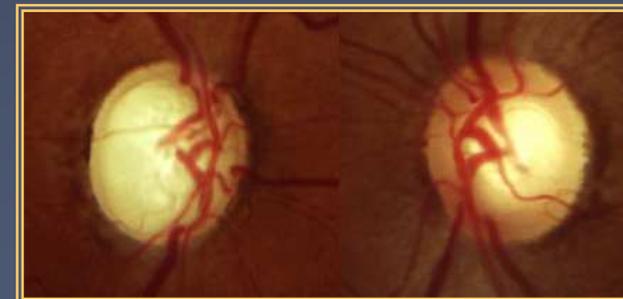


Glaukome im Kindesalter

Barbara Käsmann-Kellner
&
Berthold Seitz



Kinder- und Neuroophthalmologie, Orthoptik, Low Vision
Leitung: Prof. Dr. Barbara Käsmann-Kellner
Klinik für Augenheilkunde im Universitätsklinikum des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. B. Seitz

www.albinismus.info

Glaukome im Kindesalter

Mögliche Einteilungen

Einteilung nach Mechanismus der Abflußstörung

- **Weiter Kammerwinkel**
 - Prätrabekulär (Membranüberwachsung)
 - Trabekulär (Fehlfunktion des Maschenwerks)
 - Posttrabekulär (episklerale Druckerhöhung)
- **Eingeengter Kammerwinkel (Konzept der PAS periphere anteriore Synechien)**
 - Anterior gelegener Zug-Mechanismus
 - z.B. Kontraktur neovaskulärer Membranen
 - Posterior gelegener Schub- und Druckmechanismus
 - Mit Pupillarblock (z.B. Linsenbedingt)
 - Ohne Pupillarblock (z.B. Plateau-Iris, intraokulare Tumoren)

Glaukome im Kindesalter

Mögliche Einteilungen → siehe Handout!

• Einteilung nach dem Alter des Auftretens

- Kongenital (< 1. LJ)
- Infantil (1. - 4. LJ)
- Juvenil (ab dem 5. LJ)

• Einteilung nach primär // sekundär

- Primäre Glaukome (isolierte Dysgenese des Trabekelmaschenwerks TMW)
- Sekundäre Glaukome (im Gefolge von okulären oder system. Fehlbildungen/Krankheiten)

• Einteilung nach Vorderabschnittsbefunden

- VA regelrecht angelegt, aber sekundäre Veränderungen des KW und des TMW
- Primäre Trabekulodysgenese (Buphthalmus, primäres Glaukom)
- Irido-trabekulodysgenese (Rieger-Syndrom)
- Irido-korneo-trabekulodysgenese (Peters'sche Anomalie)

• Einteilung nach Art der Entwicklungsstörung

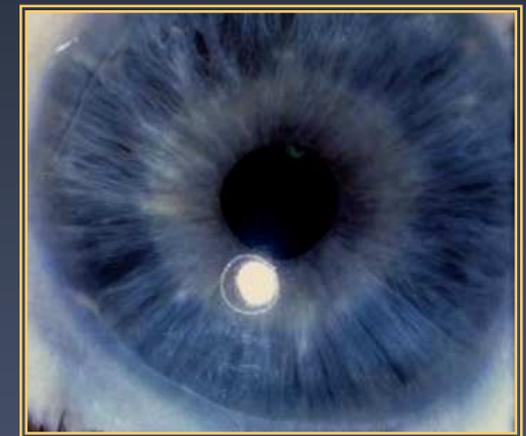
- primär kongeniales Glaukom, wobei eine Entwicklungsstörung nur der Kammerwinkelregion zur Verlegung der physiologischen Abflusswege ohne zusätzliche okuläre oder allgemeine Anomalien führt
- entwicklungsbedingte Glaukome mit weiteren Anomalien, wobei eine Fehlbildung der Kammerwinkelbucht das Glaukom bedingt, aber andere okuläre und allgemeine Anomalien hinzukommen (Aniridie, Rieger-Anomalie u. a.)
- sekundäre Glaukome der Kindheit, bei denen der Pathomechanismus der Abflussverlegung durch andere Erkrankungen erklärt ist (Cataracta congenita, Trauma, Iritis u. a.)

Ursachen kindlicher Glaukome

Analyse aller Glaukom-Kinder der Kinderophthalmologie
(Vorstellung zwischen 2002 und 2004, n = 68)

Pathogenese

- Glaukom bei ehem. Frühgeburtlichkeit 48%
- Hydrophthalmie / Buphthalmus 19%
- JOAG (juv. Offenwinkelglaukom) 13%
- Glaukome bei okul. Fehlbildungen: 15%
 - Aniridie
 - andere
- Sekundärglaukome 5%
 - Z.n. Cat-OP bei Cat. Congenita
 - Iritis, Trauma u.a.



Axenfeld-Rieger-Anomalie



Diagnostik bei kindlichen Glaukomen

- Anamnese
 - Kardinalzeichen: Epiphora, Blendung, Augenreiben?
- Morphologie
 - Vorderabschnitt: Haab'sche Leisten? Dysgenese-Zeichen?
 - Ophthalmoskopie: Papille? Intraokulare Pathologie?
- Skiaskopie
 - Myopie / Achsenlänge?
- Hornhautdurchmesser
- Tonometrie
- Gonioskopie
- A- und B-Bild-Ultraschall
 - Augenlänge
 - Ausschluß Retinoblastom



Hjalmar Schiøtz' Tonometer

Hjalmar Schiøtz (1850-1927) var Norges første professor i oftalmologi.



Tipps zur Schiötz-Tonometrie

Kind nicht auf Wickeltisch legen
Nicht einwickeln / fixieren
Schiötz anwärmen
Schiötz „stehen lassen“



Falls nicht so möglich → NU

ICare Rückprall - Tonometer



Leiva, M., Naranjo, C. & Peña, M. T.
Comparison of the rebound tonometer (ICare®) to the applanation tonometer
(Tonopen XL®) in normotensive dogs.
Veterinary Ophthalmology 9, 2006, 17-21

Wichtig bei der Messung von Kleinkindern: auch nicht-zentraler Meßkopfaufprall ergibt verwertbare und vergleichbare Tensiowerte

Br J Ophthalmol.
2006, 90:1495-500

Table 2 Descriptive statistics for central and peripheral intraocular pressure measured using the ICare tonometer by age group and for all patients considered as a whole

	Age group (years)	Intraocular pressure (mm Hg)			
		Minimum	Maximum	Mean	SD
Centre	≤30	8	23	15.3	2.9
	31-60	10	25	15.3	3.1
	>60	10	23	14.4	2.5
	Total*	8	25	15.0	2.9
Nasal	≤30	10	24	14.7	2.6
	31-60	10	22	14.6	2.8
	>60	9	23	13.7	2.2
	Total*	9	24	14.4	2.6
Temporal	≤30	9	24	15.1	2.6
	31-60	10	23	15.1	3.1
	>60	10	22	13.9	2.3
	Total*	9	24	14.7	2.7

Total n = 217.

Kongeniales primäres Glaukom

Trabekulodysgenese → Buphthalmus
Eindeutige Klinik



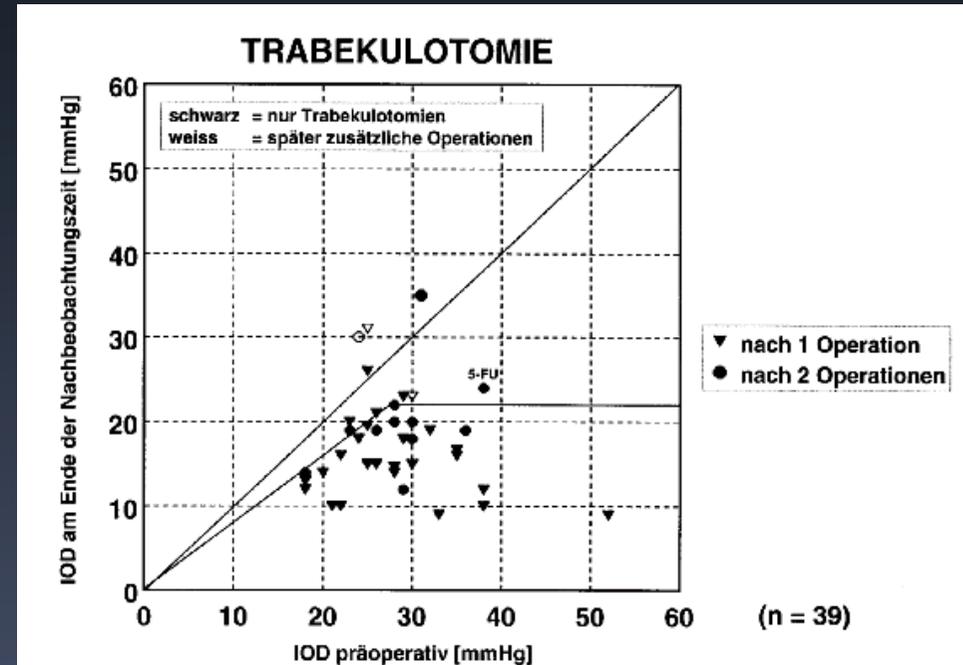
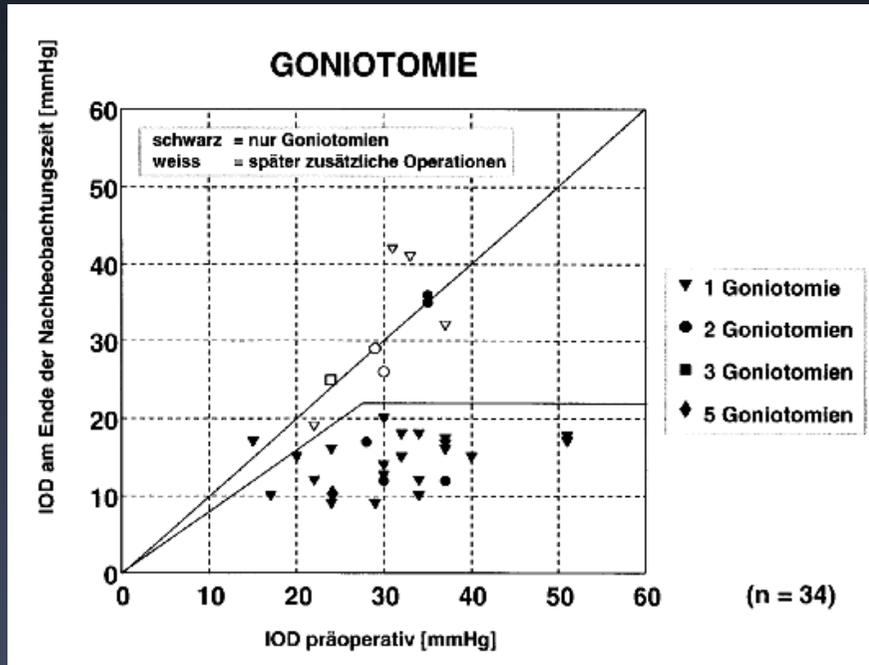
Kongeniales primäres Glaukom

Trabekulodysgenese → Buphthalmus

Klinisches Bild nicht sofort eindeutig



Operation beim primären kongenitalen Glaukom

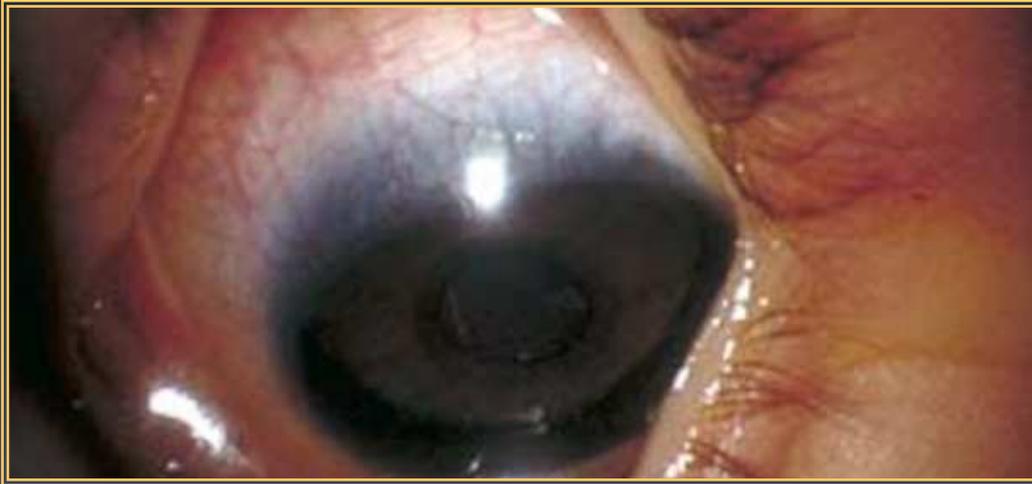


Ergebnisse

- TO und GO vergleichbar hinsichtlich
 - Effekt der Drucksenkung
 - Reduktion des Bulbuswachstums
- TO vorteilhafter hinsichtlich
 - Anzahl der Operationen
 - Morphologischen Komplikationen

Meyer G, Schwenn O, Grehn F: Trabekulotomie bei kongenitalem Glaukom. Ein Vergleich zur Goniotomie. Ophthalmologe 2000; 97:623-628

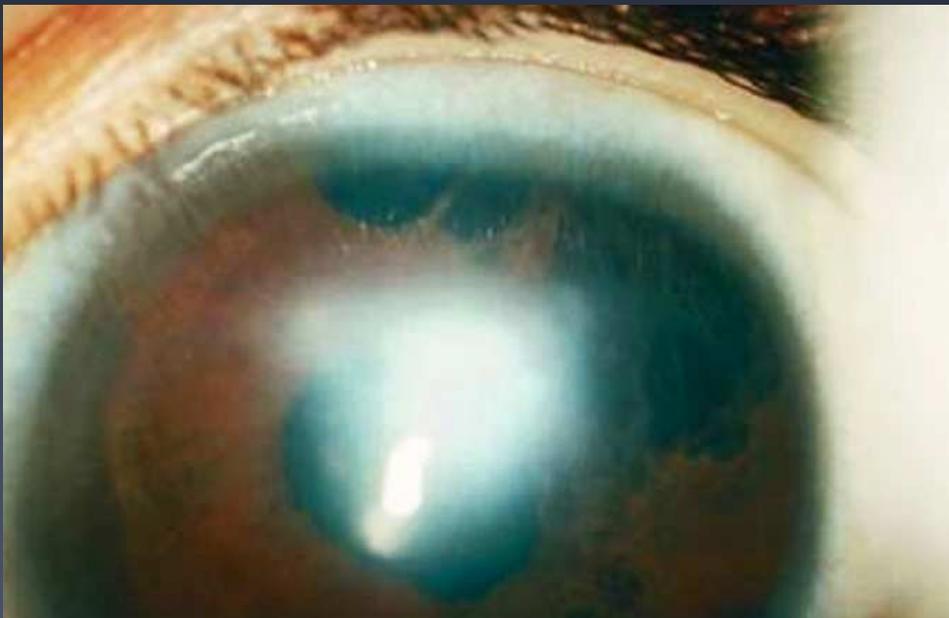
Folgen bei zu spät / insuffizient behandeltem kongenitalen Glaukom



