



Organ der  
Deutschen  
Ophthalmologischen  
Gesellschaft

#### Schriftleitung

Gerhard K. Lang, Ulm  
Gabriele E. Lang, Ulm

#### Herausgeber

N. Bornfeld, Essen  
G. I. W. Duncker, Halle  
J. Esser, Essen  
G. Grabner, Salzburg  
G. Eckert, Senden  
(Aktuelle Augenheilkunde)  
I. Schipper, Luzern

#### Editorial Office

A. Cucera, Ulm

#### Herausgeber Schwerpunktthemen

N. E. Bechrakis, Innsbruck  
N. Bornfeld, Essen  
**Onkologie und Pathologie**  
W. Behrens-Baumann, Magdeburg  
A. Heiligenhaus, Münster  
**Entzündliche Erkrankungen**  
G. I. W. Duncker, Halle  
G. Geerling, Würzburg  
**Hornhaut und Sklera**  
K.-H. Emmerich, Darmstadt  
H.-W. Meyer-Rüsenberg, Witten-Herdecke  
**Ophthalmoplastische Chirurgie**  
C. Erb, Berlin  
**Glaukom**  
J. Esser, Essen  
**Strabologie und Kinderophthalmologie**  
R. Guthoff, Rostock  
**Neue Technologien**  
H. Helbig, Regensburg  
A. Jousen, Düsseldorf  
**Retina und Glaskörper**  
T. Kohnen, Frankfurt a. Main  
**Katarakt und Linse**  
H. Wilhelm, Tübingen  
**Neuroophthalmologie**

#### Wissenschaftlicher Beirat

M. Becker, Zürich  
W. Behrens-Baumann, Magdeburg  
M. Blum, Erfurt  
J. J. De Laey, Gent  
C. Erb, Berlin  
G. Geerling, Würzburg  
F. Grehn, Würzburg  
R. Grewe, Münster  
S. Grisanti, Lübeck  
R. Guthoff, Rostock  
H. Hoerauf, Göttingen  
A. Jousen, Düsseldorf  
A. Kampik, München  
K. U. Löffler, Bonn  
C. H. Meyer, Bonn  
D. Mojon, St. Gallen  
D. Pauleikhoff, Münster  
T. Reinhard, Freiburg  
J. M. Rohrbach, Tübingen  
K. P. Steuhl, Essen  
Z. Zagórski, Lublin

#### Editor emeritus

G. O. H. Naumann, Erlangen

#### Verlag

**Georg Thieme Verlag KG**  
Rüdigerstraße 14  
D-70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20  
D-70451 Stuttgart

1863 von Karl Wilhelm v. Zehender im Zusammenwirken mit Theodor Sämisch und Albrecht von Graefe gegründet, um den Bedürfnissen des am Patienten tätigen Augenarztes in Klinik und Praxis zu dienen. Die Leser werden seitdem fortlaufend über Ergebnisse und Probleme der klinischen Forschung durch die Publikation von Originalarbeiten, Beobachtungen und Übersichtsartikeln unterrichtet.

# Therapie von Sehnervenkrankungen – der aktuelle Stand

## Treatment of Optic Neuropathies – State of the Art

### Autor

W. Lagrèze

### Institut

Universitäts-Augenklinik Freiburg

### Schlüsselwörter

- Sehnerv
- Optikusatrophie
- Behandlung
- Steroide

### Key words

- optic nerve
- optic atrophy
- treatment
- steroids

### Zusammenfassung

Erkrankungen des Sehnervs haben vielfältige Ursachen und sind zusammen mit der Makuladegeneration die häufigste Ursache irreversibler Sehstörungen. Neben dem in dieser Arbeit nicht diskutierten Glaukom umfassen die wichtigsten Krankheitskategorien entzündliche, ischämische, kompressive, toxische, hereditäre und neoplastische Ursachen. Allen gemeinsam ist ihre Einmündung in Optikusatrophie, die auf molekularer Ebene teilweise noch nicht aufgeklärt ist, sowie ihre eingeschränkten Behandlungsoptionen. In dieser Übersichtsarbeit werden die wichtigsten Sehnervenkrankungen diskutiert, und es wird insbesondere kritisch auf die Verwendung von Kortikosteroiden bei Neuritis nervi optici, ischämischer Optikusneuropathie und traumatischer Optikusneuropathie eingegangen.

### Abstract

Optic nerve diseases have various causes and are together with macular degeneration the most common causes of severe irreversible visual dysfunction. Apart from glaucoma, which will not be discussed in this review, the most common categories are inflammatory, ischaemic, compressive, toxic, hereditary, and neoplastic. They all share optic atrophy as a common end stage as well as the fact that treatment options are rather hampered, partially due to the fact that the molecular mechanisms of axonal loss are yet not understood well enough. This review covers most optic nerve diseases and places special emphasis on the use of corticosteroids in optic neuritis, ischaemic optic neuropathy and traumatic optic neuropathy.

### Einleitung

Gemeinsame Endstrecke der verschiedenen Sehnervenkrankungen ist die Optikusatrophie. Hierbei kommt es zum Schwund der Axone retinaler Ganglienzellen. Funktionsausfälle treten auf, wenn ca. die Hälfte der Axone verloren ist. Wenn man alle Ursachen der Optikusatrophie einschließlich des primären Offenwinkelglaukoms zusammenfasst, ist die Optikusatrophie in Deutschland nach der Makuladegeneration Erblindungsursache Nummer zwei [1]. Umso enttäuschender ist die Tatsache, dass es bisher auf neuronaler Ebene keine kausalen Ansätze gibt, welche den axonalen Schwund aufhalten oder zumindest reduzieren, geschweige denn rückgängig machen können. Lediglich die pharmakologische oder operative Senkung des Gewebedrucks, bei Glaukom intraokular [2], bei Stauungspapille intrakraniell, hat einen positiven Effekt auf das Überleben retinaler Ganglienzellen.

