Behandlung des Nystagmus durch Injektion von Botulinustoxin in die Augenmuskeln

R. A. Crone, P. T. V. M. de Jong, G. Notermans

Universiteit van Amsterdam
Erasmus Universiteit, Rotterdam
Rijksinstituut Volksgezondheid, Bilthoven

Herrn Prof. Dr. W. Doden zum 65. Geburtstag gewidmet

Einleitung

Scott (1980, 1981) hat nach ausführlichen Tierexperimenten die pharmakologische Schwächung von Augenmuskeln mit Hilfe von Botulinustoxin beschrieben. Exakte Indikationen lassen sich für diese neue Art der Schielbehandlung noch nicht angeben. Da durch das Toxin eine zeitlich begrenzte Lähmung verursacht wird, bietet sich sein Einsatz zur Schwächung des homo- und heterolateralen Antagonisten insbesondere bei frischen Augenmuskelparesen an. Denkbar ist auch eine Anwendung beim kindlichen, konkomitanten Schielen.

Unsere Kenntnisse über den Mechanismus des Strabismus convergens sind zwar noch lückenhaft. Sicher ist jedoch, daß nach Verlust des Parallelstandes beider Augen durch Amblyopie, Suppression, anomale Korrespondenz oder Fehlregulation des Konvergenz-Akkommodationsmechanismus ein *circulus vitiosus* in Gang gesetzt wird, der ohne künstliche Schwächung der *Musculi recti interni* nicht durchbrochen werden kann. Eine „chirurgische Schwächung“ (Rücklagerung) hat permanenten Charakter. Ziel des chirurgischen Eingriffes (Ing, 1981) ist es, durch richtige Dosierung die Komitanz der Bewegung zu erhalten und eine Überkorrektur zu vermeiden. Der Wirkungsmechanismus des Botulinustoxins ist anders. Es resultiert eine zeitliche begrenzte Schwächung (Parese über Monate), wobei prinzipiell für einige Zeit eine Überkorrektur möglich ist. In vielen Fällen könnte ein zeitlich begrenzter Effekt ausreichend sein. So könnte hiermit in der Zeit der Amblyopiebehandlung und Korrektur der Hypermetropie der oben beschriebene *circulus vitiosus* durchbrochen werden.

Gerade der paretische Effekt des Botulinustoxins und die Überkorrektur könnte hierbei von Vorteil sein. Eine Inkomitanz, die auch leicht durch Operationsfehler entstehen kann, durchbricht bekanntlich in vielen Fällen eine Suppression. Genauso können durch Überkorrektur die unerwünschten sensorischen Adaptationen aufgehoben werden. Es ist somit denkbar, daß die Injektion von Botulinustoxin in Zukunft zu einer Alternative der Schielopera-

Zusammenfassung

Zwei Patienten mit einem schweren Nystagmus wurden mit Botulinustoxininjektionen in die Augenmuskeln behandelt. Der erste wies einen vertikalen Nystagmus mit Oscillopsie auf; der zweite, ein Einäugiger, hatte einen kongenitalen, horizontalen Nystagmus.

Treatment of Nystagmus by Injecting Botulinum Toxin into the Ocular Muscles

Two patients with severe nystagmus were treated by injection of botulinum toxin into the eye muscles. The first patient had a vertical nystagmus of large amplitude with oscillopsia; the second, monocular patient had a congenital horizontal nystagmus.

tion wird. Die von Scott vorgelegten Ergebnisse lassen dies erwarten.

Zum Schluß der Einleitung seien noch einige seltene Indikationen neben den genannten *paretischen Schielformen* erwähnt: Sinnvoll scheint eine zeitlich begrenzte *Ptoxis bei Facialis paresen*. Denkbar ist weiterhin die pharmakologische Behandlung des *Nystagmus*.

Nachfolgend wird über die Behandlung mit Botulinustoxin A von zwei Patienten mit schwerem Nystagmus berichtet. Das Toxin ist hochgradig giftig; 2 Mikrogramm sind ausreichend, einen Erwachsenen zu töten. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß die Toxininjektionen gefährlich sind. Die maximale Einzeldosis für die Schielbehandlung beträgt 17 Nanogramm. Um eine schwache Parese der *Mm. recti interni* bei Kindern zu erreichen, sind 60 Picogramm erforderlich. Dies ist verschwindend gering gegenüber der letalen Dosis. In seiner großen Serie hat Scott nie Symptome eines generalisierten Botulismus gesehen. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen in einem kleineren Kollektiv.

Methodik

Verwendet wurde kristallinisches Botulinustoxin A. Es ist gefriertrocknet im Kühlschrank lange haltbar. Das Toxin wird in Ampullen zu 50 ng abgefüllt nach Bestimmung der LD 50 Dosis an Mäusen. Appliziert wird aus Tuberkulinspritzen durch eine hohle monopolare EMG-Nadel in den entsprechenden Muskel nach einer Oberflächenanästhesie mit Cocain-Adrenalin-Tropfen. Sobald sich die Nadel im Muskel befindet (kontrolliert über ein akustisches EMG-Signal), wird der Patient aufgefordert, in die Blickrichtung des entsprechenden Muskels zu sehen. Danach wird die Nadel unter EMG-Kontrolle noch weitere 2 cm vorgeschoben, um die Gegend mit den meisten motorischen Endplatten zu erreichen. Dann wird das in 0,1 ml Kochsalzlösung aufgelöste Toxin appliziert. Der erreichte Effekt ist dosisabhängig, aber die genaue Lokalisation des Depots ist schwierig. Deshalb sind manchmal zwei; in seltenen Fällen drei Injektionen mit zunehmender Dosis nötig.

