge eines chronischen Entzündungsprozesses

kommt es in einem ersten Schritt zu einer Akkumulation und lokalen (zunächst polyklonalen) Proliferation lymphatischer Zellen [3], die auch als reaktive lymphoide Hyperplasie (RLH) oder orbitales Pseudolymphom bezeichnet wird (Abbildung 1).

Molekulargenetische Analysen der somatischen Mutationen in variablen Abschnitten der Immunglobulingene (V-Gene) der beteiligten B-Zellen ergaben dabei Hinweise auf eine chronische Antigen-vermittelte Stimulation über den B-Zell-Rezeptor. Dabei scheint sowohl Auto-Antigenen als auch bakteriellen Zellbestandteilen eine wichtige Rolle zuzukommen [4, 5]. Es wird vermutet, dass die chronische Antigen-Stimulation die Entwicklung zytogenetischer Aberratio-

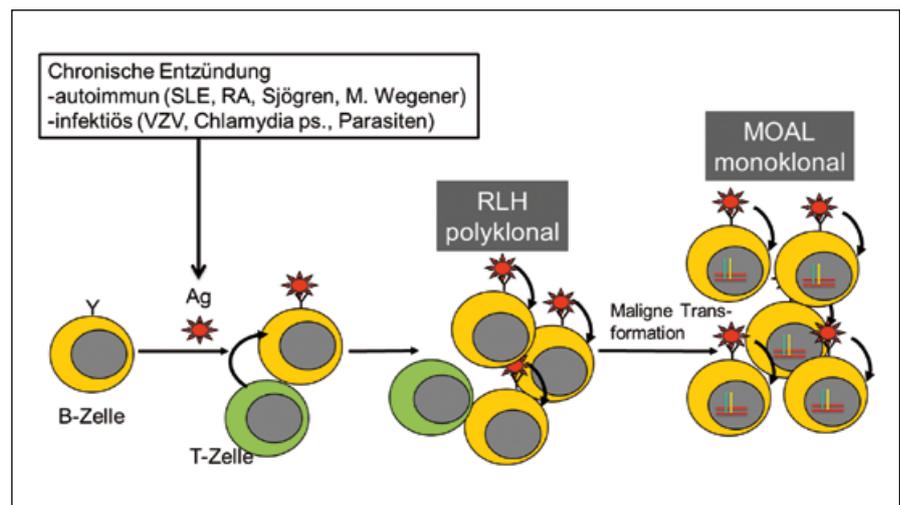


Abbildung 1: Modell zur molekularen Pathogenese der MOAL

nen wie z. B. der Translokation t(11;18)(q21;q21) in den proliferierenden B-Zellen begünstigt. Bei der t(11;18)(q21;q21) kommt es zu einer Verschmelzung des auf dem langen Arm von Chromosom 11 lokalisierten Apoptosis-Inhibitor-2-Gens (API2) mit dem MALT1-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 18. Das so entstehende API2-MALT1-Fusionsonkogen bewirkt eine aberrante Aktivierung des NFκ-B-Signalweges (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells), der wiederum zu einer verstärkten Proliferation des malignen Zellklons führt [6]. Chromosomale Translokationen können aber nur bei einer Minderheit von ~10% der MOAL-Fälle nachgewiesen werden. Aktuelle Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen zur Folge scheint einer Inaktivierung des TNFAIP3 (A20)-Tumorsuppressorgens, die bei zirka 40% der Fälle nachgewiesen werden kann, eine quantitativ wichtigere Rolle bei der malignen Transformation der MOAL-Zellen zu spielen (6, 7). A20, das vom TNFAIP3-Gen kodiert wird, ist ein Ubiquitin-modifizierendes Enzym, das TNF- und Toll-ähnliche Rezeptor-vermittelte NFκ-B-Aktivierung inhibiert. Eine komplette Inaktivierung des A20-Tumorsuppressorgens bedingt durch Verlust und/oder Mutation bzw. Hypermethylierung des Promotors des für dieses Gen kodierenden DNA-Abschnittes auf Chromosom 6q23.3 ist in den Tumorzellen von ca. 20% der Patienten mit MOAL zu beobachten [6, 7]. Zusammengefasst scheint der durch zytogenetische Veränderungen bedingten Deregulation des NFκ-B-Signalweges eine zentrale Bedeutung in der molekularen Pathogenese der OAL zuzukommen [2, 6]. Diese Ergebnisse der Grundlagenforschung könnten zukünftig von großer klinischer Bedeutung sein, da sich der NFκ-B-Signalweg in hervorragender Weise für die Entwicklung neuer zielgerichteter The-

rapieansätze nutzen lässt. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit OAL sind die zur malignen Transformation in den Marginalzonenzellen führenden Faktoren jedoch noch nicht bekannt und werden aktuell in einem Gemeinschaftsprojekt unter Beteiligung der Kliniken für Augenheilkunde, Strahlentherapie, Hämatologie und dem Institut für Zellbiologie am Universitätsklinikum Essen untersucht.

Therapeutisches Vorgehen und Prognose

Für die OL fehlen in der Literatur Behandlungsdaten, die auf prospektiven Studien beruhen. Die aktuellen Therapieempfehlungen gründen sich auf retrospektive Auswertungen zumeist unterschiedlich zusammengesetzter und heterogen behandelter Patientenkollektive [1]. Ausgehend von den Empfehlungen für die Therapie indolenter B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) werden OAL in lokalisierten Stadien häufig mit einer kurativ intendierten Strahlentherapie und systemisch ausgebreitete Fälle mit einer Chemo(immun)therapie mit palliativer Zielsetzung behandelt. Die lokale Tumorkontrolle nach Durchführung einer primären Strahlentherapie ist exzellent, zirka 90% der Patienten erreichen eine komplette Remission [1, 8]. Diese sehr guten Behandlungsergebnisse werden allerdings durch das Auftreten strahleninduzierter Komplikationen wie z. B. Katarakte, konjunktivale Sicca-Symptomatik und seltener Retinopathien belastet. Die Rezidivrate nach erfolgreich durchgeführter Strahlentherapie beträgt nach zehn Jahren zirka 40%, wobei Rezidive vorwiegend außerhalb des Strahlenfeldes auftraten [1, 8]. Vor dem Hintergrund der insgesamt guten Gesamtprognose quoad vitam (94% Gesamtüberleben nach 10 Jahren) rückten zuletzt die insbesondere ältere Patienten belastenden

Nebenwirkungen der Strahlentherapie in den Fokus der Diskussion [8]. Aktuell werden daher auch in der Erstlinienbehandlung lokalisierter OAL potentiell nebenwirkungsärmere Behandlungsansätze wie z. B. die Immuntherapie unter Verwendung des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab diskutiert [8].

Literatur

1. Stefanovic A, Lossos IS (2009) Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 114: 501–510
2. Coupland SE (2013) Molecular pathology of lymphoma. *Eye (Lond)* 27: 180–189
3. Thieblemont C, Bertoni F, Copie-Bergman C, Ferreri AJ, Ponzoni M (2014) Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol.* 24: 33–42
4. Dagklis A, Ponzoni M, Govi S, Cangi MG, Pasini E, Charlotte F, Vino A, Doglioni C, Davi F, Lossos IS, Ntountas I, Papadaki T, Dolcetti R, Ferreri AJ, Stamatopoulos K, Ghia P (2012) Immunoglobulin gene repertoire in ocular adnexal lymphomas: hints on the nature of the antigenic stimulation. *Leukemia* 26: 814–821
5. Pannekoek Y, van der Ende A (2011) Chlamydia psittaci infection in nongastrointestinal MALT lymphomas and their precursor lesions. *Am J Clin Pathol* 136: 48
6. Du MQ (2011) MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor-κb activation. *Histopathol* 58: 26–38
7. Bi Y, Zeng N, Chanudet E, Huang Y, Hamoudi RA, Liu H, Dong G, Watkins AJ, Ley SC, Zou L, Chen R, Zhu X, Du MQ (2012) A20 inactivation in ocular adnexal MALT lymphoma. *Haematol* 97: 926–930
8. Kiesewetter B, Lukas J, Kuchar A, Mayerhoefer ME, Streubel B, Lagler H, Müllauer L, Wöhrer S, Fischbach J, Raderer M (2014) Clinical features, treatment and outcome of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the ocular adnexa: single center experience of 60 patients. *PLoS One* 31: 9(7)

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jan Dürig
Klinik für Hämatologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

E-Mail: Jan.Duerig@uk-essen.de

Update Strabologie

(Update strabismus)

Joachim Esser

Universitätsaugenklinik Essen

Zusammenfassung: Neueste Studien zur konservativen und operativen Behandlung des frühkindlichen Schielsyndroms werden kritisch beleuchtet: Bei der Amblyopiebehandlung ist es sinnvoll, auch Eltern intensiv zu trainieren, um die Ergebnisse zu verbessern. Hinsichtlich des Operationsalters werden Vor- und Nachteile einer Frühoperation abgewogen. Ergänzend werden einige praktische Hinweise für die Schielbehandlung gegeben: Eine neue Konstruktion zur Schielwinkelmessung bei großen Schielwinkeln und nystagmusbedingten Kopfwinkelhaltungen mit Hilfe von Magnet-Prismen wird vorgestellt. Ferner wird die Korrelation zwischen dem Auftreten eines intraoperativen okulokardialen Reflexes und von postoperativer Übelkeit mit Erbrechen aufgezeigt, was für die Diskussion mit den Krankenkassen hinsichtlich einer stationären Aufnahme bei Augenmuskeloperationen wichtig ist.

Summary: Recent studies on the conservative and surgical treatment of early childhood esotropia are critically examined. In amblyopia treatment it makes sense that parents are trained intensively to improve the results. With regard to the age at surgery pros and cons of early surgery have been weighed. Some practical information for strabismus treatment are given in addition: a new design for squint angle measurement at large squint angles and head postures due to nystagmus using magnetic prisms is presented. Furthermore, the correlation between the occurrence of intraoperative okulo-cardial reflex and postoperative nausea and vomiting syndrome (PONV) is shown. This is important for the discussions with health insurances regarding a hospitalization for eye muscle surgery.

Dieser Beitrag ist erschienen in: ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung, Juli 2015

Messung sehr großer Schielwinkel mit Magnet-Prismen

Die Messung sehr großer Schielwinkel (>50 pdpt) mit dem Prismenabdecktest ist nicht einfach, weil einerseits 2 Prismen benötigt werden (maximal lieferbar sind in den üblichen Einzelprismen-Sätzen 45 bis 50 pdpt) und man andererseits sehr genau auf die Ausrichtung der Prismen achten muss. Werden zudem neben horizontalen auch noch vertikale Prismen benötigt, so verlangt dies dem Untersucher eine hohe Kunstfertigkeit ab. Seit kurzem wird in den USA ein Einzelprismen-Satz mit eingebauten Magneten (Gulden Ophthalmics, Elkins Park, PA, USA) angeboten. Zur Untersuchung werden die

Prismen auf einer Metallplatte befestigt (Abbildung 1).

Die Magnet-Einzelprismen vereinfachen die korrekte Untersuchung von sehr großen horizontalen Schielwinkeln, vor allem auch bei gleichzeitig bestehenden Vertikalschielwinkeln. Sie erleichtern die Handhabung und gestatten zudem die Untersuchung bei verschiedenen Kopfhaltungen und Blickpositionen, was auch bei kleineren Schielwinkeln von Vorteil ist (Abbildung 1, 2) [1].

Amblyopiebehandlung des frühkindlichen Schielsyndroms

Bei der Amblyopiebehandlung des frühkindlichen Schielsyndroms stellt sich immer wieder die Frage, ob es sinnvoll ist, Eltern intensiv zu trainieren, um die Ergebnisse der Amblyopiebehandlung zu verbessern. A. Pradeep und Mitarbei-

ter gingen dieser Fragestellung in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 62 Kindern mit neu diagnostizierter Schielamblyopie nach [6]. Bei allen Kindern wurde an 6 Tagen die Woche für 10 Stunden okkludiert, dies insgesamt über 12 Wochen. Bei 31 Kindern waren die Eltern vorher intensiv motiviert worden (Informationsbroschüren, Videos, motivierendes Cartoon-Buch, kindgerechte Aufkleber und Sticker-Tafeln zur täglichen Vollzugskontrolle, intensives Aufklärungsgespräch). Bei der ebenfalls 31 Kinder umfassenden Kontrollgruppe wurden die Eltern nicht derart gezielt beeinflusst, sondern erhielten nur die üblichen Instruktionen.

Als primäres Therapieergebnis galt die mit Hilfe eines elektronischen Okklusions-Dosimeters gemessene tatsächliche Okklusionszeit (Abbildung 3), als sekundäres die Visusänderung. Während in

der Eltern-Trainings-Gruppe die wirkliche Okklusionszeit im Mittel 80,6 % der geplanten Zeit betrug, kamen die Kinder der Kontrollgruppe auf nur 45,2 % der geplanten Zeit ($p=0,0027$). Der Unterschied des Visusanstiegs war zwischen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant ($p=0,190$).

Mit den neuen, für den klinischen Alltag jedoch noch sehr teuren elektronischen Okklusions-Dosimetern kann die tatsächliche Okklusionszeit dadurch sicher bestimmt werden, dass Wärmesensoren (im Okklusionspflaster) das tatsächliche Verbleiben auf der Gesichtshaut messen. Häufig weicht diese sowohl von der verordneten als auch von der seitens der Eltern berichteten Okklusionszeit ab. Es überrascht nicht, dass mit einem Bündel

von motivierenden Maßnahmen die Mitarbeit von Eltern und Kindern signifikant verbessert werden kann.