Im Folgenden werden die therapeutischen Möglichkeiten der wichtigsten Sehnervenkrankungen besprochen. Ausgeklammert ist hierbei das Glaukom.

### Neuritis nervi optici

Die Neuritis nervi optici (NNO) wird oft in typische und atypische Formen unterteilt. Die typische NNO hat eine Inzidenz von 4/100000 und tritt entweder als sogenanntes klinisch isoliertes Symptom oder im Rahmen einer multiplen Sklerose (MS) auf. Der Verlauf ist subakut und führt zu einer einseitigen Visusminderung auf im Mittel 0,25. Frauen sind 3-mal häufiger betroffen als Männer. Charakteristisch ist retrobulbärer Schmerz bei Augenbewegungen. Die Prognose ist gut. 74% der Patienten erreichen im weiteren Verlauf eine Sehschärfe von  $\geq 1,0$ . 5% behalten jedoch eine Sehschärfe zwischen

**eingereicht** 10.7.2009

**akzeptiert** 3.8.2009

### Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-0028-1109728  
Klin Monatsbl Augenheilkd  
2009; 226: 875–880 © Georg  
Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
New York · ISSN 0023-2165

### Korrespondenzadresse

**Prof. Wolf Alexander Lagrèze**  
Universitäts-Augenklinik  
Freiburg  
Killianstr. 5  
79106 Freiburg  
Tel.: ++49/7 61/2 70 40 11  
Fax: ++49/7 61/2 70 41 66  
mail@lagreze.de

0,4 und 0,1 [3]. Trotz guter Prognose berichten Patienten, dass bestimmte Qualitäten des Sehens dauerhaft beeinträchtigt bleiben. Dies deckt sich mit dem ophthalmoskopischen Bild, welches häufig trotz guter Visuserholung eine partielle Optikusatrophie zeigt. Die Pathogenese der NNO wurde lange Zeit als autoimmune Demyelinisierung interpretiert. Aufgrund neuer Erkenntnisse hat sich jedoch das Bild der Erkrankung grundlegend gewandelt. So fand sich in Hirnbiopsien frischer MS-Herde auch massive Axondegeneration [4]. Dieses bestätigt sich auch in der retinalen Bildgebung. Vor 10 Jahren zeigten Steel et al., dass 94% aller NNO-Patienten in der Scanning-Laser-Polametrie Defekte der retinalen Nervenfaserschicht aufwiesen [5]. Auch mittels optischer Kohärenz-Tomografie (OCT) fand sich nach NNO eine Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht [6] im Mittel um 30% [7]. Bei MS-Patienten, die keine klinisch manifeste NNO hatten, fand sich eine Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht im Mittel um 15%. Die Ausdünnung korrelierte mit dem Grad der MS-bedingten Behinderung [7]. Somit kann die optische Kohärenz-Tomografie als Surrogatmarker für die NNO und MS gelten.

Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss verschiedene Therapien auf den Erhalt oder das Absterben von Axonen bei NNO und MS haben. Medikamente neuester Generation sind z.B. Natalizumab (Tysabri®), welches 2006 zugelassen wurde, oder die Substanz FTY 720, welche derzeit in der klinischen Prüfungsphase III untersucht wird. Ersteres hemmt die Durchwanderung aktivierter Leukozyten durch die Blut-Hirn-Schranke. Die zweite Substanz hemmt deren Migration aus lymphatischem Gewebe in die Blutbahn. Studien haben gezeigt, dass Natalizumab die Schubrate nahezu doppelt so effektiv senkt wie etablierte Beta-Interferone oder Copaxone. FTY 720 zeigte in einer Phase-II-Studie eine ähnliche Überlegenheit im Vergleich zu den etablierten Immunmodulatoren [8]. Allerdings werden diese Medikamente nur zur Schubprophylaxe eingesetzt und sind solchen Patienten vorbehalten, bei denen die definitive Diagnose MS gestellt wurde. Es sei hier darauf hingewiesen, dass 2001 neue MS-Kriterien festgelegt [9] und 2005 [10] revidiert wurden, nach denen die Diagnose einer definitiven MS schon im zweiten Monat nach einer isolierten NNO gestellt werden kann. Unmittelbar nach dem Beginn einer NNO ohne MS können Patienten somit nur Steroide angeboten werden [11].

