

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Augenbewegungsstörungen inkl. Nystagmus

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Christoph Helmchen, Lübeck

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 2.0

Vollständig überarbeitet: 27. September 2021

Gültig bis: 26. September 2026

Kapitel: Hirnnervensyndrome und Schwindel

Zitierhinweis

Helmchen C. et al., Augenbewegungsstörungen inkl. Nystagmus, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

christoph.helmchen@neuro.uni-luebeck.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Wolfgang Heide, Klinik für Neurologie, Allgemeines Krankenhaus Celle, Siemensplatz4, D-29223 Celle; E-Mail: Wolfgang.Heide@akh-celle.de

Prof. Dr. Dominik Straumann, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich; E-Mail: dominik.straumann@usz.ch (SNG)

Prof. Dr. Michael Strupp, Neurologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern; Marchioninistr. 15, 81377 München; E-Mail: Michael.Strupp@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Gerald Wiest, Neurologische Klinik, Medizinische Universität Wien, Währingergürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich; E-Mail: gerald.wiest@meduniwien.ac.at (ÖGN)

Federführend:

Prof. Dr. Christoph Helmchen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck; E-Mail: christoph.helmchen@neuro.uni-luebeck.de

Was gibt es Neues?

Augenbewegungsstörungen treten bei zahlreichen Erkrankungen als klinisch wegweisende Zeichen auf, sie können daher in der klinischen Differenzialdiagnose von Erkrankungen weiterhelfen oder sogar das klinisch führende Symptom (z. B. Oszillopsien) erklären. Daher werden klinische Zeichen (z. B. Nystagmus) und Erkrankungen hier aufgeführt.

Augenbewegungsstörungen:

- Downbeat-Nystagmus: Fampridin (als retardiertes 4-Aminopyridin, 2 × 10 mg/d) reduziert den Downbeat-Nystagmus (Claassen et al. 2013a) und kann für den individuellen Heilversuch empfohlen werden (Kalla and Strupp 2019).
- Makrosakkadische Oszillationen: Makrosakkadische Oszillationen können mit Memantin (20 mg/d) reduziert und die Sehschärfe verbessert werden (Rosini et al. 2013; Serra et al. 2008).
- Rebound-Nystagmus: Der Rebound-Nystagmus sollte nur bei lateralen Blickpositionen < 30° getestet und dann als Hinweis für eine zerebelläre Störung gewertet werden, da bei noch exzentrischeren Blickzielen auch bei Gesunden ein Blickrichtungsnystagmus und ein anschließender Rebound-Nystagmus auslösbar ist (Ritter et al. 2020). Der Rebound-Nystagmus ist klinisch am besten in einer von der Geradeaus-Position seitlich abweichenden Blickposition zu sehen (Bogli et al. 2020).
- Seesaw-Nystagmus: Der Seesaw-Nystagmus kommt bei Läsionen des mesenzephalen Nucleus interstitialis Cajal (Das et al. 2010), bei medullären (Khan and Lueck 2013) und zerebellären (Lee and Kim 2018) Läsionen vor.

Erkrankungen:

- Zerebelläre Blickfolgestörungen beim CANVAS: Die gestörte Blickfolge als Ausdruck der zerebellären Manifestation kann mit dem visuell verstärkten vestibulookulären Reflex (VVOR) helfen, das CANVAS-Syndrom (Cortese et al. 2020) klinisch zu identifizieren (Halmagyi et al. 2021). Die langsame Blickfolge ist so gestört, dass zahlreiche klinisch sichtbare Sakkaden bei horizontalen Kopfdrehungen unter Fixation eines stationären Blickziels auftreten.
- Lysosomale Speichererkrankungen: Lysosomale Speichererkrankungen wie die Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung, die typischerweise zu zunächst vertikalen, dann zu horizontalen Verlangsamungen der Sakkadengeschwindigkeiten führen, konnten in Therapiestudien mit Miglustat oder Acetyl-DL-Leucin nicht zu einer Verbesserung der Sakkadengeschwindigkeit beitragen (Abel et al. 2015; Bremova-Ertl et al. 2020; Bremova et al. 2015).
- Parkinson-Syndrome: Anhand der blickmotorischen Störungen lassen sich die verschiedenen Parkinson-Syndrome differenzieren: Idiopathisches Parkinson Syndrom (PD), Progressive supranukleäre Blicklähmung (PSP), Multisystem-Atrophie (MSA) und das X-bezogene Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP) (Sprenger et al. 2019). Sie korrelieren mit neuroanatomischen funktionellen und strukturellen Degenerationsmarkern (Vintonyak et al. 2017; Gorges et al. 2013) und lassen sich auch bereits bei asymptomatischen genetischen Mutationsträgern von hereditären Parkinsonsyndromen erkennen (Machner et al. 2010; Hertel et al. 2009).
- Wernicke-Enzephalopathie: Bei der Wernicke-Enzephalopathie kommt es oftmals zu einem die Richtung wechselnden vertikalen Nystagmus, bei dem aus einem initialen Upbeat-Nystagmus ein chronischer Downbeat-Nystagmus wird. Er trägt bei nicht/nicht rechtzeitig mit Thiamin behandelten Patienten neben der bilateralen Vestibulopathie (Kattah et al. 2013), der archizerebellären Standataxie und einer eventuellen Polyneuropathie wesentlich zur chronischen Stand- und Gangataxie der Patienten bei (Kattah et al. 2018).
- Neuromyotonie: Bei der Neuromyotonie der für die Augenmuskeln zuständigen Hirnnerven sind membranstabilisierende Medikamente wirksam (Roper-Hall et al. 2013).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick (s. Tabelle 1)

- **Erworbener Pendelnystagmus (inkl. okulopalatiner Tremor):** Der erworbene Pendelnystagmus kann mit Memantin (bis 4×10 mg/d) oder Gabapentin (3×300 – 600 mg/d) behandelt werden.
- **Downbeat-Nystagmus:** Der Downbeat-Nystagmus ist zumeist chronisch und sollte mit Kaliumkanalblockern, dem 4-Aminopyridin in retardierter Form, Fampridin (2×10 mg/d), oder Chlorzoxazone (3×500 mg/d), behandelt werden.
- **Upbeat-Nystagmus:** Der Upbeat-Nystagmus ist zumeist kurzanhaltend, daher kann eine spontane Remission abgewartet werden. Bei längerer symptomatischer Phase kann ein Therapieversuch mit 4-Aminopyridin in retardierter Form, Fampridin (2×10 mg/d), oder mit Memantin (bis 4×10 mg/d) erfolgen.
- **Seesaw-Nystagmus:** Der Seesaw-Nystagmus tritt ruckweise oder pendelförmig auf und kann mit Clonazepam (bis $3 \times 0,5$ mg/d beim pendelförmigen Seesaw-Nystagmus), Memantin (3×10 mg/d) oder Gabapentin (3×300 – 600 mg/d beim Ruck-Seesaw-Nystagmus) behandelt werden.
- **Periodisch alternierender Nystagmus:** Der periodisch alternierende Nystagmus tritt typischerweise bei Kleinhirnläsionen der Uvula und des Nodus auf und lässt sich gut mit Baclofen (3×5 – 10 mg/d) behandeln, alternativ mit Memantin (4×5 – 10 mg/d).
- **Infantiler/kongenitaler Nystagmus:** Der infantile Nystagmus lässt sich mit Memantin (4×5 – 10 mg/d) oder Gabapentin (3×300 mg/d) partiell reduzieren.
- **Ocular Flutter und Opsoklonus:** Da Ocular Flutter und noch mehr der Opsoklonus zumeist eine Folge einer paraneoplastischen Kleinhirn-/Hirnstammerkrankung sind, muss die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund stehen (Tumorthherapie): Zu den Medikamenten der verschiedenen Immuntherapien gehören u. a. Corticosteroide, intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese und Rituximab.
- **Myokymie des M. obliquus superior:** Mangels Studien sollten aus pathophysiologischer Erwägung Natriumkanalblocker (Oxcarbazepin, Carbamazepin, Lacosamid) oder Gabapentin verwendet werden oder die topische Anwendung von Betablocker-Augentropfen (Timolol) erfolgen.
- **Augenmotilitätsstörungen bei extrapyramidalen Erkrankungen:** Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom können L-Dopa und Dopamin-Agonisten die Sakkadenamplitude und die Geschwindigkeit der Augenfolgebewegungen positiv beeinflussen.

Inhalt

1	Einführung	7
1.1	Begründung der Leitlinie	7
1.2	Ziele dieser Leitlinie	8
1.3	Patientenzielgruppe	8
1.4	Versorgungsbereich	8
1.5	Adressaten der Leitlinie	8
1.6	Schlüsselwörter	8
2	Definition	8
2.1	Begriffsdefinition	8
2.2	Klassifikation	9
3	Diagnostik	9
3.1	Klinische Untersuchung	9
3.2	Apparative Untersuchung	14
4	Krankheitsbilder	14
4.1	Periphere Störungen	14
4.2	Zentrale Störungen	16
5	Therapie	27
6	Finanzierung	33
7	Methodik	33
7.1	Zusammensetzung	33
7.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	33
7.3	Konsensfindung	33
8	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	33
	Literatur	35

1 Einführung

1.1 Begründung der Leitlinie

Sehstörungen durch unwillkürliche Augenbewegungen und Augenbewegungsstörungen sind häufig und klinisch relevant, unter anderem weil die Art der Störung oft eine genaue topographisch anatomische Lokalisation ermöglicht und einige Formen therapierbar sind. Bei neurodegenerativen (zerebellären, extrapyramidalen) Erkrankungen sind sie vor allem unter Zuhilfenahme von quantitativen Registrierverfahren (vor allem Videookulographiesysteme) diagnostisch entscheidend, da hier die bildgebende Diagnostik häufig nicht weiterführt.

Leitsymptome sind Verschwommensehen, „laufende Bilder/Bildwackeln“ (Oszillopsien), Doppelbilder, Schwankschwindel, Drehschwindel, Fallneigung oder Gangunsicherheit. Manchmal bleiben sie für den Patienten und bei nicht korrekter Untersuchung für den Arzt unbemerkt. Ab einer gewissen Ausprägung werden sie symptomatisch, können aber bereits vorher die Fahreignung beeinflussen. Sie können Ausdruck von Hirnerkrankungen unterschiedlicher Mechanismen und Ätiologie sein. Daher ist ein Verständnis über die Klassifikation, Diagnostik und Therapierbarkeit wichtig.

Die Therapie unwillkürlicher Augenbewegungsstörungen ist bei paroxysmalen Formen oftmals gut, hingegen nur von mäßigem bis unzureichendem Erfolg bei chronischen Formen. Leider fehlen zu den meisten Okulomotorikstörungen Placebo-kontrollierte Studien mit klinisch validen Endpunkten, um Therapieempfehlungen mit ausreichender Evidenzklasse zu formulieren.

Dennoch sollten medikamentöse Behandlungsversuche unternommen werden, da die Wirksamkeit zumeist schnell abzuschätzen ist und sie auch für die Differenzialdiagnose nützlich sind. Eine Übersicht zeigt **Tabelle 1**.

Tabelle 1

Syndrom	Therapie
Downbeat-Nystagmus	Retardiertes 4-Aminopyridin (2 x 10 mg/d, Fampridin), 2. Wahl: Chlorzoxazone (3 x 500 mg/d); 3. Wahl: Clonazepam (3 x 0,5 mg/d)
Upbeat-Nystagmus	Retardiertes 4-Aminopyridin (Fampridin 2 x 10 mg/d), 2. Wahl: Memantin (4 x 10 mg/d); Baclofen (3 x 5–10 mg/d)
Seesaw-Nystagmus	Baclofen (3 x 5–10 mg/d), 2. Wahl: Clonazepam (3 x 0,5–1,0 mg/d); Gabapentin (3 x 300–600 mg/d)
Fixationspendelnystagmus	Memantin (bis 4 x 10 mg/d), ggf. in Kombination mit Clonazepam (2 x 0,5–1,0 mg/d); Gabapentin (3 x 300–600 mg/d)
Okulopalatiner Tremor	Gabapentin (3 x 300–600 mg/d, 1. Wahl), 2. Wahl: Memantin (3 x 10 mg/d) allein oder in Kombination mit Clonazepam (3 x 0,5–1,0 mg/d) oder Trihexyphenidyl (3 x 5–20 mg/d)
Infantiler/kongenitaler Nystagmus	Memantin (bis 4 x 10 mg/d); Gabapentin (3 x 300 mg/d); Prismengläser, Augenmuskeloperation
Periodisch alternierender Nystagmus	Baclofen (3 x 5–10 mg/d), 2. Wahl: Memantin (4 x 5–10 mg/d); Clonazepam (3 x 0,5–1,0 mg/d)

Syndrom	Therapie
Opsoklonus, Ocular Flutter	Immuntherapie: Steroide, IVIG, Plasmapharese, Rituximab symptomatisch: Clonazepam (3 x 0,5–2 mg/d); Nitrazepam (3 x 5–10 mg/d), Propranolol (3 x 40–80 mg/d); Behandlung der Grunderkrankung
Episodische Ataxie Typ 2	Acetazolamid (2 x 500 mg/d; 250–1000 mg/d); 4-Aminopyridin, retardierte Form (2 x 10 mg/d Fampridin)

1.2 Ziele dieser Leitlinie

Erstellen von Kriterien zur Differenzierung von Augenbewegungsstörungen und sich daraus ableitenden Therapieoptionen.