- Hornhautdurchmesser ↑
- Haabsche Leisten
- Hornhauttrübungen, später ggf. Phthisis
- Sklerektasie
- Linsluxation
- Katarakt
- Achsenlänge ↑ mit Myopia magna
- Glaukomatöse Optikusatrophie
- Makuladysplasie
- Nystagmus



Peters'sche Anomalie Iridokorneotrabekulodysgenese



P.M., w., 15 Jahre



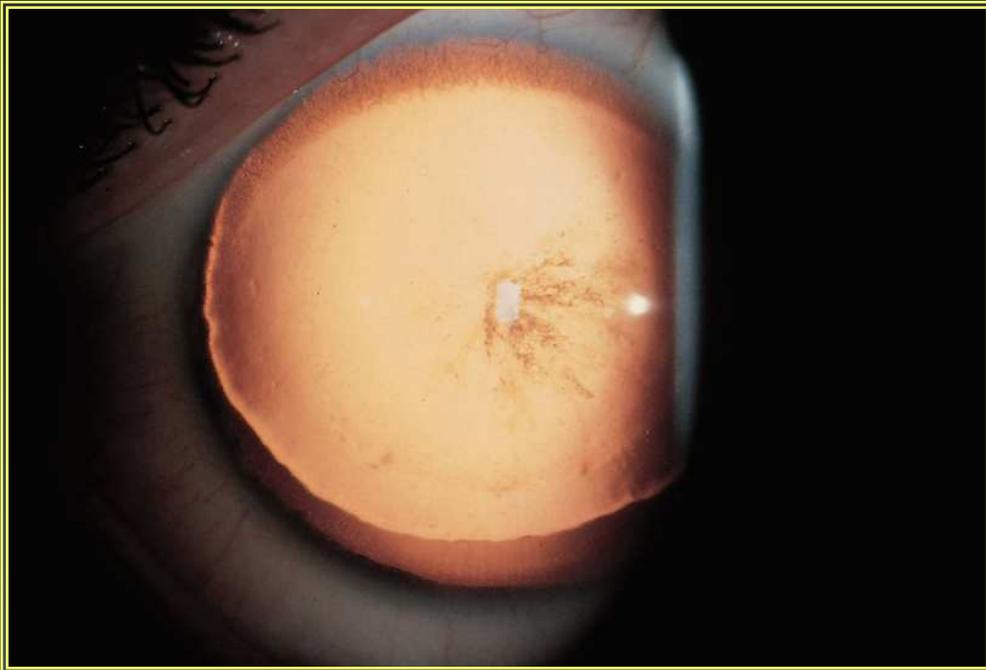
M.F., w., 14 Monate

Peters'sche Anomalie Iridokorneotrabekulodysgenese



M.F., w., 24 Monate

Aniridie



- **Visuslimitierende Komplikationen (Häufigkeit)**
 1. Glaukom
 2. Limbusinsuffizienz
 3. Cataract

Dominante Aniridie

Vater, 2 Söhne

Glaukom bei beiden Söhnen

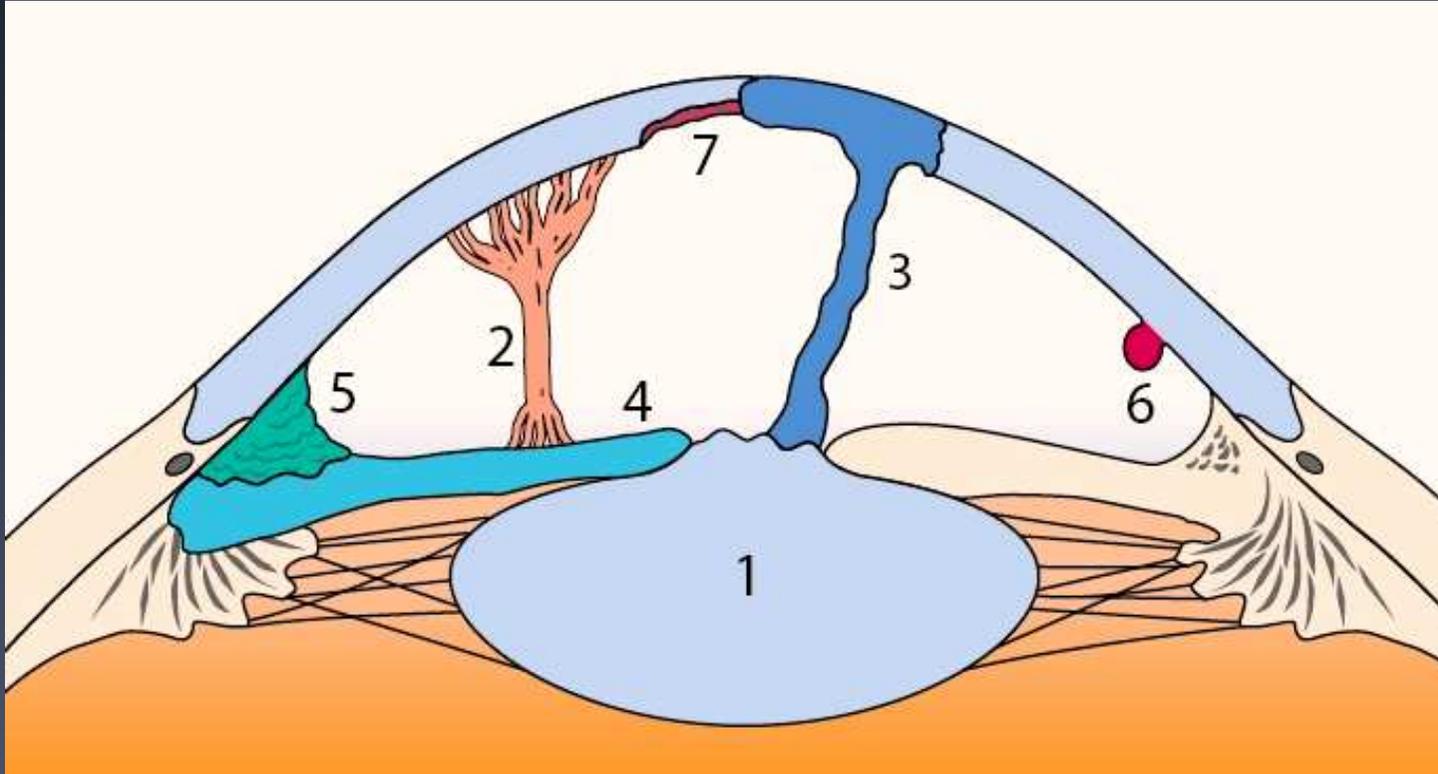


Glaukom bei Aniridie kann ab Geburt präsent sein!



Verzögerte visuelle Reifung bei Aniridie
L.F., m., im Alter von 3 und 10 Monaten

Schema der Entwicklungsstörungen des vorderen Augenabschnitts (anterior chamber cleavage syndromes)



- 1+2+3: Peters'sche Anomalie
- 4+5+6: Rieger-Anomalie
- 5+6: Axenfeld-Anomalie
- 6: Embryotoxon posterior

Differentialdiagnose der Hornhauttrübung

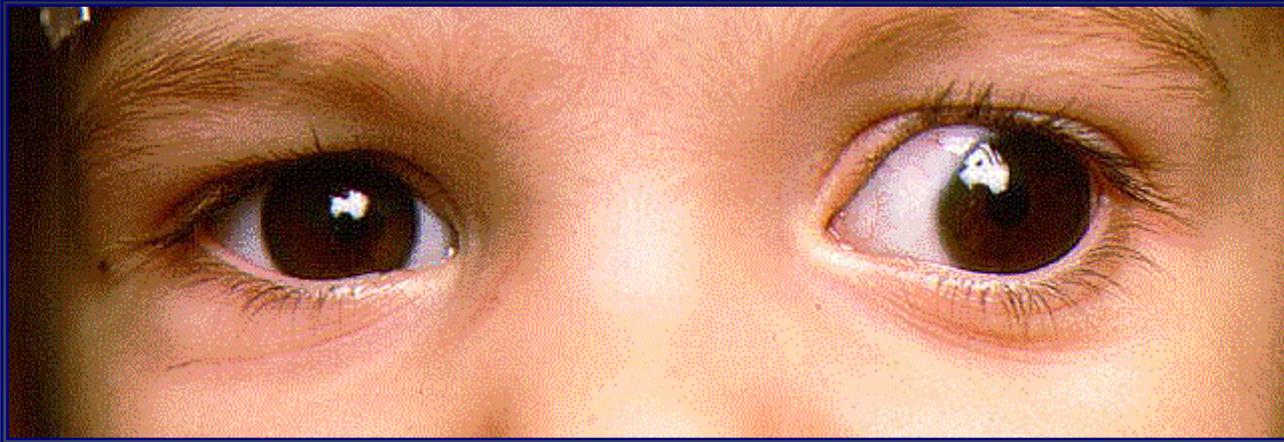
Diagnosis	Laterality	Systemic Disease?	Corneal Diameter
Primary infantile glaucoma	Unilateral or bilateral	No	Large
Sclerocornea	Unilateral or bilateral (90%)	No	Appears small, but is normal
Megalocornea	Bilateral	No	Large
CHED or CHSD	Bilateral	No	Normal
Metabolic disorders (e.g. mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses, Lowe's syndrome)	Bilateral	Yes	Normal
Birth trauma	Unilateral	No	Normal
Corneal dermoid	Unilateral	No	Normal
Peter's anomaly	Unilateral or bilateral	No	Normal
Congenital rubella	Unilateral or bilateral	Yes	Small



Glaukom des Kindes

Buphthalmus

angeborener erhöhter Augendruck



Besonderheiten der Hornhautdicke bei kindlichem Glaukom

— ACTA OPHTHALMOLOGICA SCANDINAVICA 2006 —

Symposium: Treatment for developmental glaucomas

CCT (μm)	519.87 \pm 43.77	580.69 \pm 51.97	635.31 \pm 47.37	628.87 \pm 62.94
average \pm SD	(431–649)	(490–644)	(556–725)	(513–723)
(range)				
P value for	$P < 0.001$	$P = 0.16$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
difference from	Buphthalmus	Sturge-Weber	Aniridie	Aphakie
control group				
(CCT				
554.46 \pm 31.88)				

Differentialdiagnose des kindlichen Glaukoms

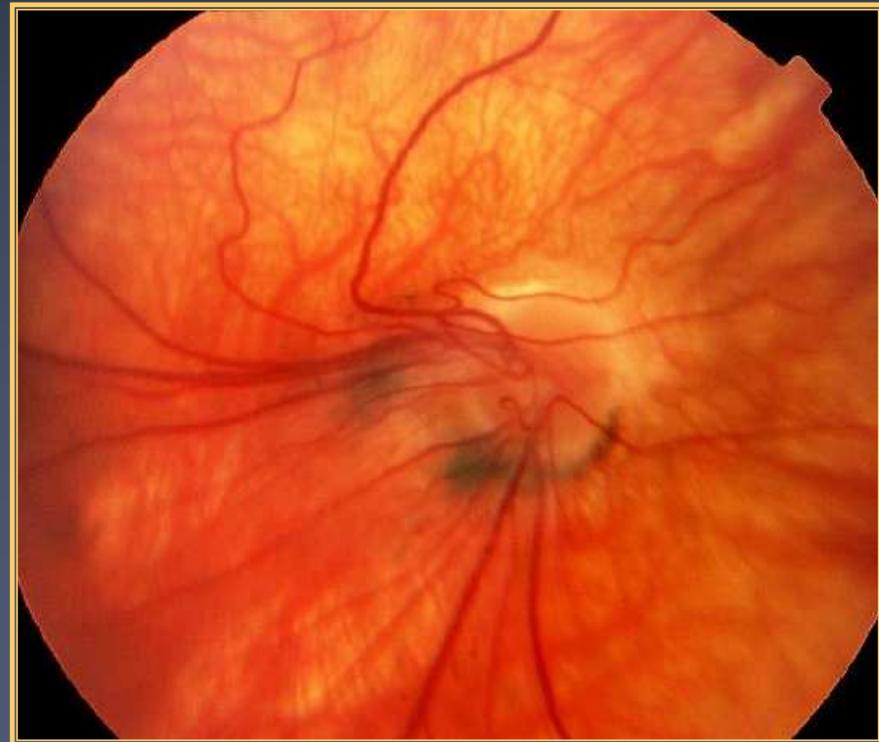
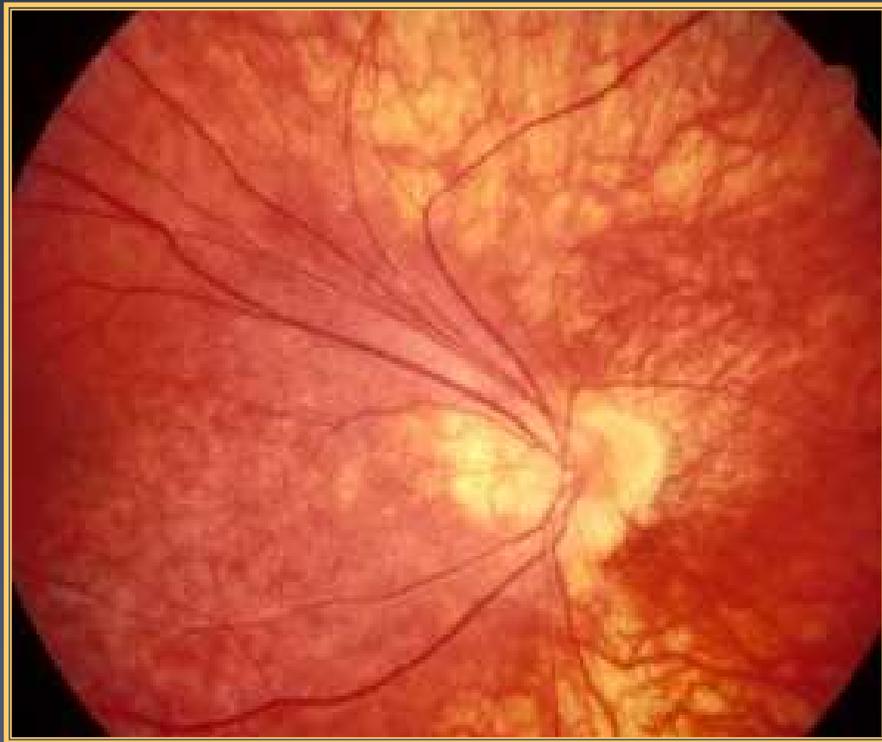
- **Hornhautvergrößerung ohne Descemeteeinrisse**
 - Megalocornea, Myopie, Osteogenesis imperfecta
- **Descemeteeinrisse ohne Hornhautvergrößerung**
 - Geburtstrauma, Hydrops
- **Hornhauttrübung, -ödem**
 - Geburtstrauma, Sklerokornea, metabol, infektiös
- **Epiphora und Blendungsempfindlichkeit**
 - TWS, Conjunctivitis, i.o.-Entzündung, Erosio, Achromatopsie
- **Auffälliger Papillenbefund**
 - Grubenpapille, Papillenkolobom, physiolog. große Exkavation bei großem Papillendurchmesser

Glaukom bei ehemaligen Frühgeborenen

Systematische Erfassung der GOP-Kinder seit 3 Jahren

Ausgeschlossene Patienten:

ROP Stadium ab Stadium 2+; wegen ROP operativ behandelte Patienten,
Z.n. anderen Augen-Operationen (z.B. Cataracta congenita)



Glaukom bei ehem. Frühgeburtlichkeit (GOP)

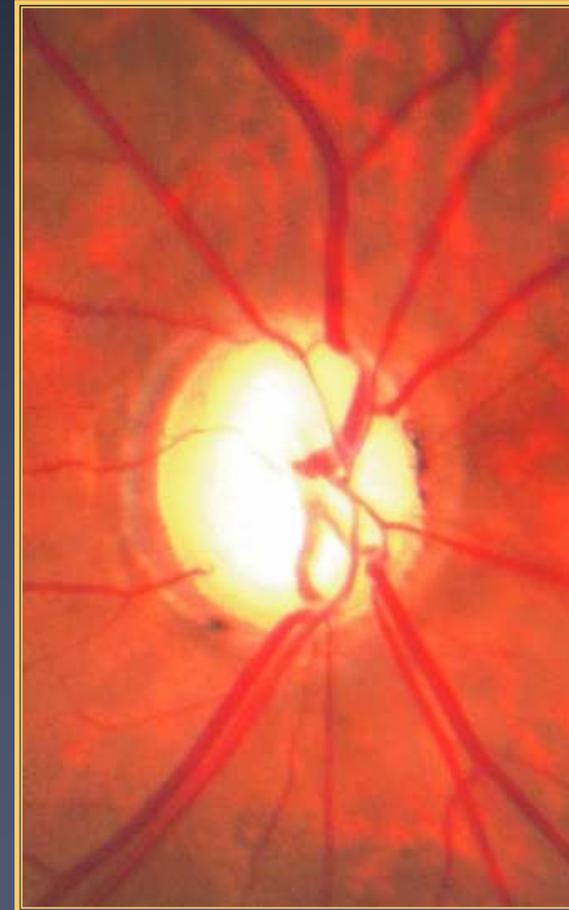
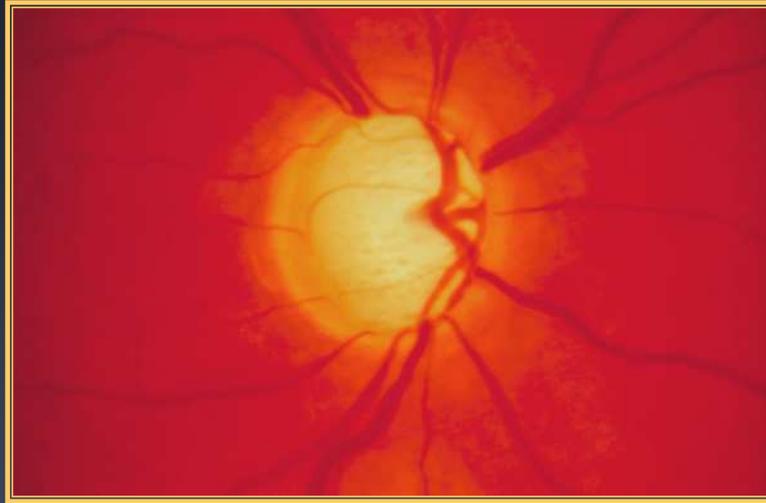
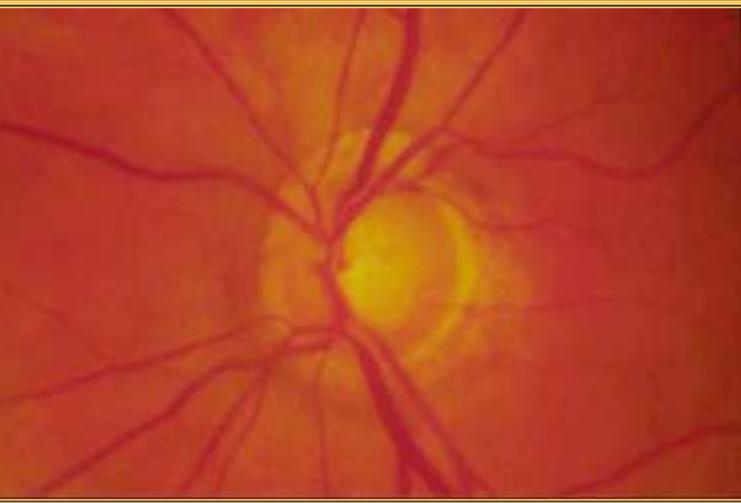
Probleme der Glaukomdiagnostik bei FG

- Oft mehrfachbehinderte Kinder
 - Compliance!
 - Systemische NW der Augentropfen
- Oft Optikusatrophie anderer Ursache
 - DD zu glaukomatöser Exkavation erschwert
- Bei Glaukom: initiale Druckwerte meist zwischen 28 - 32 mmHG



Papillenbefunde bei GOP

Photodokumentation deutlich erschwert



schwierige
Untersuchungsbedingungen!

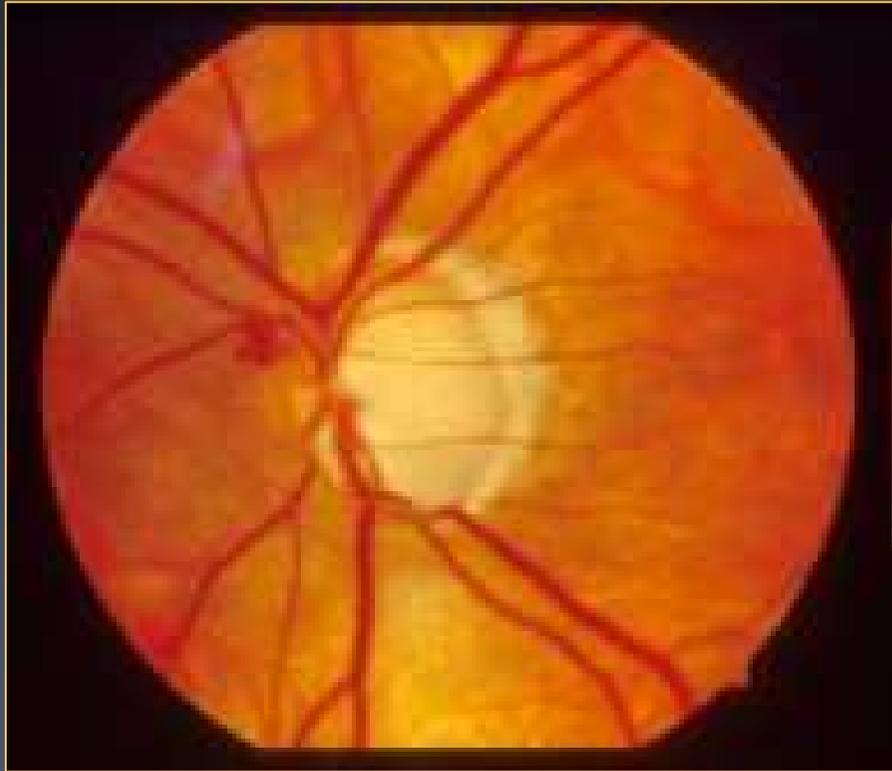
„Sekundenblick“!

Glaukom bei Frühgeburtlichkeit (GOP)

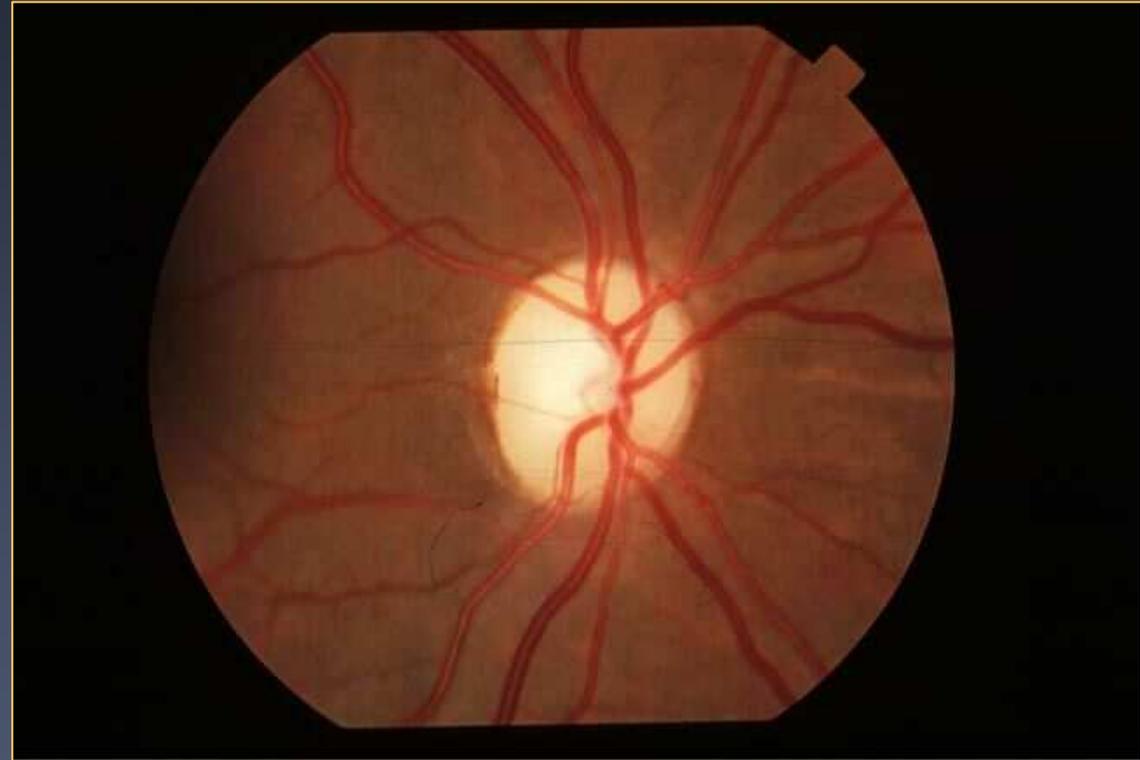
Beurteilung des Glaukoms – Papille??

Problem: Differenzierung von oft vorhandener Optikusatrophie!

Schwierige Photodokumentation



CDR 0,9 - 1,0



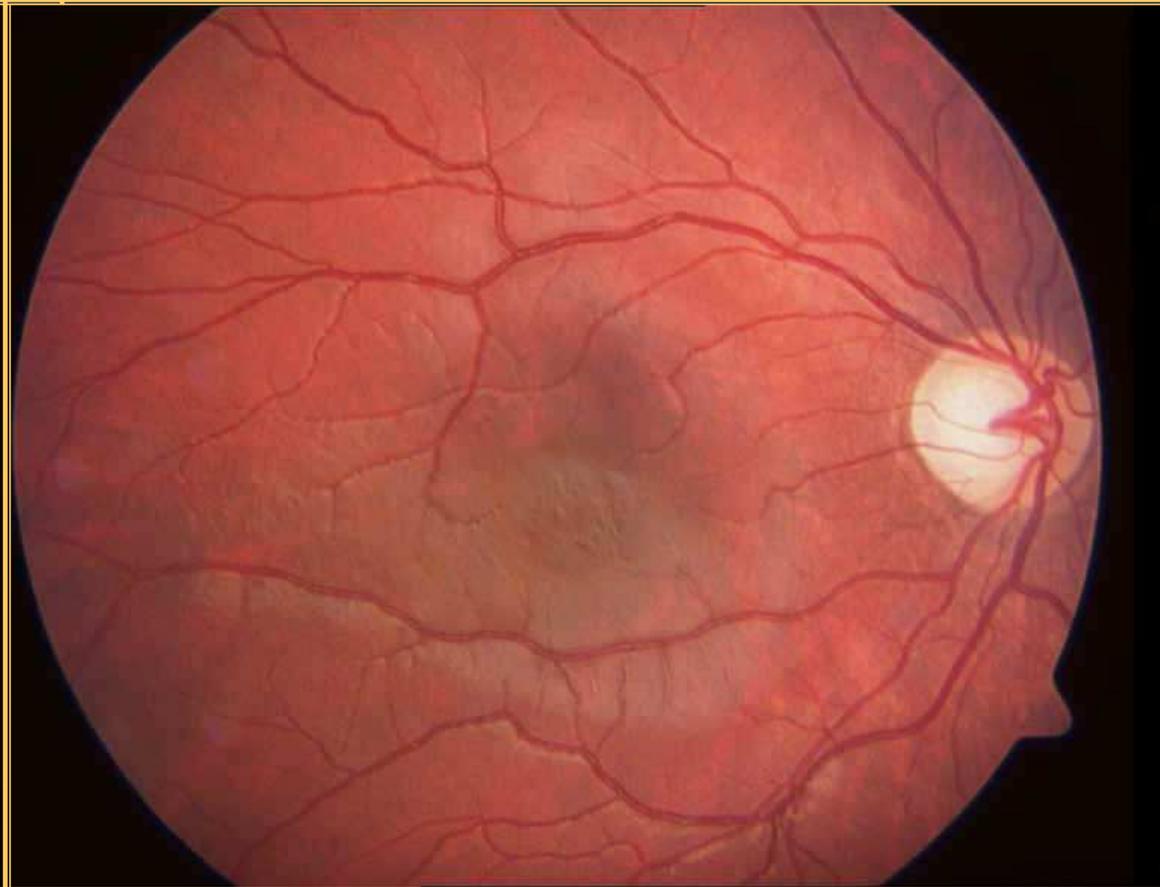
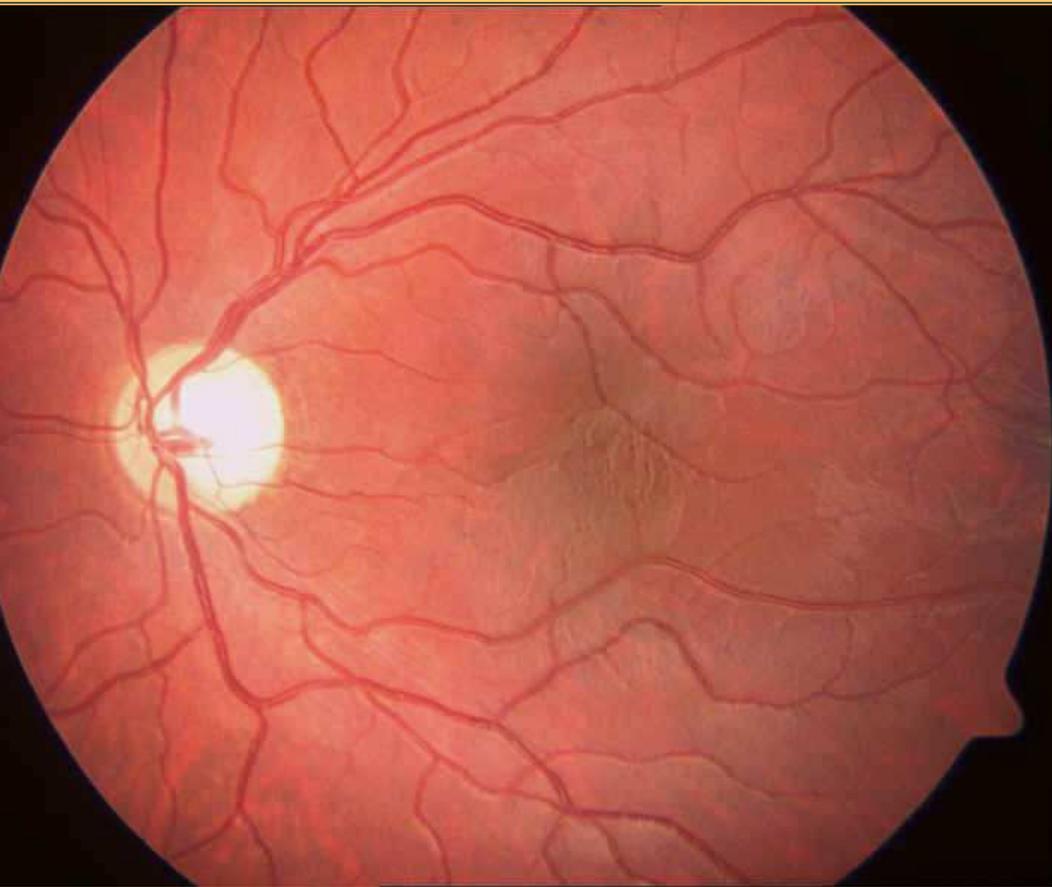
Optikusatrophie ohne Excavation

