

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

(Prof. Dr. med. Ch. Matthias)

im Zentrum Augenheilkunde und Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Blepharospasmus vom Levator-Inhibitions-Typ
Analyse von Patienten nach Lid-Frontalis-Suspensions-Operation
und Literaturübersicht**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

**der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen**

vorgelegt von

Chrisanthi Karapantzou

aus

Reutlingen

Göttingen 2013

Dekan : Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter : Prof. Dr. med. R. Laskawi

II. Berichterstatter : Prof. Dr. med. M. Schittkowski

III. Berichterstatter : Prof. Dr. med. dent. K. G. Wiese

Tag der mündlichen Prüfung : 22.07.2014

I. INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
1.1	Der Blepharospasmus vom Levatorinhibitionstyp (LIT)	6
1.1.1	Definition - Klinik	6
1.1.2	Epidemiologie	10
1.1.3	Anatomie der Augenlider	11
1.1.3.1	Anatomie der Stirnregion	16
1.1.3.2	Anatomie der Orbitalregion	17
1.1.4	Funktionelle, anatomische und ästhetische Aspekte der Augenbrauen (Superciliae)	19
1.1.5	Ätiopathogenese	20
1.1.6	Diagnostik	21
1.1.7	Differentialdiagnosen	23
1.2	Therapiemöglichkeiten	28
1.2.1	Botulinumtoxin	28
1.2.1.1	Pharmakologische Grundlagen	28
1.2.1.2	Wirksamkeit beim Blepharospasmus vom LIT	32
1.2.1.3	Fehlende Wirkung der Botulinumtoxin-Therapie und alternative Therapiemöglichkeiten	36
1.2.2	Lid-Frontalis-Suspensions-Operation	40
1.2.2.1	Historische Entwicklung der Operationstechnik	40
1.2.2.2	Alternative Prozeduren	42
1.2.2.3	Alternative Suspensionsmaterialien	43
1.2.2.4	Postoperative Therapieergänzung durch Botulinumtoxin-Injektionen	46
1.2.2.5	Postoperatives Management	47
1.2.2.6	Vorteile des Lid-Frontalis-Suspensionsverfahrens	49
1.3	Ziel der Arbeit	49
2	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	51
2.1	Beschreibung der Operationstechnik	51
2.2	Retrospektive Durchführung der Analyse	63
2.3	Patientenauswahl	64
2.4	Fragebögen	65
2.5	Patientenaufklärung	66
2.6	Photodokumentation	66
2.7	Auswertung, statistische Methoden und verwendete Programme	67
3	ERGEBNISSE	68
3.1	Patienten und Studiendaten	68
3.1.1	Anzahl der Patienten	68
3.1.2	Geschlechtsverteilung	70
3.1.3	Altersverteilung bei Erstdiagnose des Blepharospasmus vom LIT	70
3.1.4	Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt	71
3.1.5	Zeitspanne bis zur Primäroperation	72
3.1.6	Komorbiditäten - Nebendiagnosen	73
3.1.7	Peri- und intraoperative prognostische Faktoren für ein gutes funktionelles Ergebnis	74
3.1.7.1	Antibiotische Abdeckung	74
3.1.7.2	Nahtmaterial - Schlingentechnik	75
3.1.7.3	Intraoperative Bulbusprotektion	75
3.1.7.4	Intraoperative Steroidgabe	76
3.1.7.5	Adäquate Nachsorge	76
3.2	Analyse der Chirurgie	77
3.2.1	Postoperative Komplikationen	77

3.2.2	Revisionen.....	79
3.2.3	Fallbeispiele – besondere Verläufe	80
3.3	Auswertung der Fragebögen.....	88
3.3.1	Analyse der Patientenbefragung – Allgemeinfragen	88
3.4	Auswertung des Behandlungskalenders nach erfolgter Operation.....	95
4	DISKUSSION	100
4.1	Allgemeine Daten	100
4.1.1	Geschlechtsverteilung	100
4.1.2	Alter	101
4.1.3	Komorbiditäten	102
4.1.4	Aufklärung	102
4.2	Postoperative Resultate	103
4.2.1	Komplikationsrate	103
4.2.2	Fragebogenauswertung, Lebensqualität	106
4.2.3	Behandlungskalenderauswertung, subjektive Therapieeinschätzung	109
4.2.4	Rolle der additiven Botulinumtoxin Typ A-Injektionen	112
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	114
6	ANHANG	117
7	LITERATURVERZEICHNIS	133
	LEBENS LAUF	149

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb. = Abbildung

BTX = Botulinumtoxin

BoNT = Botulinum-Neurotoxin

bzw. = beziehungsweise

ca. = circa

cm = Zentimeter

DE = Deutschland

E = Einheiten

EMG = Elektromyographie

FDA = US Food and Drug Administration

G = Gauge

g = Gramm

GmbH & Co. = Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie

gr. = griechisch

HNO = Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Inc. = Incorporation

ITN = Intubationsnarkose

KD = Kilo-Dalton

KG = Körpergewicht

kg = Kilogramm

KGaA = Kommanditgesellschaft auf Aktien

KI = Kurzinfusion

LA = Lokalanästhesie

LD50 = mittlere letale Dosis

LFS = Lid-Frontalis-Suspensionsoperation

LIT = Levator-Inhibitionstyp

LJ = Lebensjahr

mg = Milligramm

mm = Millimeter

n. Chr. = nach Christus

v. Chr. = vor Christus

OP = Operation

sog. = so genannt

Tab. = Tabelle

UK = United Kingdom

USA = United States of America

vgl. = vergleiche

z. B. = Zum Beispiel

ZNS = Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Der Blepharospasmus vom Levatorinhibitionstyp (LIT)