Bezüglich der Steroidtherapie bei isolierter NNO entsprechen nur die im Folgenden zitierten Studien heutigen Qualitätskriterien. Die bekannteste ist der placebokontrollierte „Optic Neuritis Treatment Trial“ (ONTT). Er zeigte, dass Patienten, welche nach einer NNO täglich 1000 mg Methylprednisolon intravenös über 3 Tage gefolgt von einer oralen Ausschleichphase erhielten, eine schnellere Visuserholung aufwiesen als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Das Visusergebnis jedoch unterschied sich in beiden Gruppen nicht [12]. Die 2 Jahre nach Studienbeginn auffallende Minderungen der MS-Häufigkeit bestätigte sich im weiteren Verlauf der Studie nicht [13]. Die folgenden klinischen Studien, welche ebenfalls prospektiv, verblindet und placebokontrolliert waren, kamen zu dem gleichen Ergebnis wie der ONTT: Gould et al. injizierten Triamcinolon retrobulbär [14], Trauzettel-Klosinski et al. verordneten täglich 100 mg Methylprednisolon oral [15], Sjelleberg et al. täglich 500 mg Methylprednisolon oral [16] und Wakakura et al. täglich 1000 mg Methylprednisolon intravenös [17]. So wird ebenfalls in einer systematischen Übersichtsarbeit, welche 2007 in der Cochrane Library publiziert wurde, geschrie-

ben: „There is no conclusive evidence of benefit in terms of recovery to normal visual acuity, visual field or contrast sensitivity with either intravenous or oral corticosteroids at the doses evaluated in trials included in this review“ [18].

Ausgehend von dieser Studienlage sollte man im Einzelfall mit dem Patienten diskutieren, ob er unter Inkaufnahme der Steroidnebenwirkungen eine raschere Visuserholung wünscht. Aktualität bekam diese Nutzen-Risikoabwägung durch neuere Erkenntnisse, welche Hinweise darauf ergaben, dass Steroide möglicherweise den axonalen Schaden durch Apoptoseinduktion retinaler Ganglienzellen verstärken. So zeigten Hickman et al., dass Patienten, welche nach einer NNO Methylprednisolon intravenös erhielten, 6 Monate später retrobulbär dünnere Sehnerven aufwiesen als solche, die Placebo erhielten [19]. Messparameter war die Querschnittsfläche des Sehnerven im MRT. Einschränkend ist, dass diese Messmethode bisher kein standardisiertes Verfahren zur Messung der Optikusatrophie darstellt und die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren ( $p < 0,19$ ). Bei experimenteller Autoimmunenzephalomyelitis der Ratte wurden vergleichbare Befunde erhoben. Wenn Tiere mit NNO Steroide erhielten, überlebten nur halb so viele retinale Ganglienzellen wie in der Placebogruppe [20]. Allerdings stellt dieses Modell nur eine Annäherung an die MS dar und gleicht immunpathophysiologisch eher der Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom, s.u.). Weitere experimentelle und klinische Studien sind zur abschließenden Beurteilung notwendig.

Da man in letzten Zeit erkannt hat, dass bei der MS nicht nur T-Zell-, sondern auch B-Zell-vermittelte Mechanismen eine Rolle spielen, insbesondere bei der Produktion von Auto-Antikörpern, zielen neuere, derzeit laufende Studien auf eine Hemmung der B-Zellfunktion. Ein Beispiel für diesen Ansatz ist die subkutane Gabe des rekombinanten Fusionsproteins Atacicept, welches auf einem Immunglobulingerüst den sogenannten TACI-Rezeptor trägt. Sein Ligand, der B-Zell-Stimulationsfaktor BlyS, wird dadurch neutralisiert und somit die B-Zell-Ausreifung gehemmt. Atacicept wird derzeit bei NNO in einer Phase-II-Studie randomisiert, doppelblind und prospektiv getestet (siehe [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT00624468). Primärer Prüfparameter ist die Dicke der mit OCT gemessenen peripapillären Nervenfaserschicht. In zukünftigen Studien dürfte durch die höhere Ortsauflösung der Spektral-OCT eine höhere Messgenauigkeit zu erwarten sein.

Von einer atypischen NNO spricht man, wenn das klinische Bild oder der vermutete Autoimmunmechanismus von der typischen Form abweicht. Dies betrifft Fälle, in denen entweder beide Augen betroffen sind, eine Erholung ausbleibt oder wenn es sich um Kinder handelt. Bei diesen atypischen Fällen umfassen die Pathomechanismen eine von der MS abweichende Autoimmunreaktion (eher CD8- als CD4-Zell-vermittelt), parainfektiose Reaktionen (z.B. nach Impfungen oder Mykoplasmeninfektion) oder infektiöse Ursachen (z.B. Borrelien-, Bartonellen-, Lues-Infektionen). In die Gruppe der atypischen NNO fallen z.B. die beidseitig auftretende Neuromyelitis optica (NMO) oder die Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Bei der NMO finden sich im Serum in 73% der Fälle Autoantikörper gegen Aquaporin-4 [21]. Dieser Test ist hochspezifisch. Bei der CRION handelt es sich um eine NNO, die im klinischen Verlauf „Steroidabhängigkeit“ zeigt [22]. Möglicherweise spielen hierbei granulomatöse Prozesse eine Rolle, was jedoch histologisch nicht nachgewiesen werden konnte.

In Abgrenzung zur typischen NNO ist die Tatsache wichtig, dass Fälle von atypischer NNO hoch dosiert mit Steroiden

behandelt werden sollten. Bei der NMO kann alternativ unter stationären Bedingungen auch eine systemische Therapie mit einem ebenfalls B-Zell-hemmenden CD20-Blocker (z.B. Rituximab) erwogen werden [23]. Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass eine Plasmapherese sowohl bei der typischen als bei der atypischen NMO eine sinnvolle therapeutische Option sein kann, wenn eine Visusverbesserung ausbleibt [24].