1.3 Patientenzielgruppe

Personen mit Störungen der visuellen Wahrnehmung, Schwindel oder Gangunsicherheit.

1.4 Versorgungsbereich

Fachgebiete Neurologie im ambulanten und stationären Bereich.

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen, und zur Information für Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Augenärzte, Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten.

1.6 Schlüsselwörter

Augenbewegungsstörungen, Blickparesen, Blickrichtungsnystagmus, Nystagmus, Oszillopsien, Hirnstamm, Kleinhirn

2 Definition

2.1 Begriffsdefinition

Unter Augenmotilitätsstörungen werden krankhafte Veränderungen der Metrik, Dynamik (Geschwindigkeit, Be- und Entschleunigung) und Latenz von Augenbewegungen zusammengefasst. Sie können durch zentralnervöse, peripher neuropathische, neuromuskuläre oder muskuläre Erkrankungen zustande kommen. Unwillkürliche Augenbewegungen liegen vor, wenn sich das Auge während der Fixation eines stationären Blickzielreizes unwillkürlich bewegt. Dabei können sie in Abhängigkeit von Blickposition und visuellen Einflüssen variieren. Ihr Auftreten ist paroxysmal, episodisch oder chronisch. In Abhängigkeit von der Amplitude unwillkürlicher Augenbewegungen kommt es zu einer Reduktion der Sehschärfe und dies kann zu einer illusorischen Bewegung der Umwelt (Oszillopsie) führen. Empfohlene Übersichtsarbeiten/Nachschlagewerke: Eggert 2007; Eggers et al. 2019; Leigh and Zee 2015; Strupp et al. 2014.

2.2 Klassifikation

Ziel der verschiedenen Augenbewegungsformen ist es, das Blickziel auf der Netzhaut (Makula) zu stabilisieren und eine binokuläre Foveation zu ermöglichen. In Abhängigkeit von der Blickzielgeschwindigkeit und der Eigenbewegung des Körpers werden verschiedene Augenbewegungstypen evoziert, die kombiniert oder selektiv gestört sein können: Sakkaden, langsame Blickfolge, Vergenz, Optokinetik, vestibulookulärer Reflex und Fixation. Unwillkürliche Augenbewegungen werden klassifiziert nach ihrer Geschwindigkeit, Regelmäßigkeit, Gleichmäßigkeit (z. B. pendulärer vs. Rucknystagmus), ihrem mon- vs. binokulären Auftreten und ihrer Bewegungsrichtung. Im Gegensatz zur gleichmäßigen Abfolge von ruckartigen schnellen und langsamen Bewegungskomponenten des pathologischen Nystagmus, bei denen die langsame Phase die treibende krankhafte Komponente ist, werden die Augen bei sakkadischen Intrusionen durch unwillkürliche, krankhafte sakkadische Signale vom Blickziel weggeführt. Ein Rucknystagmus, gekennzeichnet durch die Abfolge einer langsamen und schnellen Phase der unwillkürlichen periodischen Augenbewegung, kann sowohl peripher- als auch zentral-vestibulären Ursprungs sein. Er zeigt aber nicht automatisch einen vestibulären Ursprung an (z. B. infantiler Nystagmus).

3 Diagnostik

3.1 Klinische Untersuchung

Eine systematische klinische Untersuchung der Blickmotorik umfasst:

- Mon- und binokuläre Fixation (geradeaus und exzentrisch)
- Blickrichtungsabhängige Fixationsinstabilitäten
- Vestibulookulärer Reflex (VOR)
- Visuelle Suppression des VOR
- Sakkaden (schnelle Augenbewegungen)
- Langsame Blickfolgebewegungen und die visuelle Suppression des VOR
- Vergenzbewegungen (langsame und schnelle)
- Optokinetischer Nystagmus
- Provozierte Nystagmen
- Lagerungstests

Okuläre Fixation

Beim Geradeausblick sollte die Augenposition im Hellen normalerweise für beide Augen stationär bleiben. Bei monokulärer Fixation (Abdecktest) und unter Wegnahme der Fixation, z. B. unter der Frenzelbrille, kann ein langsames Abgleiten von der Geradeaus-Position von $< 5^\circ/\text{s}$ unter visueller

Suppression noch normal sein. Mit alternierendem Abdecken und monokulärer Fixation werden latente Nystagmen (manifest-latenter Nystagmus) und Schielstellungen demaskiert, da das latente (verdeckte) Schielen durch beidäugiges Sehen (Fusion) ausgeglichen wird. Die Lichtreflexe der Pupillen liegen üblicherweise auf einer horizontalen Linie. Die Richtung eines Nystagmus wird klinisch nach der schnellen Phase angegeben. Eine richtungsbestimmte Zu-/Abnahme eines Rucknystagmus spricht meistens für einen peripher-vestibulären Ursprung. Monokuläre, vertikal-rotatorische (torsionelle) Nystagmus-ähnliche irreguläre Oszillationen mit Vorzugsrichtung nach unten und nasal gerichteter Einwärtsrotation (schnelle Phase) finden sich bei der Obliquus-superior-Myokymie durch paroxysmale Reizung des Nervus trochlearis (z. B. Gefäß-Nerv-Kontakt). Monokuläre, oftmals pendelförmige Nystagmen finden sich auch bei Läsionen der visuellen Afferenz.

Spontannystagmus und unwillkürliche Augenoszillationen

Bei der Abgrenzung des Spontannystagmus von anderen unwillkürlichen Augenoszillationen gilt es, folgende Fragen zu beantworten, die für die Klassifikation wichtig sind (Eggers et al. 2019):

- Nur monokulär oder binokulär vorhanden?
- Konjugiert, diskonjugiert (entgegengerichtete Augenbewegungskomponenten) oder dissoziiert (gleiche Bewegungsrichtung, aber ungleiche Geschwindigkeiten und Amplituden)?
- Veränderung:
 - bei reduzierter oder aufgehobener Fixation?
 - bei monokulärem Abdecken eines Auges?
- Gerichtet (Ruck-) (schnelle vs. langsame Phase des Nystagmus) oder pendelförmig?
- Beginn der unwillkürlichen Augenbewegung mit einer schnellen oder einer langsamen Phase?
- Schlagrichtung der schnellen Phase (horizontal, vertikal, torsionell)?
- Blickpositionsabhängigkeit und (ggf. periodische) Änderung der Schlagrichtung
- Kontinuierlich oder episodisch?

Provozierte Nystagmen

Vestibuläre Nystagmen lassen sich gut provozieren, indem die zugrunde liegende vestibuläre Tonus-Imbalance durch zusätzliche vestibuläre Reize verstärkt wird, z. B. durch Kopfschütteln, Vibration, Hyperventilation oder Lagerungsmanöver (siehe Leitlinie https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-078l_S2k_Vestibulaere-Funktionsstoerungen_2021-05.pdf). Dabei ist darauf zu achten, dass der resultierende Nystagmus bei einer peripheren Läsion in der Ebene des stimulierten Bogenganges schlägt (horizontales Kopfschütteln erzeugt horizontalen Nystagmus). Eine Verletzung dieser Regel wird als „cross-coupling“ bezeichnet (meistens vertikaler Nystagmus nach horizontalem Kopfschütteln) und weist meistens auf eine zentralnervöse (meistens zerebelläre) Läsion hin (57,7 % vs. 19,6 % hin (Yang et al. 2020)). Die Kenntnis über einen Kopfschüttelnystagmus ist für die Bewertung eines Lagerungsnystagmus in der Abgrenzung zum peripheren gutartigen Lagerungsnystagmus auf der Grundlage einer Canalolithiasis wichtig (siehe

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-078l_S2k_Vestibulaere-Funktionsstoerungen_2021-05.pdf). Ein nicht vestibulärer provoziertes Nystagmus ist der Rebound-Nystagmus bei zerebellären Erkrankungen: Nach länger (> 20 s) anhaltender exzentrischer Fixation tritt bei der Wiederaufnahme der Geradeaus-Blickposition ein Nystagmus in die dem exzentrischen Blickzielreiz entgegengesetzte Richtung auf.

Blickrichtungsverhalten

Das Blickrichtungsverhalten ist für jedes Auge getrennt und für beide vergleichend zu untersuchen. Parallel stehende Lichtreflexe helfen, Heterophorien zu erkennen. Isolierte Augenmuskelparesen werden von einem Begleitschielen (komitantes Schielen) durch das Blicken in verschiedene Blickrichtungen abgegrenzt. Der blickparetische Nystagmus schlägt mit der raschen Phase in die Richtung der Blickparese bzw. des paretischen Augenmuskels. Das vertikale Abweichen beider Augen (vertikale Divergenz), verstärkt bei Kopfseitwärtsneigungen zur Seite des höher liegenden Auges (Bielschowsky-Test), weist auf eine Schwäche des M. obliquus superior (N.-trochlearis-Parese) hin.

Das Blickrichtungsverhalten hilft entscheidend bei der Klassifikation eines Nystagmus. Nach dem Alexander'schen Gesetz (Robinson et al. 1984) nimmt der peripher-vestibuläre Nystagmus in die Richtung der schnellen Phase zu und in die entgegengesetzte Richtung ab. Ein Spontannystagmus wird oftmals erst bei Blick in die Richtung der schnellen Phase sichtbar (blickrichtungsaktivierter Spontannystagmus). Wenn die Augen in der exzentrischen Blickposition wieder zurück in Richtung der Geradeaus-Position gleiten mit anschließend zentrifugal gerichteten schnellen Nystagmusphasen, dann spricht man von einem Blickrichtungsnystagmus. Bei zerebellären Erkrankungen kann der zentrifugale Blickrichtungsnystagmus in Abhängigkeit von der exzentrischen Fixationsdauer auch zentripetal schlagen. Der blickrichtungsaktivierte Spontannystagmus ist vom vertikalen, horizontalen und torsionellen Blickhaltedefizit zu unterscheiden (siehe unten). Während beide Formen konjugiert auftreten, schlägt die schnelle Phase des Konvergenz-/Retraktionsnystagmus diskonjugiert: Die schnellen Nystagmuskomponenten beider Augen schlagen zumeist bei leichtem Aufwärtsblick in entgegengesetzte Richtungen (Vergenz) und ziehen sich dabei oftmals zusätzlich kurz in die Augenhöhle zurück (Retraktionsnystagmus). Unterscheidet sich die Nystagmusamplitude auf beiden Augen deutlich bzw. tritt der Nystagmus nur einseitig auf dem exzentrisch fixierenden Auge auf, dann liegt ein dissoziierter Nystagmus vor.

Vestibulookulärer Reflex

Der vestibulookuläre Reflex (VOR) wird mit dem Kopfpuls-Test beurteilt. Auf dessen Durchführung und Wertigkeit wird in der Leitlinie https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-078l_S2k_Vestibulaere-Funktionsstoerungen_2021-05.pdf eingegangen.

Visuelle Suppression des VOR

Die visuelle Suppression des VOR wird in der horizontalen Ebene geprüft: Dabei streckt der Patient beide Arme nach vorne, verschränkt die Hände, richtet die Daumen nach oben und wird instruiert, seinen Blick auf den Daumen gerichtet zu halten, während der Körper auf einem Drehstuhl vom Untersucher gedreht wird (alternativ auch mit Drehungen im Oberkörper möglich, wenn Oberkörper,

Kopf und vorgestreckte Arme sich synchron bewegen). Dies löst langsame Phasen des VOR aus, die aber durch eine gute Blickfolgeleistung unterdrückt werden. Eine unvollständige visuelle VOR-Suppression ist vereinbar mit einer Pathologie des langsamen Augenfolgesystems (cave: verminderte Mitarbeit des Patienten).

Sakkaden

Sakkaden sind rasche Blicksprünge (amplitudenabhängige Maximalgeschwindigkeiten: 100–600 °/s) zur Erfassung neuer Blickziele, mit einer kurzen Latenz von 120–200 ms, sodass ein visuelles Feedback zur Steuerung (Korrektur) nicht mehr möglich ist. Dabei kommt es insbesondere auf ihre Richtung und Amplitude als Parameter der räumlichen Genauigkeit an. Die Beziehung zwischen der Sakkadenamplitude einerseits und ihrer Geschwindigkeit und Dauer andererseits (sog. main sequence) wird von der pontinen (horizontale Sakkaden) und mesenzephalen Formatio reticularis (vertikale Sakkaden) des Hirnstamms fest vorgegeben. Bis zu einer Amplitude von 20° besteht ein annähernd lineares Verhältnis von Amplitude zur Geschwindigkeit; approximativ kann man sich merken: 10°-Amplitude 220–300 °/s; 20°-Amplitude 320–400 °/s, allerdings bedarf es laboreigener Referenzwerte. Bei der klinischen Testung der Sakkaden bewertet man die Latenz, Geschwindigkeit, Metrik und die Konjugiertheit der Bewegungen auf beiden Augen. Pathologisch sind verlängerte Latenzen, reduzierte Geschwindigkeiten und Zielungenauigkeiten (Dysmetrien).