Stereopsis beim frühkindlichen Innenschielern

Die Frage des Operationszeitpunkts unter dem Aspekt einer funktionellen Heilung des frühkindlichen Innenschielens ist seit langem Gegenstand der Diskussion. Die Zurückhaltung gegenüber einer Operation in den ersten Lebensmonaten ist in Europa durch eine Reihe von Bedenken (siehe unten) begründet. Europäische Studien weisen allerdings auch darauf hin, dass die funktionellen Ergebnisse bei einer Frühoperation tendenziell besser sind als bei spät durchgeführten

Operationen. In einer retrospektiven Studie gingen E. Çerman und Mitarbeiter dieser Frage nach [2]: Ihr Ziel war es, das Lebensalter zu ermitteln, jenseits dessen sich bei kleinem postoperativen Schielwinkel $>5^\circ$ kein Stereosehen mehr entwickelt. 38 Kinder wurden daraufhin untersucht und es fand sich eine eher schwache, aber signifikante Korrelation zwischen Operationszeitpunkt (Lebensalter) und der Qualität des Stereosehens. Letzteres wurde bei einer Nachuntersuchung jenseits des 4. Lebensjahres gemessen (Abbildung 4).

Darüber hinaus wurde eine ROC-(receiver operating characteristic)-Kurven-Analyse durchgeführt. Sie ergab, dass das optimale Operationsalter, bei welchem Stereopsis zu erwarten ist, bei

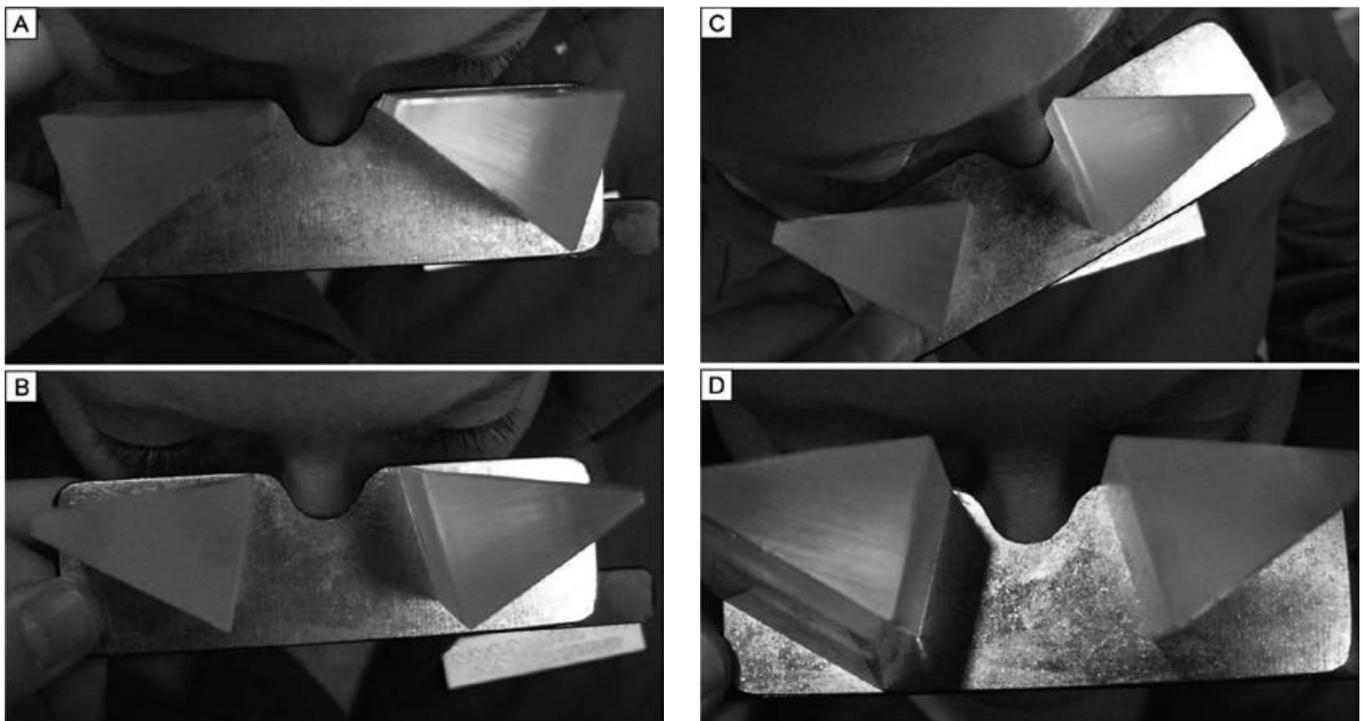


Abbildung 1: Metallplatte und magnetische Einzelprismen. A) Zwei Basis-außen-Prismen befinden sich korrekt in der Frontalebene zur Fernwinkelmessung B) Für die Nahwinkelmessung sind die beiden Prismen – diesmal ist die Basis innen – jeweils um 5° nach innen gedreht.

C) Zur Schielwinkelbestimmung bei Seitblick werden die Prismen auf der Magnetplatte entsprechen gedreht. D) Zusätzlich kann ein Vertikalprisma eingesetzt werden, wie hier vor dem rechten Auge. Man erkennt gut die schmale Seite des vor das Basis-innen-Prisma gesetzten Basis-unten-Prismas (aus [1]).

16. Lebensmonaten liegt (Youden index = 0,474; Fläche unter der ROC curve: 0,784; 95 % Konfidenzintervall: 0,62-0,90; $p=0,0002$). Die Autoren formulieren die Empfehlungen aus ihrer Studie eher vorsichtig: „Surgery for infantile esotropia is most likely to result in measureable stereopsis if patient age at alignment is not more than 16 months.“ („Chirurgie des frühkindlichen Innenschielens erzielt wahrscheinlich eine messbare Stereop-

sis, wenn das Alter bei Alignment nicht mehr als 16 Lebensmonate beträgt.“). Die umfassendste Studie zu diesem Thema ist die prospektive ELISSS-Studie*, die eine Probandengruppe mit früh und eine mit spät operierten Kindern vergleicht. In der Gruppe der früh operierten Kinder haben 13,5 % grobe Stereopsis (Titmus-Fliege). In der Gruppe der spät operierten waren es 3,9 %. Bei höherwertiger Stereopsis betragen die Werte

lediglich 3,0 % (frühe Operation) bzw. 3,9 % (späte Operation). Diesem leichten Vorteil bei der groben Stereopsis stehen eine Reihe von gravierenden Einwänden gegen eine Frühoperation – zumal vor dem 16. Lebensmonat – entgegen:

* ELISSS = Early versus late infantile strabismus surgery study

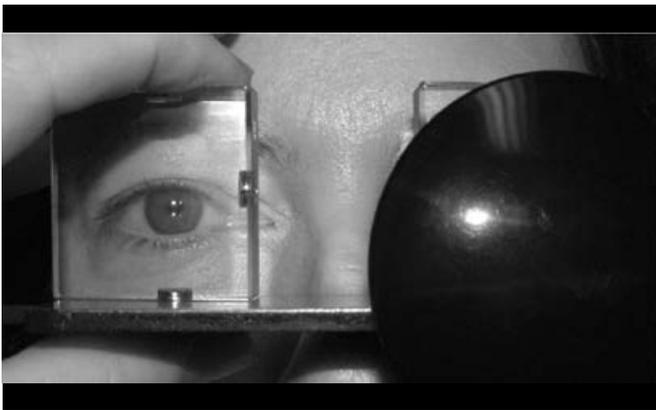


Abbildung 2: Der Prisenabdecktest kann nun von einem Untersucher leicht durchgeführt werden, da er ja noch eine Hand frei hat. Gut erkennbar sind hier die beiden, in das Prisma eingelassenen Magnete, die sowohl horizontale als auch vertikale Benutzung ermöglichen (aus [1]).

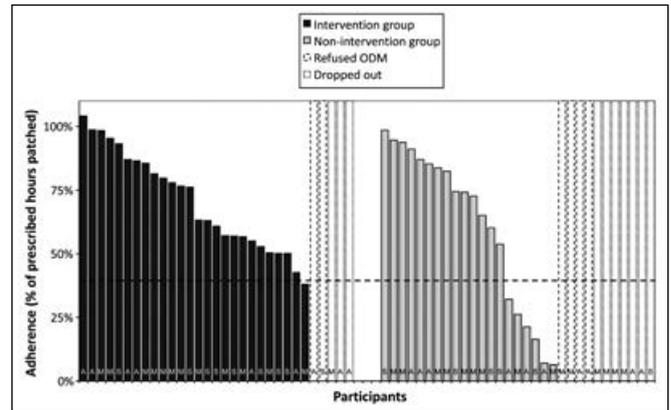


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der tatsächlichen Okklusionszeit (gemessen mit dem elektronischen Okklusions-Dosimeter [ODM]) an der verordneten Okklusionszeit: schwarzer Balken: Gruppe mit Eltertraining; graue Balken: Gruppe ohne Eltertraining (aus [6]).

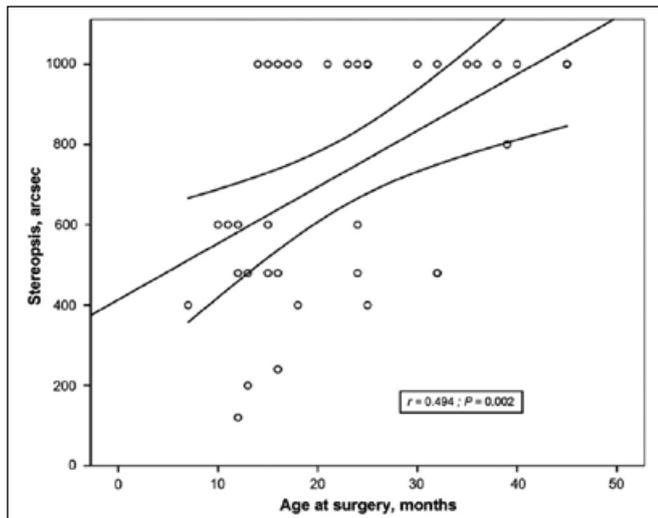


Abbildung 4: Statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter bei Operation und Stereopsis (aus [2])

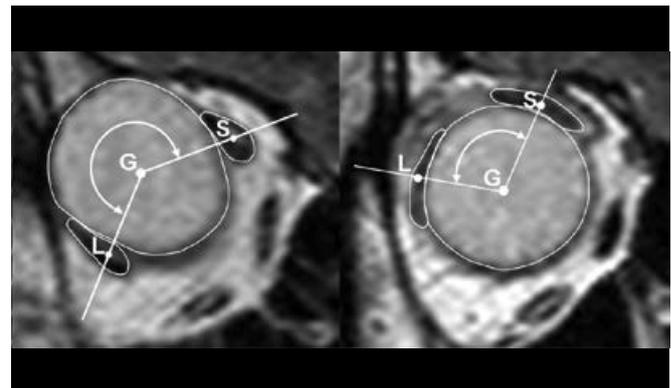


Abbildung 5: MRT-Aufnahmen des rechten Bulbus eines hochmyopen Patienten vor und nach der Schieloperation. A) Präoperativ schiebt sich der hintere Teil des Bulbus (G) zwischen M. rect. superior (S) und M. rect. lateralis (L) nach temporal-oben in die Orbita. Dies führt zu einem großen Dislokationswinkel. B) Postoperativ liegt der Bulbus wieder im Muskeltrichter (aus [8]).

- erschwerte Untersuchungsbedingungen und damit verbunden
 - unsichere Schielwinkelmessung,
 - schlechte Compliance der Kinder hinsichtlich des Tragens der Hyperopiekorrektur,
 - schlechte Compliance der Eltern hinsichtlich der auch postoperativ (Mikrostrabismus!) erforderlichen Okklusionstherapie bei frühzeitig erzieltm ästhetisch befriedigendem Ergebnis, – vor allem aber die Gefahr einer überflüssigen Operation, wenn es zu einer Spontanbesserung der Augenstellung in den ersten Lebensjahren kommt.
- Gerade die ELISSS-Studie hat gut dokumentiert, dass bei einer Frühoperation bezogen auf die Augenstellung viele überflüssige Eingriffe vorgenommen werden [7].

Augenmuskeloperationen bei hoher Myopie

Den besonderen Problemen der Augenmuskelchirurgie bei hoher Myopie widmen sich zwei aktuelle Studien von B. Wabbels [8] sowie M. Gräf und B. Lo-

renz [3]. Grundlage ist die anatomische Besonderheit bei hoher Achsenmyopie: Die Dislokation des M. rectus lateralis nach unten und die nasale Verlagerung der vertikalen Recti nach nasal führt zur Verlagerung des Bulbus in die temporal-obere Orbita und dadurch zu einem Hebungs- und Abduktionsdefizit (Folge: Esotropie und Hypotropie) (Abbildung 6). Früher hatte man vermutet, diese Lageveränderung wäre durch einen relativ zu schweren Augapfel begründet (heavy eye-Syndrom).