R.J., 5 Jahre

Z.n. Hirnblutungen Grad 2, ICP

R > L Opticusatrophie

L > R glaukomverdächtige Exkavation



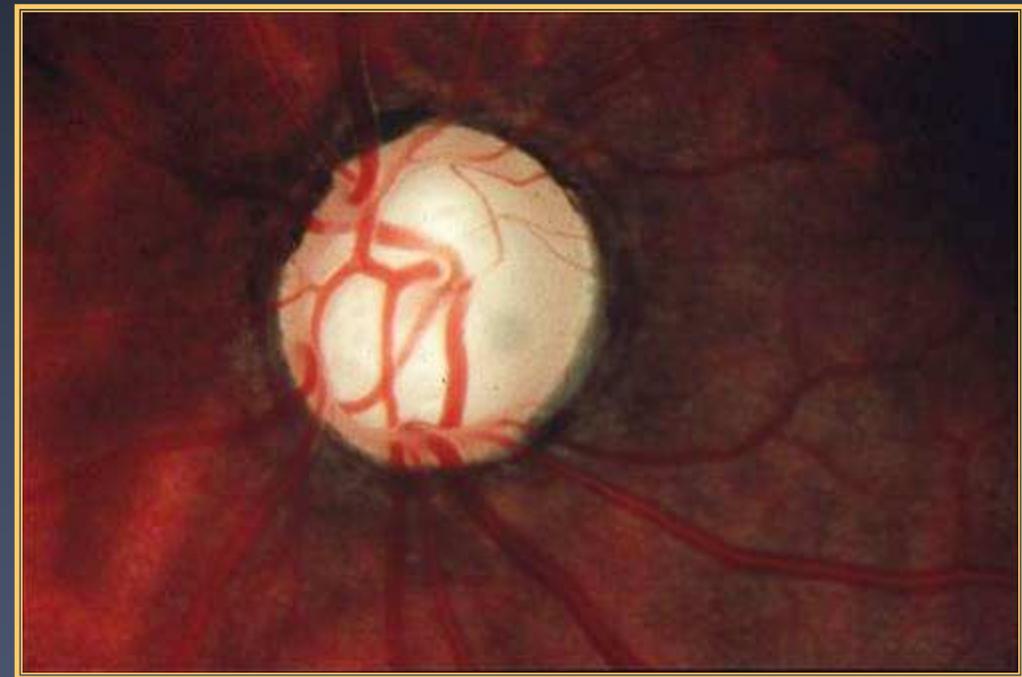
S.B., 3 ½ Jahre, afro-amerik.

Z.n. Hirnblutungen Grad 2, ICP

Kammerwinkel rechts ohne wegweisenden Befund

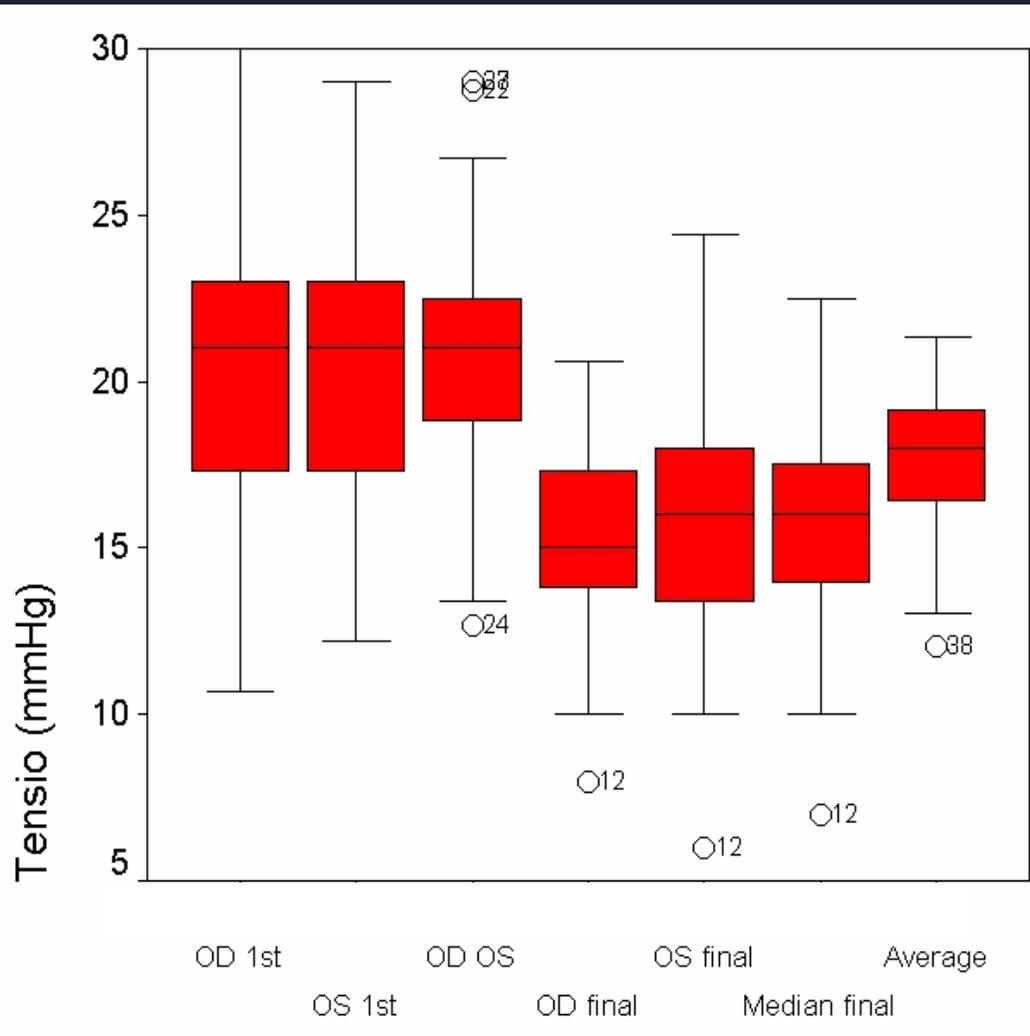
Papille R: atroph, DD glaukomatös, DD kongenitale Anomalie

Tensio bei Erstvorstellung OD 28, OS 27



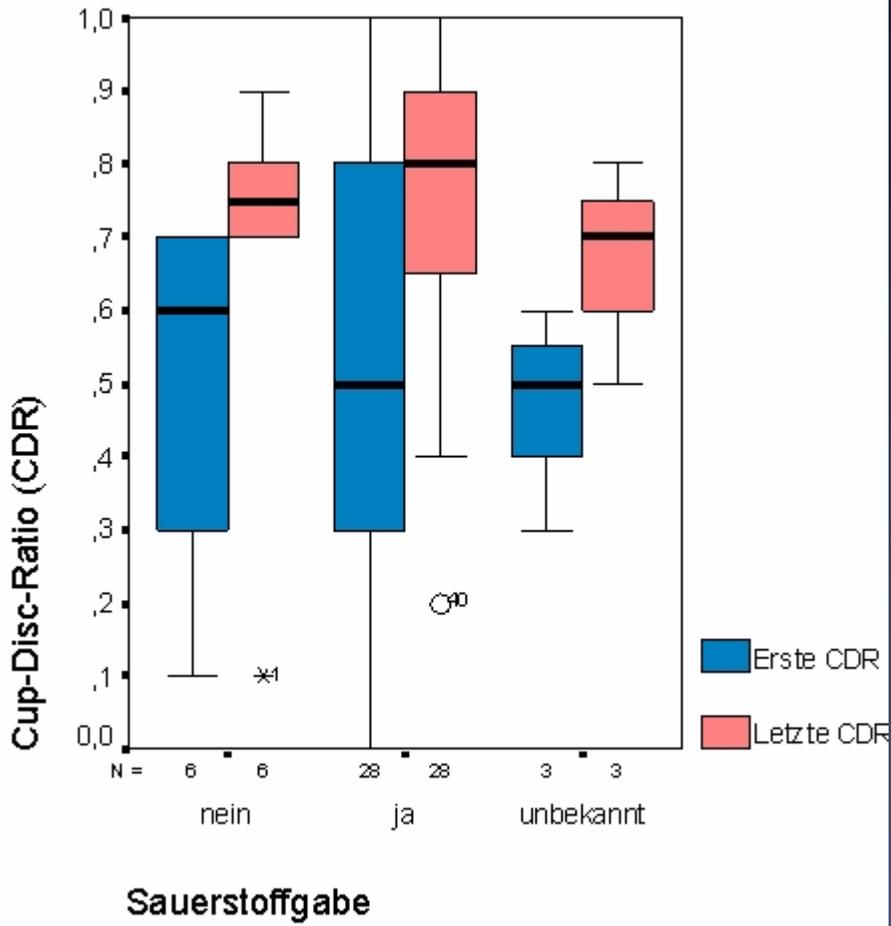
Aufgrund des oft zusätzlich geschädigten Sehnervens kann die CDR nicht zuverlässig als einzig diagnostisches Kriterium verwendet werden.

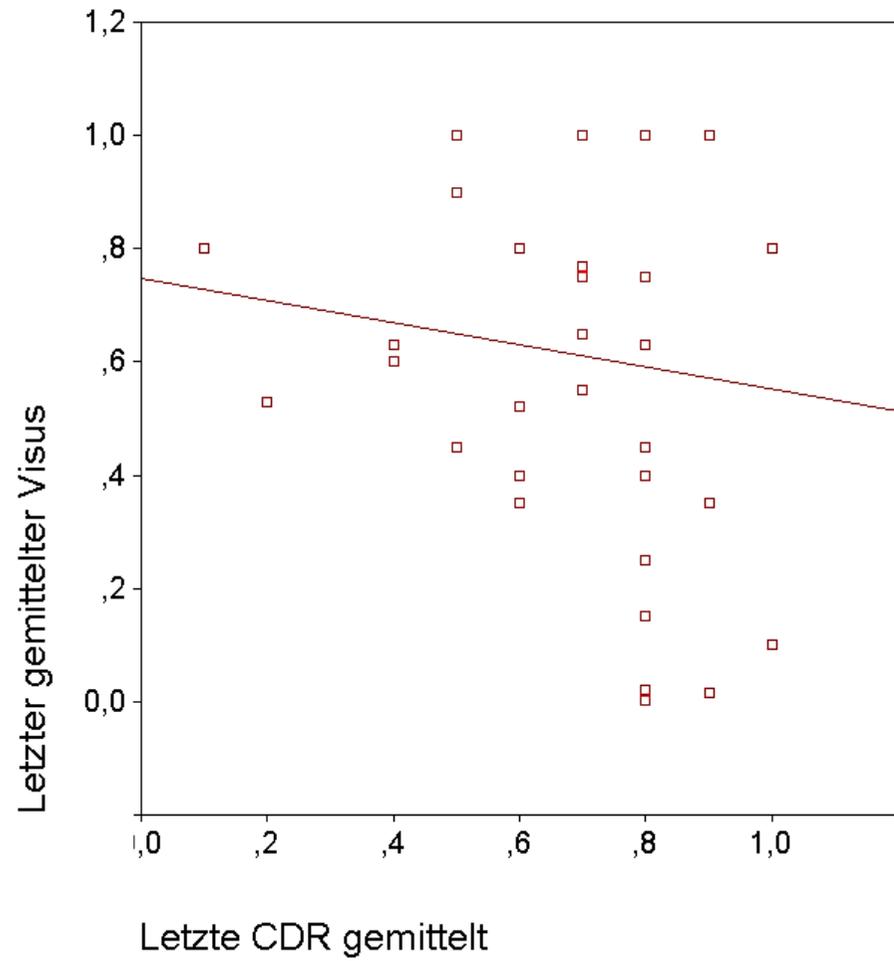
Übersicht Druckwerte bei GOP

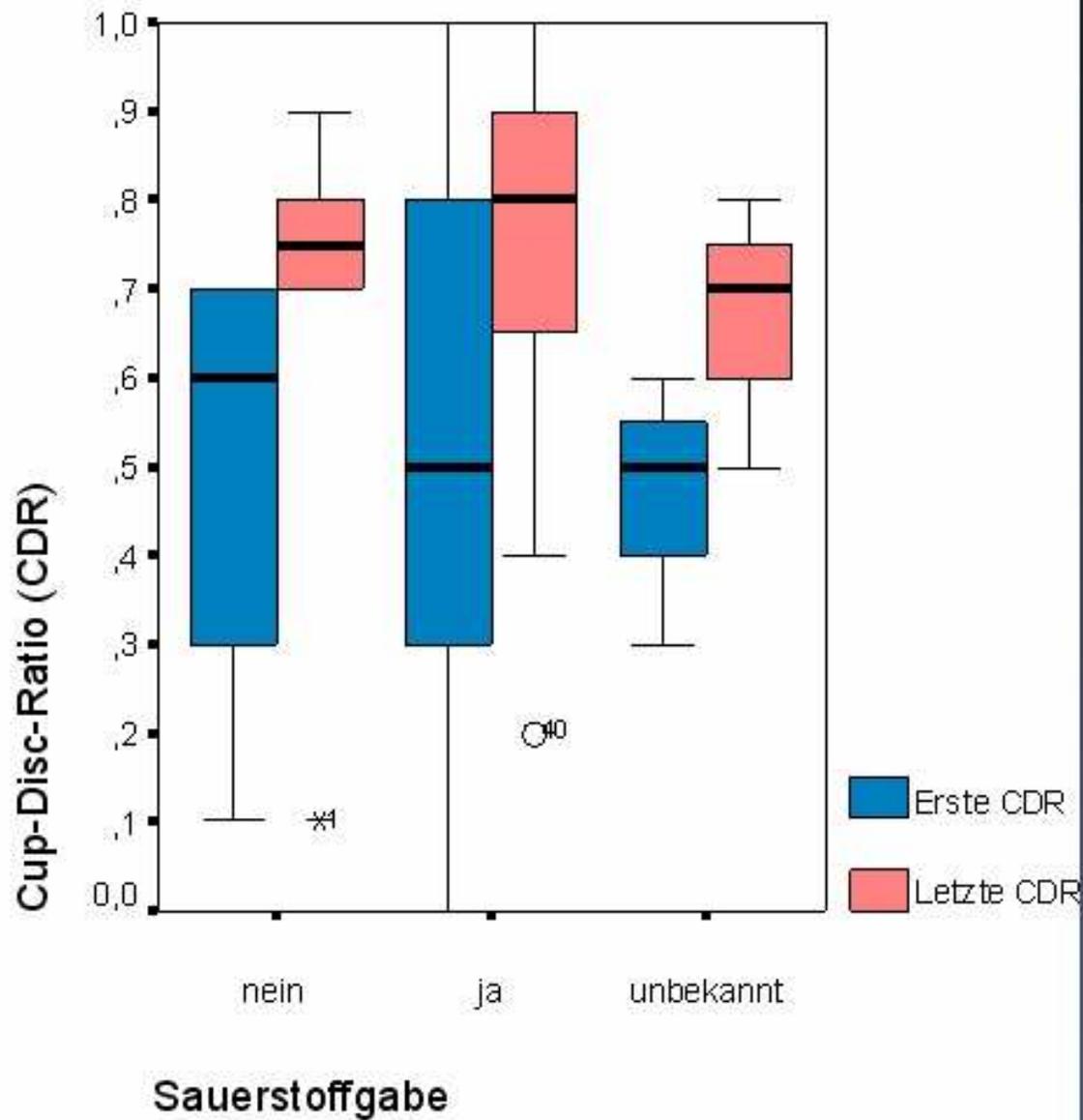


Druckwerte bei erstem und letztem Besuch
 Beobachtungszeit 10 Monate bis 6 Jahre, $n = 54$