Vor der Sakkadenprüfung sollte getestet werden, ob die Augenbewegungsamplitude eingeschränkt ist (normal ist ca. $\pm 40^\circ$ horizontal, $\pm 20^\circ$ vertikal). Im klinischen Alltag wird hierfür von vielen Ärzten ein Blickziel (Finger) vorgegeben, das sich mit langsamer Geschwindigkeit nach exzentrisch bewegt. Dies ist für die orientierende Einschätzung der möglichen Bewegungsamplitude ausreichend, nicht jedoch für die Bewertung von (vor allem sakkadischen) Blickparesen. Sie erfordern die Darbietung schnell wechselnder Zielreize, die der Patient verfolgen soll. Zielungenaue (hyper- und hypometrische) Sakkaden lassen sich am besten bei zentripetalen Sakkaden erkennen: raschen Blicksprüngen, die von exzentrischer Blickposition zurück zur Geradeaus-Blickposition durchgeführt werden (hier werden neuronale Fehler der Bremsimpulse besonders deutlich).

Bei Antisakkaden soll der Patient nicht dem schnellen Zielreizsprung folgen, sondern mit der gleichen Amplitude in die entgegengesetzte Richtung blicken. Antisakkaden helfen, kortikale (frontale) Exekutivfunktionsstörungen zu erkennen und Therapieeffekte zu quantifizieren, z. B. bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der progressiven supranukleären Blickparese (Rivaud-Pechoux et al. 2007; Pierrot-Deseilligny et al. 1989) oder bei demenziellen Erkrankungen wie der frontotemporalen Demenz (Boxer et al. 2012) oder der Alzheimer-Demenz (Kaufman et al. 2010; Peltsch et al. 2014; Heath et al. 2016). Es wird die Fehlerrate getestet, mit der der Patient dem Zielreiz folgt, anstatt instruktionsgemäß in die dem Zielreizsprung entgegengesetzte Richtung zu blicken. Die Fähigkeit, reflexartige Sakkaden zu einem kurzfristig präsentierten visuellen Zielreiz zu unterdrücken, setzt eine normale Inhibitionsfunktion des frontalen Kortex auf den Colliculus superior voraus.

Bei der internukleären Ophthalmoplegie zeigt das adduzierende Auge eine sakkadische Verlangsamung und Hypometrie. Wenn die Geschwindigkeit und die Amplitude der Sakkaden

konjugiert in eine Richtung auf beiden Augen reduziert sind, spricht man von einer sakkadischen Blickparese. Sie ist supra- oder internukleären Ursprungs, wenn die Blickparese durch andere Augenbewegungstypen überwindbar ist, z. B. durch langsame Blickfolgebewegungen und den vestibulookulären Reflex. Werden Sakkaden durch Kopf- oder Blinzelbewegungen initiiert oder sind ausschließlich in Kombination mit Kopf- oder Lidbewegungen möglich, dann kann eine okulomotorische Apraxie vorliegen (siehe unten). Wenn hingegen auch Blickfolgebewegungen und der vestibulookuläre Reflex in dieselbe Richtung nicht möglich sind, handelt es sich um eine globale Blickparese, die eher bei neuromuskulären oder peripher neuropathischen Erkrankungen zu finden ist (Lambert-Eaton-Syndrom, Myasthenie, chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie, endokrine Orbitopathie).

Blickfolgebewegungen

Langsame Augenfolgebewegungen („smooth pursuit“) ermöglichen ein glattes, ruckfreies Verfolgen eines sich langsam bewegenden Blickziels. Auslöser für diese Augenbewegungen sind Bildverschiebungen des fixierten Objektes auf der Fovea der Netzhaut (retinale Bildverschiebungen). Langsame Blickfolgebewegungen in der horizontalen Richtung sind normalerweise glatt; in der vertikalen Richtung können sie auch bei gesunden Personen leicht sakkadiert sein, insbesondere bei der Blickfolge nach unten. Erst eine deutliche Unterbrechung der vertikalen langsamen Blickfolgebewegungen durch Sakkaden, die versuchen, die Geschwindigkeit des Zielreizes aufzuholen und dadurch die Blickfolge „sakkadiert“ erscheinen lassen, ist pathologisch.

Konvergenz

Vergenzbewegungen werden am einfachsten getestet, indem man den Patienten zwischen einem mehr als 2 Meter entfernten Punkt und seiner eigenen Zeigefingerspitze (ca. 10–20 Zentimeter vor den Augen gehalten) hin- und herblicken lässt. Konvergenz geht physiologischerweise mit einer beidseitigen Pupillenverengung und einer Akkommodation einher (Naheinstellungs-Trias). Man untersucht auf Paresen schneller und langsamer Konvergenz- und Divergenzbewegungen. Sie können bei pontinen (Rambold et al. 2004) und zerebellären (Sander et al. 2009) Läsionen pathologisch sein, aber auch durch erhöhten Vergenztonus bei mesodienzephalen Infarkten als Pseudo-Abducens-Parese imponieren („thalamische Esotropie“) (Wiest et al. 2000; Pullicino et al. 2000). Vergenzbewegungen sind aber bei sakkadischen Paresen diagnostisch hilfreich, weil sie je nach Ort der Läsion unbeeinträchtigt sein können (z. B. internukleäre Ophthalmoplegie). Der Konvergenz-Reaktionsnystagmus bei Läsionen der hinteren Kommissur im Mittelhirn ist möglicherweise eine Funktionsstörung des Vergenzsystems (Rambold et al. 2001).

Optokinetischer Nystagmus

Der optokinetische Nystagmus (OKN) dient der Stabilisierung der visuellen Umwelt als reflektorische Antwort auf großflächige bewegte Blickziele. Mit der optokinetischen Trommel reizt man das langsame Augenfolgesystem kontinuierlich, was zu einem optokinetischen Nystagmus (schnelle Phase) in die Gegenrichtung der Trommeldrehung führt, um Blickstabilität zu gewährleisten. Man beurteilt die Intensität (Amplitude, Frequenz) des Nystagmus im Seitenvergleich (links/rechts;

oben/unten). Die optokinetische Reizung mit der Trommel eignet sich besonders gut, um eine internukleäre Ophthalmoplegie zu erkennen, weil die Ad- und Abduktions-Sakkaden auf beiden Augen klinisch gut verglichen werden können (Auftreten eines dissoziierten optokinetischen Nystagmus).

Eine Richtungsumkehr des horizontalen OKN bei höheren Geschwindigkeiten bei gut erhaltenem vertikalem OKN findet man häufig beim frühkindlich erworbenen infantilen/kongenitalen Nystagmus („optokinetische Inversion“) und – allerdings nur wenn man monokulär optokinetisch stimuliert – beim latenten Fixationsnystagmus, der nur bei frühkindlich erworbenem Schielen zu finden ist. Hier ist der OKN nach temporal (bei temporo-nasaler Stimulation) gut evozierbar, bei naso-temporalen Stimulation kommt es zur „OKN-Inversion“, der pathophysiologisch ein Ausfall des OKN und eine Aktivierung des nach temporal schlagenden Fixationsnystagmus zugrunde liegen.

3.2 Apparative Untersuchung

Mit video- oder elektro-okulographischen Methoden können Augenmotilitätsstörungen quantifiziert werden (Eggert 2007; Bedell and Stevenson 2013). Die Registrierung von Augenbewegungen ist diagnostisch dann indiziert, wenn Befunde bei der klinischen Untersuchung nicht eindeutig pathologisch sind oder wenn objektivierbare Verlaufsparemeter im zeitlichen Verlauf festgehalten werden sollen, z. B. für die Dokumentation eines Therapieeffektes. Der Hess-Schirm-Test (W. Hess 1908, Zürich), mit Rot-Grün-Gläsern oder okulographisch durchgeführt, erlaubt die Unterscheidung zwischen einem paretischen Schielen und einem Begleitschielen sowie die genaue Identifizierung des paretischen Augenmuskels. Diagnostische Kriterien für ein paretisches Schielen sind die Zunahme des Strabismus (i) beim Blick in Zugrichtung des gelähmten Muskels und (ii) bei monokulärer Fixation mit dem betroffenen Auge („sekundärer Schielwinkel“) gegenüber der Fixation mit dem gesunden Auge („primärer Schielwinkel“).

4 Krankheitsbilder

4.1 Periphere Störungen

Für die Diagnostik und Therapie der häufigen vestibulären Störungen (benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel, akute unilaterale Vestibulopathie/Neuritis vestibularis, bilaterale Vestibulopathie, Vestibularisparoxysmie, Morbus Menière, vestibuläre Migräne) sei auf die DGN-Leitlinie https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-078I_S2k_Vestibulaere-Funktionsstoerungen_2021-05.pdf verwiesen; illustrative Beispiele auch in Strupp et al. 2021.

Paretischer Strabismus

Im Gegensatz zu den infantilen/kongenitalen Schielformen (Strabismus concomitans) nimmt bei erworbenen Augenmuskelparesen der Schielwinkel zu, wenn man die Patienten in die Zugrichtung des betroffenen Muskels blicken lässt. Der Hess-Schirm-Test ist für diese Differenzialdiagnose hilfreich.

Die **N.-abducens-Parese** ist die häufigste periphere neurogene Augenmuskelparese. Sie wird verursacht durch vaskuläre (inkl. diabetische), traumatische (auch Liquorunterdruck), raumfordernde (z. B. Tolosa-Hunt-Syndrom) oder neoplastische Erkrankungen des Nervs. Wenn das Abducens-Kerngebiet im pontinen Hirnstamm betroffen ist, kommt es zu einer ipsilateralen konjugierten Blickparese, weil die Interneurone, die über das mediale Längsbündel (Fasciculus longitudinalis medialis, MLF) zu den Motoneuronen des kontralateralen M. rectus medialis ziehen, mitgeschädigt werden. Eine rechtsseitige nukleäre Abducens-Parese kann also zu einer rechtsseitigen Blickparese führen, die sich durch eine leichte Dissoziation der Paresen zwischen beiden Augen von der konjugierten Blickparese bei Schädigungen des pontinen Sakkadenzentrums (PPRF) unterscheidet.

Oftmals ist der Verlauf des ipsilateralen N. facialis leicht mitbetroffen.

Eine **N.-oculomotorius-Parese** kann als äußere (nur externe Augenmuskelparesen inkl. Ptose), innere (Mydriasis und Akkommodationslähmung) oder komplette Lähmung auftreten. Oft sind die verschiedenen externen Augenmuskeln nicht gleich stark betroffen, besonders bei Läsionen im Kerngebiet, wo die Neurone für die einzelnen Muskeln gruppiert vorliegen. Vaskuläre (inkl. diabetische) und traumatische Läsionen sind die häufigsten Ursachen von Paresen des N. oculomotorius. Raumfordernde Läsionen führen typischerweise früh zur Störung der parasympathischen Fasern mit konsekutiver Mydriasis, da die parasympathischen Fasern des N. oculomotorius außen im Nerv verlaufen und druckempfindlicher sind. Häufige Beispiele sind Aneurysmen im Bereich der A. communicans posterior oder Hirndruck mit Herniation des Uncus durch den Tentoriumschlitz. Die nukleäre (selten Ptosis) wird von der faszikulären (Mesencephalon) und extrazerebralen Parese des N. oculomotorius durch die zusätzliche Parese des M. rectus superior auf der kontralateralen Seite abgegrenzt.

Eine isolierte **N.-trochlearis-Parese** ist am häufigsten idiopathisch. Weitere Ursachen sind Schädel-Hirn-Traumen, weniger häufig sind vaskuläre (inkl. diabetische) und neoplastische Ätiologien. Manchmal ist es schwierig, zwischen kongenitaler und erworbener N.-trochlearis-Parese zu unterscheiden, da auch bei der kongenitalen Form nach Jahren vertikale Doppelbilder auftreten können. Das paretische Auge steht höher und Doppelbilder werden beim Blick nach unten und zur kontraläsionellen Seite unten stärker und verschwinden beim Aufwärtsblick. Sie sind also blickrichtungsabhängig. Bei einer z. B. linksseitigen N.-trochlearis-Parese kommt es zu einer kompensatorischen Kopfauslenkung in der Frontalebene zur Gegenseite und Kopfsenkung nach unten (der paretische N. trochlearis wird dabei weniger beansprucht, Auge steht in leichter Abduktionsstellung). Wegen der fehlenden Senkerfunktion des geschädigten N. trochlearis kommt es bei Kopfneigung zur Läsionsseite zu einer Zunahme der Doppelbilder, da das paretische Auge durch Fehlen der einwärtsdrehenden Senkerfunktion des M. obliquus superior nach oben abweicht (Bielschowsky-Zeichen). Während die vertikale Bulbusdivergenz bei Kopfneigung zur betroffenen Seite und bei horizontaler Blickbewegung zur gesunden Seite zunimmt, nimmt sie bei Kopfneigung zur gesunden Seite und bei Blickposition zur kranken Seite ab. Diese Dynamik unterscheidet die vertikale Divergenz von zentral-vestibulären Läsionen bei der „ocular tilt reaction“ (Synkinesie aus vertikaler Divergenzstellung beider Augen, mit pathologischer Kopfneigung in der Frontalebene und Verrollung des Augenhintergrundes). Im Gegensatz zur Trochlearis-Parese verändert sich die

vertikale Divergenzstellung nicht wesentlich mit der Kopfnäigung oder mit Blick nach rechts oder links.