Bei Schielabweichungen aufgrund einer hohen Myopie haben sich mittlerweile zwei Operationsmethoden herauskristallisiert, deren Indikation abhängig von der Grundstellung des myopen Auges ist: Bei einer Kombination von großer Vertikal- mit großer Horizontalabweichung ist die Yokoyama-Methode sinnvoll, da hierdurch die physiologische Anatomie der Bulbuslage im Muskeltrichter wiederhergestellt werden kann (Abbildung 6) [9]. Zudem muss nicht an einer evtl. verdünnten Sklera genäht werden. Im Gegensatz zur konventionellen Schielchir-

urgie werden auch Gefäße geschont. Die zweite Methode (Myopexie des M. rectus lateralis nach V. Herzau und K. Ionakakis) ist besonders bei einer Kombination von großer Konvergenzabweichung mit relativ kleiner Höhenabweichung indiziert. Wabbels berichtet über ihre Erfahrungen mit der Yokoyama-Operation [8]. Das von Yokoyama und Mitarbeitern beschriebene Prinzip stellt die physiologische Anatomie wieder her [9]. Dabei werden der temporale Rand des M. rectus superior und der Oberrand des M. rectus lateralis mit einem nicht-resorbierbaren Faden (Polyester 5-0) zirka 15 mm hinter dem Ansatz miteinander verbunden (Abbildung 6). Hierdurch wird der Bulbus wieder in den Muskeltrichter verlagert. Falls erforderlich kann der Eingriff mit einer Rücklagerung des M. rect. medialis kombiniert werden. Nach einer Umfrage unter deutschsprachigen Strabologen scheint diese Methode die bisher bevorzugte Fadenoperation am M. rectus lateralis zunehmend zu ersetzen [8]. Steht eine ausgeprägte Esotropie ohne deutliche Vertikalabweichung im Vor-

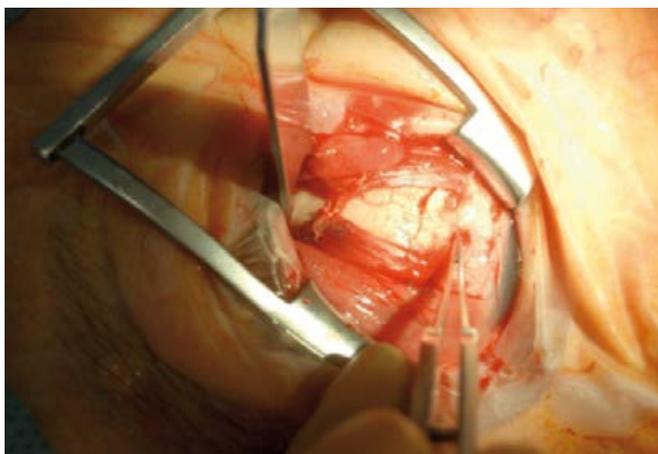


Abbildung 6: Operationssitus des linken Auges nach Verbindung des temporalen Rands des M. rect. superior und des Oberrands des M. rect. lateralis mit einem nicht-resorbierbaren Faden (Polyester 5-0) zirka 15 mm hinter dem Ansatz (aus [8])



Abbildung 7: Rechtes Auge mit hoher Myopie, von kranial betrachtet. Die Zugrichtung des M. rectus lateralis verläuft nach temporal-unten. Die Sehne wird vom Muskelhaken gehalten. Die Nähte für die Muskelfaltung sind bereits vorgelegt. Im physiologischen Meridian sind bei 10 und 20 mm Limbusabstand sklerale Markierungen für die anschließende Myopexie eingezeichnet (aus [3]).

dergrund, so empfehlen M. Gräf und B Lorenz [3] eine Myopexie des M. rectus lateralis nach der Methode von V. Herzau und K. Ionnakis [4]. Im Gegensatz zur Fadenoperation nach Cüppers zielt diese Myopexie nicht auf die Verkürzung der Abrollstrecke oder des wirksamen Hebelarms ab. Ihr Ziel ist vielmehr die Verstärkung der Kraftübertragung in der natürlichen Muskelzugrichtung, indem der dislozierte M. rectus lateralis wieder nahe seiner physiologischen Verlaufsrichtung verankert wird. Die Fixation im horizontalen Meridian vermindert außerdem die senkende Wirkung, die der Muskel bei schrägem Verlauf hat. Die Myopexie wird zusätzlich zur ohnedies geplanten Konvergenzoperation durchgeführt. Abbildung 7 zeigt beispielsweise eine Faltung des M. rectus lateralis in Kombination mit einer Myopexie im physiologischen Meridian. Die retrospektive Auswertung der Daten von 52 Patienten zeigte, dass die Methode trotz der hohen Myopie sehr effektiv und zielgenau ist (Abbildung 8) [3]. Die operierten Augen waren (im Folgenden wird jeweils der Median angegeben) 31,4 mm lang. Es wurde eine Schielwinkelreduktion um 1,55°/mm Operationsstrecke erreicht, was der Grad/Millimeter-Relation üblich

dosierter kombinierter Konvergenzoperationen an normal großen Augen entspricht. Das Innenschielen wurde von 16° auf 2° vermindert, der Tieferstand von 3° auf 0°. Bei keinem Patienten kam es zu einer ernsten Komplikation wie Perforation, Netzhautläsion, Perfusionsstörung oder Druckdekompensation.

Okulokardialer und okuloemetischer Reflex

Soll eine Augenmuskeloperation ambulant oder stationär durchgeführt werden? Ein Schlüssel zu dieser Frage findet sich in einem Artikel, dessen Sujet dies nicht sofort vermuten lässt, nämlich die Studie von Y.H. Lai und Mitarbeiter zum okulokardialen Reflex (OKR) [5]. Dieser Reflex ist dem Schieloperateur bzw. dem Anästhesisten bei einer Augenmuskeloperation wohl bekannt: Durch Zug an den Augenmuskeln kommt es bei einer Vollnarkose zum Vagusreiz und damit zu einer Minderung der Herzfrequenz bis hin zur Asystolie und zu einem Blutdruckabfall. Die Autoren werteten retrospektiv die Daten von 111 Patienten (Durchschnittsalter 17 Jahre) mit Augenmuskeloperationen in Vollnarkose aus. Bei 41 Patienten (37 %) wurde intraoperativ der okulokardiale

Reflex ausgelöst (38 Bradykardie, 3 Herzrhythmusstörungen). Die Analyse der Verteilung des OKR auf die verschiedenen Augenmuskeln zeigte, dass kein bestimmter Augenmuskel besonders für einen OKR disponiert. Wichtig – und in dieser Form erstmals dokumentiert – ist der Zusammenhang von OKR und dem okuloemetischen Reflex. Letztere führt zu Übelkeit und Erbrechen am Operationstag postoperativ (engl.: „Postoperative nausea and vomiting“ – PONV-Synonyme). Hier fanden die Autoren, dass es eine signifikante Korrelation zwischen dem OKR und dem Auftreten von PONV gab. So beträgt das Chancenverhältnis (Odds Ratio), ein postoperatives Erbrechen zu bekommen, 3.1 ($p = 0.01$), wenn intraoperativ ein OKR auftrat. Zudem hatten Patienten mit Operationen von drei oder mehr Augenmuskeln häufiger postoperative Übelkeit (Grad 2 bzw. 3) als Patienten mit Operation nur eines oder zweier Augenmuskeln (Fisher exact test, $p = 0,002$). Die Anzahl der operierten Augenmuskeln war signifikant korreliert mit dem Stärkegrad (1 bis 3) des postoperativen Erbrechens (Spearman's correlation test, $r = 0,235$; $p = 0,013$).

Eine stationäre Aufnahme wegen einer Augenmuskeloperation wird zu Recht häufig mit der Gefahr eines postoperativen Erbrechens mit all seinen gefährlichen Folgen (Aspirationsgefahr, Blutung, Lösen von Nähten) begründet. Die Korrelation mit dem Auftreten des okulokardialen Reflexes bietet nun auch in den Verhandlungen mit den Krankenkassen eine gute, zusätzliche Argumentationshilfe: Neben dem postoperativen Erbrechen sollte also praktischerweise auch dokumentiert werden, ob es während der Operation zur Auslösung des okulokardialen Reflexes gekommen ist. Auch die Korrelation der Anzahl der operierten Augenmuskeln mit der Stärke des Erbrechens sollte argumentativ verwendet werden!

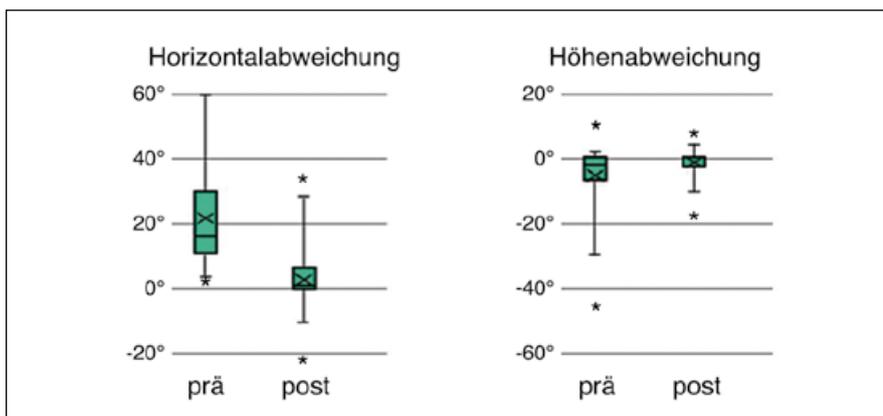


Abbildung 8: Horizontale und vertikale Schielwinkel vor und 3 Monate nach kombinierter Konvergenzoperation mit Lateralismyopexie im physiologischen Meridian (n=50 aus [3])

Literatur

1. *Bishop JE (2014)* Magnetic prism alignment system for measuring large-angle strabismus. *J AAPOS* 18: 101–102
2. *Çerman E, Eraslan M, Öğüt MS (2014)* The relationship of age when motor alignment is achieved and the subsequent development of stereopsis in infantile esotropia. *J AAPOS* 18: 222–225
3. *Gräf M, Lorenz B (2014)* Zur operativen Therapie von Esotropie bei hoher Myopie. *Z prakt Augenheilkd* 35: 309–313
4. *Herzau V, Ionnakis K (1996)* Zur Pathogenese der Konvergenz und Hypotropie bei hoher Myopie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 208: 33–36
5. *Lai YH, Hsu HT, Wang HZ, Cheng KI, Wu KY (2014)* The oculocardiac reflex during strabismus surgery: its relationship to preoperative clinical eye findings and subsequent postoperative emesis. *J AAPOS* 18: 151–155
6. *Pradeep A et al (2014)* An educational intervention to improve adherence to high-dosage patching regimen for amblyopia: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 98: 865–870
7. *Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K (2005)* Final report of the Early vs. Late Infantile Strabismus Surgery Study (ELISSS) a controlled, prospective, multicenter study. *Strabismus* 13: 169–199
8. *Wabbels B (2014)* Therapie von Augenbewegungsstörungen und Strabismus bei hoher Myopie. *Z prakt Augenheilkd* 35: 314–316
9. *Yokoyama T, Ataka S, Tabuchi H, Shiraki K, Miki T (2002)* Treatment of progressive esotropia caused by high myopia – a new surgical procedure based on its pathogenesis. In: *Transactions of the 27th meeting of European Strabismological Association* (Hrsg: de Faber JT) S 145–148. Swets & Zeitlinger, Lisse

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Joachim Esser
Universitätsaugenklinik
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

E-Mail: Joachim.Esser@uni-essen.de

Aktuelle klinische Studien zur Frühgeborenenretinopathie

Wolf A. Lagrèze

Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Freiburg

Kernaussagen: Durch optimale neonatologische Behandlung und korrekt durchgeführtes ophthalmologisches Screening und Therapie lassen sich selbst bei Frühstgeborenen Erkrankungsstadien mit Netzhautablösung vermeiden.

Vorhersagealgorithmen erlauben eine frühzeitige Risikoabschätzung der Frühgeborenenretinopathie, ersetzen jedoch nicht augenärztliches Screening.

Mit Laserkoagulation behandelte Kinder erzielen im Mittel eine Sehschärfe von 0,7 und myopisieren im Mittel auf -5 dpt. Strabismus, Katarakt und Glaukom haben gegenüber nicht behandelten Frühgeborenen eine erhöhte Inzidenz.

Nach einer Anti-VEGF-Therapie zeigen Frühgeborene in der postoperativen Phase ein anderen klinischen Verlauf als nach Laserkoagulation. Sie myopisieren geringer. Die Frühgeborenenretinopathie kann weiter peripher rezidivieren. Daher sind bei dieser Therapieoption Funduskontrollen bis hin zur 80. Woche Gestationsalter notwendig.

Einleitung

Die Frühgeborenenretinopathie („Retinopathy of prematurity“, ROP) ist eine der häufigen Erblindungsursachen im Kindesalter [1]. In Deutschland sind pro Jahr zirka 4000 Frühgeborene betroffen, zirka 500 müssen behandelt werden. Die

erste Erkrankungsphase bis zur etwa 32. Woche Gestationsalter (GA) ist charakterisiert durch eine retinale Hyperoxie, da die nach Frühgeburt einsetzende Lungengatmung die noch unreife Netzhaut Sauerstoffspiegeln aussetzt, die im Vergleich zu den für diesen Entwicklungsabschnitt physiologischen intrauterinen Werten deutlich erhöht sind. In Folge dessen werden die peripheren, noch avaskulären Areale der Netzhaut nicht ausreichend von Blutgefäßen erschlossen. In der zweiten Erkrankungsphase kommt es durch Augenwachstum und erhöhte metabolische Aktivität zu einem retinalen Sauerstoffbedarf, der in den peripheren, avaskulären Netzhautarealen nicht mehr gedeckt werden kann. Die Hypoxie dieser peripheren avaskulären Areale führt zu einer Ausschüttung angiogener Faktoren, hauptsächlich „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF), was zu Ausbildung präretinaler Proliferationen führen kann, die sich entlang des Randes der avaskulären Netzhaut manifestieren und im ungünstigsten Fall die Netzhaut ablösen.

Die ROP-Therapie hat in den letzten Jahren durch die Einführung der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie einen Paradigmenwechsel erfahren, was Chancen, aber auch Risiken beinhaltet. In vielen Zentren hat sich die Anti-VEGF-Therapie inzwischen fest etabliert. Dennoch sind weiterführende Studien notwendig, gera-

de auch im Hinblick auf die systemischen Nebenwirkungen und die klinischen Verlaufsmuster in den Monaten nach Therapie, die sich von denen nach einer Laserbehandlung deutlich unterscheiden.