### Anteriore ischämische Optikusneuropathie

Die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) ist eine akute, vaskuläre Erkrankung des Sehnervkopfs, deren Pathomechanismus nicht völlig geklärt ist. Die Patienten erleiden eine schmerzlose Sehverschlechterung mit spezifischen Gesichtsfeldausfällen und zeigen eine sektorielle oder vollständige Papillenschwellung mit Randblutungen. Die AION wird in eine, häufiger auftretende, nicht arterielle (NAION) Form und in eine, seltener auftretende, arterielle (AAION) unterteilt.

Bei der AAION ist die Visusreduktion ausgeprägter, die Papille blasser und es zeigen sich häufig auch chorioidale Perfusionsstörungen. Bei Verdacht auf AAION sollten unverzüglich die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein und der Fibrinogenspiegel bestimmt werden. Zwischenzeitlich hat sich in klinischen Untersuchungen herausgestellt, dass die hochauflösende MRT der Temporalarterien eine hohe Sensitivität und Spezifität hat und somit eine interessante, nicht invasive Alternative zur Arterienbiopsie darstellt [25]. Therapeutisch sollten die Patienten umgehend zur Prophylaxe des zweiten Auges systemisch mit Steroiden behandelt werden. Die in der Literatur angegebenen Dosierungen schwanken erheblich. Eindeutige Richtlinien fehlen. Die meisten Quellen geben an, dass 1 mg/kg KG Prednison ausreichen. Die Leitlinie des BVA e.V. empfiehlt initial 500–1000 mg Prednison-Äquivalent i.v. unter internistischer Kontrolle. In der Praxis sollten bereits 100 mg Prednison-Äquivalent i.v. gegeben werden. Da eine solche Therapie über einen langen Zeitraum gegeben wird, sind im Einzelfall nach Absprache mit dem Internisten zusätzlich Kalzium, Vitamin D, ggf. Biophosphonate und Omeprazol notwendig. Wichtig ist ferner eine begleitende Blutzuckerkontrolle. Bei der AAION liegt der Anteil der Patienten, deren Sehschärfe sich um  $\geq 3$  Zeilen verbessert, lediglich bei 4%. Es fanden sich schwache Hinweise dafür, dass eine früh eingeleitete Steroidbehandlung mit einer besseren Funktion einhergehen [26].

Die häufigere NAION hat eine Inzidenz von 1/10000 und führt zu einer Sehschärfeminderung variablen Ausmaßes. Bei der Hälfte der Betroffenen liegt die initiale Sehschärfe über 0,3, bei einem Drittel 0,1 und schlechter. Risikofaktoren sind ein kleiner Papillendurchmesser („disc at risk“) sowie fortgeschrittenes Lebensalter, Hypertonie, Diabetes und nächtliche Hypotonie [27]. Nach 2 Jahren zeigen 31% der Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe von  $\geq 3$  Zeilen [28]. Trotz intensiver Bemühungen konnte bis heute keine wirksame Therapie identifiziert werden [27]. Vielfältige Versuche mit z.B. Hämodilution oder hyperbarer Sauerstofftherapie blieben erfolglos, manche waren sogar schädlich, wie eine prospektive Studie für die operative Optikuscheidenfensterung zeigte [29]. In Übereinstimmung mit einer Publikation der Cochrane-Collaboration [30] kann somit bis heute keine gesicherte Therapie angeboten werden, welche den Spontanverlauf günstig beeinflusst. Derzeit wird in einer prospektiven Studie geprüft (NCT00561834), ob intravitreal appliziertes Ranibizumab aufgrund einer antiödematösen Wirkung einen

positiven Effekt auf den Visusverlauf 6 Monate nach NAION hat. Zuletzt sei auf eine Publikation von Hayreh und Zimmermann [31] aus dem Jahr 2008 hingewiesen, welche in einer unverblindeten, retrospektiven Kohorte von 613 Patienten mit NAION die Sehfunktion nach 6 Monaten gemessen haben. Patienten, welche auf freiwilliger Basis 80 mg Prednison oral über 2 Wochen mit einer anschließenden Ausschleichphase eingenommen hatten, wiesen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit der Visusverbesserung (Odds Ratio 3,39) und der Gesichtsfeldverbesserung (Odds Ratio 2,06) auf als solche Patienten, die kein Steroid eingenommen hatten. Aufgrund methodischer Schwächen, die im Studiendesign begründet liegen, wäre nun eine prospektive, verblindete Studie wünschenswert, um die Hypothese der positiven Steroidwirkung bei NAION zu überprüfen.

Immer wieder wird die Frage gestellt, ob orales, niedrig dosiertes Aspirin zur Prophylaxe des zweiten Auges sinnvoll sei, weil dieses mit einer Wahrscheinlichkeit von immerhin 15% innerhalb von 5 Jahren ebenfalls eine NAION erleiden wird [32]. In einer Kohorte von 488 NAION-Patienten war die fehlende Einnahme von Aspirin nicht mit einem erhöhten Risiko des Partnerauges assoziiert [32]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Untersuchung an einer Kohorte von 431 NAION-Patienten, in der sich unter Aspirin kein Langzeit-Vorteil zeigte [33]. Demgegenüber stehen die Ergebnisse zweier kleinerer und schlechter kontrollierter Studien, welchen einen protektiven Effekt berichten [34, 35].