Bei Augenmuskelparesen, die nicht nur einem einzelnen Nerv zugeordnet werden können, ist die Differenzialdiagnose breit. Die wichtigsten Ätiologien sind: Schädel-Hirn-Trauma; komprimierende Prozesse in der Orbita und/oder im Sinus cavernosus; Miller-Fisher-Syndrom; Herpes zoster ophthalmicus; Arteriitis temporalis; Wernicke-Enzephalopathie.

Die Abgrenzung multipler neurogener Augenmuskelparesen von myopathischen Prozessen kann schwierig sein. Differenzialdiagnostisch sind dabei in Betracht zu ziehen: Myasthenia gravis; okuläre Myositis; endokrine Ophthalmoplegie; okulopharyngeale Dystrophie; mitochondriale Enzephalomyopathien; Myotonien und Neuromyotonien.

Myokymie des Musculus obliquus superior

Die Myokymie des M. obliquus superior manifestiert sich als attackenweise (< 10 s) auftretende, hochfrequente Oszillation des betroffenen Auges in der Zugrichtung des Muskels (Tandon and Oliveira 2019). Damit assoziiert sind monokuläre Oszillopsien mit oder ohne vertikal-torsionelle Doppelbilder. Entsprechend der Zugrichtung des Muskels ist die monokuläre Oszillation (2–6 Hz) in Adduktion vorwiegend vertikal, in Abduktion vorwiegend torsionell. Die Symptome und der Nystagmus können oft durch Hyperventilation oder Blick nach unten ausgelöst werden.

4.2 Zentrale Störungen

Blickparesen

Horizontale Blickparesen. Horizontale Sakkaden werden in der paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF) im dorsalen Tegmentum der Brücke generiert. Läsionen führen zu einer Verlangsamung (Sakkadenparese) oder gar dem Ausfall (Sakkadenplegie) konjugierter, nach ipsiläsionell gerichteter horizontaler Sakkaden. Bei den meisten langsam progredienten Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, u. a. neurodegenerativen (z. B. PSP-RS (Pinkhardt et al. 2008; Hoglinger et al. 2017)), neuroimmunologischen (z. B. IgLON5-Enzephalopathien (Bruggemann et al. 2016)), genetischen (z. B. M. Huntington (Golding et al. 2006)) Erkrankungen und Stoffwechselstörungen (z. B. Niemann-Pick Typ C (Bremova-Ertl et al. 2021)), entwickelt sich aus der initialen Sakkadenverlangsamung eine Blickparese; daher ist die Sakkadenverlangsamung ein diagnostischer Marker und hilfreich zur Verlaufsbeurteilung (Krankheitsdynamik). Der vestibulookuläre Reflex und die langsame Blickfolge bleiben bei reinen PPRF-Läsionen intakt (supranukleäre Läsion). Beim Eineinhalb-Syndrom tritt die ipsiläsionelle horizontale Blickparese kombiniert mit einer ipsiläsionellen Adduktionsparese (und einem kontraläsionell dissoziierten Blickrichtungsnystagmus) auf. Ursächlich ist zusätzlich zur PPRF-Läsion eine Mitbeteiligung des hinteren Längsbündels (MLF).

Bei kortikalen Läsionen kann es (selten) zu einer kontraläsionalen Blickparese kommen. Eine tonische Augendevisation zur Läsionsseite sieht man in der Akutphase bei ausgedehnten Hirninfarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media mit Beteiligung des frontalen und parietalen Augenfelds

(FEF, PEF). Bei der okulomotorischen Apraxie können zumeist keine horizontalen willkürlichen Augenbewegungen erzeugt werden, während sich reflektorische Augenbewegungen auslösen lassen (vestibulookulärer Reflex, optokinetischer Nystagmus). Die okulomotorische Apraxie unterscheidet sich von pontinen sakkadischen Blickparesen dadurch, dass 1) andere Willkürbewegungen (z. B. langsame Blickfolge) auch gestört oder nicht möglich sind und 2) durch Kopf- (und Lid-)Bewegungen Augenbewegungen ausgelöst werden können (siehe unten: kortikale und subkortikale Augenmotilitätsstörungen).

Vertikale Blickparesen nach oben werden durch mesenzephal Störungen unter Beteiligung der hinteren Kommissur bzw. ihres Kerns hervorgerufen. Kombinierte vertikale Blickparesen nach oben und unten werden zumeist durch bilaterale mittelliniennahe Mittelhirnläsionen unter Beteiligung des rostralen Kerns des hinteren Längsbündels (riMLF) im Mittelhirn verursacht, oft ischämisch oder im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen, typischerweise dem Richardson-Syndrom (RS) der progressiven supranukleären Blicklähmung (PSP-RS) (Hoglinger et al. 2017). Seltene Ursachen sind Autoimmunenzephalitiden, z. B. IgLON5-Enzephalopathie (Bruggemann et al. 2016), oder lysosomale Speichererkrankungen, z. B. Niemann-Pick Typ C (NP-C, eine Sphingomyelinlipidose), oder dem M. Gaucher durch eine Mutation im Gen der β -Glukozerebrosidase (Bremova et al. 2016; Bremova-Ertl et al. 2017).

Das dorsale Mittelhirnsyndrom (Parinaud-Syndrom) wird charakterisiert durch Licht-Nah-Dissoziation (fehlende Miosis bei Konvergenz), vertikale Blickparese (nach oben, selten zusätzlich nach unten), Lidretraktion beim Abwärtsblick, Konvergenzretraktionsnystagmus und fakultativ horizontale Augenfehlstellungen (Exotropie, Esotropie), Konvergenzparese bzw. Pseudo-Abducens-Parese.

Kombinierte vertikale und horizontale Blickparesen (bzw. als Vorläufer in Form von Sakkadenverlangsamungen) kommen nur selten als Hirnstamminfarkte vor (Thurtell and Halmagyi 2008), sondern sind zumeist Ausdruck einer neurodegenerativen Erkrankung, z. B. der PSP, von neurogenetischen Erkrankungen (Chorea Huntington, spinocerebelläre Ataxien) oder Speichererkrankungen (M. Gaucher, Niemann-Pick-Erkrankung) (Buttner-Ennever et al. 2008; Pensiero et al. 2005; Bremova-Ertl et al. 2020). Sie können aber auch Ausdruck einer Erkrankung multipler Hirnnerven oder der Augenmuskeln sein: Miller-Fisher-Syndrom, Polyneuritis cranialis, okuläre Myositis.

Ursache der **internukleären Ophthalmoplegie** (INO) ist eine Läsion im hinteren Längsbündel, dem Fasciculus longitudinalis medialis (MLF), das die Augenmuskelkerne untereinander verbindet. Aufgrund seiner Länge im Hirnstamm kommt die INO häufig vor, ist ätiologisch wenig spezifisch, am häufigsten durch entzündliche (Multiple Sklerose) oder vaskuläre Läsionen verursacht. Die Verlangsamung der ipsiläsionellen Adduktionssakkade ist häufig mit einem dissoziierten Blickrichtungsnystagmus auf dem kontralateralen Auge verbunden. Bei beidseitigen Störungen tritt zusätzlich ein vertikaler Blickrichtungsnystagmus beim Blick nach oben auf. Die INO ist häufig mit einer ocular tilt reaction (OTR) verbunden (Zwergal et al. 2008). Sie kann aber auch durch neuromuskuläre Übertragungsstörungen vorgetäuscht werden.

Zerebelläre Syndrome

Das Kleinhirn ist maßgeblich verantwortlich für die Blickstabilität, sowohl bei bewegten (Blickfolge, Sakkaden) als auch bei unbewegten Blickzielpunkten (Blickhaltefunktion). Das mittelliniennahe Archicerebellum enthält die wesentlichen anatomischen Strukturen, deren Schädigung zu distinkten okulomotorischen Ausfallsmustern führen.

Läsionen des Flocculus/Paraflocculus führen zu: Downbeat-Nystagmus, allseitigem Blickrichtungsnystagmus, Rebound-Nystagmus und einem postsakkadischen Augengleiten. Läsionen vom dorsalen (posterioren) Vermis (Lobuli VI, VII) und vom medialen tiefen Kleinhirnkern, dem Nucleus fastigii, führen zu zielungenauen sakkadischen Blicksprüngen (Sakkadendysmetrie).

Läsionen in beiden vorgenannten Strukturen führen zu einer sakkadierten langsamen Blickfolgebewegung und einer eingeschränkten visuellen Suppression des vestibulookulären Reflexes.

Läsionen von Nodulus und Uvula im kaudalen Vermis (Lobuli IX und X) können zum zentralen Lagenystagmus, zu einer gestörten Suppression des postrotatorischen Nystagmus auf dem Drehstuhl durch Otolithenreize (Kopfbeugung nach vorne unten) (Wiest et al. 1999), einer Disinhibition des postrotatorischen Nystagmus sowie zu dem pathognomonischen periodisch alternierenden Nystagmus (PAN) führen.

Pathognomonisch für zerebelläre Sakkadenstörungen ist die Sakkadenhypermetrie, insbesondere dann, wenn sie richtungsbestimmt in Kombination mit Sakkadenhypometrie in die entgegengesetzte Richtung auftritt (meist fokale Kleinhirnläsionen). Hingegen tritt die viel häufigere Sakkadenhypometrie auch bei extrazerebellären Erkrankungen auf (z. B. Parkinson-Syndrome). Sakkadendysmetrien finden sich auch beim Wallenberg-Syndrom als Ausdruck der Störungen der in das Kleinhirn ziehenden Kletterfaserafferenzen, die zu einer funktionellen Läsion der tiefen Kleinhirnerkerne führen (Helmchen et al. 1994).

Typischerweise lassen sich diese zerebellären Läsionsmuster bei akuten (i. d. R. vaskulären), episodischen (episodische Ataxie) und chronischen neurodegenerativen (u. a. auch beim essenziellen Tremor), toxischen, autoimmunologischen (z. B. GAD-Enzephalopathie, MA2-Antikörper (Dalmau et al. 2004), unter der Behandlung von Checkpoint-Inhibitoren (Lyons et al. 2020), bei der Sez6l2-Ataxie (Borsche et al. 2019)) sowie bei neurogenetischen (spinozerebelläre Ataxien, CANVAS) Kleinhirnerkrankungen finden.

Kleinhirnerkrankungen führen auch zu Störungen der Initiierung von langsamen Vergenzbewegungen (Sander et al. 2009).

Augenmotilitätsstörungen bei extrapyramidalen Erkrankungen

Die blickmotorischen Störungen beim Parkinson-Syndrom betreffen vorwiegend das sakkadische System und das Folgebewegungssystem; der vestibulookuläre Reflex bleibt meistens intakt. Willkürsakkaden zeigen verlängerte Latenzen und sind oft hypometrisch mit entsprechenden Korrektursakkaden; in fortgeschrittenen Fällen findet man „fragmentierte“ Sakkaden (Kimmig et al. 2002). Die Sakkadengeschwindigkeit hingegen ist kaum oder nur geringgradig gestört (Pinkhardt et

al. 2008). Folgebewegungen sind gehäuft in alle Richtungen sakkadiert. Konvergenzbewegungen sind verlangsamt und unvollständig.

Anhand der blickmotorischen Störungen lassen sich die verschiedenen Parkinson-Syndrome differenzieren: idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), progressive supranukleäre Blicklähmung (PSP), Multisystem-Atrophie (MSA) und X-bezogenes Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP) (Sprenger et al. 2019) (**Tabelle 2**). Sie korrelieren mit neuroanatomischen funktionellen und strukturellen Degenerationsmarkern (Vintonyak et al. 2017; Gorges et al. 2013) und lassen sich auch bereits bei asymptomatischen genetischen Mutationsträgern von hereditären Parkinson-Syndromen erkennen (Machner et al. 2010; Hertel et al. 2009).

Tabelle 2

Okulomotorisches System	Richtung	Parameter	PD	PSP	MSA	XDP
Prosakkaden	horizontal	Latenz	=	= / ↑	= / ↑	=
		Gain	↓	↓	↓	↓
		Geschwindigkeit	=	↓↓	=	=
	vertikal	Latenz	=	= / ↑	= / ↑	↑
		Gain	↓	↓↓	↓	↓
		Geschwindigkeit	=	↓↓	=	=
Antisakkaden	horizontal	Fehlerrate	= / ↑	↑↑	=	↑
langsame Augenbewegungen	horizontal	Gain	↓	↓	↓	↓
	vertikal	Gain	↓	↓	↓	=

In Anlehnung an Leigh and Zee 2015 (The Neurology of Eye Movements 5 ed)

Beim idiopathischen M. Parkinson finden sich reduzierte selbst initiierte sakkadische Blickbewegungen, hypometrische (z. T. treppenförmig „fragmentierte“) Sakkaden, Fixationsinstabilitäten (Gegenrucke), mäßig sakkadierte langsame Blickfolgebewegungen und eine Lidretraktion (Gorges et al. 2014; Pinkhardt et al. 2008). Auch im Spätstadium finden sich noch normale Sakkadengeschwindigkeiten und ein normaler vestibulookulärer Reflex.