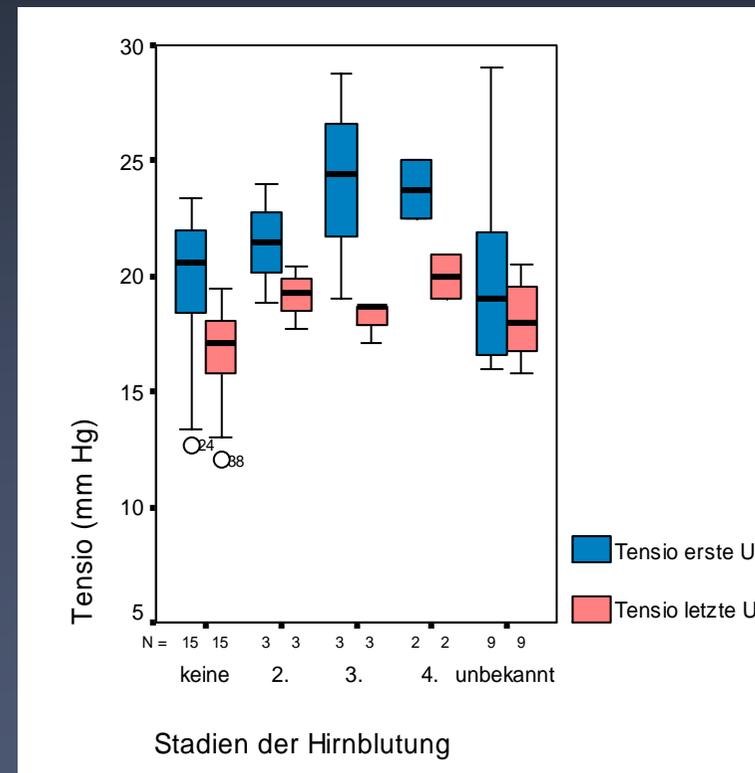
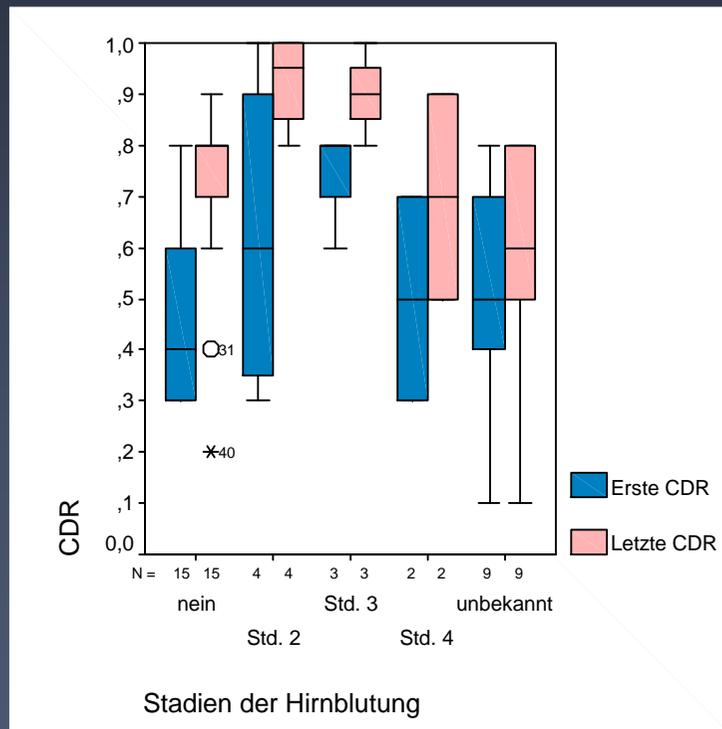




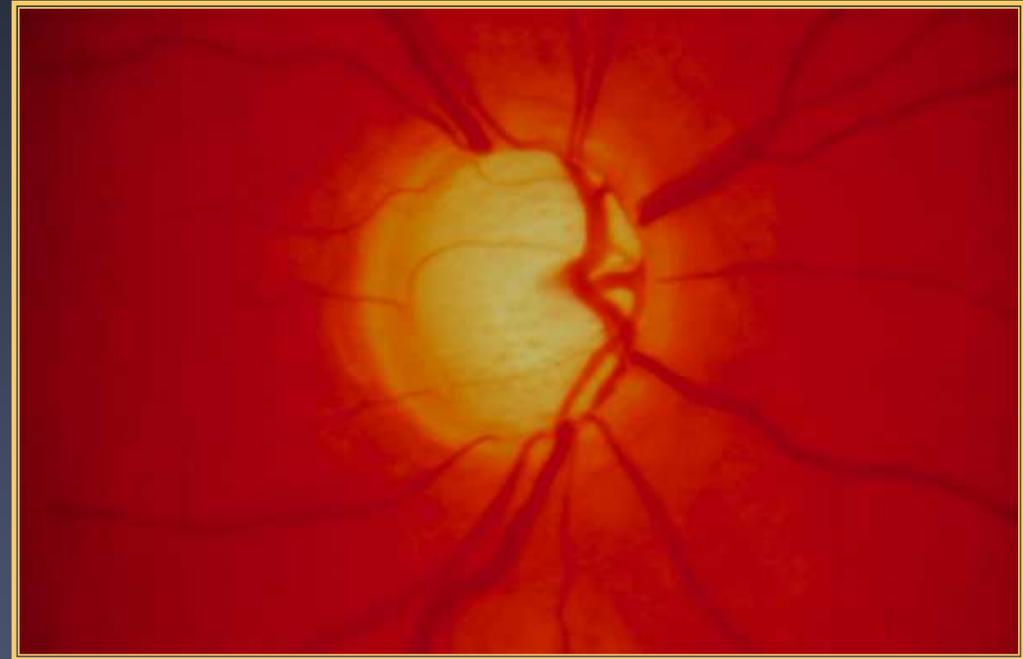
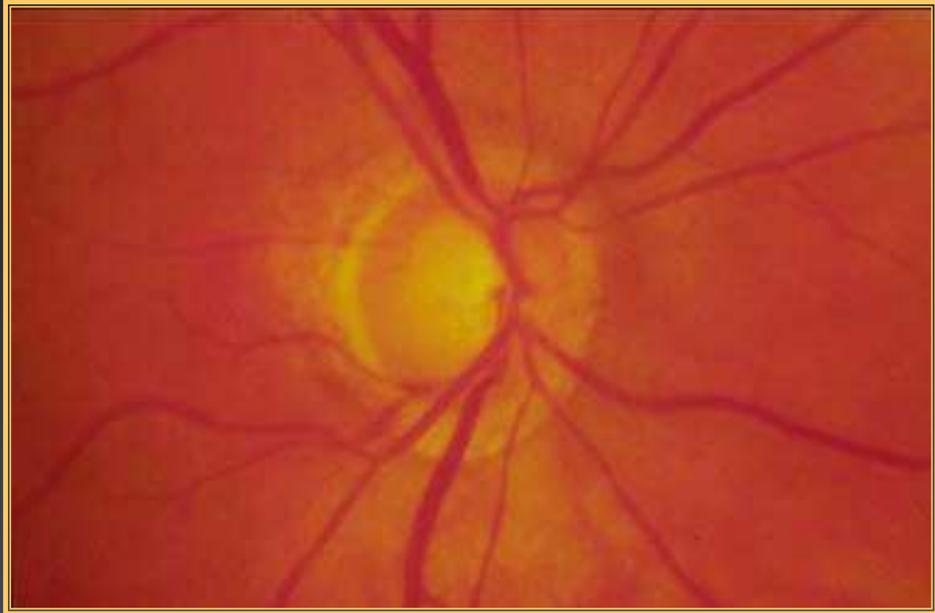


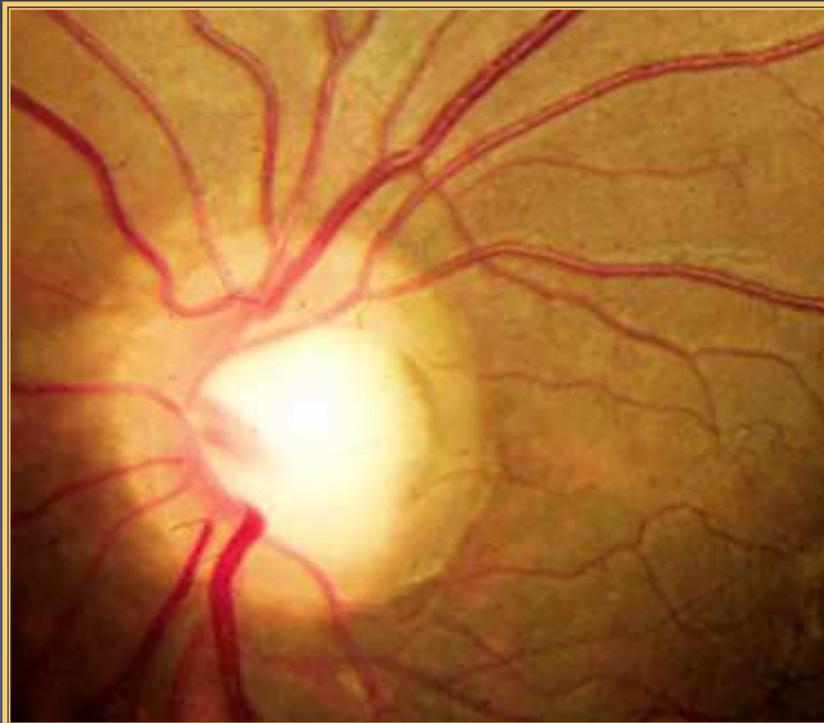
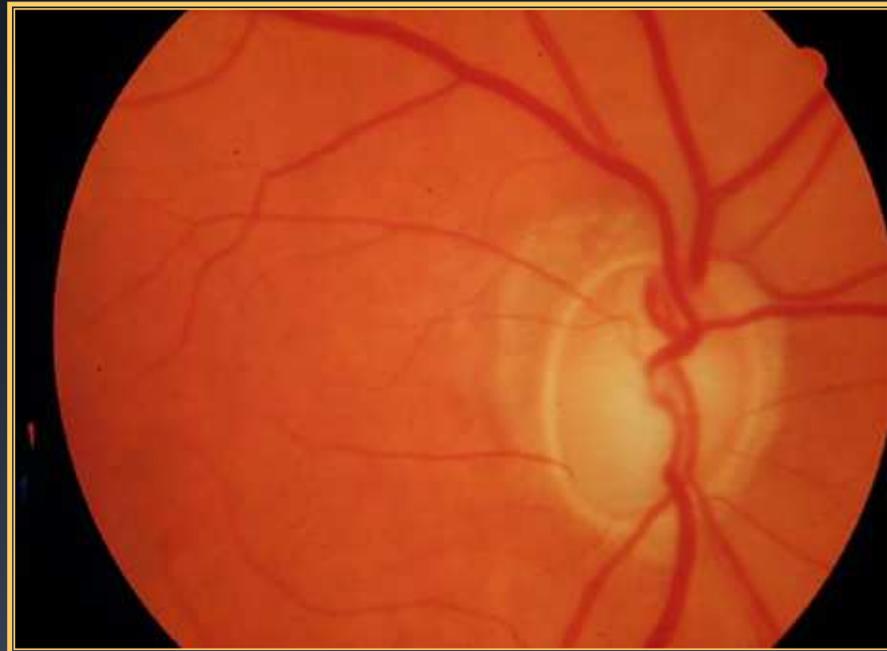


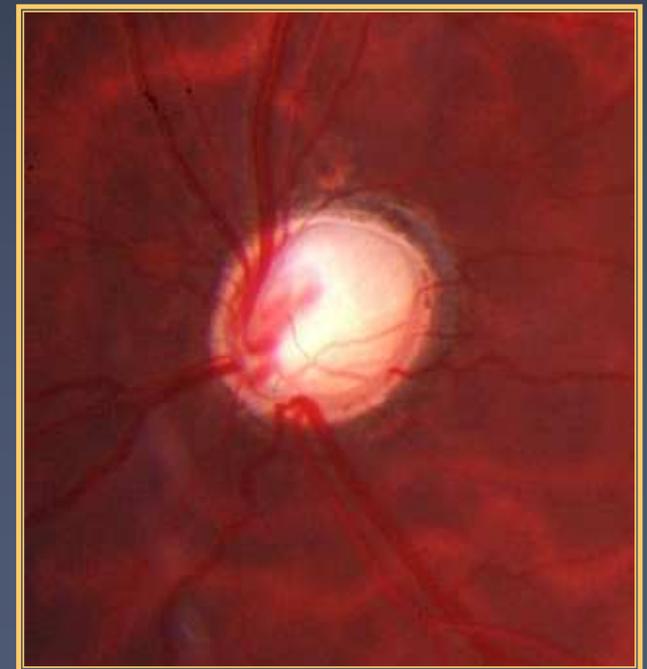
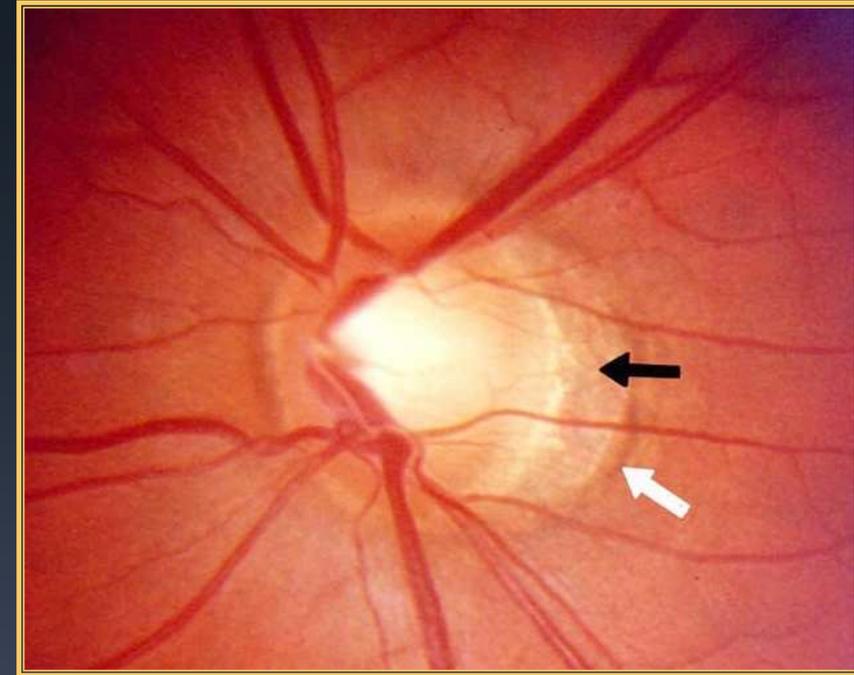
Zitate
Uniadresse
Papillengröße
CDR