Eine Diffusion des Toxins über den injizierten Muskel hinaus ist möglich. Deshalb kann es bei der Behandlung der Horizontalmotoren zu einer kurzzeitigen vertikalen Bewegungsstörung kommen. Ebenso ist bei Behandlung des *M. rectus superior* eine Ptoxis nahezu unvermeidlich.

Patientengut

1. Fall. Bei einer 50jährigen Frau kam es nach einer Ponsblutung zur Tetraplegie. Ein heftiger vertikaler Nystagmus gepaart mit einer Oscillopsie war für die gelähmte Patientin unerträglich. Der Nystagmus hatte eine Frequenz von 1–2 Hz, die Amplitude betrug 30°. Refraktion, brechende Medien und Fundus waren ohne pathologischen Befund. Es bestand beidseits eine Ptosis. Eine chirurgische Behandlung war nicht möglich. Deshalb wurde der Versuch einer pharmakologischen Behandlung gemacht. Natürlich war eine Ptosis sowie ein nur zeitlich begrenzter Effekt zu erwarten. Behandelt wurde das rechte Auge mit insgesamt 16 ng, die je zur Hälfte in den M. rectus superior und den M. rectus inferior injiziert wurden. Wie in anderen Fällen war die volle Wirkung nach 2 Tagen erreicht. Das Auge stand gering nach unten und zeigte keinen spontanen Nystagmus mehr. Außerdem hatte sich eine komplette Ptosis entwickelt. Mit einer Lesebrille, die rechts mit einer Ptosisstütze, links mit einem Okklusionsglas versehen war, konnte die Patientin wieder lesen und herumschauen. Sie war glücklich damit. Leider war die Wirkung relativ kurz. Nach drei Monaten bildete sich der Nystagmus wieder aus. Eine zweite Injektion wurde gegeben, die fast keine Ptosis verursachte und einen Monat wirkte. Der schlechte Allgemeinzustand machte eine Wiederholung der Behandlung bisher unmöglich.

2. Fall. Ein 34jähriger Mann wurde 1972 erstmals mit einer beidseitigen, dominant erblichen kongenitalen Hornhautstromadystrophie vorgestellt. Außerdem bestand ein Strabismus convergens links. Der Visus betrug rechts $\frac{2}{300}$, links $\frac{1}{300}$. Ebenso bestand ein Nystagmus amblyopicus mit Komponenten eines Nystagmus latens. Beidseits wurde eine Keratoplastik durchgeführt. Das rechte Auge erblindete in der Folgezeit an einem Sekundärglaukom.

Jetziger Befund: Das Hornhauttransplantat links ist klar. Der Visus beträgt $\frac{3}{60}$ (Korrektur: $-3,0$ sph = $-5,0$ cyl Achse 170°). Es besteht ein Torticollis nach links aufgrund eines heftigen Rucknystagmus nach links mit einer Amplitude von 30°.

Es wurde überlegt, ob die langsame, primäre Phase des Nystagmus durch eine Rücklagerung des M. rectus internus zu beeinflussen wäre. Zuerst sollte aber der Effekt der Schwächung durch eine Botulinusinjektion erprobt werden.

Eine Dosis von 1 ng zeigte anfangs kaum einen Effekt. Deshalb wurden nach zwei Wochen weitere 5 ng injiziert, die eine komplette Internusparese zur Folge hatten. Für wenige Tage klagte der Patient über Scheinbewegungen bei dem Versuch nach rechts zu blicken. Danach war der Gesamtzustand deutlich gebessert. In Primärstellung bestand kein spontaner Nystagmus mehr. Der objektive Visus war zwar nur von 0,05 auf 0,1 angestiegen, subjektiv war die Verbesserung jedoch bedeutender. Das Lesen (mit Hilfe einer Lupe) war ebenfalls besser.

Vorgehaltene Streifenmuster konnten visuell besser auseinandergehalten werden. 5 Monate nach Injektion ist die Paralyse des M. rectus internus gering rückläufig. In Zukunft muß bei weiterem Rückgang der künstlichen Parese gemeinsam mit dem Patienten entschieden werden, ob eine weitere Toxininjektion vorgenommen oder eine Myopexie durchgeführt werden soll (die möglicherweise weniger effektiv ist).

Diskussion

Die Indikation zur Behandlung eines Nystagmus mit der Injektion von Botulinustoxin in Augenmuskel wird sich selten anbieten, da meist eine Augenmuskelparese unerwünscht ist. Besteht Binokularität, so wird diese durch die Toxininjektion gestört.

Für die Behandlung kommen Patienten mit nicht zu ertragender Oscillopsie sowie Einäugige mit großer Nystagmusamplitude auch ohne Oscillopsie in Betracht. Bei Patienten mit Oscillopsie kann eine deutliche Visusverbesserung erreicht werden. Bei Patienten mit kongenitalem Nystagmus wird die Visusverbesserung objektiv weniger auffallend sein. Unser 2. Fall bestätigt diese altbekannte Regel. Trotzdem kann die Unterdrückung des Nystagmus subjektiv eine deutliche Verbesserung des Sehens bedeuten. Sofern die Botulinustoxininjektion in Zukunft allgemein Anerkennung in der Schielbehandlung finden würde, sollte man daran denken, daß in seltenen Fällen auch ein Nystagmus auf diese Weise behandelt werden kann.

Literatur

Ing, M. R.: Early surgical alignment for congenital esotropia. *Tr. Amer. Ophthalm. Soc.* 79 (1981) 625
 Scott, A. B.: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an

alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87 (1980) 1044

Scott, A. B.: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Tr. Amer. Ophthalm. Soc.* 79 (1981) 734

Prof. Dr. R. A. Crone
 Afdeling Oogheekunde
 Academisch Medisch Centrum
 Meibergdreef 9
 NL-1105 AZ Amsterdam Z. O.