Bei der progressiven supranukleären Blicklähmung (PSP) finden sich vor allem beim Steele-Richardson-Syndrom, PSP-RS (Boxer et al. 2017), eine erhebliche Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit (vertikal > horizontal), entsprechend ein aufgehobener oder abgeschwächter, in Richtung der langsamen Phase verlagerter optokinetischer Nystagmus („pathologische Schlagfeldverlagerung“), weiterhin – im Vergleich zum M. Parkinson stärker ausgeprägt – Fixationsinstabilitäten (Gegenrucke), deutlich sakkadierte langsame Blickfolgebewegungen, Aufhebung der Konvergenz und eine Lidretraktion oder eine prätersale Dystonie („Lidöffnungsapraxie“) sowie massiv erhöhte Fehlerraten bei Antisakkaden.

Wichtige Differenzialdiagnosen sind u. a. die kortikobasale Degeneration, Hypoparathyreoidismus, Morbus Whipple, frontotemporale Demenz, Niemann-Pick Typ C, Lewy-Body-Demenz und Chorea Huntington. Bei Patienten mit Chorea Huntington können Willkürsakkaden nur erschwert ausgelöst

werden, weshalb Augenblinzeln oder Kopfbewegungen zu Hilfe genommen werden. Reflexsakkaden können nur unvollständig bis gar nicht mehr unterdrückt werden, z. B. im Antisakkaden-Test. Schon früh im Krankheitsverlauf sind die Sakkadengeschwindigkeiten vor allem vertikal verlangsamt und auch die langsamen Augenfolgebewegungen sind gestört, während die Blickhaltefunktion und der vestibulookuläre Reflex erhalten bleiben.

Wichtige okulomotorische Differenzialdiagnosen zum M. Huntington sind u. a. M. Wilson, Neuroakanthozytose, spinocerebelläre Ataxien (SCA1, 2, 7, 8, 14, 17), Mitochondriopathien und das Tourette-Syndrom.

Kortikale und subkortikale Augenmotilitätsstörungen

Einseitige hemisphärische Läsionen können im akuten Stadium typischerweise zu einer *Déviation conjugée* zur Seite der Läsion und zu einer Blickparese zur Gegenseite führen, ohne dass der vestibulookuläre Reflex beeinträchtigt ist. Die *Déviation conjugée* ist nicht lokalisatorisch, jedoch hinweisend für eine eher große zumeist kortikale oder subkortikale Läsion, die fronto-parietale Kortex- und/oder Marklageranteile umfasst.

Nach einseitigen okzipito-parietalen Läsionen sind ipsilateral gestörte langsame Augenfolgebewegungen (entsprechend kontralateral verminderter optokinetischer Nystagmus) nachweisbar, oftmals mit einer Hemianopsie assoziiert. Als Ursache für ipsidirektionale Defizite wurden Läsionen im Bereich der für die Erkennung von Umweltbewegung sensitiven Areale (homonologen menschlichen Arealen für die Regionen MT und MST) im okzipito-parieto-temporalen Übergang oder alternativ im frontalen Augenfeld nachgewiesen. Ferner führen okzipito-temporale Läsionen zu einer verlängerten Latenz der Initiierung von langsamen Augenfolgebewegungen im kontralateralen Gesichtsfeld. Dies lässt sich nicht allein als Folge einer kontralateralen visuellen Aufmerksamkeitsstörung interpretieren, sondern auch als Folge einer defekten Wahrnehmung visueller Bewegung im kontraläsionalen Halbfeld (Heide et al. 1996). Bei bifronto-parietalen kortikalen Läsionen kommt es zur okulomotorischen Apraxie, d. h. zum Verlust der Willkürsakkaden in allen Richtungen, während Reflexsakkaden, schnelle Nystagmusphasen und der vestibulookuläre Reflex unbeeinträchtigt bleiben (Mariani et al. 2017; Zee et al. 1977). Auch hier werden verstärkt sakkadische Blickbewegungen mit Kopfbewegungen initiiert. Bei posterioren bilateralen Läsionen kann die okulomotorische Apraxie auf visuelle Stimuli beschränkt sein. Das Balint-Syndrom steht für die Trias visuelle okulomotorische Apraxie (Verlust von willkürlichen Augenfolgebewegungen und Sakkaden durch Störung der fronto-parietalen Projektionen zum Colliculus superior, bei erhaltenem vestibulookulärem Reflex), Verlust der Aufmerksamkeit für periphere visuelle Stimuli (Simultanagnosie) und optische Ataxie (ataktische Greifbewegungen zu visuellen Zielpunkten).

Läsionen des parietalen Augenfelds (PEF) führen zu erhöhten Latenzen visuell geführter Sakkaden und beeinträchtigen die transsakkadische Raumkonstanz („Remapping“) (Heide et al. 1995). Isolierte Störungen des frontalen Augenfelds (FEF) führen im Tierexperiment zu erhöhten Latenzen von Sakkaden zu erinnerten Blickzielen (Mirpour and Bisley 2021), zu einer kontraläsionellen Sakkadenhypometrie, zu einer gestörten sakkadischen Exploration des kontraläsionellen Halbfelds und zu nach ipsilateral gestörten langsamen Blickfolgebewegungen (Drew and van Donkelaar 2007).

Läsionen des supplementären Augenfelds (SEF) stören die Genauigkeit von Sakkaden zu erinnerten Blickzielen und die richtige Abfolge erinnelter Blickzielsequenzen. Erkrankungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigen Defizite bei Sakkaden zu erinnerten Blickzielen und bei Antisakkaden. Solche blickmotorischen Störungen nach kortikalen Läsionen sind nur mit Augenbewegungsaufzeichnungen im Labor mit komplexen Stimulus-Protokollen differenzierbar.

Spontannystagmus, Blickhaltefunktionsstörung und unwillkürliche Augenzillationen

Erworbener horizontal torsioneller Spontannystagmus

Der häufigste periphere Spontannystagmus tritt bei akuten peripher-vestibulären Störungen auf (akutes vestibuläres Syndrom, unilaterale Vestibulopathie). Er geht zumeist mit Verschwommensehen oder (amplitudenabhängig) Scheinbewegungen der Umwelt einher (Oszillopsien). Der horizontale Spontannystagmus hat meist eine torsionelle (um die Sehachse drehende) Komponente und nimmt entsprechend dem Alexander'schen Gesetz bei Blick in die Richtung der schnellen Phase zu und bei Blick in die Gegenrichtung ab. Meistens wird er durch Unterdrückung der Fixation stärker (z. B. Frenzelbrille).

Eine Klassifikation findet sich bei der Bárány-Gesellschaft (Eggers et al. 2019). Bei der Differenzierung zwischen zentral und peripher erzeugtem Spontannystagmus weisen folgende Aspekte auf ein zentral-vestibuläres Syndrom hin: Der Nystagmus ändert seine Schlagrichtung in Abhängigkeit von der Blickrichtung, vertikale Divergenzstellung der Augen (skew deviation), normaler (negativer) Kopfpuls-Test (sog. HINTS = **H**ead **I**mpulse **N**ystagmus **T**est of **S**kew (Kattah et al. 2009; Kattah 2018)).

Der Blickrichtungsnystagmus (BRN) ist abzugrenzen vom blickrichtungsaktivierten Spontannystagmus, da er in mehreren Blickrichtungen zu sehen ist. Falls der peripher-vestibuläre Nystagmus noch in der entgegengesetzten Blickrichtung zu erkennen ist, muss er zentripetal schlagen, also weiterhin die gleiche Schlagrichtung wie der Spontannystagmus haben. Ein zentrifugaler Nystagmus in beide Richtungen zeigt eine Blickhaltefunktionsstörung an und spricht gegen einen blickrichtungsaktivierten Spontannystagmus.

Der latente Fixationsnystagmus tritt nur bei monokulärer Fixation auf (Abdecktest) und schlägt in die Richtung weg vom abgedeckten Auge. Er tritt meistens bei Strabismus (Esotropie) mit Schiel-Amblyopie auf und hat keine weitere pathologische Bedeutung. Beim etwas häufigeren manifest-latenten Nystagmus tritt der horizontale Nystagmus auch bei binokulärer Fixation auf, oft in Form eines leichten Blickrichtungsnystagmus, wechselt aber bei monokulärer Fixation die Richtung, zudem kommt es zu einer OKN-Inversion bei monokulärer Stimulation. Bei quantitativen Registrierungen kann die langsame Phase des Nystagmus einen exponentiellen Kurvenverlauf haben, wie er auch bei anderen kongenitalen Nystagmusformen zu finden ist.

Downbeat-Nystagmus

Der Downbeat-Nystagmus (DBN) ist der häufigste, weil meistens lange (über Jahre) anhaltende, zentral bedingte Spontannystagmus und beruht meistens auf einer Unterfunktion des zerebellären

Flocculus, am häufigsten infolge von Degeneration. Er führt zu Verschwommensehen oder vertikalen Oszillopsien und einer begleitenden Gang- und Standunsicherheit. Der DBN ist ein Fixationsnystagmus (keine Zunahme unter der Frenzelbrille) mit zumeist nur geringer torsioneller Komponente in exzentrischer Blickposition, der typischerweise bei Seitwärts- und Abwärtsblick sowie schwerkraftabhängig bei Kopfwendungen nach vorne unten zunimmt und in Rückenlage sowie beim Blick nach oben abnimmt. Oftmals erkennt man ihn erst bei lateraler Blickposition.

Pathophysiologisch führen entweder Störungen des modulierenden Einflusses auf den neuronalen Integrator und den vertikalen vestibulookulären Reflex oder eine Asymmetrie im langsamen Blickfolgesystem zum DBN. Die langsame Blickfolge ist bei Patienten mit DBN immer bei Blickfolgebewegungen nach unten gestört. Er kann in Abhängigkeit von der Kopf- (Liegen vs. Stehen) und Blickposition (Konvergenz) in einen Upbeat-Nystagmus übergehen. Er tritt bei zahlreichen akuten (vaskulären), episodischen (episodische Ataxie Typ 2) und vor allem bei chronischen neurodegenerativen, autoimmunologischen und hereditären (spinozerebelläre Ataxien, CANVAS) Erkrankungen des Kleinhirns auf. Die dem CANVAS-Syndrom (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome) zugrunde liegende rezessiv vererbte Repeat Expansion (AAGGG) im RFC1-Gen wurde identifiziert (Cortese et al. 2020) und klinisch bestätigt (Gisatulin et al. 2020).

Die typische Augenpositionsabhängigkeit des DBN kann bei fokalen strukturellen Läsionen im dorsalen pontomedullären Hirnstamm (paramediane Traktzellen, PMT) invertiert sein (Helmchen et al. 2013).

Upbeat-Nystagmus

Der Upbeat-Nystagmus (UBN) ist ein vorübergehend auftretender, nach oben schlagender Fixationsnystagmus in der Geradeaus-Blickposition, der nicht nur beim Aufwärtsblick (Alexander'sches Gesetz), sondern auch beim Abwärtsblick zunimmt, sich allerdings wenig in Lateralblickposition verändert. Auch er kann Kopfpositions-(Lage-)abhängig in einen DBN übergehen. Er ist oft Folge von akuten mittelliniennahen Läsionen (Infarkte, Blutungen, Demyelinisierung) im Pons (Pierrot-Deseilligny et al. 2005; Chang et al. 2021), in der paramedianen Medulla oblongata (Hirose et al. 1998; Choi et al. 2011) bzw. dem medullo-zervikalen Übergang (Nucl. intercalatus (Janssen et al. 1998; Saito et al. 2010)), im Mittelhirn unter Beteiligung des Nucleus interstitialis Cajal (Yura et al. 1988) und im Kleinhirn (Ruehl et al. 2017). Auch andere Läsionsorte entlang der bulbären und zerebellären Verbindungen zu den Motoneuronen vertikal ziehender Augenmuskeln werden im Zusammenhang mit einem Upbeat-Nystagmus beschrieben (Kim et al. 2006). Dies betrifft vor allem Projektionen, die den vertikalen vestibulookulären Reflex kontrollieren, oder Bahnen zum neuronalen Integrator der vertikalen Blickhaltefunktion. Bei mesenzephalen Läsionen kann der Upbeat-Nystagmus zusammen mit einer internukleären Ophthalmoplegie auftreten, wenn das mediale Längsbündel beidseits mitbetroffen ist (Choi et al. 2012).