### Stauungspapille

Stauungspapillen (STP) entwickeln sich durch Weiterleitung eines erhöhten Hirndrucks innerhalb der Optikussehne auf die Papille. Initial sind die Sehfunktionen weitgehend unbeeinträchtigt. Wird aber die Ursache der Druckerhöhung nicht identifiziert und rechtzeitig behandelt, resultiert innerhalb von Monaten eine Optikusatrophie, nicht selten mit vorangehenden ischämischen Veränderungen der Papille. Bei STP muss zunächst die Ursache mittels neuroradiologischer Bildgebung abgeklärt werden. In den meisten Fällen wird sich dabei eine intrakranielle Raumforderung zeigen, manchmal auch eine Sinusvenenthrombose oder selten keine sichtbare Ursache. Gerade in solchen Fällen muss dann eine Liquordruckmessung erfolgen, die im Fall einer Druckerhöhung über 20 cm Wassersäule zur Diagnose idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH, früher Pseudotumor cerebri) führt [36], sofern sich keine entzündlichen Veränderungen im Liquor zeigen. Wichtige klinische Verlaufsparemeter sind bei STP der Visus, der Gesichtsfeldbefund, die Prominenz einer Papillenschwellung und die Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht.

In den meisten Fällen wird die Therapie auf Beseitigung der Primärerkrankung zielen, d.h. bei Hirntumoren auf eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung. Ist eine kausale Therapie nicht möglich, muss der Hirndruck durch anderweitige Maßnahmen gesenkt werden, entweder chirurgisch oder medikamentös. Die früher häufiger angelegten lumboperitonealen Shunts sind wegen ihrer unbefriedigenden Langzeitfunktion weitgehend durch ventilgesteuerte, ventrikulo-atriale (VA) Shunts ersetzt worden.

Über einen begrenzten Zeitraum von bis zu einigen Monaten kann der Hirndruck auch medikamentös gesenkt werden. Hierbei wird Acetalozamid in einer Dosis von je nach Drucklage

250 mg bis 1 g pro Tag oral gegeben. In seltenen Fällen kann die Dosis auf bis zu 2 g pro Tag gesteigert werden. Wichtig ist hierbei eine Kontrolle der Blutelektrolyte und ggf. eine Substitution. Bei Sulfonamid-Allergie ist die Gabe von Acetazolamid kontraindiziert. Ebenso können Steroide hirndrucksenkend wirken, nicht nur, wenn die Ursache der Druckerhöhung entzündlicher Natur ist [37]. Bei dem typischen IIH-Patienten, der jungen, stark übergewichtigen Frau, sind Steroide wegen ihrer diabetogenen Wirkung problematisch. Eine deutliche Gewichtsreduktion kann zu einer Senkung des Hirndrucks und Abnahme der STP führen. Wenn die Sehfunktion trotz der o.a. Maßnahmen schlechter wird, ist eine operative Optikuscheidenfensterung eine sinnvolle Maßnahme. Hierbei wird die Optikusseide über einen medialen, transkonjunktivalen Zugang mikrochirurgisch gefenstert und die Papille somit druckentlastet. Dies gelingt nur, wenn das Auge während der Operation maximal abduziert wird. Daher wird während der Operation die Sehne des Musculus rectus medialis am Ansatz abgetrennt und vor dem Bindehautverschluss wieder readaptiert. Oftmals werden in einer Sitzung beide Augen in Allgemeinanästhesie operiert. Abschließend sei erwähnt, dass die im Rahmen der diagnostischen Abklärung notwendigen Liquorpunktionen durch gezieltes Ablassen von Liquor ebenfalls drucksenkend wirken. Dieses Prinzip darf aber nur dann angewandt werden, wenn es sich um einen Hydrozephalus communicans handelt. Andernfalls würde eine Hirnstammeinklemmung drohen. Da die Punktion unangenehm ist, ist sie nicht als Langzeitoption zu empfehlen. Zusammengefasst kann bei IIH ein VA-Shunt implantiert werden, wenn Kopfschmerzen oder neurologische Zeichen im Vordergrund stehen, oder eine Optikuscheidenfensterung durchgeführt werden, wenn ein Sehverlust droht und konservative Maßnahmen nicht ausreichen.

### Traumatische Optikusneuropathie

Ca. 3% aller Patienten mit Schädelhirntrauma erleiden eine TON [38]. Vor ca. 15 Jahren begann man, betroffene Patienten mit einer Hochdosistherapie von ca. 10 g Methylprednisolon pro Tag zu behandeln (30 mg/kg KG im Bolus, gefolgt von 5,4 mg/kg KG stündlich). Hintergrund war, dass eine vergleichbare Erkrankung, nämlich das Rückenmarkstrauma, über lange Zeit nach o.a. Schema behandelt wurde. Es entspricht dem Protokoll der NASCIS-II-Studie (National Acute Spinal Cord Injury Study) [39]. Diese ergab, dass Patienten in ihrer Sensorik und Motorik profitierten, wenn sie diese Therapie innerhalb von 8 h über 24 h erhielten. In der NASCIS III wurde diese Therapie mit einer doppelt so langen Verabreichung verglichen. Patienten mit einer Therapie über 48 h schnitten motorisch knapp besser ab [40]. Aufgrund dieser Daten und der Häufigkeit von Schädel-Hirntrauma wurde die sog. CRASH (Corticosteroid Randomization After Significant Head injury)-Studie initiiert [41]. Eingeschlossen wurden innerhalb von 8 h Patienten, die nicht bei vollem Bewusstsein waren (jede Abweichung auf der Glasgow-Coma-Scale), mit Ausnahme derjenigen, bei denen Kortikosteroide für klar indiziert oder kontraindiziert gehalten wurden. In der Verumgruppe erhielten die Patienten einen Bolus von 2 g Methylprednisolon, gefolgt von 0,4 g/h über 48 h. Nach Rekrutierung von 10008 Patienten zeigte sich in einer Zwischenauswertung, dass das relative Todesrisiko in der Steroidgruppe hoch signifikant um den Faktor 1,18 erhöht war. Daraufhin wurde die weitere Rekrutie-