In den letzten Jahren ist ein Trend zum Überleben immer unreiferer Kinder zu verzeichnen. Bei optimalem Screening und optimaler Therapie kann Stadium 4 oder 5 dennoch vermieden werden, auch bei Frühstgeborenen. Bei Geburt jenseits der 25. Woche GA nimmt die Behandlungsnotwendigkeit deutlich ab [2]. Dies ist hauptsächlich den Entwicklungen in der Neonatologie geschuldet, worauf im Folgenden eingegangen wird.

Oxygenierung

In einer Metaanalyse [3] wurde gefunden, dass eine niedrige Sauerstoffsättigung in den ersten Lebenswochen nach Frühgeburt einen protektiven Effekt hat, jenseits der 32. Woche GA dagegen eine hohe Sauerstoffsättigung. Die daraufhin erste groß angelegte Studie war die SUPPORT-Studie (Surfactant, positive pressure, and oxygenation randomized trial) [4]. 1316 Frühgeborene mit einem GA zwischen 24 Wochen + 0 Tagen und 27 Wochen + 6 Tagen wurden auf entweder 85 %–89 % oder 91 %–95 % Sauerstoffsättigung randomisiert. Die Mortalitätsrate betrug in der Gruppe der niedrigen Sättigung 19,9 %, bei den hö-

her Gesättigten lag sie bei 16,2 % ($p = 0,04$). Der Unterschied in der Rate der sog. Schwellenretinopathie d. h. die Notwendigkeit einer ROP-Therapie war mit 8,6 % versus 17,9 % wesentlich signifikanter ($p < 0,001$). Die BOOST-II-Studie (Benefits of oxygen saturation targeting) mit einem ähnlichem Design bestätigte, dass die Kinder aus der niedrigen Sättigungsgruppe eine erhöhte Mortalität aufwiesen. Eine niedrige Sauerstoffsättigung ging mit einem gering reduzierten ROP-Risiko einher (10,6 % versus 13,5 %, $p = 0,045$) [5]. Aus neonatologischen Gründen sollte daher eine Sättigung unter 90 % vermieden werden. Eine kleinere Untersuchung an Frühgeborenen aus der 24. bis 27. Woche GA ergab, dass viele Phasen intermittierender Hypoxie in den ersten Lebenswochen zu einer erhöhten Rate behandlungsbedürftiger ROP führen [6], und daher eine automatisierte Oxygenierung sinnvoll sei. Die ELGAN-Studie (Extremely low gestational age newborns) mit 1 042 Frühgeborenen fand heraus, dass ein hoher pCO_2 , ein niedriger pH-Wert und ein hoher pO_2 in den ersten 3 postnatalen Tage zu einer Erhöhung des ROP-Risikos führt [7].

Vorhersagealgorithmen

Seit 2006 ist bekannt, dass durch die multifaktorielle Betrachtung der Faktoren GA, Geburtsgewicht, postnatale Gewichtszunahme, IGF (Insulinlike Growth Factor)-1-Spiegel und IGF-1-binding protein-3 (IGFBP-3)-Spiegel das ROP-Risiko bereits vor Auftreten der Erkrankung erstaunlich sicher vorhergesagt werden kann. Dieser Algorithmus ist unter dem Namen WINROP bekannt (Weight, insulinlike growth factor I, neonatal, ROP) [7, 8]. Inzwischen stellte sich heraus, dass der Algorithmus auch ohne die Betrachtung der Spiegel des IGF-1

und des IGF-1-binding protein-3 ähnlich zuverlässig ist [9]. Unter www.winrop.com kann man für seine Patienten das ROP-Risiko berechnen. Der Algorithmus wurde inzwischen vielerorts überprüft: WINROP hat für eine Typ-1-ROP bei sehr unreifen Kindern mit GA < 32 Wochen eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 27 % [11].

In einen anderen Algorithmus wurde bei 474 Frühgeborenen ≤ 1.500 g und GA ≤ 32 Wochen gerpüft, ob die zusätzliche Betrachtung der Faktoren Sauerstoffgabe und Bluttransfusion innerhalb der ersten 6 Lebenswochen zu einer höheren Sensitivität und Spezifität führt, als die alleinige Betrachtung des GA und der Gewichtszunahme [12]. Die Fläche unter der ROC-Kurve lag mit diesem sog. ROP-Score für jedes Stadium der ROP bei 0,77 und für schwere ROP bei 0,88 und damit höher als die Flächen bei alleiniger Betrachtung von GA und Gewichtszunahme (http://www.prorop.com/files/arq_ptg_6_2_948.pdf).

Eine Sekundäranalyse der sog. „Premature Infant in Need of Transfusion Study“ bei 451 Kindern mit Geburtsgewicht < 1000 g ergab, dass ein statistisches Modell, welches GA bei Geburt, Geburtsgewicht und tägliche Gewichtszunahme inkorporiert, in der Lage ist, die Häufigkeit augenärztlichen Screenings auf ROP um 30 % zu reduzieren, ohne ein Kind mit einer Behandlungsindikation zu übersehen [13].

Einen anderen und hoch sensitiven und spezifischen Ansatz besteht in der Bestimmung des N-terminalen Fragments des B-Typ natriuretischen Peptids im Urin, normalisiert am Kreatininspiegel (UNBCR) [14]. In einer monozentrischen Studie mit 136 Frühgeborenen hatten die Kinder, die später eine ROP entwickelten, ein hochsignifikant erhöhtes UNBCR. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug am 14. Lebenstag für die ROP 0,94.

Langzeitverläufe

Die ETROP-Studie (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study) zeigte 2003, dass eine im Vergleich zu den Kriterien der CRYO-ROP-Studie im Krankheitsverlauf früher durchgeführte Behandlung (ab Befall Zone I mit „Plus disease“ (PD); Zone I Stadium 3 mit/ohne PD; Zone II Stadium 2 oder 3 mit PD = Typ-1-ROP) zu einem besseren Ergebnis führt. Seitdem spielt die PD als morphologisches Kriterium eine zentrale Rolle. 2011 wurde eine Subkohorte aus der ETROP-Studie, und zwar die Ergebnisse extrem unreifer Kinder ($n = 43$) mit einem Geburtsgewicht < 500 g publiziert [15]. 43 % hatten Befall der Zone I, 47 % hatten PD. Im Alter von 6 Monaten zeigten 17 % der überlebenden Kinder ($n = 27$) Nystagmus, 16 % Strabismus und 32 % eine Myopie > 5 dpt. 82 % hatten einen normalen hinteren Augenpol. Die Rate der Netzhautablösung lag bei 4 %. Fünf weitere Publikationen berichten die 6-Jahres-Ergebnisse der Gesamtkohorte:

1.) Sehschärfe [16]: Die frühere Behandlung bringt insgesamt betrachtet keinen statistisch signifikanten Vorteil in der Gittersehschärfe. Eine Subgruppenanalyse jedoch ergab für die Typ-1-ROP einen signifikanten Vorteil der frühen Behandlung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zum ETDRS-Buchstabenvisus, die ein Jahr zuvor publiziert wurden [17]. Darin war nicht bei allen Kindern aufgrund anderer Behinderungen die Erhebung des Buchstabenvisus möglich. Daher ergibt die Angabe der Gittersehschärfe ein vollständigeres Bild.

2.) Gesichtsfeld [18]: Bei den früh behandelten Kindern bestand ein nur minimal größerer Gesichtsfelddefekt (Differenz zu den nach CRYO-ROP-Kriterien behandelten Augen 2°). Insgesamt hatten die

Kinder fast normale Gesichtsfeldaußengrenzen.

3.) Strabismus [19]: 42 % hatten Strabismus, bei Kindern mit gutem funktionellem Ergebnis lag die Quote bei 25 %. Bei Kindern mit bekannter Hirnschädigung stieg der Prozentsatz auf 80 %. Die Strabismusrate entsprach nach 6 Jahren der mit 9 Monaten.

4.) Katarakt [20]: Die Rate der Linsentrübung bis zu einem Alter von 6 Monaten lag in der gesamten Kohorte der ETROP-Studie bei 2 %.

5.) Glaukom [21]: 2 % aller Augen der Gesamtkohorte entwickelten ein Glaukom. Eine Hälfte entwickelte das Glaukom innerhalb der ersten 9 Lebensmonate.

In einer klinisch ebenfalls recht relevanten Studie wurden 86 ehemals Frühgeborene (Gruppen 1–3) im einem Alter von 9 Jahren mit 47 altersgematchten termingeborenen Kindern (Gruppe 4) verglichen [22]. Die Frühgeborenen hatten entweder eine behandelte (Gruppe 1), eine spontan regrediente ROP (Gruppe 2) oder keine ROP (Gruppe 3). Gruppe 1 hatte eine gegenüber den anderen 3 Gruppen leicht reduzierte Sehschärfe von 0,7, eine Myopie von im Mittel -6 dpt und steilere Korneae, flachere Vorderkammern, dickere Linsen und eine verstrichene foveale Senke. Die Achslänge war nicht erhöht. Bezüglich der Refraktionsentwicklung wurde 64 Frühgeborenen über einen Zeitraum von 7 Jahren nachbeobachtet. 34 benötigten keine Therapie (Gruppe 1), 27 erhielten eine periphere Laserkoagulation (Gruppe 2) [23]. In Gruppe 1 fanden sich keine wesentlichen Refraktionsänderungen. In Gruppe 2 zeigte sich eine deutliche Myopisierung, die einem biphasischen Verlauf entspricht: In den ersten 1,3 Jahren lag die Rate bei -4,7 dpt/Jahr, danach deutlich geringer bei nur -0,15 pdt/Jahr.

Bildgebung

54 Frühgeborene mit ROP und 20 ohne ROP wurden mit einem speziellen Spectral-OCT-Gerät untersucht [24]. Obwohl bei ROP-Stadium 2 die Makulae funduskopisch unauffällig waren, deckte das OCT in 29 % intraretinale zystische Strukturen auch, teils mit fovealer Verdickung. Im Langzeitverlauf zeigten 31 Frühgeborene im Vergleich zu 30 Kontrollkindern eine signifikant geringere foveolare Senke (38 µm Differenz). In der Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht ergab sich in einer weiteren Studie mit 62 Kindern unter 32 Wochen GA im Vergleich zu Termingeborenen im Alter von zirka 9 Jahren eine signifikante Differenz: Kinder mit schwerer ROP hatten eine zirka 10 % dünnere Nervenfaserschichtdicke [25].

Die Genauigkeit der digitaler Weitwinkel fundusfotographie durch eine RETCAM im Vergleich zur binokularen Ophthalmoskopie als Goldstandard ergab in einer Metaanalyse für die Sensitivität 76 bis 100 %, für die Spezifität 37 bis 100 %. Der positive Vorhersagewert lag zwischen 52 und 100 %. Gerade in Gebieten mit mangelndem ophthalmologisch-konsiliarischem Beistand sind diese Möglichkeiten der Telemedizin sehr wertvoll. Die subjektive Beurteilung der objektiven Bilddaten lässt offensichtlich dennoch viel Spielraum: In der für die Behandlungsentscheidung bedeutsamen Einschätzung der „Plus disease“ waren sich vier international ausgewiesene ROP-Experten auf einer fünfstufigen Skala nur in 7 % der Fälle einig. In der Bewertung der aggressiv posterioren ROP bestand in keinem Fall Einigkeit. Interessanterweise fand sich auch über den Zeitraum der Untersuchung (1997–2006) ein systematischer „Shift“ der Bewertung hin zu einer Bewertung, welche eine Behandlungsindikation nach sich zieht [26].

Anti-VEGF-Therapie

Trotz vieler positiver Fallserien sowie der prospektiv randomisierten klinischen BEAT-Studie (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) zum Effekt von intravitrealem Bevacizumab ist die Laserkoagulation der peripheren avaskulären Netzhaut nach wie vor der Standard in der Therapie der ROP, insbesondere bei Zone II-Erkrankung. Dennoch wird die ROP immer häufiger, teils sogar ausschließlich durch eine intravitreale Anti-VEGF-Gabe behandelt. Langzeitergebnisse liegen bisher bis auf wenige Ausnahmen kaum vor. Eine kleine Fallserie von 9 Kindern berichtet 5-Jahres-Ergebnisse [27]. Die Sehschärfe lag in keinem Fall unter 0,8 und es fanden sich keine Abweichungen bezüglich Refraktionsentwicklung, Vorderkammertiefe und Bulbuslänge. Sicher werden in der kommenden Zeit Langzeitdaten berichtet, nicht zuletzt auch aus der BEAT-ROP-Studie.

Im Folgenden soll auf Komplikationen und Risiken der Anti-VEGF-Therapie eingegangen werden, die im Gegensatz zur Laserkoagulation nicht-destruktiv ist und z. B. in Drittweltländern, in denen die ROP-Häufigkeit zunimmt, oft die einzige Therapieoption darstellt, wenn keine Diodenlaser vorhanden sind. Nach Publikation der BEAT-ROP-Studie wurden mehrere Editorials in hochrangigen Journalen veröffentlicht, die feststellen, dass die Anti-VEGF-Therapie in Zukunft ein zentraler Teil der ROP-Behandlung sein wird, jedoch darauf hinweisen, dass die Risiken und Nebenwirkungen dieser Therapie noch weitestgehend unbekannt sei [28]. In einer kleinen Fallserie mit 24 Augen nach erfolgloser Laserkoagulation wurde berichtet (n = 24, mittlere Nachbeobachtungszeit 30 Monate) [29], dass in 14 Fällen das Sehen erhalten werden

konnte. Okuläre Komplikationen umfassen periphere Netzhautlöcher und -traktion, Makulaforamina, fortschreitende Netzhautablösung und chorioidale Rupturen. Weitere Fallserien bestätigen diese Verläufe bei fortgeschrittenen ROP-Stadien 3 und 4 und betonen die Aktivierung von Netzhauttraktion, welche nach Laserkoagulation nicht auftritt [30].