Der UBN kann in Abhängigkeit von Kopfpositionsänderungen in einen DBN übergehen, z. B. bei Konvergenz (Cox et al. 1981). Klassischerweise tritt die Konversion von UBN in DBN (seltener DBN in UBN) bei der Wernicke-Enzephalopathie auf (Kattah et al. 2018). Pathophysiologisch wird eine Störung der in der paramedianen Medulla oblongata gelegenen vertikalen Blickhaltezentren angenommen. Die im Verlauf des Thiamin-Mangels auftretende Imbalance zwischen den

unterschiedlich betroffenen, aber entgegengesetzt wirkenden Blickhaltefunktionszentren in der Medulla oblongata erklären den Wechsel der Nystagmusrichtung (Nucleus-praepositus-hypoglossii-Komplex, PHC, und die paramedianen Traktneurone, PMT, im Nucl. intercalatus und Roller). Beide Regionen projizieren zum zerebellären Flocculus, der über seine Modulation der Aktivität in den vestibulären Kernen im Hirnstamm für vertikale Blickstabilität sorgt. Demnach kommt es aufgrund einer vermehrten Suszeptibilität des PHC auf Thiamin-Mangel zunächst zu einem Abwärtsdrift der Augen (mit kompensatorischem UBN), da seine inhibitorischen Projektionen zum Flocculus abgeschwächt sind. Verzögert kommt es dann zu einer stärkeren Schädigung der PMT-Neurone, sodass deren erregender Einfluss auf den zerebellären Flocculus fehlt, der über seine (abgeschwächten) hemmenden Projektionen auf die vestibulären Kerne im Hirnstamm ein Abwärtsgleiten der Augen nicht verhindern kann, und ein DBN resultiert.

Ätiologisch kommt UBN bei zahlreichen verschiedenen Erkrankungen vor, Autoimmunerkrankungen mit z. B. Ma2- oder GAD-Antikörpern (Feldman et al. 2019; Garcia-Reitboeck et al. 2014), bei Vitaminmangel (Ouchi et al. 2020), beim Bow-Hunter-Syndrom (Vertebral-Okklusionssyndrom) (Park et al. 2014), bei der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung (Zingler et al. 2005) und unter Tabakeinfluss (Sibony et al. 1987).

Rebound- und zentripetaler Nystagmus

Kleinhirnläsionen können außer zu einem BRN auch zu einer Verschiebung der Ruhezone des Auges führen (zerebellärer Kompensationsmechanismus). Bei längerem (> 20 s) exzentrischem Blick kann sich die Ruhezone (Nullzone) des Auges nach lateral verschieben und folglich ein Blickhaltedefizit (Blickrichtungsnystagmus, entgegengesetzt zu der zuvor eingenommenen Blickrichtung) nach der anschließenden Rückstellsakkade zur ursprünglichen Geradeaus-Blickposition sichtbar werden (Rebound-Nystagmus). Der Rebound-Nystagmus sollte nur bei lateralen Blickpositionen < 30° getestet und dann als Hinweis für eine zerebelläre Störung gewertet werden, da bei noch exzentrischeren Blickzielen der Blickrichtungsnystagmus und der anschließende Rebound-Nystagmus auch bei Gesunden auslösbar ist (Ritter et al. 2020). Diese Störung tritt aber nur nach längerer exzentrischer Fixation auf und ist klinisch am besten in einer von der Geradeaus-Position seitlich abweichenden Blickposition zu sehen (Bogli et al. 2020). Typischerweise tritt zusätzlich ein Blickhaltedefizit auf (Blickrichtungsnystagmus). Eine solche Richtungsumkehr kann selten bereits auch in exzentrischer Blickposition sichtbar werden, wenn aus einem typischen BRN mit zentrifugaler Korrektursakkade ein zentripetaler Nystagmus wird. Obwohl auch bei Hirnstammläsionen beschrieben, ist er doch zumeist Ausdruck einer zerebellären Funktionsstörung (Hashimoto et al. 2003). Er wird möglicherweise durch die Interaktion von fehlgesteuertem Geschwindigkeitsspeicher und Blickhaltefunktion verursacht (Shemesh et al. 2021).

Seesaw-Nystagmus

Der See-Saw Nystagmus (SSN) ist selten ein pendulärer (häufig bei Läsionen im visuellen System, z. B. kreuzende Fasern im Chiasma opticum, oder kongenital) oder häufiger ein Rucknystagmus mit konjugierten torsionellen und diskonjugierten vertikalen Komponenten, d. h. die Augensenkung auf der einen Seite wird begleitet von Elevation auf dem anderen Auge und umgekehrt (Rambold et al.

1998; Kim et al. 2019). Während sich das eine Auge bei der Aufwärtsbewegung einwärtsrollt (Incyclotorsion), dreht sich das andere Auge bei gleichzeitiger Abwärtsbewegung nach außen (Excyclotorsion). Anschließend drehen sich die beiden (torsionellen und vertikalen) Richtungskomponenten jeweils um, dadurch entsteht der schaukelförmige Charakter. Der SSN wurde bei mesenzephalen Infarkten mit Beteiligung des neuronalen Blickhaltestabilisators (Integrators) für vertikale und torsionelle Augenbewegungen, dem Nucl. interstitialis Cajal, beschrieben (Rambold et al. 1999). Der gerichtete Seesaw-Nystagmus, der auch Hemi-Seesaw-Nystagmus genannt wird, kann bei einseitigen Läsionen im mesenzephalen Tegmentum durch eine zentral-vestibuläre Innervations-Tonusimbalance auftreten, z. B. im Rahmen einer „ocular tilt reaction“ durch Störung der symmetrischen Otolithen-Projektionen zum mesenzephalen Nucleus interstitialis Cajal (Das et al. 2010). SSN kommt aber auch bei medullären (Khan and Lueck 2013) und zerebellären (Lee and Kim 2018) Läsionen vor.

Erworbener Pendelnystagmus

Der erworbene Pendelnystagmus eines oder beider Augen hat eine Frequenz von 1–3 Hz mit ganz unterschiedlichen Schlagrichtungen (horizontal, vertikal, torsionell) und Trajektorien (ellipsoid, zirkulär etc.); er kann konjugiert und diskonjugiert auftreten (Kang and Shaikh 2017). Wenn die Bewegungskomponenten des Pendelnystagmus phasenverschoben sind, werden die Augenbewegungstrajektorien elliptisch oder zirkulär. Die Nystagmusamplituden beider Augen sind oft unterschiedlich; es kommen auch rein monokuläre Formen vor.

Monokulär tritt er häufig mit Läsionen der visuellen Afferenzen auf (z. B. Neuritis nervi optici; Chiasma opticum mit Läsion der kreuzenden afferenten Fasern). Pathophysiologisch tragen unterschiedliche Geschwindigkeiten in der visuellen Informationsverarbeitung bei, die zur Störung der okulären Stabilität und neuronalen Verarbeitung (Integration) von Rückkopplungssignalen führen können (Jung et al. 2019).

Binokulär sind es vor allem demyelinisierende Erkrankungen (MS) mit Läsionen im medialen vestibulären Kern, im zentralen tegmentalen und paramedianen Trakt, in der Medulla oblongata (Nucleus olivaris inferior) und den olivo-zerebellären Fasern sowie im Mittelhirn (Nucl. ruber) (Lopez et al. 1995). Wenn die inferiore Olive im kaudalen Hirnstamm geschädigt ist, kommt es zum synchronen Gaumensegeltremor (okulopalatiner Tremor) (Shaikh et al. 2011a; Kim et al. 2007) durch elektrotonische Kopplungen in der hypertrophierten inferioren Olive mit konsekutiven maladaptiven Lernvorgängen im Kleinhirn (Shaikh et al. 2011a). Es werden auch Störungen der visuellen Rückkopplung zwischen Hirnstammkernen und dem Kleinhirn angenommen (Averbuch-Heller et al. 1995). Strukturell wurde der erworbene Pendelnystagmus bei Läsionen im Nodus (Rota et al. 2012) und im Mittelhirn (Inobe et al. 2000), aber auch bei der progressiven supranukleären Blickparese beschrieben (von der Gablentz et al. 2013).

Periodisch alternierender Nystagmus (PAN)

Er ist definiert als ein periodisch (alle 1–2 Minuten) seine Richtung wechselnder horizontaler Nystagmus. Die Nystagmusamplitude bzw. die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase nimmt über die Zeit langsam ab und die Schlagrichtung der schnellen Phase kehrt sich nach einer

kurzen Ruhepause in die Gegenrichtung um. Die Richtungsumkehr wird vom Patienten bemerkt (Richtungswechsel der Oszillopsien). Mit der anamnestischen Angabe sollte klinisch länger nach einem Spontannystagmus gesucht werden, der ansonsten leicht übersehen wird. Zuweilen ist in der Ruhephase (Richtungswechsel) ein Downbeat-Nystagmus zu sehen.

Die Ursache ist eine vestibulocerebelläre Läsion im kaudalen Vermis (Nodulus, ventrale Uvula) (Jeong et al. 2007), die zu einer Enthemmung des Geschwindigkeitsspeichers (Nystagmusgeschwindigkeit) in den vestibulären Kernen im Hirnstamm durch Abschwächung der physiologischen GABAergen Hemmung führt. Diese Annahme wird durch tierexperimentelle Ablationsmodelle gestützt. Der PAN kann auch ohne sichtbare strukturelle Läsion bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten. Die Ätiologie ist sehr variabel: Multiple Sklerose, Tumor, zerebelläre Degenerationen, kraniozervikale Anomalien, z. B. Arnold-Chiari-Malformation, Intoxikationen mit Lithium/Antikonvulsiva (Campbell 1980; Rust et al. 2016), Creutzfeldt-Jacob-Enzephalopathie, Enzephalitis (Bohm et al. 2021), Autoimmunenzephalitis (Tilikete et al. 2005a). Eine bilaterale Visusminderung kann ebenfalls zu einem periodisch alternierenden Nystagmus führen.

Infantiler Nystagmus

Der infantile Nystagmus (früher auch kongenitaler Nystagmus genannt) entwickelt sich erst in den ersten Wochen und Monaten des Lebens, weshalb der Begriff „kongenitaler Nystagmus“ eigentlich nicht korrekt ist, aber immer noch oft gebraucht wird. Der infantile Nystagmus ist häufig vererbt mit verschiedenen Erbgängen. Einzelne Gene sind bereits identifiziert.

Der infantile Nystagmus ist meistens konjugiert, hauptsächlich horizontal, evtl. mit geringer vertikaler oder torsioneller Komponente. Typischerweise finden sich eine oder mehrere horizontale Augenpositionen, bei denen der Nystagmus an Amplitude abnimmt oder verschwindet (Nullzonen). Wenn eine Nullzone in der Geradeaus-Blickposition auftritt, bemerkt der Patient selten Oszillopsien. Durch ein verändertes Bewegungssehen treten Oszillopsien meistens nicht auf. In Abhängigkeit von der Blickrichtung kann sich nicht nur die Amplitude, sondern auch die Morphologie des Nystagmus (verschiedenste Formen inkl. Pendelnystagmus) verändern. Die Frequenz des Nystagmus ist hingegen nahezu unabhängig von der Blickrichtung.

Die Patienten tendieren dazu, den Kopf kompensatorisch so zu halten, dass sich die Augen beim Fixieren nahe der Nullzone befinden (Furman et al. 1984). Der infantile Nystagmus ist häufig mit einem Kopftremor vergesellschaftet. Dieser und auch der Nystagmus kann bei versuchter visueller Fixation und bei emotioneller Belastung zunehmen.

Ursache ist häufig eine Störung der visuellen Afferenz im Auge, z. B. beim retinalen Albinismus.

Episodische Nystagmusformen

Zerebelläre Nystagmusformen können episodisch auftreten bzw. sich verstärken, vor allem bei der häufigsten Form der episodischen Ataxie (EA), der EA2, die sich mit über Stunden anhaltenden Schwindelattacken mit Gang- und Standunsicherheit und Oszillopsien bemerkbar macht. Sie wird bei den meisten Patienten durch eine Mutation im CACNA1A-Gen hervorgerufen, die die α -Untereinheit des Kalziumkanals (P/Q-Typ) kodiert. Auslöser sind häufig körperliche Anstrengung, Alkohol und

psychischer Stress (siehe DGN-Kapitel Leitlinie zur Ataxie: <https://dgn.org/leitlinien/II-030-031-ataxien-des-erwachsenenalters-2018/>). In der Attacke können die sich auch im Intervall zwischen den Attacken nachweisbaren zerebellären Augenbewegungsstörungen, vor allem der Blickrichtungsnystagmus, verstärken. Typischerweise finden sich ein omnidirektionaler Blickrichtungsnystagmus, allen voran ein Downbeat-Nystagmus, eine zumeist schwer sakkadierte Blickfolge in alle Richtungen und eine Sakkadendysmetrie.

Sakkadische Intrusionen und Oszillationen

Sakkadische Oszillationen bzw. Intrusionen müssen von Nystagmen abgegrenzt werden (Eggers et al. 2019). Square wave jerks sind kleine ($< 2^\circ$) sakkadische Oszillationen (sog. Gegenrucke), die aus konjugierten Sakkaden bestehen. Diese bringen die Augen repetitiv weg vom Zielpunkt und nach etwa 200 Millisekunden wieder zurück. Kleine Gegenrucke können bei Gesunden auftreten. Aufgrund ihrer niedrigen Amplitude verursachen sie keine bemerkbaren Sehstörungen. Wenn sie häufiger werden, können sie für einen Nystagmus gehalten werden (square wave oscillations). Gegenrucke treten bei Kleinhirnerkrankungen, Parkinson-Syndromen, vor allem bei der progressiven supranukleären Parese (Richardson-Syndrom) auf.