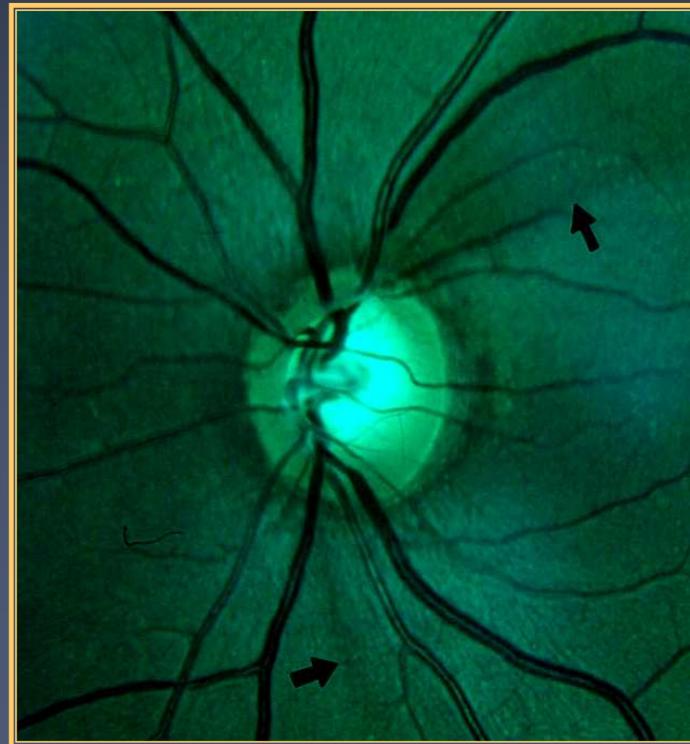
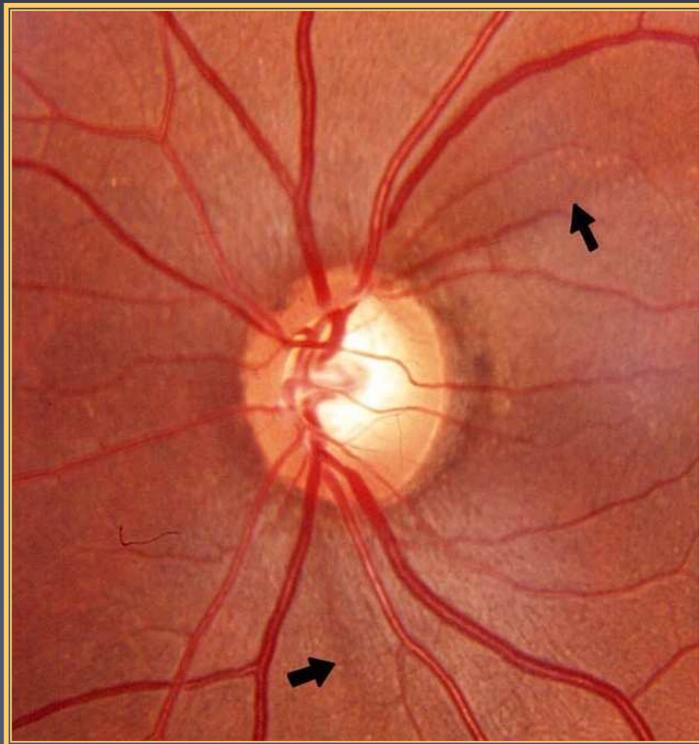
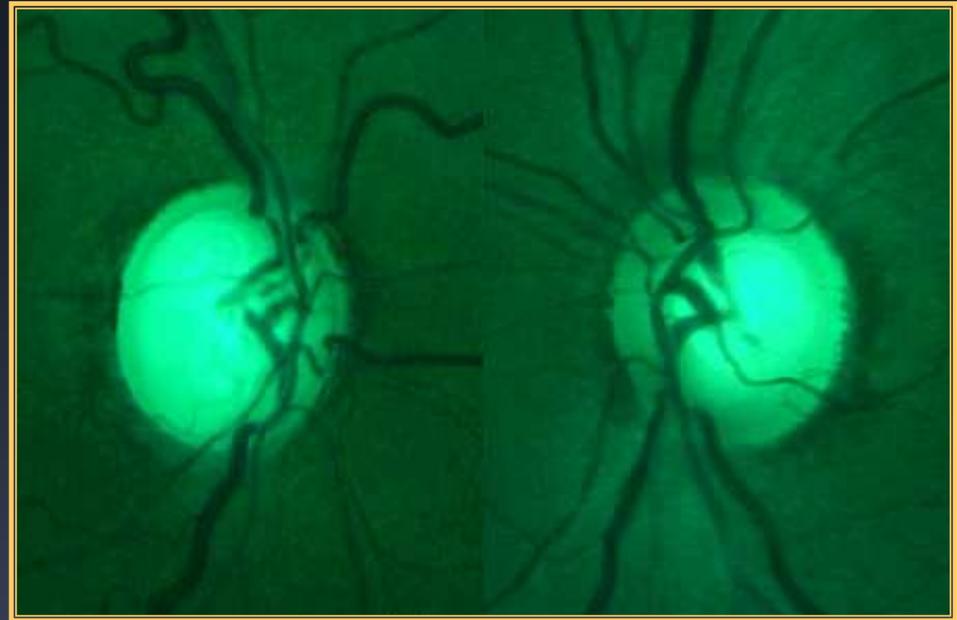


Papillenbefunde bei GOP









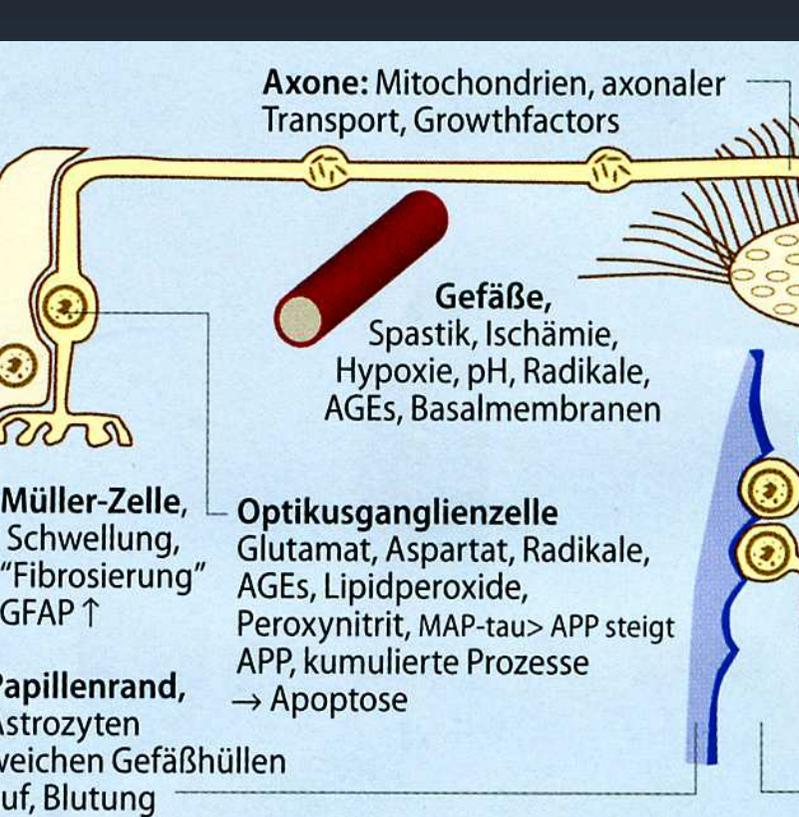
Vereinfachung der Diagnostik

- Festlegung der CDR nicht mit der ROP - Screening - Lupe, sondern mit einer 15 oder 16 D - Lupe
- Rottfreies Licht nutzen

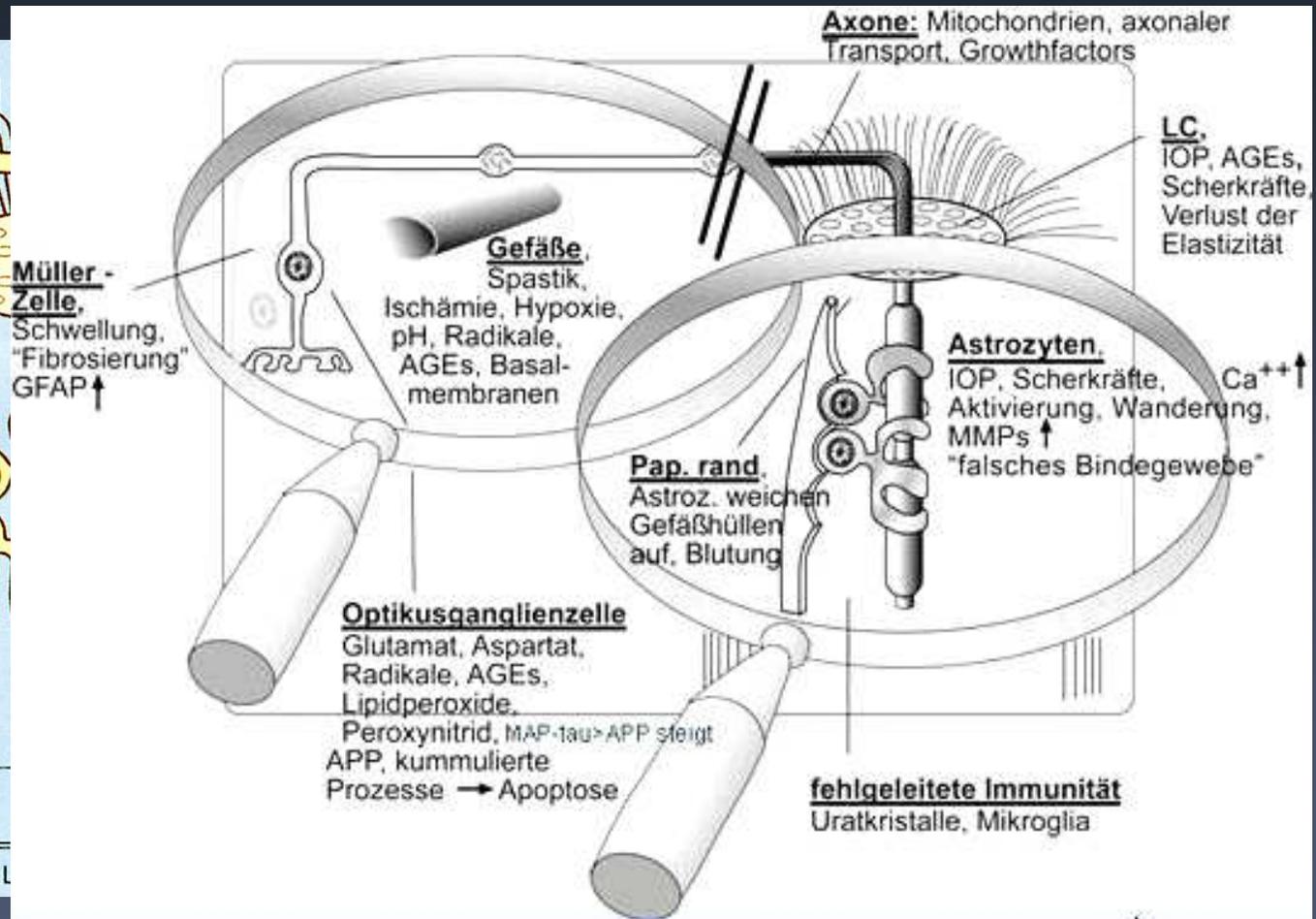
Erhöhte Prävalenz des GOP

- Erhöhte Prävalenz des GOP findet sich bei (alles: $p < 0,05$):
 - Z.n. langdauernder Beatmung
 - Z.n. hohem O_2 - Bedarf
 - Z.n. Hirnblutungen
 - Bei koexistentem Anfallsleiden

Multifaktorielle Pathogenese des Glaukoms



GFAP = Glial Fibrillar Acid Protein; AGE = Advanced Glycation Endproduct; APP = Amyloid Precursor Protein; MMPs = Matrix-Metalloproteasen; MAP = Microtubule Associated Protein; LC = Locus Coeruleus