rung abgebrochen und das Ergebnis publiziert. Seit dem Vorliegen dieser Ergebnisse gilt die „Höchstdosis“-Steroidtherapie bei Schädelhirntrauma als kontraindiziert, auch wenn die genaue Ursache der erhöhten Sterblichkeit bisher unklar ist [38, 41]. Da ca. die Hälfte aller Patienten mit TON initial bewusstlos ist und somit den Eingangskriterien der CRASH-Studie entsprechen, sind deren Ergebnisse für die Behandlung der TON relevant. Insgesamt liegen bisher 16 klinische Studien zur Steroidtherapie der TON vor. Außer der CRASH-Studie ist keine dieser Studien randomisiert, womit die Aussagekraft sehr eingeschränkt ist. Nur eine TON-Studie von Yip et al. prüfte den Effekt von 1000 mg Methylprednisolon intravenös placebokontrolliert [42]. Es zeigte sich kein Unterschied im Vergleich beider Behandlungsarme.

Aufgrund der unbefriedigenden Studienlage wurde in den 90er-Jahren die International optic nerve trauma study initiiert, welche weltweit retrospektiv Fälle rekrutierte [43]. Sie fand zwischen den 3 Behandlungsmodalitäten a) operative Dekompression des Canalis opticus, b) Steroidgabe sowie c) Nichthandeln keinen Unterschied. Allerdings waren die Gruppen nicht gleich gewichtet, sodass aufgrund des Studiendesigns nur eingeschränkt Aussagen möglich sind. Das Fazit dieser Studie war, dass weder Kortikosteroide noch Canalis-opticus-Dekompression Bestandteil der Standardtherapie von Patienten mit TON sein sollten. Unterstrichen wird die Wirkungslosigkeit der Steroide bei TON durch die Zusammenschau 4 tierexperimenteller Arbeiten. Zwei dieser Arbeiten zeigten keinen Effekt [44, 45], eine Arbeit einen positiven [46] und eine weitere Arbeit einen negativen Effekt der Steroide [47]. In der Behandlung der traumatischen Optikusneuropathie muss daher davon ausgegangen werden, dass Steroide nicht von Nutzen sind und in sehr hoher Dosis bezüglich allgemeiner Nebenwirkungen als gefährlich einzustufen sind.

### Drusenpapille

Bei Drusenpapillen handelt es sich um eine anfangs symptomlose, progrediente, meist beidseitige Optikusneuropathie [48], bei der es aufgrund hyaliner Kalkeinlagerungen im Sehnervenkopf zu Nervenfaserbündeldefekten mit entsprechenden Gesichtsfelddefekten kommt. In Autopsiestudien wurde für Drusen eine allgemeine Prävalenz von 2% angegeben. In selektierten Kohorten von Patienten mit Drusenpapille fanden sich Gesichtsfeldausfälle in bis zu 87% [49]. Die Zahlen in der Literatur schwanken allerdings sehr stark und die genaue Inzidenz von Funktionsstörungen ist bei Drusenpapillen nicht bekannt, da bei den meisten Menschen Drusenpapillen unerkannt bleiben, wenn sie keine Funktionsstörungen verursachen. Für Gesichtsfelddefekte wird eine Progressionsrate von ca. 20% berichtet [48].

Eine studiengesicherte Therapie gibt es bei Drusenpapillen nicht. Eine kleine, unverblindete Pilotstudie an 32 Patienten ergab, dass eine pharmakologische Augendrucksenkung die Progression über knapp 2 Jahre aufhalten könnte [48]. Es ist denkbar, dass Betroffene von solchen drucksenkenden Substanzen profitieren, denen zusätzlich eine drucksenkungsunabhängige, neuroprotektive Wirkung nachgesagt wird, z.B. Brimonidin. Es gibt außerdem neben dem erhöhtem Augendruck kein Merkmal, das bei Drusenpapillen die Diagnose eines chronischen Offenwinkelglaukoms erlauben würde. Ein Normaldruckglaukom kann bei einer Drusenpapille praktisch nicht erkannt werden.

Auch aus diesem Grund rechtfertigt sich die großzügige Indizierung drucksenkender Therapie bei Drusenpapillen.

### Hereditäre Optikusneuropathien

Diese Gruppe von Optikusneuropathien umfasst autosomal rezessive, autosomal dominante und mitochondrial vererbte Ursachen. Am häufigsten ist die letztgenannte Ursache, die zur Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON) führt. Diese Diagnosen sind primär klinische Diagnosen, die molekular-genetisch gesichert werden können. Die Prävalenz der LHON liegt bei bis zu 1/50000 [50]. Spontane Verbesserungen der Sehfunktion wurden beschrieben und hängen in ihrer Wahrscheinlichkeit von der Art der Mutation ab [51]. Eine kürzlich in den USA begonnene, neuroprotektive Therapiestudie scheiterte unter anderem an mangelnder Patientenrekrutierung. Therapieversuche mit Ubichinon (Coenzym Q), einem essenziellen Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette, ergaben bisher keine überzeugenden Ergebnisse [52]. Derzeit wird eine Phase-II-Studie durchgeführt, in welcher dieses Konzept mit Idebenon, einem synthetischen Analogon des Coenzym Q, erneut überprüft wird (NCT00747487). In einer weiteren Phase-III-Studie wird derzeit geprüft, ob die antioxidative Substanz Curcumin einen Effekt hat (NCT00528151).