Übersteigt die Amplitude 5° (bis 15°), dann spricht man bei einem intersakkadischen Intervall von 70–150 ms von sog. *makro square wave jerks*.

Davon abzugrenzen sind makrosakkadische Oszillationen, die anders als die Gegenrucke vom Patienten bemerkt werden, da zumeist hypermetrische Sakkaden um die Geradeaus-Blickposition oszillieren, ebenfalls mit einem intersakkadischen Intervall von ca. 200 ms. Sie sind meistens bei Blickwechsel zu sehen und reflektieren eine zerebelläre Funktionsstörung (Läsionen der tiefen Kleinhirnerkerne und ihrer Projektionen).

Ocular Flutter und Opsoklonus

Im Gegensatz zu den vorgenannten sakkadischen Intrusionen treten die folgenden sakkadischen Oszillationen ohne intersakkadisches Intervall auf.

Dabei treten die unwillkürlichen Oszillationen beim sog. Ocular Flutter nur horizontal auf (10–25 Hz), während sie sich beim Opsoklonus in alle Richtungsebenen (vertikal, horizontal und torsionell) bewegen. Ocular Flutter und Opsoklonus können permanent oder intermittierend auftreten. Sie führen zu sehr störenden Oszillopsien („Sakkadomanie“). Lidbewegungen können ebenso wie langsame und schnelle Augenbewegungen die Oszillationen auslösen (Herishanu et al. 1987).

Verschiedene Mechanismen auf dem Niveau des blickmotorischen neuronalen Netzwerks und der Ionenkanäle der beteiligten Neurone in Hirnstamm und Kleinhirn können zu Ocular Flutter und Opsoklonus führen. Speziell wird eine Funktionsstörung (Latenzveränderung) der lokalen Hirnstamm- (Tsutsumi et al. 2009) und zerebellären Rückkopplungsschleife auf die Sakkadenneurone im pontinen Sakkadengenerator durch eine veränderte GABA-A-Rezeptorsensitivität angenommen. Dies führt zu einer verzögerten Aktivierung der tiefen Kleinhirnerkerne (Nucl. fastigii) und der Omnipausen-Neurone im pontinen Hirnstamm, sodass sakkadische Oszillationen ausgelöst werden (Ramat 2019).

Ätiologisch sind Ocular Flutter und Opsoklonus zu finden bei: paraneoplastischen Syndromen (z. B. Neuroblastom), para- und postinfektiösen Enzephalitiden, demyelinisierenden Erkrankungen, akuten Stoffwechselstörungen (Hyperammonämie, Urämie, Hyperosmolarität) und Intoxikationen (Kokain, Strychnin, Organophosphate).

5 Therapie

Ziel von medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieverfahren ist es, die Sehschärfe zu verbessern, indem die Bilder auf der Retina stabilisiert werden. Bewegungen $< 5^\circ/\text{s}$ werden toleriert und führen zumeist zu keinen Oszillopsien. Bis auf wenige Ausnahmen bleiben aktuell pharmakologische medikamentöse Therapien von Augenbewegungsstörungen mit Nystagmus oder anderen okulären Oszillationen ohne ausreichende empirische Studienevidenz (Übersichten u. a. in Rowe et al. 2018; Zwergal et al. 2019). Auch für operative Verfahren (Tse et al. 2017; Hertle and Ahmad 2019) oder andere interventionelle Ansätze (magnetische Prothese (Nachev et al. 2017)) zur Reduktion des Nystagmus gibt es zwar neuere Ansätze, aber keine ausreichende Studienevidenz. Daher sollten die meisten der im Folgenden gelisteten Therapien als individueller Heilversuch erfolgen, mit der entsprechenden Aufklärung, Patienteneinwilligung und evtl. Rücksprache mit der Krankenkasse (insbesondere bei teureren Medikamenten, z. B. der Slow-release-Form von 4-Aminopyridin).

Paretisches Schielen durch Augenmuskelparesen (N. III, IV, VI)

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Nach frühestens 1 Jahr (Spontanremission abwarten) kann in Ausnahmefällen eine Schieloperation (z. B. Schwächung des ipsilateralen M. obliquus inferior bei der Trochlearispause) erfolgen oder eine Schwächung des antagonistischen Augenmuskels mit z. B. Botulinumtoxin. Zuvor erfolgt die vorübergehende Anpassung mit Prismen, um das Ausmaß der Doppelbilder zu reduzieren. Abdecken des paretischen Auges nimmt zwar die Doppelbilder, verstärkt aber die Excyclotorsion bei der Trochlearispause.

Myokymie des Musculus obliquus superior und okuläre Neuromyotonie

Kontrollierte Studien sind aufgrund der geringen Prävalenz der Störung nicht zu erwarten (vgl. Übersichtsarbeiten (Tandon and Oliveira 2019; Strupp et al. 2016)). Häufig gibt es bei der Myokymie des M. obliquus superior ein gutes Ansprechen auf Carbamazepin (400–800 mg/d) (Williams et al. 2007), Oxcarbazepin (300–900 mg/d) (Hufner et al. 2008), Gabapentin (300–1200 mg/d) (Tomsak et al. 2002; Kattah and FitzGibbon 2003) oder Betablocker (Borgman 2014). Auch neuere Natriumkanalblocker (Lamotrigin, Lacosamid) sind sicher geeignet, aber bislang nicht veröffentlicht bzw. für die Indikation zugelassen. Hohe Dosen von Gabapentin können aber Myokymien auslösen (Brown et al. 2021). Auch die topische Anwendung von Betablocker-Augentropfen (Timolol) ist hilfreich.

Nur selten ist eine Operation mit der Indikation einer Suppression des Nystagmus indiziert, z. B. als Harada-Ito-Operation mit Verlagerung des anterioren Sehnenanteils des M. obliquus superior nach nasal, um die Cyclotorsion zu reduzieren (Kosmorsky et al. 1995), oder beim Vorliegen eines Nerv-

Gefäß-Kontaktes, der nicht ausreichend medikamentös behandelt werden kann, eine operative Dekompression (Scharwey et al. 2000; Fam et al. 2014).

Auch bei der Neuromyotonie des III., IV. oder des VI. Hirnnerven (Helmchen et al. 1992), der paroxysmalen tonischen Kontraktion eines oder mehrerer vom Augenmuskelnerv versorgten Augenmuskeln zumeist durch fokale Demyelinisierung (z. B. Radiatio, Tumor), sind membranstabilisierende Medikamente wirksam (Roper-Hall et al. 2013).

Blickpareesen

Eine medikamentöse Therapie von supranukleären Sakkadenstörungen (Verbesserung der Sakkadengeschwindigkeiten) ist nicht bekannt. Auch bei Patienten mit z. B. lysosomalen Speichererkrankungen wie der Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung, die typischerweise zu zunächst vertikalen, dann zu horizontalen Sakkadenverlangsamungen führen, konnten entsprechende Therapiestudien mit Miglustat oder Acetyl-DL-Leucin nicht zu einer Verbesserung der Sakkadengeschwindigkeit führen (Abel et al. 2015; Bremova-Ertl et al. 2020; Bremova et al. 2015). Das gilt auch für Studien, bei denen z. B. Memantin (20 mg/d für 6 Monate) sakkadische Intrusionen deutlich reduzierte, nicht aber die verlangsamten Sakkadengeschwindigkeiten verbesserte (Rosini et al. 2013). Nicht medikamentöses Augenbewegungstraining kann ggf. zu einer Reduktion der blickmotorischen Behinderung führen (Cacho Martinez et al. 2009).

Zerebelläre Syndrome

Siehe entsprechende Abschnitte zu Downbeat-, Upbeat-, Rebound- und periodisch alternierendem Nystagmus (PAN), episodischer Ataxie und sakkadischen Intrusionen.

Augenmotilitätsstörungen bei extrapyramidalen Erkrankungen

Bei Patienten mit Morbus Parkinson können dopaminerge Medikamente und L-Dopa die Sakkadenamplituden (Gibson et al. 1987; Rascol et al. 1989) und die Geschwindigkeit der Augenfolgebewegungen (Bares et al. 2003; Gibson et al. 1987) verbessern. Die Latenz von visuell geführten Sakkaden und solchen zu erinnerten Zielen (memory guided saccades) nimmt zu. L-Dopa verbessert die Fehlerrate von Antisakkaden, kann aber auch die Sakkadengeschwindigkeit verlangsamen (Crevits et al. 2000; Hood et al. 2007).

Die bilaterale tiefe Hirnstimulation (DBS) des Nucleus subthalamicus zur Verbesserung der Mobilität bei M. Parkinson reduziert die Latenz und erhöht die Amplitude von Sakkaden (Fridley et al. 2013; Goelz et al. 2019; Nilsson et al. 2013; Sauleau et al. 2008; Temel et al. 2009; Yugeta et al. 2010), verbessert aber nicht die Fehlerrate von Antisakkaden (Fawcett et al. 2010). Die DBS verbessert die Ausführung selbst initiiert Sakkaden (Pinkhardt et al. 2012).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson kann es während der On-Phasen zu L-Dopa-induzierten okulären Dyskinesien, d. h. unwillkürlichen, mehrere Sekunden dauernden Augendeviationen nach oben oder zur Seite, kommen (Grotzsch et al. 2007). Bei einem Patienten mit Chorea Huntington führte die bilaterale tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus zu einer Verbesserung einzelner sakkadischer Parameter (Fawcett et al. 2005).

Kortikale und subkortikale Augenmotilitätsstörungen

Augenbewegungstraining kann zu einer Reduktion der blickmotorischen Behinderung führen (Cacho Martinez et al. 2009).

Spontannystagmus

Erworbener horizontaler Spontannystagmus

Für die Therapie dieses Nystagmus, der meist peripher- oder zentral-vestibulären Ursprungs ist, sei auf die Leitlinie https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-078l_S2k_Vestibulaere-Funktionsstoerungen_2021-05.pdf verwiesen.

Downbeat-Nystagmus

Pathophysiologisch unterstützt war folgender Ansatz, der in zahlreichen Studien eine Reduktion des DBN gezeigt hat: Die Kaliumkanalblocker 3,4-Diaminopyridin und 4-Aminopyridin (4-AP, überwindet besser die Blut-Hirn-Schranke) erhöhen die Exzitabilität von zerebellären (u. a. flokkulären) Purkinje-Zellen und die Aktivität ihrer (krankheitsbedingt geschwächten) inhibitorischen Projektionen auf die Blickhaltezentren und die vestibulären Kerne im Hirnstamm. Sie verbessern wahrscheinlich auch die Pacemaker-Funktion der Purkinje-Zellen (Verlängerung der Aktionspotenziale durch protrahierte Repolarisation) und normalisieren somit die Entladungsrate der Purkinje-Zellen. Dadurch wird möglicherweise die GABAerge Hemmung des Vestibulo-Cerebellums auf die tiefen Kleinhirnerne verbessert. 4-AP reduziert den spontanen Augendrift nach oben und verbesserte auch über denselben Mechanismus andere zerebelläre Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit Kleinhirn-Ataxien, d. h. der Blickrichtungsnystagmus wurde geringer, sowohl bei Patienten mit (Kalla et al. 2007) als auch bei jenen ohne zerebelläre Atrophie (Sander et al. 2011), und die Störung der langsamen Augenfolgebewegungen wurde geringer (Helmchen et al. 2007; Strupp et al. 2003; Tsunemi et al. 2010; Kalla et al. 2007). Eine der Studien ist randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführt worden (Strupp et al. 2003). Der Effekt wurde in 2 doppel-blinden Vergleichsstudien (Cross-over-Design) mit äquivalenten Dosierungen von 4-AP und 3,4-DAP auf den Nystagmus (Kalla et al. 2011) und die Standsicherheit (4 × 5 mg/d) (Claassen et al. 2013b) bestätigt, mit einer 57%-Responderrate. Die Untersuchung der schwerkraftabhängigen Komponente des DBN scheint klinisch sinnvoll zu sein, da die Patienten mit einer großen Zunahme bei Anteflexion des Kopfes besonders gut von der 4-AP-Therapie profitierten (Sander et al. 2011).