Ein weiteres Risiko sind Spätrezidive nach Anti-VEGF-Monotherapie. In einer Fallserie mit 17 Augen rezidierte eine proliferative ROP in einem mittleren GA von 49 Wochen [31]. Dabei war die Spanne mit 37 bis 69 Wochen GA sehr variabel. Die mittlere Zeitdauer zwischen Erstinjektion und Rezidiv betrug 14 Wochen. 5 Augen entwickelten eine Netzhautablösung. In der BEAT-ROP-Studie traten die Rezidive nach Anti-VEGF-Therapie ebenfalls später als nach Laserkoagulation auf. An eigenen Patienten haben wir ähnliches festgestellt: Zwei von vier innerhalb eines Jahres in unserem Klinikum mit Bevacizumab behandelte Kinder entwickelten in der 46. und 58. Woche GA eine signifikante Glaskörperblutung. Nach Rückbildung über Wochen zeigten sich dann darunter kleine Proliferationsareale. Daher sollten mit Anti-VEGF-Sub-

stanzen behandelte Frühgeborene Wochen über den normalen errechneten Geburtstermin hinaus regelmäßig untersucht werden, um eine Reaktivierung der ROP oder retinovitrealen Blutungen auszuschließen. Die Obergrenze der Zeitspanne ist nicht genau bekannt, dürfte aber im Bereich von zirka 80 Wochen GA liegen, bis zu denen injizierten Frühgeborenen engmaschig untersucht werden müssen.

Therapiealternativen

Kürzlich begann die Rekrutierung für die CARE-ROP-Studie (Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Efficacy and Safety in Retinopathy Of Prematurity). In diesem Investigator initiated trial (NCT02134457) unter Leitung von PD Dr. Andreas Stahl, Freiburg, werden Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab in zwei unterschiedlichen, niedrigen Dosierungen (0.12 mg vs. 0.20 mg) untersucht. Der Mangel an IGF-1 nach Frühgeburt ist ein Risikofaktor für die ROP. Somit wäre es sinnvoll, eine Supplementation dieses Faktors zu evaluieren. Ley et al. publizierten eine Phase-II-Studie an 5 Kindern mit einem medianen GA von 26 Wochen,

welche rekombinantes humanes IGF-1 und IGFBP-3 unmittelbar nach Geburt für im Median 7 Tage intravenös erhielten [32]. In dieser kleinen Studie, welche die Sicherheit dieser Intervention im Fokus hatte, zeigten sich die gewünschten Anstiege im Serumspiegel für IGF-1 und IGFBP-3 und keine Nebenwirkungen. Diese sog. „Premiplex-Therapie“ wird aktuell weiter evaluiert.

Krankheitsregister

In Jahr 2012 wurde in Deutschland das Retina.net-ROP-Register gegründet. Es dient der Erfassung und systematischen Auswertung der Krankheitsverläufe von behandelten Kindern (www.rop-register.de). In Schweden [33] (SWEDROP-Register) wurden über 2 Jahre mit 1791 Kindern 96 % aller Frühgeborenen erfasst. Sie wurden im Mittel 5-mal augenärztlich untersucht. 16 % hatten eine leichte, 9 % eine schwere ROP. 4 % wurden wegen ROP behandelt. Keines der Kinder war nach der 28. Woche GA geboren. Daraufhin wurde die Altersobergrenze zu screenender Kinder auf 30 Wochen + 6 Tage GA gesenkt.

Literatur

1. Hellström A, Smith LE, Dammann O (2013) Retinopathy of prematurity. *Lancet* 14. Juni
2. Muether PS, Kribs A, Hahn M, Schumacher J, Eifinger F, Kirchhof B et al (2012) No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol* 96: 400–404
3. Chen ML, Guo L, Smith LEH, Dammann CEL, Dammann O (2010) High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 125: e1483–1492
4. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al (2010) Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 362: 1959–1969
5. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al (2013) Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 368: 2094–2104
6. Di Fiore JM, Bloom JN, Orge F, Schutt A, Schluchter M, Cheruvu VK, et al (2010) A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 157: 69–73
7. Hauspurg AK, Allred EN, Vanderveen DK, Chen M, Bednarek FJ, Cole C, et al (2011) Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. *Neonatology* 99: 104–111
8. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård A-L, Niklasson A, et al (2006) Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 124: 1711–1718
9. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LEH, Ley D, et al (2009) Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 127: 622–627
10. Hellström A, Hård A-L, Engström E, Niklasson A, Andersson E, Smith L, et al (2009) Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 123: e638–645
11. Zepeda-Romero LC, Hård A-L, Gomez-Ruiz LM, Gutierrez-Padilla JA, Angulo-Castellanos E, Barrera-de-Leon JC, et al (2012) Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol* Juni 130: 720–723
12. Eckert GU, Fortes Filho JB, Maia M, Procianny RS (2012) A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye (London)* 26: 400–406

13. Binenbaum G, Ying GS, Quinn GE, Dreiseitl S, Karp K, Roberts RS, et al (2011) A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics* 127: e607–614
14. Czernik C, Metzke B, Müller C, Müller B, Bührer C (2011) Urinary N-terminal B-type natriuretic peptide predicts severe retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 128: e545–549
15. Wheeler DT, Dobson V, Chiang MF, Bremer DL, Gewolb IH, Phelps DL, et al (2011) Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Ophthalmology* 118: 1145–1151
16. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Hardy RJ, Tung B, Good WV (2011) Grating visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 129: 840–846
17. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, et al (2010) Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 128: 663–671
18. Quinn GE, Dobson V, Hardy RJ, Tung B, Palmer EA, Good WV (2011) Visual field extent at 6 years of age in children who had high-risk prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 129: 127–132
19. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al (2011) Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J AAPOS* 15: 536–540
20. Davitt BV, Christiansen SP, Hardy RJ, Tung B, Good WV Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2013) Incidence of cataract development by 6 months' corrected age in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *J AAPOS* 17: 49–53
21. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R (2012) Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS* 16: 449–452
22. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al (2012) Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 119: 1907–1916
23. Wang J, Ren X, Shen L, Yanni SE, Leffler JN, Birch EE (2013) Development of refractive error in individual children with regressed retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 6018–6024
24. Vinekar A, Avadhani K, Sivakumar M, Mahendradas P, Kurian M, Braganza S, et al (2011) Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 5183–5138
25. Åkerblom H, Holmström G, Eriksson U, Larsson E (2012) Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol* 96: 956–960
26. Slidsborg C, Forman JL, Fielder AR, Crafoord S, Baggesen K, Bangsgaard R, et al (2012) Experts do not agree when to treat retinopathy of prematurity based on plus disease. *Br J Ophthalmol* 96: 549–553
27. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML, Kon-Jara VA, García-Aguirre G, Guerrero-Naranjo JL, et al (2013) Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity up to 5 years of follow-up. *Retina (Philadelphia)* 33: 329–338
28. Lim LS, Cheung CMG, Mitchell P, Wong TY (2011) Emerging evidence concerning systemic safety of anti-VEGF agents – should ophthalmologists be concerned? *Am J Ophthalmol* 152: 329–331
29. Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, Padhi TR, Rani PK (2013) Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. *The Indian Twin Cities Retinopathy of Prematurity Screening database Report number 5. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98: F327–333
30. Zepeda-Romero LC, Liera-García JA, Gutiérrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Avila-Gómez CD, Cardenas-Lamas LJ (2010) Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Eye (London)* 24: 931–933
31. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R (2012) Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 130: 1000–1006
32. Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, Domellöf M, Friberg LE, Borg J, et al (2013) Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr Res* 73: 68–74
33. Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A (2012) Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol* 130: 1418–1424

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Wolf A. Lagrèze
 Universitätsaugenklinik
 Killianstrasse 5, 79106 Freiburg

E-Mail: wolf.lagrze@uniklinik-freiburg.de

Abkürzungen in der Augenheilkunde



Jetzt als App!

Erhältlich unter www.kaden-verlag.de
oder direkt im iTunes App Store

Behandlung der Optikusneuritis mit Erythropoietin

(Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin (TONE)-Studie)

Wolf A. Lagrèze

Universitätsaugenklinik Freiburg

Zusammenfassung: Multiple Sklerose führt zu einer Neurodegeneration als strukturelles Korrelat verschiedener Funktionsstörungen, im Fall der Optikusneuritis zu Visus-, Farbsinn- und Kontrastwahrnehmungsstörungen sowie Gesichtsfeldausfällen. Bisherige Therapien fußen ausschließlich auf Immunsuppression und -modulation. Parallel dazu können retinale Ganglienzellen und ihre Axone durch neuroprotektive Substanzen teilweise erhalten werden, zumindest im Tierversuch. Unter diesen Substanzen ist Erythropoietin eine der wirksamsten und bietet sich aufgrund seiner bisherigen Zulassungen als Off-label-Therapeutikum an. Seine Wirkung beruht auf Aktivierung des Erythropoietinrezeptors mit nachfolgender Aktivierung der Jak2/STAT3- und PI3K/Akt-Signalkaskaden. Ferner hat es neurotrophe und antiinflammatorische Funktionen. Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass i. v. verabreichtes Erythropoietin den mittels OCT gemessenen axonalen Schwund in der Netzhaut nach Optikusneuritis reduzieren kann. Aktuell wird dieses Konzept in einer groß angelegten deutschlandweiten klinischen Studie evaluiert, deren Details in diesem Artikel beschrieben werden. Nur durch eine enge Zusammenarbeit von Neurologen und Ophthalmologen sowie niedergelassenen Kollegen und Klinikärzten wird sich dieses Projekt erfolgreich realisieren lassen.

Summary: Multiple sclerosis leads to neurodegeneration as the structural correlate of functional impairment. Available therapies target the immune response, but exert only limited direct neuroprotection. Optic neuritis is one of the most frequent manifestations of multiple sclerosis and leads to optic atrophy, which is – including other causative diseases – the second-most common cause of blindness in Germany. Various substances, interfering with pathways related to apoptosis and regeneration, protect retinal ganglion cells from programmed cell death. Among these, erythropoietin is one of the most potent drugs, mediating neuroprotection by activation of the intracellular Jak2/STAT3- and PI3K/Akt-pathways. A recent pilot trial has demonstrated that erythropoietin is safe and efficacious in preserving retinal ganglion cell axons after optic neuritis. Hence, we currently administer erythropoietin intravenously to patients with optic neuritis and evaluate its effect on visual function and retinal nerve fibre layer preservation in a prospective, double blind, placebo-controlled, and adequately powered multicentre phase III trial.

Dieser Beitrag ist erschienen in: ZPA – Zeitschrift für praktische Augenheilkunde & Augenärztliche Fortbildung, Juli 2015

Die häufigste Ursache einer irreversiblen Sehbehinderung ist die Degeneration von neuronalen Strukturen des Auges. Netzhaut und Sehnerv können dabei durch eine Vielzahl pathologischer Vorgänge geschädigt werden. Die meisten dieser Erkrankungen sind bisher im Detail nicht vollständig aufgeklärt. Auch gibt es bisher keine evidenzbasierte Therapie, um den Untergang okulären Nervengewebes zu verlangsamen.

Optikusneuritis nicht selten die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose

Eine dieser Erkrankungen ist eine Optikusneuritis, häufig im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Multiplen Sklerose (MS). Meist ist bei diesen Patienten nur ein Auge betroffen. Den Sehstörungen wie Verschwommensehen, erhöhte Lichtempfindlichkeit und gestörtes Farbsehen gehen Schmerzen in der Augenregion voraus, insbesondere bei Bewegung der Augen. Bei den meisten Erkrankten kommt es innerhalb einiger Wochen

zu einer Besserung der Beschwerden. Die Optikusneuritis betrifft meist jüngere Erwachsene und führt innerhalb von Tagen zu einer spürbaren Sehminderung. Zwar erholt sich die Sehschärfe bei den meisten Patienten wieder innerhalb von Wochen, viele Betroffene jedoch sind durch Einbußen im Kontrast- und Farbsehen dauerhaft eingeschränkt. Trotz der relativ guten Prognose entwickelt sich innerhalb weniger Monate eine Teilatrophie des Sehnervs. Zur Beschleunigung der Erholung der Sehfunktion findet meist eine systemische Therapie mit Methylprednisolon statt.

Die Optikusneuritis ist nicht selten die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose. Zur Diagnosestellung einer MS bzw. zur Abschätzung des MS-Risikos ist eine Kernspintomographie des Gehirns notwendig.

Optikusneuritis – Modell zur Evaluation neuroprotektiver Therapiekonzepte

Die Optikusneuritis ist eine Erkrankung, die sich gut zur Evaluation neuroprotektiver Therapiekonzepte eignet, da die Nervenfasern der retinalen Ganglienzellen,

also des dritten Neurons der Sehbahn, am Augenhintergrund direkt visualisierbar und mit den modernen Möglichkeiten der optischen Kohärenztomographie (OCT) berührungsfrei darzustellen sind. Nach einer Sehnervenzündung entwickelt sich innerhalb von 4 Monaten eine präzise quantifizierbare Atrophie des Sehnerven, so dass die Studiendauer für den einzelnen Patienten einen überschaubaren Zeitraum hat. Obwohl die funktionelle Erholung nach einer Sehnervenzündung überwiegend gut ist, verbleibt regelmäßig ein axonaler Schaden, der sich 6 Monate nach einer Seh-

nervenzündung in einer rund 20%igen Reduktion der Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut darstellt.