### Toxische und nutritive Optikusneuropathien

Auch bei diesen Erkrankungen kommt es vermutlich ähnlich wie der LHON zu einer Störung oder einem Zusammenbruch der Atmungskette, also der oxidativen Phosphorylierung, und damit zu Funktionsstörungen und Zelltod der retinalen Ganglienzellen. Auch können schwere Stoffwechsellage wie nach Verbrennung [53] oder schwerer gastrointestinaler Blutung [54] zu ähnlichen Sehstörungen mit nachfolgender Optikusatrophie führen. Evidenzbasierte, kausale Therapien sind für diese sehr seltenen Situationen nicht bekannt.

Häufiger sind Optikusneuropathien, die durch Mangelernährung oder Einnahme toxischer Substanzen bedingt sind. In bestimmten Ländern hatte diese Variante der Optikusneuropathie in Phasen besonderer Not sogar epidemieartige Ausmaße angenommen, beispielsweise in Tansania und Kuba [55]. Dort ist es durch die Kombination von Mangelernährung und Konsum von Tabak (Zyanide) und Alkohol (Methanolanteil) zu beidseitiger Optikusatrophie gekommen. In unseren Breiten sind solche Befunde, die in der älteren Literatur als Tabak-Alkohol-Amblyopie bezeichnet wurden, seltener, jedoch nicht ausgeschlossen. Kofaktoren solcher Störungen sind ein Mangel an Vitamin B-12, Thiamin, Folsäure und/oder schwefelhaltigen Aminosäuren. Nicht zuletzt können auch Medikamente zum Untergang retinaler Ganglienzellen führen. Bekannteste Pharmaka sind die Tuberkulostatika Ethambutol und Isoniazid, welche den neuronalen Stoffwechsel unmittelbar ungünstig beeinflussen. Ferner kann Amiodaron zu einer Optikusatrophie führen, welche initial durch eine Papillenschwellung imponiert. Hierbei kommt es jedoch durch Einlagerungen in den Sehnervkopf zu AION-artigen Mikroinfarkten.

All diesen Störungen ist gemeinsam, dass es wenig therapeutische Optionen gibt. Entscheidend sind vielmehr das Vermeiden der schädlichen Substanzen und Herbeiführen einer ausgeglichener Ernährung, ggf. durch zusätzliche Einnahme von

Vitaminen. Bei Verdacht auf eine Optikusneuropathie im Rahmen internistischer Erkrankungen wie z.B. der perniziösen Anämie kann nach Blutbildanalyse und einer Blutserumbestimmung Vitamin B-12 injiziert werden. Ist die Atrophie jedoch fortgeschritten, profitiert der Patient funktionell davon kaum. Bei Verdacht auf eine Optikusneuropathie im Rahmen einer Mangelernährung kann Hydroxycobalamin injiziert werden und oral täglich 200 mg Thiamin sowie 4 mg Folsäure gegeben werden.

### Sehnerventumoren

Der Sehnerv und seine Durahüllen können entweder durch Tumoren entlang der Sehbahn sekundär geschädigt werden oder primär selber an einem Tumor erkranken. Im Folgenden soll auf die 2 Primärtumoren eingegangen werden, die zusammen über 90% der Fälle von Sehnervtumoren ausmachen. Dies ist zum einen das Optikusgliom, oft im Rahmen einer Neurofibromatose I, zum anderen das Optikuscheidenmeningeom. Pharmakologische Therapien spielen hierbei keine Rolle, abgesehen von der systemischen Chemotherapie bei Optikusgliom im Säuglingsalter. Optikusgliome haben im Kindes- und Jugendalter, in welchem diese Erkrankung meistens auftritt, eine gute Prognose und zeigen höchstens eine langsame Progression. Eine chirurgische Exzision kommt dann infrage, wenn ein Auge erblindet ist oder bei bestehender Optikusatrophie massiv im Visus eingeschränkt ist und/oder ein Exophthalmus vorliegt. Anderenfalls wird man entweder warten oder bei älteren Kindern und Jugendlichen eine Bestrahlung einleiten [56]. Diese Behandlungen werden von spezialisierten, neuropädiatrischen Zentren koordiniert. Dem Augenarzt kommt hierbei eine beratende Rolle zu, insbesondere bei der Indikationsstellung solcher Interventionen. Für das Optikuscheidenmeningeom, welches lange Zeit als unbehandelbar bzw. nur chirurgisch exzidierbar galt, haben sich in den letzten Jahren neue strahlentherapeutische Optionen mit verblüffend guten Ergebnissen ergeben [57]. Durch stereotaktische, fraktionierte, konformale Bestrahlung mit einer Totaldosis von 54 Gy kann eine Progression aufgehalten und in ca. 90% der Fälle eine Stabilisierung oder Besserung der Funktion erzielt werden [58].