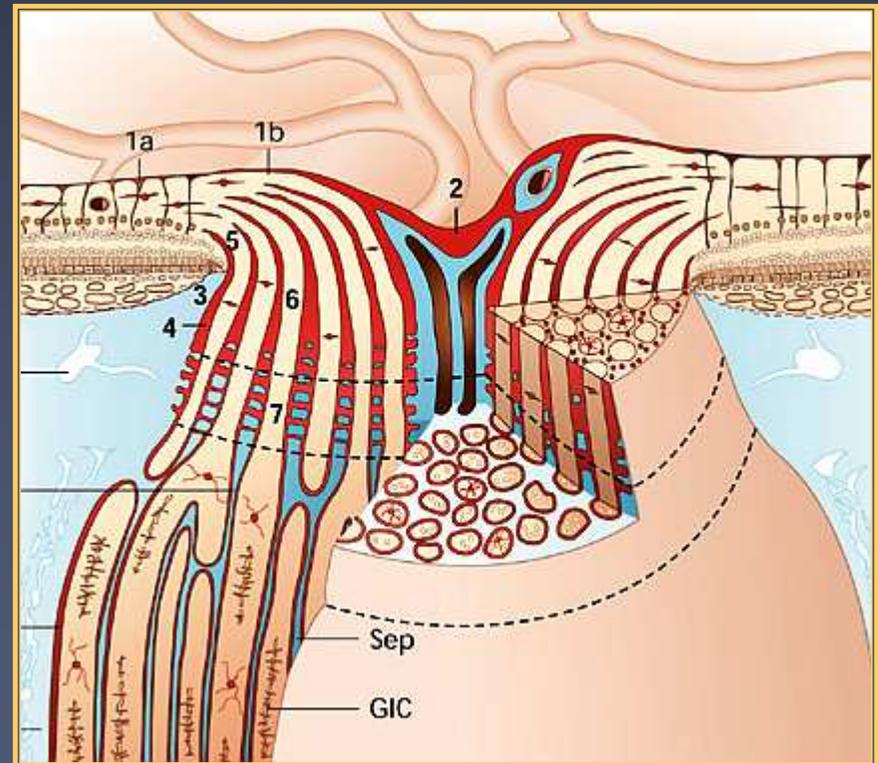
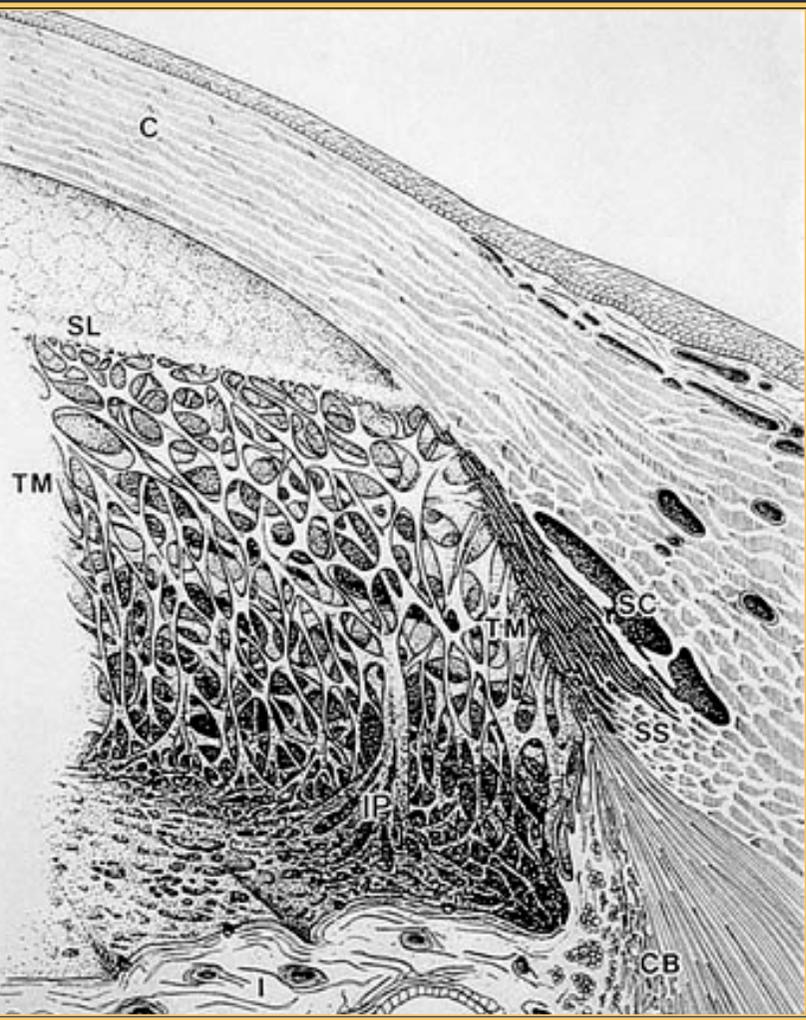
Bei Kindern noch weitgehend unbekannt und unbearbeitet: Beeinflussung der Entstehung und des Verlaufes des Glaukoms durch andere Faktoren

Glaukom bei ehemaligen Frühgeborenen

2 mögliche Orte des pathologischen Geschehens

Abflußstörung bei offenem Kammerwinkel:
Intratrabekulär (Differenzierungsstörung?)

Erhöhte Vulnerabilität des N. opticus
(Dysregulationsfolgen) (n. Flammer)

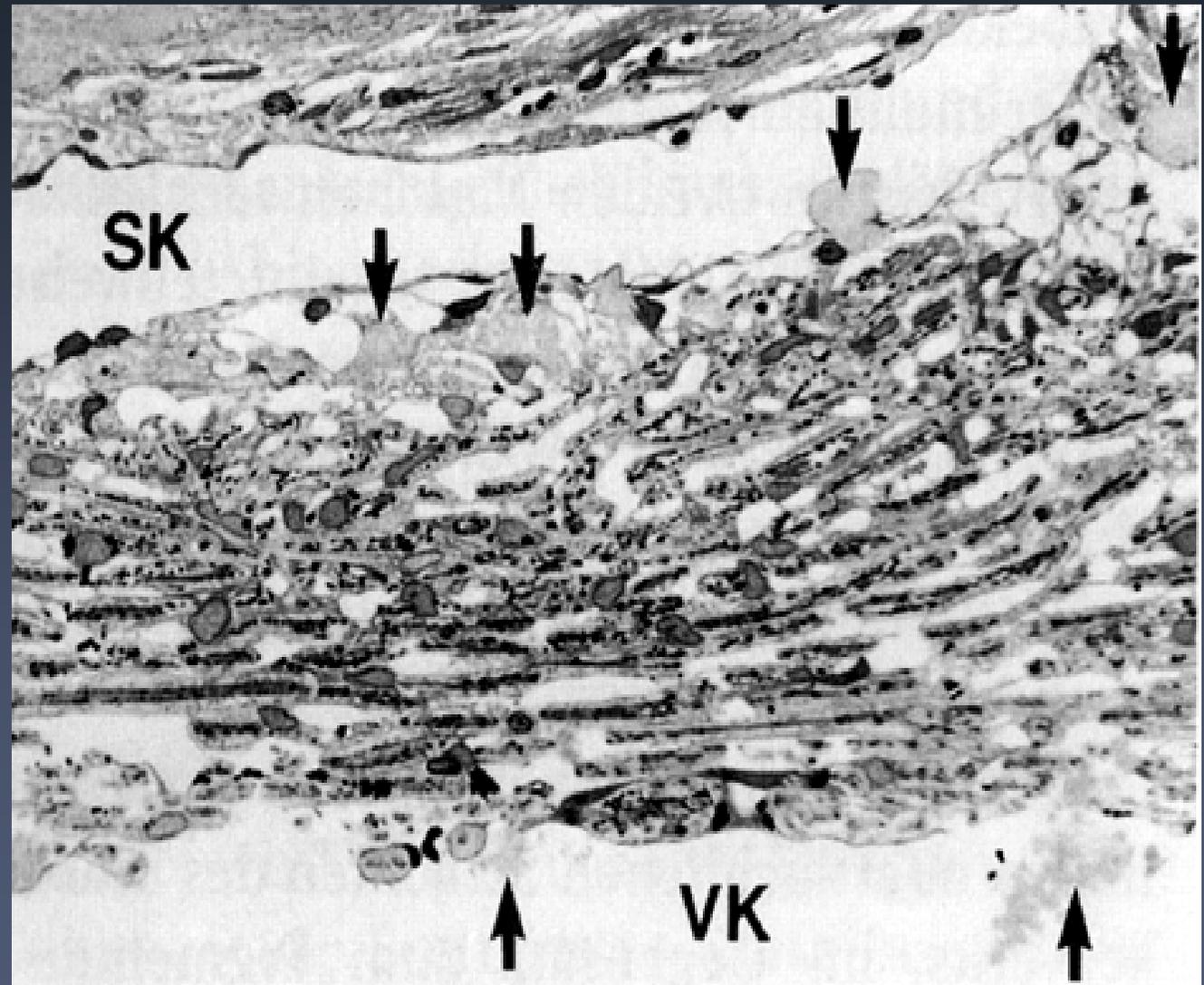


Trabekelmaschenwerk

Vesikulärer Transport
aktiv

Juxtakanalikuläres
Gewebe

Fazität:
abhängig vom Druck

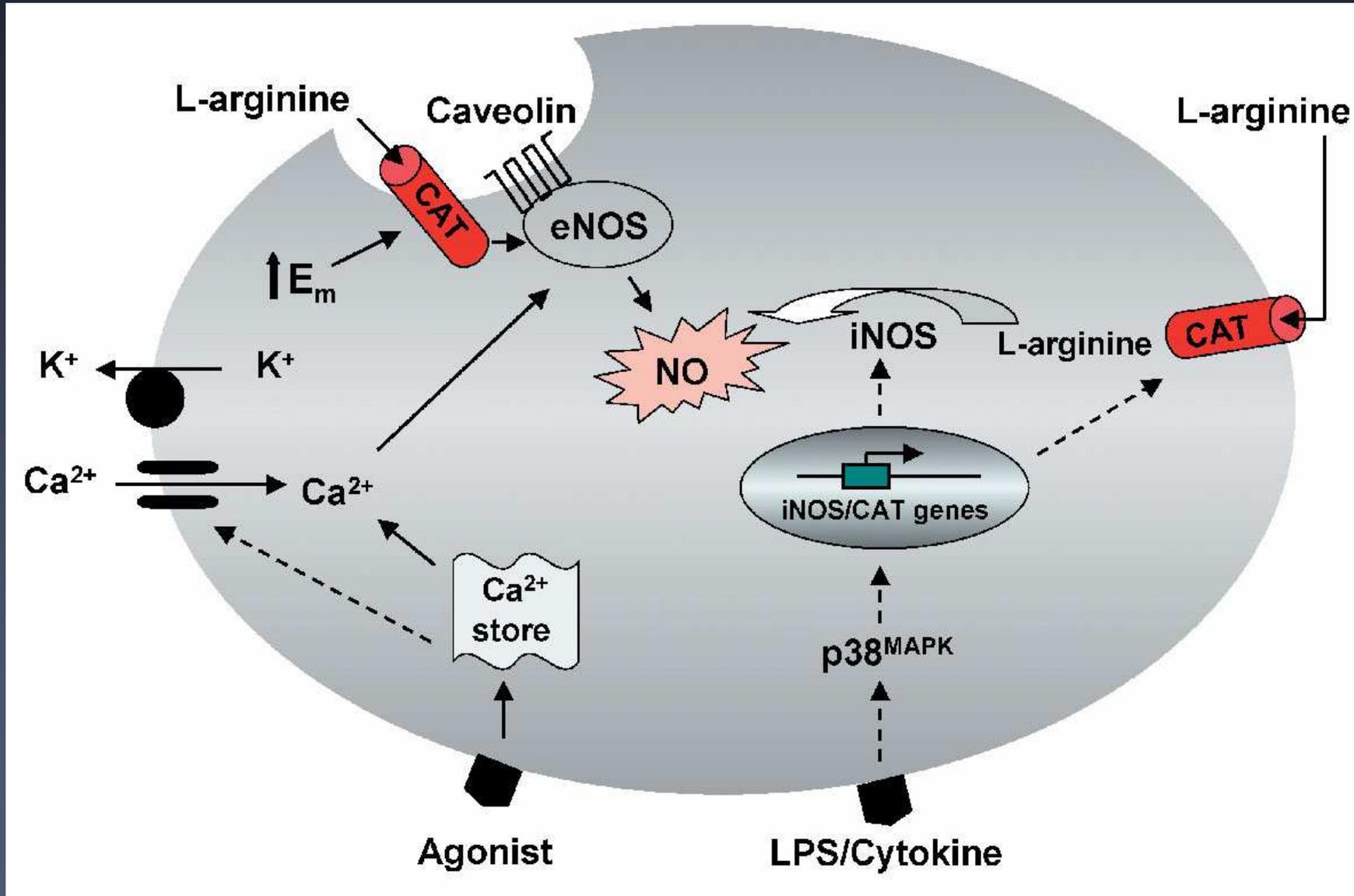


Was spricht für die Existenz des GOP?

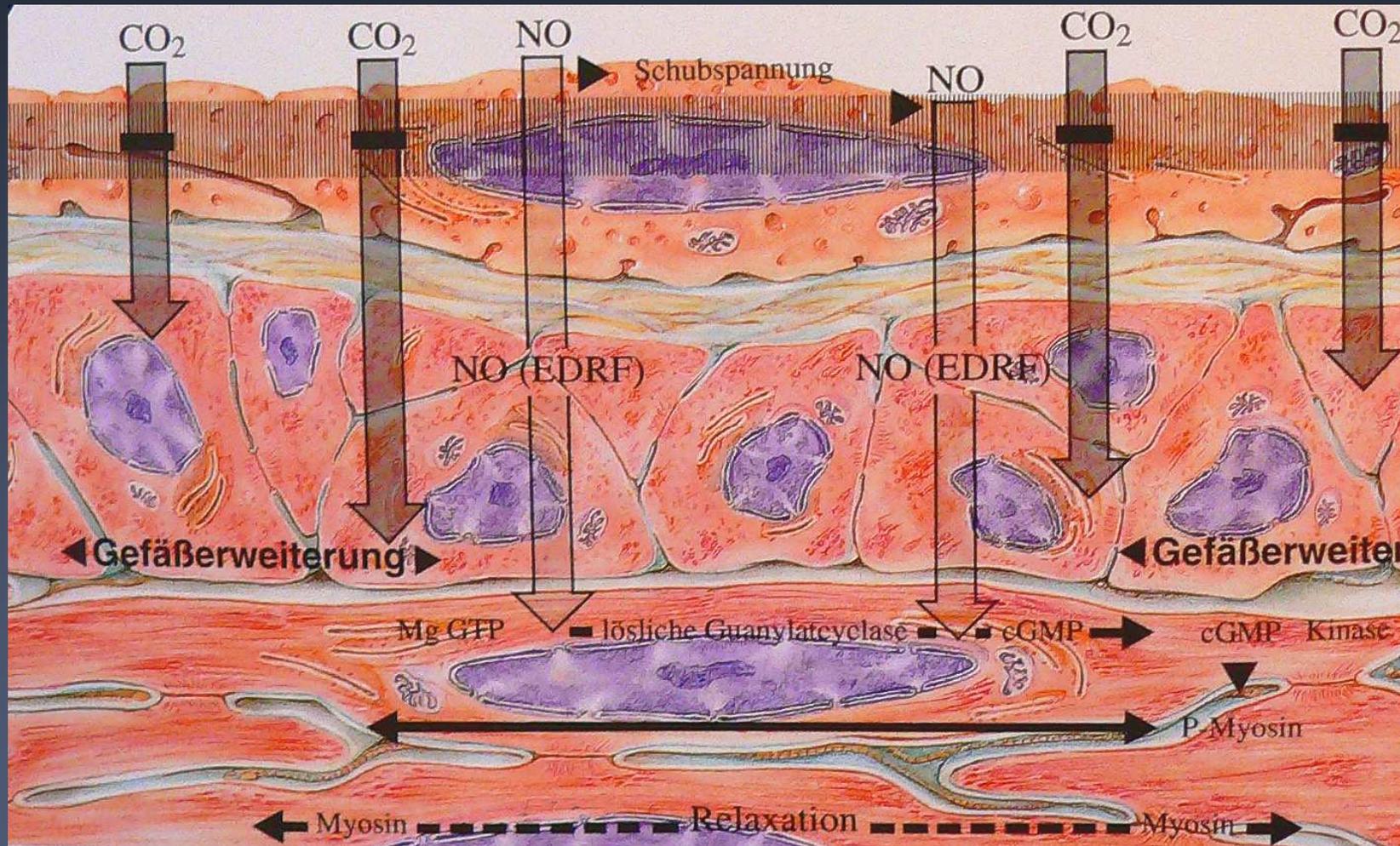
- Beim POAG wurden folgende Einflußfaktoren gesichert:
 - Hämodynamische Faktoren
 - Genetische Faktoren
 - Einfluß von NO (Stickstoffmonoxid)
- In der Literatur bestehen fundierte Hinweise, dass:
 - Relative Ischämie eine glaukmatöse Optikusschädigung fördert
 - Vaskuläre Dysregulationen die Ausbildung einer glaukomatösen Optikusatrophie fördern

Was spricht für die Existenz des GOP?