TONE-Studie

Bisher fußt die MS-Therapie im Wesentlichen auf der Hemmung der Entzündungsreaktion. In der randomisierten klinischen TONE-Studie* soll, unabhängig und parallel zu diesem erfolgreichen Ansatz, eine direkte neuroprotektive Therapie mit Erythropoietin (EPO) evaluiert werden.

Während im Bereich der präklinischen Laborforschung hierzu eine Vielzahl beeindruckender Erfolge zu verzeichnen ist, gibt es im Bereich der klinischen Forschung bisher nur wenige Erfolge. Ein wichtiger Meilenstein in diesem translationalen Prozess war der erfolgreiche Abschluss der sogenannten Vision-Protect-Studie im Jahr 2012 [1]. Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden 40 Patienten mit Optikusneuritis plazebokontrolliert, randomisiert und prospektiv, systemisch mit Kortison respektive mit Kortison und

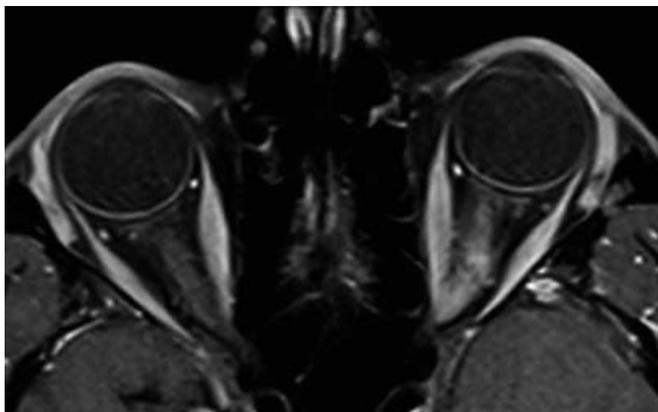


Abbildung 1: Sehnerv nach Optikusneuritis. Kontrastmittelaufnahme im MRT: Langstreckige Kontrastmittelaufnahme im linken Sehnerven (im Bild rechte Seite)

* TONE (Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin)-Studie

Tabelle 1: Steckbrief TONE- (Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin)-Studie

Studiendesign	Prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte, multizentrische, klinische Studie
Einschlusskriterien	Neuritis nervi optici als klinisch isoliertes Symptom, Visus \leq 0,5, Erkrankungsbeginn < 10 Tage, Alter 18 – 50 Jahre
Hauptausschlusskriterien	jegliche Vorerkrankung an Netzhaut und Sehnerv, neurologische Vorerkrankungen, Medientrübung, Refraktionsanomalien (Hyperopie > 5 dpt, Myopie > -7 dpt, Astigmatismus > 3 dpt), Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, professionelle oder halbprofessionelle Sportaktivitäten, Schwangerschaft
Patientenzahl:	100
Aktuell teilnehmende Universitätskliniken:	Berlin, Düsseldorf, Erlangen, Essen, Freiburg, Göttingen, Heidelberg, Hannover, Hamburg, Mainz, München TU und LMU, Tübingen
Intervention:	33 000 IU Erythropoietin 3 Tage i.v. versus Plazebo
Primäre Messparameter:	Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, Niedrigkontrastsehschärfe
Sekundäre Messparameter:	Makulavolumen, Gesichtsfeld, Visus, Hochkontrastsehen, visuell evozierte Potenziale, Lebensqualität
Studienkoordination:	W. Lagrèze (Freiburg), R. Diem (Heidelberg)

Weitere Informationen unter www.tone-studie.de

Erythropoietin intravenös behandelt. Aufgrund der positiven Ergebnisse dieser Pilotstudie wurde die Re-Evaluation dieses Konzeptes in einer statistisch adäquat aufgestellten Studie initiiert, die im November 2014 mit der Rekrutierung begann (Tabelle 1).

Studiendesign

Im Rahmen der TONE-Studie erhalten die Patienten (n = 100) zusätzlich zur leitlinienkonformen Standardtherapie mit hochdosiertem Methylprednisolon entweder ein Placebo oder über 3 Tage jeweils 33 000 Einheiten EPO intravenös. Zu Beginn sowie 1, 4 und 6 Monate nach Einschluss werden folgende Messungen durchgeführt:

- Messung der Nervenfaserschichtdicke als primärer Messparameter, sowohl neben dem Sehnervkopf als auch im Bereich der Makula.
- Kontrastsehschärfe als zweiter primärer Messparameter, da sich diese in mehreren Studien sowohl bei MS als auch bei isolierter Optikusneuritis als dauerhaft reduziert erwiesen hat.
- Sekundäre Messparameter sind die Hochkontrastsehschärfe, die Kon-

trastempfindlichkeit und die Tiefe des Gesichtsfelddefektes, sowie die Latenzen visuell evozierter Potentiale und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

■ Eigene Berechnungen, basierend auf bisher publizierten Daten, haben ergeben, dass diese randomisierte, prospektive und plazebokontrollierte Studie mit 100 Patienten statistisch ausreichend gesichert ist. Im Rahmen dieser Studie werden die modernsten OCT-Algorithmen eingesetzt.

An die verblindete 6-monatige Studienphase schließt sich eine 1,5-jährige Phase an, zu deren Ende die Patienten erneut nach dem geschilderten Schema untersucht werden. Hierbei wird neben den ophthalmologischen Messparametern der neurologische Status der Patienten insbesondere in Hinblick auf eine Konversion oder Progression einer MS von Interesse sein. Die TONE-Studie ist als multizentrische Untersuchung an 12 deutschen Universitätsaugenkliniken angelegt. Eventuell werden in den nächsten Monaten noch weitere Kliniken hinzukommen. Ein besonderer Aspekt der Studie ist die strikt interdisziplinäre Ausrichtung durch gemeinsame Behandlung und Untersuchung der Patienten

durch sowohl neurologische als auch ophthalmologische Abteilungen. Neben den Messparametern unterliegen die Patienten einer intensiven allgemeinmedizinischen Überwachung mit Blick auf mögliche Nebenwirkungen der Therapie. Erfreulicherweise haben die Daten der 2012 in den „Annals of Neurology“ publizierten Vision-Protect-Studie [1] keine Nebenwirkungen gezeigt.

Erythropoietin – eines der wirksamsten zytoprotektiven Moleküle

Als interventionelle Substanz wurde das körpereigene Glykoprotein Erythropoietin (EPO) ausgewählt (Kasten). Diese Substanz ist eines der wirksamsten zytoprotektiven Moleküle. Retinale Ganglienzellen exprimieren den EPO-Rezeptor, nach einer Sehnerventzündung sogar vermehrt. Intrazellulär aktiviert EPO den JAK/STAT3- und den PI3K/AKT-Signalweg. EPO hat ferner die Eigenschaft, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Schizophrenie und Schlaganfall zeichneten sich in bisherigen Pilotstudien positive Effekte ab. →

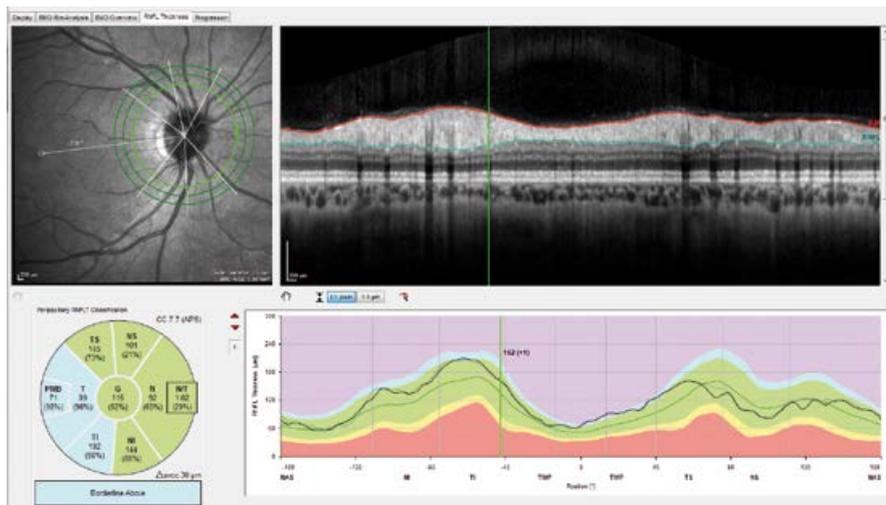


Abbildung 2: OCT – Segmentierung der retinalen Ganglienzellschicht



Abbildung 3: Funktionale Zielgröße – Niedrigkontrastvisus (2,5%-Kontrast EDTRS-Tafel)

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich bei diesem Projekt um die erste potenziell zulassungsrelevante und arzneimittelgesetzkonforme klinische Neuroprotektionsstudie, deren möglicherweise positives Ergebnis nicht nur für die Vermeidung sehbedrohender Sehnervenkrankungen von Bedeutung wäre, sondern insbesondere für die Therapie der MS eine wertvolle Ergänzung darstellen würde.

Literatur

1. Sühs KW et al (2012) A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol* 72: 199–210

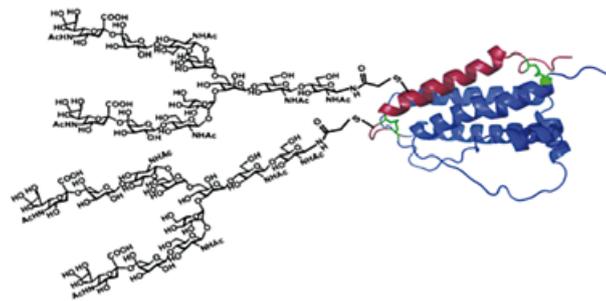
Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Wolfgang Lagrèze
Universitätsaugenklinik
Killianstraße 5, 79106 Freiburg

E-Mail: wolf.lagrze@uniklinik-freiburg.de

Erythropoietin

Das Wachstumshormon Erythropoietin ist seit den Dopingskandalen im Radsport unter dem Namen EPO bekannt. EPO aktiviert nicht nur die Bildung der roten Blutkörperchen an, sondern hat auch neuroprotektive Wirkung. Dieses körpereigene Glykoprotein ist eines der wirksamsten zytoprotektiven Moleküle. Nach einer Sehnerventzündung wird der EPO-Rezeptor von den retinalen Ganglienzellen sogar vermehrt exprimiert. Wie bereits im Tiermodell gezeigt, schützt EPO die Ganglienzellen der Retina und des Optikus während eines MS-Schubs vor dem Angriff des Immunsystems und fördert den Erholungsprozess nach Abklingen der Entzündung. Hierbei geht es nicht wie beim Doping um eine Leistungssteigerung gesunden Gewebes, sondern um die Verlangsamung der Neurodegeneration.



Neue minimal invasive Wege für Orbita- und Schädelbasisläsionen

Sophia Göricke

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie
Universitätsklinikum Essen

In den anatomischen Regionen der Orbita und Schädelbasis können sich verschiedene Erkrankungen wie Entzündungen und endokrinologische Erkrankungen, aber auch Gefäßerkrankungen und Tumorerkrankungen manifestieren. Neben der klinischen Untersuchung kommt der Bildgebung eine wesentliche Rolle zu. Radiologische Verfahren können Veränderungen diagnostisch einordnen, ihre lokale Ausbreitung beurteilen und tragen wesentlich zur Therapieplanung und zur Verlaufskontrolle pathologischer Prozesse bei.

Neben der diagnostischen Wertigkeit der Radiologie kommt ihr zunehmend auch eine therapeutische Bedeutung zu. Die Weiterentwicklung der interventionellen

Neuroradiologie ermöglicht eine zunehmende Anwendung minimal invasiver und endovaskulärer Verfahren in der Region der Orbita und Schädelbasis. Hier sollen Möglichkeiten der modernen Bildgebung und interventioneller neuroradiologischer Therapieoptionen dargestellt werden. Dabei werden verschiedene Verfahren vorgestellt und an Fallbeispielen diskutiert. Vaskuläre Veränderungen in der Orbita und an der Schädelbasis sind vielfältig. Ganz generell kann man zwischen schnell und langsam durchflossenen Gefäßveränderungen unterscheiden. Erstere sind charakterisiert durch einen arterio-venösen Shunt mit verfrühter venöser Drainage und möglichen zerebralen Blutungskomplikationen.

Endovaskuläre Fistelausschaltung

Eine wichtige vaskuläre Erkrankung der Orbitaregion ist die Carotis-Cavernosus-Fistel (Abbildung 1). Dabei besteht eine pathologische Verbindung zwischen A. carotis interna und/oder A. carotis externa und dem Sinus cavernosus. Trotz typischer Klinik mit Protrusio bulbi, Zeichen einer orbitalen, venösen Einflusstauung und Augenmuskelparesen in unterschiedlicher Ausprägung wird die Diagnose oft verzögert gestellt. Vor allem bei Fisteln, die eine venöse Drainage in kortikale Venen zeigen, besteht ein zerebrales Blutungsrisiko. Aber bereits durch den erhöhten venösen Druck besteht die Gefahr des Visusver-

Tabelle 1: Bildgebende Verfahren

- konventionelles Röntgen
- Computertomografie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Durchleuchtung: Zisternographie
- digitale Subtraktionsangiographie (DSA)
- Positronenemissionstomographie (PET)
 - einzeln
 - in Kombination mit CT oder MRT

Tabelle 2: Interventionelle Verfahren der Neuroradiologie

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| ■ intraarterielle Lyse | ■ Embolisation |
| ■ Thrombektomie | - Meningeom |
| ■ Coiling | - Epistaxis |
| ■ Stenting | - Arteriovenöse Malformation |
| ■ Ballondilatation | - Durale AV Fistel |
| ■ Vertebroplastie/Kyphoplastie | - Spinale Fistel |
| ■ Hormondiagnostik | - Spinale AVM |
| ■ Lokal-/Injektionstherapie | - Sinus Cavernosus Fistel |
| ■ i.a. Chemotherapie | - Hämangiom |
| ■ ... | - ... |
| | ■ Sklerosierung |
| | - Hämangiom |
| | - Lymphangiom |
| | - ... |

lustes und damit die unbedingte Therapieindikation mit zumeist endovaskulärem Fistelverschluss.