**Interessenkonflikt:** Nein

### Literatur

- 1 Trautner C, Haastert B, Richter B et al. Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1031–1034
- 2 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268–1279
- 3 Beck RW, Gal RL, Bhatti MT et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 77–83
- 4 Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285
- 5 Steel DH, Waldock A. Measurement of the retinal nerve fibre layer with scanning laser polarimetry in patients with previous demyelinating optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 505–509
- 6 Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Retinal Nerve Fiber Layer Axonal Loss and Visual Dysfunction in Optic Neuritis. *Ann Neurol* 2005; 58: 383–391
- 7 Frohman E, Costello F, Zivadinov R et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 853–863

- 8 Kappos L, Antel J, Comi G et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124–1140
- 9 McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127
- 10 Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846
- 11 Lagrèze WA. Steroids for optic nerve diseases? *Ophthalmologie* 2007; 104: 517–520
- 12 Beck RW, Cleary PA, Anderson Jr MM et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581–588
- 13 The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1404–1413
- 14 Gould ES, Bird AC, Leaver PK et al. Treatment of optic neuritis by retrobulbar injection of triamcinolone. *Br Med J* 1977; 1: 1495–1497
- 15 Trauzettel-Klosinski S, Diener HC, Dietz K et al. The effect of oral prednisolone on visual evoked potential latencies in acute optic neuritis monitored in a prospective, randomized, controlled study. *Doc Ophthalmol* 1995; 91: 165–179
- 16 Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL et al. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52: 1479–1484
- 17 Wakakura M, Mashimo K, Oono S et al. Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 133–138
- 18 Vedula S, Brodney-Folse S, Gal R et al. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007: CD001430
- 19 Hickman SJ, Kapoor R, Jones SJ et al. Corticosteroids do not prevent optic nerve atrophy following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1139–1141
- 20 Diem R, Hobom M, Maier K et al. Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J Neurosci* 2003; 23: 6993–7000
- 21 Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112
- 22 Kidd D, Burton B, Plant GT et al. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 2003; 126: 276–284
- 23 Jacob A, Weinshenker BG, Violich I et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443–1448
- 24 Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081–1083
- 25 Bley TA, Uhl M, Carew J et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1722–1727
- 26 Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2002; 80: 355–367
- 27 Buono LM, Foroosan R, Sergott RC et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Current opinion in ophthalmology* 2002; 13: 357–361
- 28 Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: twenty-four-month update. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 793–798
- 29 Dickersin K, Manheimer E, Li T. Surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006: CD001538
- 30 Fraser S, Siriwardena D. Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2002: CD001989
- 31 Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1029–1046
- 32 Newman NJ, Scherer R, Langenberg P et al. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 317–328
- 33 Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA et al. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 212–217
- 34 Salomon O, Huna-Baron R, Steinberg DM et al. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1999; 13 (Pt 3a): 357–359
- 35 Kupersmith MJ, Frohman L, Sanderson M et al. Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. *J Neuroophthalmol* 1997; 17: 250–253
- 36 Mathews MK, Sergott RC, Savino PJ. Pseudotumor cerebri. *Current opinion in ophthalmology* 2003; 14: 364–370
- 37 Ahlskog JE, O'Neill BP. Pseudotumor cerebri. *Ann Intern Med* 1982; 97: 249–256
- 38 Steinsapir KD. Treatment of traumatic optic neuropathy with high-dose corticosteroid. *J Neuroophthalmol* 2006; 26: 65–67
- 39 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the management of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405–1411
- 40 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study. Jama* 1997; 277: 1597–1604
- 41 Roberts I, Yates D, Sandercock P et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1321–1328
- 42 Yip CC, Chng NW, Au Kong KG et al. Low-dose intravenous methylprednisolone or conservative treatment in the management of traumatic optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 309–314
- 43 Levin LA, Beck RW, Joseph MP et al. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 1268–1277
- 44 Ohlsson M, Mattsson P, Svensson M. A temporal study of axonal degeneration and glial scar formation following a standardized crush injury of the optic nerve in the adult rat. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22: 1–10
- 45 Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA et al. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat. *J Neuroophthalmol* 2004; 24: 11–18
- 46 Sheng Y, Zhu Y, Wu L. Effect of high dosage of methylprednisolone on rat retinal ganglion cell apoptosis after optic nerve crush. *Yan Ke Xue Bao* 2004; 20: 181–186
- 47 Steinsapir KD, Goldberg RA, Sinha S et al. Methylprednisolone exacerbates axonal loss following optic nerve trauma in rats. *Restor Neurol Neurosci* 2000; 17: 157–163
- 48 Schargus M, Gramer E. Optic disc drusen. *Ophthalmologie* 2008; 105: 693–710
- 49 Auw-Haedrich C, Staubach F, Witschel H. Optic disc drusen. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 515–532
- 50 Puomila A, Hamalainen P, Kivioja S et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 1079–1089
- 51 Spruijt L, Kolbach DN, de Coe RF et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 676–682
- 52 Barnils N, Mesa E, Munoz S et al. Response to idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2007; 82: 377–380
- 53 Unsold AS, Rizzo 3<sup>rd</sup> JF, Lessell S. Optic neuropathy after burns. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1696–1698
- 54 Klewin KM, Appen RE, Kaufman PL. Amaurosis and blood loss. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 669–672
- 55 Sadun AA, Martone JF, Muci-Mendoza R et al. Epidemic optic neuropathy in Cuba. Eye findings. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 691–699
- 56 Lee AG. Neuroophthalmological management of optic pathway gliomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E1
- 57 Pitz S, Becker G, Schiefer U et al. Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1265–1268
- 58 Wilhelm H. Primary optic nerve tumours. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 11–18