- **Beim POAG des Erwachsenen wurden folgende Einflußfaktoren gesichert:**
 - Hämodynamische Faktoren
 - Vaskuläre Faktoren
 - Genetische Faktoren
 - Einfluß von NO (Stickstoffmonoxid)
 - Hormonelle Faktoren
- **In der Literatur bestehen fundierte Hinweise, dass:**
 - **Hinsichtlich des N. opticus:**
 - Relative Ischämie eine glaukomatöse Optikus­schädigung fördert
 - Vaskuläre Dysregulationen die Ausbildung einer glaukomatösen Optikusatrophie fördern
 - **Hinsichtlich der extrauterinen Reifung der Frühgeborenen:**
 - Die Reifung retinaler Gefäße deutlich verändert sein kann
 - NO - Gabe die Ausreifung retinaler (und anderer?) Gewebe beeinflusst



Die Rolle des NO bei der Relaxation der Gefäßwände



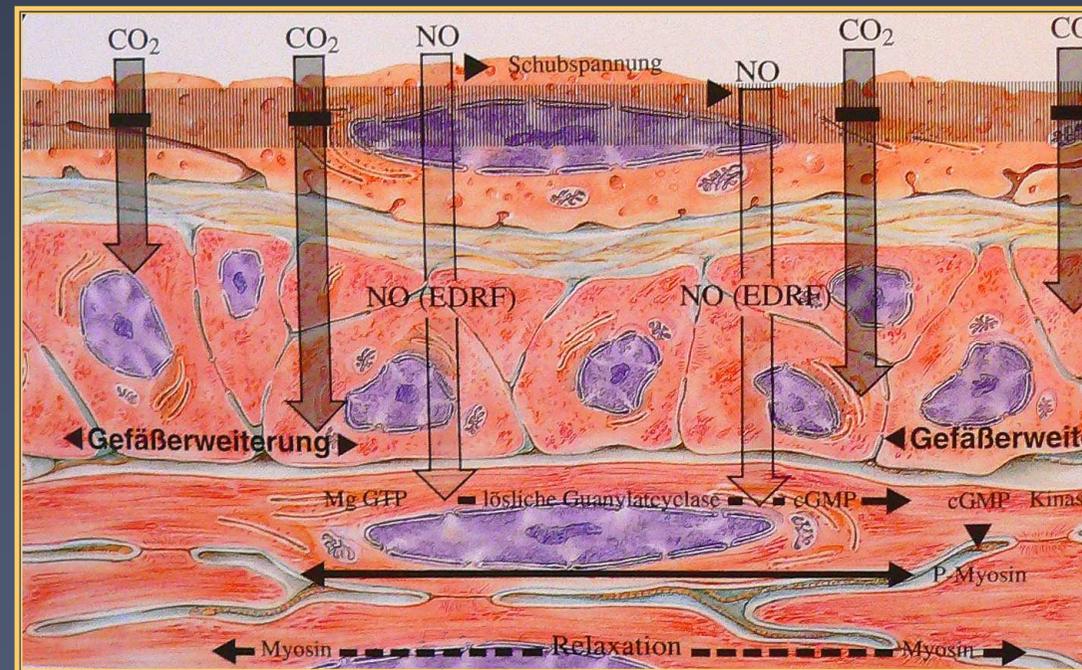
Inhalierter NO bei Säuglingen / FG

Schreiber et al. N Eng J Med 2003

Kardiopulmonale Probleme, respiratorischer Distress

- NO schnell anwendbar in kritischer Situation
- Erweiterung der Lungengefäße
- Erleichterung des Gasaustausches
- NO wirkt pulmonal antiinflammatorisch
- Senkung des pulmonalen Hochdrucks
- Senkung der Mortalität
- Chronische Lungenprobleme seltener

Die Rolle des NO bei der Relaxation der Gefäßwände





Stickstoff-Monoxid NO

Synonym verwendet: Stickstoffoxid, Stickoxid

- **Kleinstes bekanntes Signalmolekül**
 - Kommt transmembranal in Zielzelle
 - Funktionen der biologischen NO - Formen
 - **Neuronal: neuronale Transmission / Signalweiterleitung**
 - Vermutlich NO beteiligt an Dystrophinopathien und anderen neuromuskulären Erkrankungen
 - Überangebot: Wachstumshemmung neuronaler Aussprossungen
 - Überangebot: Auswanderung von Cytochromoxidase aus den Mitochondrien → Beginn apoptotischer Vorgänge
 - **Endothelial: Muskelkontraktilität glatter Muskeln / Gefäße**
 - **Induzierbar: Mitochondriale Atmungskette**

Funktionen des Nitridoxids

- Intra- und extrazellulärer bioaktiver Botenstoff
- Involviert in:
 - Neuronalen Signalwegen
 - Regulierung von Gefäßwandspannung und Homöostase
 - Kardiovaskulärer vasal-motorischer Tonus
 - Beeinflussung der Plättchenaggregation
 - Immunantwort
 - Inflammatorische Antwort
 - Modulation von Ionenkanälen
 - Phagozytotische Abwehrmechanismen

Inhalierter NO bei Säuglingen / FG

Schreiber et al. N Eng J Med 2003

- **Kardiopulmonale Probleme, respiratorischer Distress**

- NO schnell anwendbar in kritischer Situation
- Erweiterung der Lungengefäße
- Erleichterung des Gasaustausches
- NO wirkt pulmonal antiinflammatorisch
- Senkung des pulmonalen Hochdrucks
- Senkung der Mortalität
- Chronische Lungenprobleme seltener



NO: physiologische und pathologische Wirkungen

- **Mitwirkung von NO an**
 - Bildung von cGMP → Proteinnitrosilation
 - Veränderte neuronale Signalweiterleitung
 - Vasodilatation
 - Bronchodilatation
 - Verstärkte bis überschießende Immunreaktion
 - Thermoregulation
 - Nierenfunktionsregulation
 - Gastrointestinaler Motilität

**NO kann sowohl
protektiv als auch
toxisch wirken!**



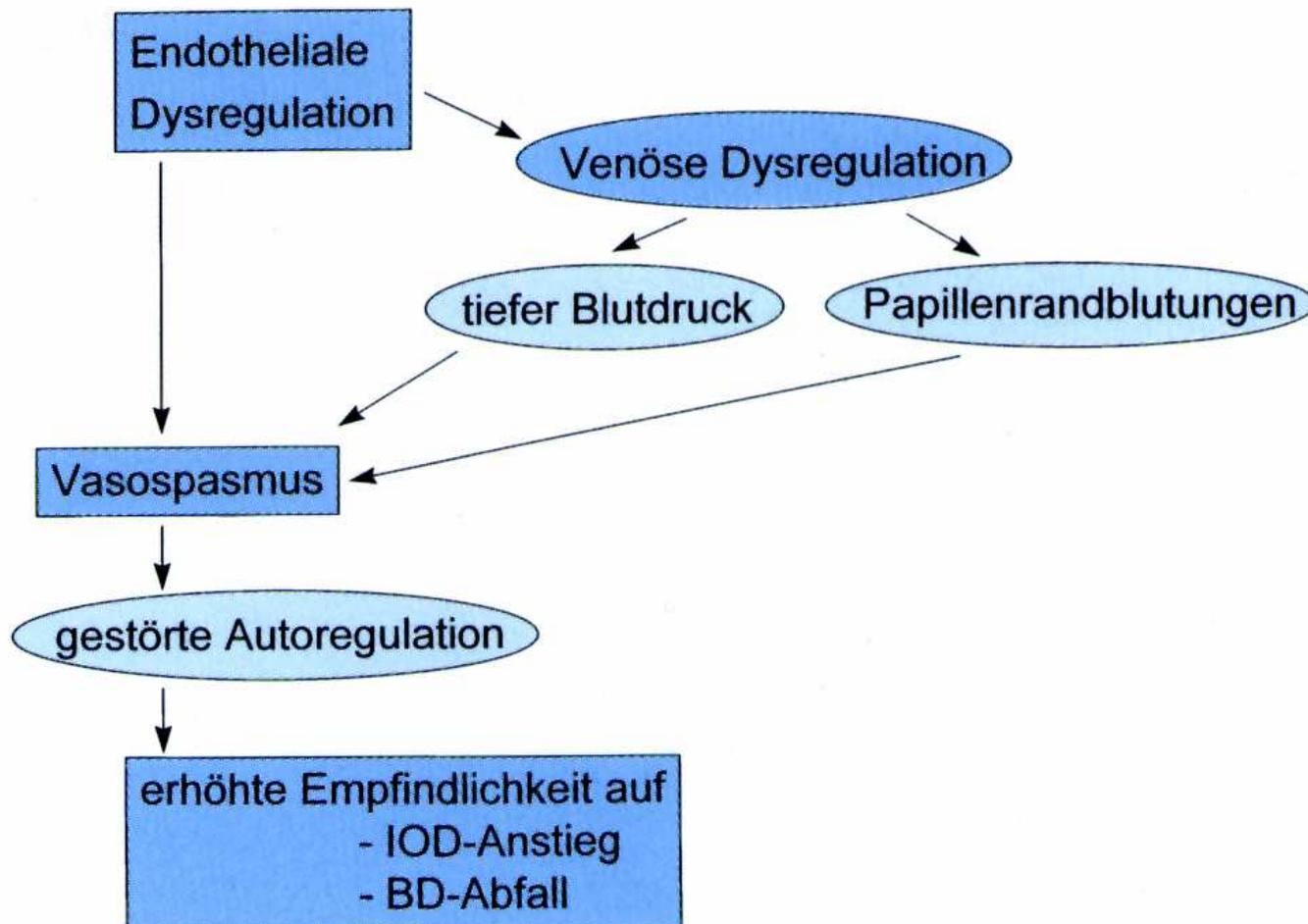
Oxidativer Stress zum Teil durch
nitrosativen Stress erst möglich
Hausladen, Privalle et al. 1996

Nitric oxide, a biological double-faced janus - is this good or bad?
Chippeswamy T. et al
Histopathology 2006, 445 - 458



Okulär relevant

- Hemmung der endothelialen NOS führt zu Reduktion des verfügbaren NO bei experimenteller Hyperoxie der Netzhaut
 - signifikant geringere Wachstumsverzögerung (weniger Kapillarobliterationen) als ohne NOS-Hemmung
 - Geringere Retinopathiegefahr (Brooks et al, IOVIS 2001)
- Hemmung der NO - Produktion
 - → senkt den IOD (Giuffrida et al, J Ocul Pharmacol Ther 2003)
- Bei Frühgeborenen könnte die externe NO - Zufuhr führen zur:
 - Vaskuläre Wachstumsverzögerung (nicht nur retinal)
 - Reifungsverzögerung (Trabekelmaschenwerk?)
 - Anstieg des IOD durch die NO - Zufuhr



Aktuelle diagnostische Möglichkeiten bei Glaukom

- **Quantitative Papillenanalysen**

- Konfokales Scanning Laser Ophthalmoskop (CSLO)
- Scanning Laser Polarimeter (SLP)
- Optical Coherence Tomograph (OCT)
-

- **Standardisierte Funktionsteste**

- Standard. achromatische aut. Perimetrie (SAP)
- Short wave automated perimetry (SWAP)
- Hochpass-Resolutionsperimetrie (HPRP)
- Frequenzverdoppelungspertimetrie (FDP)
- Automatisierte kinetische Perimetrie
- Flicker-Perimetrie
- Multifokales VEP
-

...und für kranke Kinder ???

...und für kranke Kinder ???

Glaukom bei Frühgeburtlichkeit (GOP)

Tendenziell häufiger bei Zwillingen

Cave bei ELBWIs!

Extremely Low Birth Weight Infants



w, 24. SSW, 364 Gramm

Zusammenfassung (1)

Glaukom bei Frühgeburtlichkeit (GOP)

- **Glaucoma praematurorum:**
 - Bislang noch nicht beschrieben
 - Prävalenz (Zahlen noch nicht abgesichert)
 - Ca 7 - 9% aller Frühgeborenen
 - Entspricht ca. 980 neuerkrankten Kindern / Jahr
 - Pathophysiologie noch unklar
 - Mangelnde Trabekelwerkreife und -differenzierung?
 - Einfluss der Sauerstoffgabe (vgl. ROP)?
 - **Muss erkannt und behandelt werden!**
 - **Vermeidung weiterer sensorischer Einschränkungen der ohnehin oft behinderten Kinder!**

Zusammenfassung (2)

Glaukom bei Frühgeburtlichkeit (GOP)

- **Probleme:**

- Häufig vorhandene Optikusatrophie bei Frühchen:
 - Führt zum Übersehen einer glaukomat. Veränderung
 - Lässt die Exkavation nicht so deutlich / tief werden
- Allgemeine Situation der ehem. Frühchen
 - Oft Mehrfachbehinderung → erschwerte Diagnostik
 - Oft gesundheitlich instabil → Therapienebenwirkungen
 - Kontrolle des Therapieerfolges (GF, HRT etc) nicht standardisiert

- **Empfehlung:**

- Genaue Beschreibung der CDR (bereits bei ROP-Screening)
- Tensionmessung und CDR bei allen FG zum Entlassungszeitpunkt!!

Das augenärztliche Glaukomscreening beginnt schon vor dem errechneten Geburtstermin!



Benefits der Drucksenkung

Der vergessene Neuroprotektor

- Die positiven Wirkungen einer Drucksenkung sind in der Literatur gut dokumentiert
- IOD - Senkung mildert eine Optikusneuropathie und ist somit eine neuroprotektive Strategie
 - Gerade für Kinder mit präexistenter zerebral bedingter Optikusatrophie
- IOD - Senkung bei Kindern kann in der Regel pharmakologisch erreicht werden



Glaukom bei ehemaligen Frühgeborenen

Systematische Erfassung der GOP-Kinder seit 3 Jahren

- **Ablauf der Erfassung an der Uniklinik Homburg**
 - Kooperation Augenklinik - Kinderklinik wesentlich!
 - Beim Screening auf Retinopathia prämaturosum:
 - Kinderklinik stellt jedes (!) Frühchen mind. 1x vor
 - Erfassung der CDR (!)
 - Untersuchung vor Entlassung in Augenklinik
 - Kontrolle CDR
 - Tensio
 - Untersuchung nach 4-5 Monaten
 - ggf. erfolgt durch Kinderklinik eine Erinnerung

Glaukom bei ehemaligen Frühgeborenen

Systematische Erfassung der GOP-Kinder seit 3 Jahren

- **Ablauf der Erfassung**

- Kooperation Augenklinik - Kinderklinik wesentlich!
- Beim Screening auf Retinopathia prämaturoorum:
 - Kinderklinik stellt jedes (!) Frühchen mind. 1x vor
 - Erfassung der CDR bei jeder Untersuchung (15 D - Lupe)
 - Untersuchung vor Entlassung in Augenklinik
 - Kontrolle CDR
 - Tensio
 - Untersuchung nach 4-5 Monaten
 - ggf. erfolgt durch Kinderklinik eine Erinnerung