Endovaskuläre Embolisation

Je komplexer die venöse Drainage einer duralen arteriovenösen Fistel desto höher das zerebrale Blutungsrisiko. Insbesondere Fisteln in der vorderen Schädelgrube haben mit bis zu 84 % ein besonders hohes Blutungsrisiko und sollten ausgeschaltet werden. Neben der operativen Exstirpation ist die endovaskuläre Embolisation (Abbildung 2) ein in Frage kommendes minimalinvasives Verfahren zum Fistelausschluss.

Superselektive Gefäßsondierung mit intraarterieller Chemotherapie

Die superselektive Gefäßsondierung ermöglicht auch die intraarterielle Chemotherapie (Abbildung 3) von z. B. Retinoblastommanifestationen beim Kind mit Melphalan über die A. ophthalmica.

Transkutane Injektionen von Embolisat- oder Sklerosematerial

Neben endovaskulären Verfahren kommen v. a. bei langsam durchflossenen vaskulären Malformationen wie Hämangiome und Lymphangiome auch die transkutane Injektionen von Embolisat- oder Sklerosematerial unter Röntgenkontrolle in Frage (Abbildung 4).

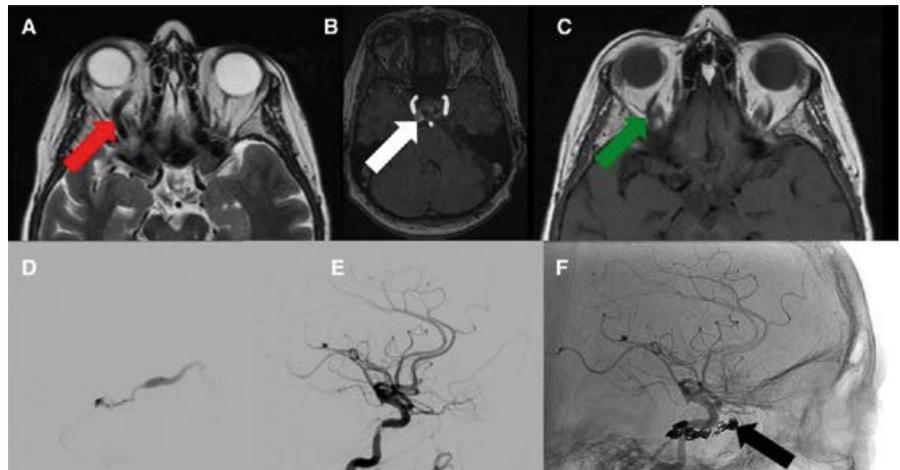


Abbildung 1: Carotis-Cavernosus-Fistel mit dilatierter, arterialisierter V. ophthalmica (A, roter Pfeil) und verfrühter venöser Drainage (B) und Normalisierung nach Fistelausschluss im MRT (C). Pathologische venöse Drainage orbital (D) und nach endovaskulärer Fistelausschaltung mit Coiling des Sinus cavernosus (E) und entsprechenden Platinspiralen (F, schwarzer Pfeil).

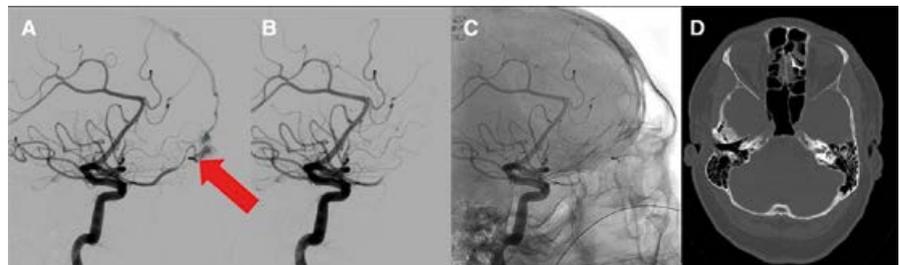


Abbildung 2: Frontobasale AV-Fistel (A, roter Pfeil) mit endovaskulärem Verschluss mittels Onyx®-Embolisation (B) und Verteilung des Embolisatmaterials im Kontrollangiogramm im Röntgen (C) und CT (D).

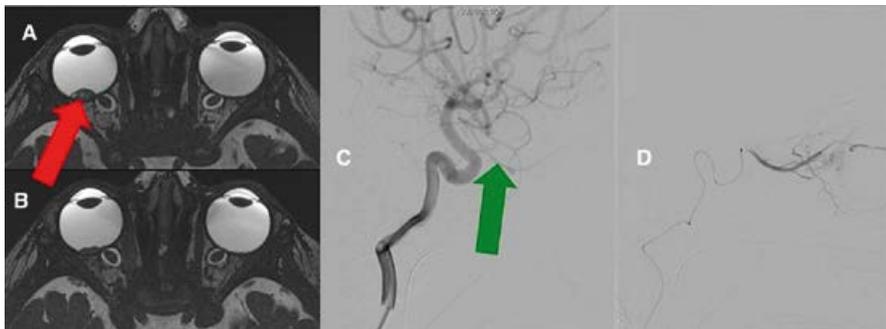


Abbildung 3: Unilaterales Retinoblastom im rechten Auge vor (A) und nach (B) intraarterieller Chemotherapie. Seitliches Karotisangiogramm mit Darstellung der A. ophthalmica (C, grüner Pfeil) und selektive Darstellung der A. ophthalmica vor Chemoperfusion (D).

Weiterführende Literatur

1. Dmytriw AA, Ter Brugge KG, Krings T, Agid R (2014) Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations. *Neuroradiol* 56: 227–236
2. Eivazi B, Wiegand S, Negm H, Teymoortash A, Schulze S, Bien S, Werner JA (2010) Orbital and periorbital vascular anomalies – an approach to diagnosis and therapeutic concepts. *Acta Otolaryngol* 130: 942–951
3. Gemmete JJ, Ansari SA, Gandhi DM (2009) Endovascular techniques for treatment of carotid-cavernous fistula. *J Neuroophthalmol* 29: 62–71
4. Saha K, Leatherbarrow B (2012) Orbital lymphangiomas: a review of management strategies. *Curr Opin Ophthalmol* 23: 433–438
5. Smoker W, Gentry LR, Yee NK (2008) Vascular lesions of the orbit: more than meets the eye. *Radio Graphics* 28: 185–204
6. Szikora I (2008) Dural arteriovenous malformations. In: *Intracranial vascular malformations and aneurysms* (Eds: Forsting M, Wanke I) S. 121–166. Springer, Berlin

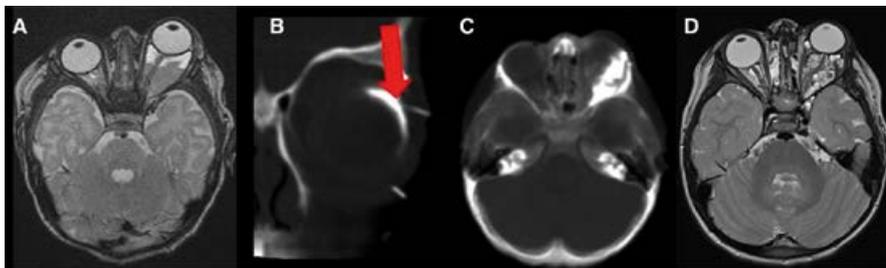


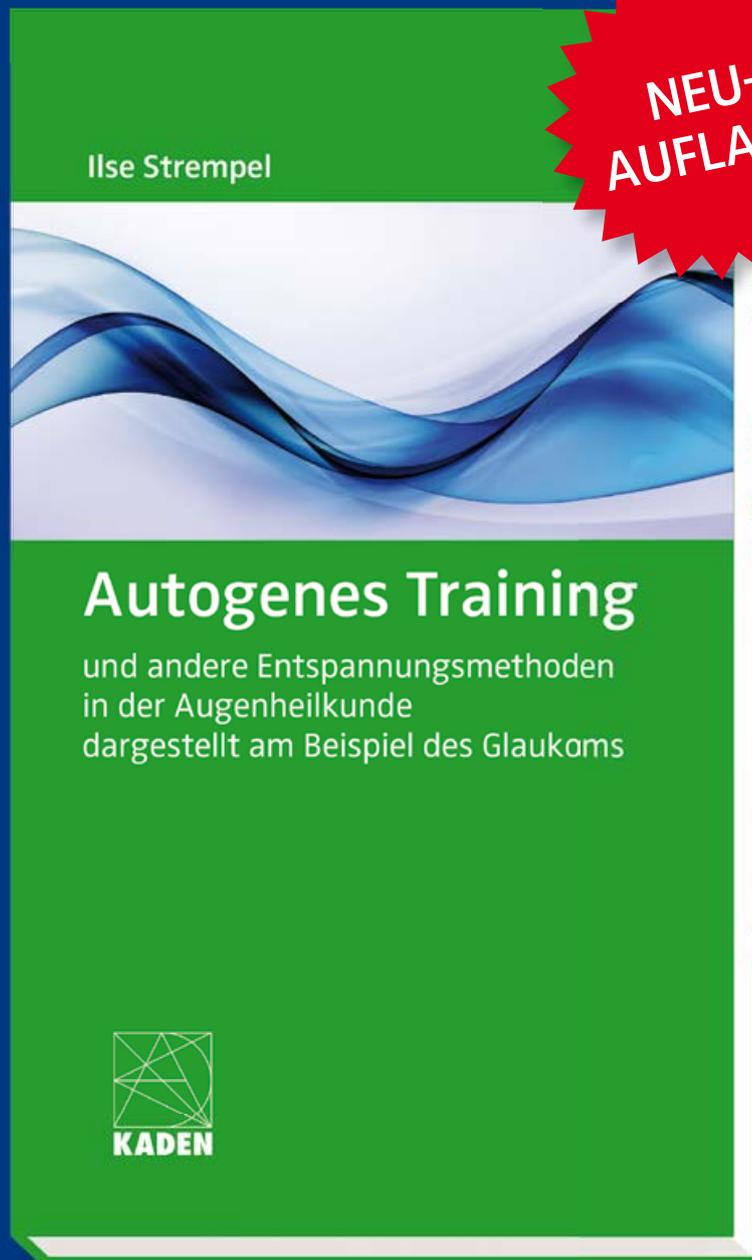
Abbildung 4: Ausgedehntes Lymphangiom im linken Auge (A). Transkutane Punktion und Dokumentation der korrekten Nadelposition mit Röntgenkontrastmittel (B, roter Pfeil, C). Deutliche Befundbesserung im Kontroll-MRT nach kombinierter Therapie (D).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sophia Göricke
 Institut für Diagnostische
 und Interventionelle Radiologie
 und Neuroradiologie,
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstraße 55, 45147 Essen

E-Mail: sophia.goericke@uni-due.de

JETZT BESTELLEN!



NEU-
AUFLAGE!



Buch inkl. CD: EUR 26,80 (inkl. MwSt.)
2015, 120 Seiten,
30 teilweise farbige Abbildungen
mit Audio-CD, kartoniert,
3. überarbeitete Auflage
ISBN 978-3-942825-29-0

Zu bestellen in jeder Buchhandlung oder direkt beim Kaden Verlag
unter Tel. 06221/1377600, Fax 29910 oder www.kaden-verlag.de

Zur Therapie orbitaler Tumoren

Christopher Mohr¹, Anja Eckstein², Joachim Esser²
Essen

Entzündliche, traumatologische und neoplastische Erkrankungen der Augenhöhle können für den betroffenen Patienten nur dann zufriedenstellend behandelt werden, wenn ein enger, interdisziplinärer Verbund zwischen der Augenklinik und den kopfchirurgischen Fächern besteht. In Essen ist die Kooperation zwischen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie seit Jahrzehnten bei Traumata des Gesichtsschädels etabliert, insbesondere wenn die knöcherne Orbita, die Augenmuskeln oder der Bulbus oculi betroffen sind. Das Spektrum der gemeinsam therapierten Krankheitsbilder wurde in den letzten 25 Jahren sukzessive auf orbitale Tumoren und endokrine Orbitopathien erweitert, wodurch mittlerweile ein großer Erfahrungsschatz gewonnen werden konnte.

Orbitatumor: Definition und Häufigkeit

Der Überbegriff „Orbitatumor“ subsummiert ätiologisch und histopathologisch unterschiedlichste raumfordernde Prozesse der Augenhöhle. Diese können primär in der Orbita entstanden sein, oder sekundär aus dem Nebenhöhlensystem, den Lidern oder dem intrakraniellen Raum in die Augenhöhle eingebrochen sein. Daher ist es nicht überraschend, dass sowohl neurogene, als auch mesenchymale und epitheliale Tumoren in der

Orbita nachgewiesen werden. Während die Augenmuskeln, das Fettgewebe, der Knochen oder die Gefäße die Ausgangsgewebe für die mesenchymalen Tumoren darstellen, entstehen die epithelialen Tumoren aus der Tränendrüse, den Lidern oder der Konjunktiva [4].