4-AP ist in 2 Formen verfügbar, in einer schnell freigesetzten Form (4-Aminopyridin, empfohlene Dosis: 3 × 5–10 mg/d; langsam ansteigende Eindosierung) und einer langsam freigesetzten Form (Fampridin, Dalfampridin, empfohlene Dosis: 2 × 10 mg/d), die zumindest in Beobachtungsstudien auch den DBN reduzierten (Claassen et al. 2013a) und daher für den individuellen Heilversuch empfohlen werden (Kalla and Strupp 2019). Vor und 1–2 h nach der 1. Gabe sind EKG (mögliche Verlängerung der QTc-Zeit) und optional EEG erforderlich. Nebenwirkungen sind vorübergehende akrale Parästhesien, Kopfschmerzen und Schwindel, der zuweilen auch durch eine anfängliche Verschlechterung der Gang- und Standataxie zustande kommt. Ob sich die Wirksamkeit von 4-AP bei zerebellären Syndromen unterschiedlicher Ätiologie unterscheidet, ist unbekannt. Bei autoimmunologischen zerebellären Syndromen sollte zunächst eine Immuntherapie (IVIG, Rituximab)

der symptomatischen Therapie vorgezogen werden, z. B. beim Nachweis von GAD-Antikörpern (Antonini et al. 2003; Planche et al. 2014; Tilikete et al. 2005b). GAD-Antikörper wurden auch bei Patienten mit UBN gefunden (Feldman et al. 2019).

Chlorzoxazone, ein nicht selektiver Aktivator des kalziumabhängigen Kaliumkanals, reduzierte in einer kleinen Pilotstudie den DBN und verbesserte die Sehschärfe bei Patienten mit zerebellärem DBN (Feil et al. 2013). Dieser Effekt bedarf aber einer größeren randomisierten kontrollierten Studie zur Bestätigung. Auch hier kann die Substanz nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs gegeben werden (3 × 500 mg/d Chlorzoxazone).

In unkontrollierten Studien führte N-Acetyl-DL-Leucin (5 g/d per os) zu einer Verbesserung der zerebellären Zeigeataxie (9-hole Peg Test), der Gangunsicherheit, der Lebensqualität und des SARA Score bei zerebellären Patienten (Strupp et al. 2013; Schniepp et al. 2016). Eine placebokontrollierte, doppel-blinde Cross-over-Phase-3-Studie (ALCAT) zur Wirksamkeit von DL-Leucin auf die Rumpf- und Extremitätenmotorik zerebellärer Patienten befindet sich in der Endphase (Feil et al. 2017). Eine Wirkung von N-Acetyl-DL-Leucin auf zerebelläre Okulomotorikstörungen ist bislang nicht publiziert.

Der therapeutische Nutzen nicht invasiver Magnetstimulation zerebellärer Strukturen auf zerebelläre motorische Skalen aus randomisierten doppel-blinden, sham-kontrollierten Studien mit Ataxie-Patienten wurde bislang nicht an okulomotorischen Parametern überprüft (Benussi et al. 2015).

Upbeat-Nystagmus

Da der Upbeat-Nystagmus meist nach akutem Auftreten langsam wieder abklingt, ist eine symptomatische Therapie in der Regel nicht notwendig. Aufgrund der zumeist spontanen Remission des UBN sind angemessen entworfene Therapiestudien auch nicht zu erwarten. Einzelfallberichte zur amplitudenreduzierenden Wirkung beim UBN gibt es von 4-Aminopyridin (Glasauer et al. 2005a) und Baclofen (Dieterich et al. 1991). Ähnliches gilt für Memantin als nicht kompetitiven N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten, der in einer vergleichenden Studie mit Gabapentin im Cross-over-Design den UBN reduzierte (Thurtell et al. 2010). Bei sehr störenden Oszillopsien durch eine große Nystagmusamplitude oder bei längerer Dauer kann also ein Versuch mit 4-Aminopyridin (3 × 5–10 mg/d) (Glasauer et al. 2005b) oder Memantin (2 × 10–20 mg/d) (Averbuch-Heller and Leigh 1997) unternommen werden. Falls beide nicht wirksam sind, kann Baclofen (2 × 5–10 mg/d) versucht werden.

Rebound- und zentripetaler Nystagmus

Therapeutische Studien zu diesen Formen des zerebellären Nystagmus liegen bislang nicht vor.

Seesaw-Nystagmus (SSN)

Bei pendelförmigem Seesaw-Nystagmus kann ein Therapieversuch mit Clonazepam (3 × 0,5–1.0 mg/d) (Cochin et al. 1995), beim Hemi-Seesaw-Nystagmus mit Memantin (3 × 10 mg/d) oder Gabapentin (300–600 mg/d) (Thurtell et al. 2010) unternommen werden.

Erworbener Pendelnystagmus

Da der erworbene Fixationspendelnystagmus oftmals anhaltend ist, sind medikamentöse symptomatische Behandlungsoptionen zur Verbesserung der Sehschärfe und Verringerung der Oszillopsien notwendig. Unter der pathophysiologischen Vorstellung eines defekten neuronalen Integrators (Blickhaltezentrum) mit Beteiligung von GABA und Glutamat wurden Studien mit GABAergen Substanzen und Glutamat-Antagonisten durchgeführt. Die früheren Studien mit GABAergen Substanzen waren aber entweder nicht kontrolliert, nicht verblindet oder mit zu niedriger Fallzahl, als dass sich daraus Empfehlungen ableiten ließen (Lefkowitz and Harpold 1985; Traccis et al. 1990; Yakushiji et al. 2006). Therapeutisch wurde in einer placebokontrollierten doppel-blinden Cross-over-Studie Gabapentin (3×300 mg/d) gegen den GABA-A-Agonisten Baclofen (3×10 mg/d) und Placebo getestet. Gabapentin erwies sich im Gegensatz zu Baclofen als wirksam in der deutlichen Reduktion des erworbenen Pendelnystagmus bei 15 Patienten. Da sich in einer offenen Beobachtungsstudie auch Hinweise für die Wirksamkeit des Glutamat-Antagonisten Memantin ergaben (Starck et al. 1997), wurde die Substanz (Memantin 40–60 mg/d) in einer multizentrischen, doppel-blinden Vergleichsstudie gegen Gabapentin (1200 mg/d) bei Patienten mit Multipler Sklerose getestet (Starck et al. 2010; Thurtell et al. 2010). Beide Präparate wurden gut toleriert und waren wirksam bzgl. der Reduktion der Nystagmusamplitude und können daher für einen individuellen Behandlungsversuch empfohlen werden (Shaikh et al. 2011a). Weitere Studien belegen die Wirkung von Gabapentin, unabhängig von der Ätiologie (Nerrant et al. 2019; Kang and Shaikh 2017; von der Gablentz et al. 2013). Die Therapie des okulopalatinalen Tremors kann ebenfalls mit diesen beiden Medikamenten versucht werden (Averbuch-Heller et al. 1997; Thurtell et al. 2010; Tilikete et al. 2011), wobei die Gaumensegelbewegung (welche die Patienten allerdings selten stört) weniger als der Pendelnystagmus gedämpft wird. Eine Übersicht über die Pathomechanismus-orientierten Therapieüberlegungen findet sich bei Kang and Shaikh 2017.

Alternativ können Prismen (Stahl et al. 2000) bzw. adaptive Filter (Smith et al. 2004) verwendet werden, um die Oszillopsien zu verringern.

Periodisch alternierender Nystagmus (PAN)

Für den PAN gibt es die am besten bewiesene pathophysiologische Grundlage für einen medikamentösen Behandlungsansatz. Die Projektion vom kaudalen Vermis (Uvula, Nodulus) zu den vestibulären Kernen im Hirnstamm ist GABAerg. Sie verkürzt den postrotatorischen Nystagmus (Geschwindigkeitsspeicher im Hirnstamm). Läsionen (Ablationen) und Injektionen von GABA-Antagonisten in den kaudalen Vermis führen experimentell zum PAN, der durch Gabe von GABA-Agonisten wieder verschwindet. Dies wurde auch klinisch gezeigt (Jeong et al. 2007), indem durch Gabe des GABA_B-Agonisten Baclofen der PAN unterdrückt wurde. Entsprechend ist die klinische Empfehlung, Baclofen in einer Dosis von 15–30 mg/d zu geben (Halmagyi et al. 1980). Alternativ kann bei Erfolglosigkeit von Baclofen die Gabe von Memantin (20 mg/d) (Kumar et al. 2009) oder 4-Aminopyridin (Shaikh et al. 2013; Helmchen et al. 2007) versucht werden. Bei zugrunde liegenden Autoimmunenzephalitiden reduziert auch die Immuntherapie (i. v. Immunglobuline) den Nystagmus (Argente-Escrig et al. 2017). Ein PAN findet sich auch bei Störungen der visuellen Afferenz, so z. B.

beim Charles-Bonnet-Syndrom, bei dem die Ausprägung der visuellen Halluzinationen durch die Nystagmusintensität moduliert wird (Minakaran et al. 2019).

Infantiler Nystagmus

Die Intensität des Nystagmus kann mit Memantin (4 × 40 mg/d) oder Gabapentin (600–2400 mg/d) gedämpft werden, dies führt zu einer Verbesserung des Visus (McLean et al. 2007; Shery et al. 2006). Operative Maßnahmen (z. B. Anderson-Kestenbaum-Operation: Verlagerung der Augenruhezone in die bevorzugte Blickrichtung; Schwächung des M. rectus lateralis, Tenotomie) sind in Einzelfällen erfolgreich (Dell’Osso et al. 2018).

Episodische Ataxie Typ 2

Der Carboanhydrasehemmer Azetazolamid ist neben der Vermeidung der provozierenden Auslösefaktoren das Medikament der ersten Wahl, beginnend mit 125 mg/d oral, Zieldosis 500–700 mg/Tag (Griggs et al. 1978). Kalium sollte kontrolliert und bei Bedarf substituiert werden. Die gute Wirksamkeit (Attackenfreiheit der Patienten für mehrere Jahre) hat leider bislang verhindert, dass die Wirksamkeit im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie überprüft wird.

Alternativ kann 4-AP gegeben werden (3 × 5 bis 3 × 10 mg 4-Aminopyridin oder in der verzögert freisetzenden Form 2 × 10 mg Fampridin), in einer Dosierung, mit der es auch für die Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen ist.

Die gute Wirksamkeit der Aminopyridine auf die Reduktion der Attackenfrequenz von EA2-Patienten (Strupp et al. 2004; Strupp et al. 2011) ist bislang nicht für okulomotorische Parameter, insbesondere den häufig auftretenden DBN, untersucht worden, weder in der Attacke noch im Intervall. Eine vergleichende Untersuchung zwischen Azetazolamid und retardiertem 4-Aminopyridin (EAT-2-TREAT) weist auf eine gleichwertige Wirksamkeit hin, wobei 4-Aminopyridin weniger Nebenwirkungen hatte (Muth et al. 2021).

Sakkadische Intrusionen und Oszillationen

Da diese sakkadischen Störungen durch defekte lokale und zerebelläre Rückkopplungsschleifen und Membranstabilitäten der erregenden und hemmenden Sakkadenneurone im sog. Sakkadengenerator im Hirnstamm zustande kommen, die Glutamat, Glycin und GABA verwenden, wurden klinisch entsprechende Antagonisten getestet. So konnte z. B. Memantin (20 mg/d) (Rosini et al. 2013; Serra et al. 2008) die Häufigkeit von makrosakkadischen Oszillationen reduzieren und die Sehschärfe verbessern. Einzelne Beobachtungsstudien mit supprimierenden Effekten auf Opsoklonus und Ocular Flutter wurden mit Propranolol (Ashe et al. 1991; Shaikh et al. 2011b), Gabapentin (Moretti et al. 2000) und Clonazepam (Bartos 2006; Paliwal et al. 2010) beschrieben.

Da viele sakkadische Intrusionen im Rahmen von autoimmunologischen (z. B. GAD-Antikörpern oder auch bei antikörpervermittelten Enzephalitiden (z. B. MA2) durch vorherige Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren (Williams et al. 2016)) oder paraneoplastischen Erkrankungen auftreten, stehen die Immuntherapien (IVIg, Corticosteroide, Rituximab) im Vordergrund (Pranzatelli et al. 2018).

Chirurgische Maßnahmen zur Nystagmusreduktion

Operative Maßnahmen (siehe infantiler Nystagmus) sind in Einzelfällen erfolgreich (Dell’Osso et al. 2018). Sie haben zum Ziel, den Augenmuskelansatzpunkt so in die Nullposition zu verlagern, dass der Nystagmus in der bevorzugten Blickrichtung (Geradeaus-Blickposition) am geringsten ausgeprägt ist.

6 Finanzierung

Keine.

7 Methodik

7.1 Zusammensetzung

Als Fachgesellschaften bei der Erstellung der Leitlinien waren beteiligt: die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG) und die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN).

7.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Der diagnostische Teil basiert auf der langjährigen klinischen Erfahrung der Autoren, Übersichtsarbeiten (Eggers et al. 2019) sowie dem internationalen Standard-Lehrbuch zur Neurologie der Augenbewegungen (Leigh and Zee 2015). Der therapeutische Teil besteht aus einer Selektion von Arbeiten, die nach der Expertenmeinung der Autoren von klinischer Relevanz sind.

7.3 Konsensfindung

Der Leitlinientext der vorherigen Auflage wurde an die Expertengruppe verteilt. Die von den Autoren vorgenommenen Änderungen und Ergänzungen wurden mit der Möglichkeit des Feedbacks (E-Mail-Umlaufverfahren) an die Expertengruppe versandt.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

8 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular, Stand 2018, zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der