Etwa zwei Drittel der Orbitatumoren sind benignen Natur, etwa ein Drittel ist maligne. Hier sind besonders die späteren Lebensjahrzehnte betroffen, da die malignen Lymphome und die orbitalen Metastasen im Alter an Häufigkeit zunehmen. Im Kindesalter überwiegen dagegen mit orbitalen Dermoiden und Hämangiomen die benignen Erkrankungen. Dennoch müssen bei Orbitatumoren, die bei Kindern auftreten, immer auch orbitale Rhabdomyosarkome in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden [6].

Trotz modernster Bildgebung bleibt eine pathohistologische und ggf. immunhistochemische Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose bei allen unklaren orbitalen Raumforderungen auch heute weiter unverzichtbar.

Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik von Orbitatumoren ist meist unspezifisch. Verlagerungen des Augapfels, Motilitätsstörungen, Doppelbildwahrnehmung und Gesichtsfeldausfälle lassen sich zumeist eher durch die Lokalisation des Tumors als durch seine biologische Natur erklären. Lediglich bei adenozystischen Karzinomen der Tränendrüse ist ein stechend-schneidender Schmerz patho-

gnomonisch und dadurch ein bedeutsamer Hinweis auf die Dignität der Läsion. Neben dem obligaten ophthalmologischen Status mit Visus und Gesichtsfeldbestimmung muss auch die gesamte neuroophthalmologische Befunderhebung u. a. mit Exophthalmometrie und Motilitätsmessungen vorliegen. Zur Diagnostik und besonders zur Operationsplanung tragen Kernspintomographie und Computertomographie in der Regel unterschiedliche, einander ergänzende Informationen bei, so dass sie bei orbitalen Raumforderungen auch in Kombination indiziert sind.

Datengrundlage: 671 Patienten mit orbitalen Raumforderungen

Mittels einer retrospektiven Auswertung der Patientenkartei der MKG-chirurgischen Klinik konnten 671 Patienten mit orbitalen Raumforderungen aus den Jahren 1999 bis 2014 identifiziert werden, die an der Klinik operiert wurden. Die Einweisungsdiagnosen, klinischen und ophthalmologischen Symptome, radiologischen Befunde und die histopathologischen Diagnosen wurden ebenso erfasst wie die gewählte Therapie.

Einige wesentliche Konsequenzen werden im Folgenden dargestellt:

Inzisionsbiopsie vs. Tumorentfernung

Die erste wesentliche Entscheidung bei jedem Orbitatumor bezieht sich auf die pathohistologische Diagnosesicherung

¹ Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen, an den Kliniken Essen Mitte

² Universitätsaugenklinik Essen

Abbildung 1: Orbitales Dermoid mit Bulbusverlagerung



Abbildung 1a: Patientenbeispiel: Ausgeprägte Bulbusverlagerung mit rechtsseitigem Tiefstand durch ein ausgedehntes suprabulbares Dermoid.

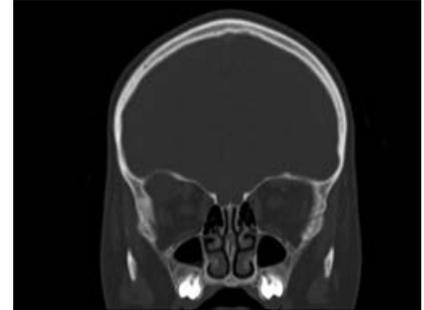
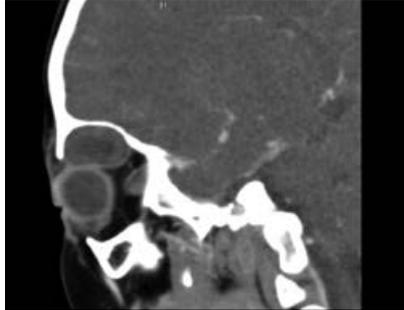


Abbildung 1b: CT und MRT Bilder mit sehr ausgedehnter Raumforderung, Bulbuskompression, Verformung und Ausdünnung der Schädelbasis und Verlagerung des gesamten Orbitainhaltes.

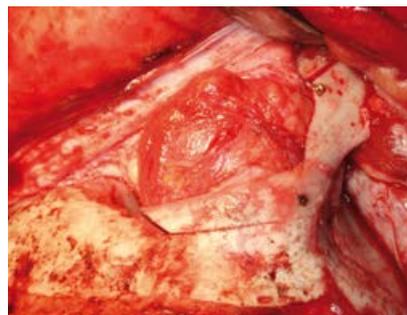
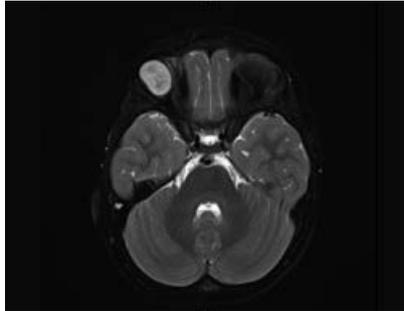


Abbildung 1c: Tumorexposition und Entfernung über Coronarzugang, erweiterte frontolaterale Orbitotomie und nachfolgende Rekonstruktion der knöchernen Orbita.



Abbildung 1d: 5 Montae postoperativ Normalisierung der Bulbusstellung und vollständiger Funktionserhalt

Abbildung 2: Exenteratio orbitae mit Rekonstruktion bei metastasiertem Unterlidkarzinom mit Orbitainvasion



Abbildung 2a: Klinisches Bild und MRT eines fortgeschrittenen Bindehautkarzinoms mit tiefer Orbitainvasion und Metastasen der ipsilateralen Glandula parotis



Abbildung 2b: Anzeichnung und Durchführung der radikalen Exenteratio orbitae einschließlich der Lider. Ipsilaterale Neck dissection und Parotidektomie zur Metastasenentfernung



Abbildung 2c: Rekonstruktion durch einen Stirnlappen mit sekundärer Lappenstielerückverlagerung. Orbitonasale Fisteln können so zuverlässig vermieden werden bei gleichzeitig günstigen Voraussetzungen für eine implantatgestützte Orbitaepithese



Abbildung 2d: Ästhetisch und funktionell günstige Wiederherstellung. Die Patientin ist seit vielen Jahren rezidivfrei.

mittels einer Inzisionsbiopsie. Besonders bei retrobulbären Tumoren innerhalb des Muskelkonus oder im hinteren Orbitadrittel in der Nähe des N. opticus verursacht allein der operative Zugang zur Probengewinnung ein erhebliches Operationstrauma und muss daher gegenüber einer primären Tumorentfernung abgewogen werden. Gerade bei Dermoiden der Orbita und bei pleomorphen Adenomen der Tränendrüsen führt die Eröffnung des Tumors darüberhinaus zu Risiken, die als Kontraindikation für eine Biopsie zu werten sind. Rezidive und ein erhöhtes Spätentartungsrisiko im Falle der pleomorphen Adenome und heftige intraorbitale Entzündungen nach Eröffnung eines orbitalen Dermoides begründen, dass bei Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankungen die primär vollständige Tumorentfernung bereits im Ersteingriff angestrebt werden muss [1, 3] (Abbildung 1a).

Bei allen im MRT unscharf begrenzten Tumoren und insbesondere bei Verdacht auf Infiltration des umliegenden Knochens ist dagegen eine primäre Inzisionsbiopsie unerlässlich, bevor so konsequenzenreiche Entscheidungen wie eine radikale Tumorresektion gegebenenfalls einschließlich des Orbitainhaltes im Rahmen einer Exenteratio orbitae abgeleitet werden dürfen. Die Synopse aus Anamnese, Klinik und Bildgebung muss daher für jeden Einzelfall gefordert werden, bevor über eine initiale Probebiopsie entschieden wird.

Auswahl des besten Operationszuganges

Die zweite wesentliche Entscheidung bezieht sich auf die Auswahl des besten Operationszuganges. Hier existieren zahllose Möglichkeiten und Empfehlungen, die für jeden Einzelfall abgewogen werden müssen. Die maximale Schonung

der Funktion des Sehorgans steht dabei im Vordergrund. Anteriore transkutane und transkonjunktivale Zugänge stehen dabei Orbitotomien mit temporärer Entfernung einer oder mehrerer knöcherner Orbitawandungen gegenüber [4, 5, 8].

Möglichst präzise Vorinformationen bezüglich der Tumorgrenzen, einer Kapselbildung sowie der Beziehung zwischen dem Tumor und den umliegenden extraokulären Muskeln, dem N. opticus, dem Bulbus sowie der Tränendrüse müssen dem MRT entnommen werden. Die Beziehung zum umliegenden Knochen bildet dagegen das CT besser ab. Alle Befunde zusammen führen dann zur Festlegung des Operationszuganges.

Von den analysierten 671 Orbitatumoren wurden 40 % von anterior, 36 % mit zusätzlicher temporärer Osteotomie und knapp 24 % mittels einer orbitalen Exenteration therapiert. Unter den Orbitotomien mit Osteotomie bietet die temporäre Entfernung der lateralen Orbitawand einen besonders guten Überblick auf die retrobulbären Weichteile bis in das dorsale Orbitadrittel (Abbildung 1b, c). Bemerkenswert ist, dass gerade auch für medial des N. opticus lokalisierte Tumoren innerhalb des Muskelkonus durch Lateralisation des Orbitainhaltes nach

lateralen Osteotomie ein ausreichender chirurgischer Manipulationsraum geschaffen werden kann.

Operatives Vorgehen

Trotz aller Verfeinerung mikrochirurgischer Techniken lässt sich bei malignen Tumoren die radikale Entfernung des Augenhöhleninhaltes häufig nicht vermeiden. Aus onkologischer Sicht ist die Exenteratio orbitae bei korrekter Indikationsstellung ein kurativ intendierter Eingriff mit hervorragender Prognose. Durch Individualisierung des operativen Vorgehens und Ausschöpfung der rekonstruktiven Gesichtschirurgischen Möglichkeiten hat der Eingriff seinen früheren Schrecken zumindest teilweise verloren [2]. Postoperative Sprachstörungen durch orbitonasale Fisteln als auch Mutilationen können praktisch immer vermieden werden und es kann den Patienten ein Erscheinungsbild zurückgegeben werden, wie es nach einfachen Enukektionen üblich ist [7].

Bei unseren 161 Patienten mit orbitalen Exenterationen wurden unterschiedlichste rekonstruktive Techniken eingesetzt. Wenn dies aus onkologischen Gründen vertretbar war, wurden die Augenlider erhalten und die Augenhöhle dahinter

mit vaskularisiertem Gewebe aufgefüllt. Nach Entfernung der Lider wurde bei 83 Patienten ein Stirnlappen zum orbitalen Verschluss herangezogen (Abbildung 2).

Fazit

25 Jahre enger, interdisziplinärer Kooperation haben in Essen das wechselseitige Wissen über die ophthalmologischen resp. Gesichtschirurgischen Möglichkeiten extrem erweitert. Unter Ausschöpfung der ophthalmologischen Diagnostik und moderner Bildgebung lässt sich für jeden Einzelfall die schonendste Therapie festlegen und das Komplikationsrisiko entscheidend senken.

Auch wenn im Rahmen dieses Beitrages die differentialtherapeutischen Erwägungen nur angerissen werden können und insbesondere die für einen MKG-Chirurgen faszinierenden ophthalmologischen Korrekturen der Augenmuskeln bei postoperativen Fehlstellungen und Funktionseinbußen gar nicht abgehandelt werden können, wird deutlich, dass sich die Therapie orbitaler Tumoren für die Patienten in den letzten 25 Jahren entscheidend verbessert hat und heute die erreichbaren Ergebnisse bereits präoperativ kalkulierbar sind.

Literatur

1. Font RL, Gammel JW (1978) Epithelial tumours of the lacrimal gland. An analysis of 265 cases. In: Ocular and adnexal tumors (Hrsg: Jakobiec FA) S 787. Aesculapius, Birmingham
2. Mohr Ch, J Esser (1997) Orbital exenteration – surgical and reconstructive strategies. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 235: 288–295
3. Mohr C, Hoffmeister B (1999) Tumoren der okulären Adnexe, Gesichtschirurgische Therapiemöglichkeiten. Onkologie 5: 771–780
4. Mohr C (2000) Gesichtschirurgische Therapiemöglichkeiten orbitaler Tumoren. Mund Kiefer Gesichtschir 4: 1–8
5. Osguthorpe JD (1988) Surgical access to primary orbital tumors. Otolaryngol Clin N Am 21: 135–153
6. Pförtner R, Mohr C, Daamen J, Metz A (2014) Orbital Tumors: Operative and therapeutic strategies. Facial Plast Surg 30: 570–577
7. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C, Tantisira M, Shah P (1991) Orbital exenteration with eyelid sparing: indications, technique, and results. Ophthalmic Surg 22: 292–297
8. Sullivan WG, Kawamoto HK (1989) Periorbital marginotomies: anatomy and applications. J Craniomaxillofac Surg 17: 206–209

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Ch. Mohr
Universitätsklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Plastische Operationen,
an den Kliniken Essen Mitte
Henricistraße 92, 45 136 Essen

E-Mail: c.mohr@kliniken-essen-mitte.de

Die Bielschowsky-Gesellschaft bedankt sich für die freundliche Unterstützung bei



3M



Alcon



BERENBRINKER
Service im Gesundheitswesen



B|BRAUN
SHARING EXPERTISE



Geuder[®]
Precision made in Germany



HEUSER
Ophthalmologie- und Medizintechnik
Entwicklung | Planung | Montage



KUNSTAUGEN-INSTITUT
Leipold
GmbH



NOVARTIS



ALLERGAN



PIRATOPLAST[®]
Sanft zur Kinderhaut



TRUSETAL
VERBANDSTOFFWERK GMBH



URSAPHARM
Arzneimittel GmbH



KADEN