1.1.1 Definition - Klinik

Beim essentiellen (idiopathischen oder benignen) Blepharospasmus handelt es sich um eine chronische, manchmal progrediente Hyperkinesie der mimischen Muskulatur, die den fokalen Dystonien zuzuordnen ist. Dabei kommt es zu einer bilateralen Hyperaktivität des vom Nervus facialis hauptsächlich innervierten Musculus orbicularis oculi, ferner des Musculus procerus und der Musculi corrugatores supercilii, die unwillkürlich auftritt und zu länger anhaltenden Muskelkontraktionen führt (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Als fokale Dystonie beschränkt sich der Blepharospasmus auf einzelne Muskelgruppen. Von segmentaler Dystonie spricht man, wenn sich dystone Hyperkinesen auf benachbarte Körperregionen erstrecken, wie beispielweise beim Meige-Syndrom, von dem zwei Drittel aller Blepharospasmus-Patienten betroffen sind mit Vergesellschaftung einer oromandibulären Dystonie. Das äussert sich klinisch als Einbeziehung des kaudalen Gesichtes mit perioralen Hyperkinesen und Platysmaaktivität. Eine multifokale Dystonie liegt vor, wenn mindestens zwei voneinander entfernte Körperareale betroffen sind (wie bei der Kombination von Blepharospasmus mit Graphospasmus), (Masuhr und Neumann, 2007). Ein Blepharospasmus manifestiert sich meist im Erwachsenenalter, in der Regel zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade (Hallett 2002, Defazio und Livrea, 2004). Defazio und Livrea (2002) kamen zu dem Ergebnis, dass Schätzungen von einer Prävalenz von 16-133 pro Million Einwohner ausgehen (Defazio und Livrea, 2002). Das weibliche Geschlecht überwiegt, da Frauen mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit wie Männer (1,8:1) von dieser Störung betroffen sind (Nutt et al., 1988). Desweiteren sind Frauen typischerweise bei Beginn der Erkrankung älter (Hallett 2002, Defazio und Livrea, 2002). Es handelt sich um eine organische Störung, die spontan auftritt oder auch durch psychisch-emotionale Faktoren oder Exposition gegenüber hellem Licht oder Luftzug getriggert werden kann, weswegen viele Patienten auch regelmässig Sonnenbrillen tragen (Ceballos-Baumann und Abele, 2005) (Abb.5a,b). Der störende Lidschlag führt neben einer kosmetischen Beeinträchtigung und sozialen Stigmatisierung auch zu funktionellen Einschränkungen. Als Beispiele seien das Lesen, Gehen, Einkaufen, Fernsehen, Autofahren, Arbeiten sowie das Verrichten einfacher alltäglicher Tätigkeiten genannt. Die Patienten sind Dauerstress und Unsicherheit ausgesetzt,

da sich ihr Leben durch die Sehbehinderung in eine tägliche Herausforderung verwandelt. Die Ausprägung der Beschwerden variiert an Heftigkeit und Stärke vom exzessiven, repetitiven Lidschlag bis zu nahezu ständig geschlossenen Lidern, also von der Sehbehinderung in verschiedenen Situationen bis zur passageren "funktionellen Blindheit" bei intaktem Sehorgan. Der Einfluss äusserer Faktoren auf die Ausprägung der Symptomatik, spiegelt sich in der meist beobachteten Beschwerdefreiheit beim Schlafen oder Liegen wider. Zu Beginn der Erkrankung beschweren sich Patienten häufig über ein orbitales Fremdkörpergefühl. Durch einige "Tricks" (Gähnen, Singen, Anlegen eines Fingers temporal, vermehrte Konzentration) kann die Symptomatik bis zur Beschwerdereduktion oder Beschwerdefreiheit beeinflusst werden. Das Phänomenologie-Spektrum des Blepharospasmus ist jedoch so breit, daß sich folgende klinische Klassifikation, die von Aramideh et al. (1994) stammt, bewährt hat: Der "klassische" Blepharospasmus, der "tonische" und der Blepharospasmus vom LIT, bei dem ein Spasmus des Musculus orbicularis oculi oftmals gar nicht sichtbar ist. Als klassischer Blepharospasmus ist das Auftreten eines repetitiven, kloniformen, kräftigen Lidspasmus, der mehrere Sekunden anhalten kann, definiert. Unter dem Begriff "tonischer" Blepharospasmus versteht man einen persistierenden Lidchluss, der teilweise auch passiv nicht überwunden werden kann. Die grössten Definitionsschwierigkeiten bereitet jedoch der Blepharospasmus vom LIT, wobei kein objektiver Krampf des Musculus orbicularis oculi, jedoch eine Kontraktion des Musculus frontalis mit entsprechender Stirnfalte beobachtet wird. Die Patienten sind bei nahezu oder komplett fehlenden periculären Muskelkontraktionen und schlaffen, herabhängenden Oberlidern nicht in der Lage, ihre Augen auf Aufforderung zu öffnen, so dass sie dafür den Musculus frontalis kontrahieren (Abb.1,2) oder als Hilfsmittel ihre Finger anwenden, um eine Lidöffnung zu erreichen (Abb.4a,b). Wenn das Oberlid bis in die optische Achse reicht, wird manchmal auch der Kopf nach hinten überstreckt, um einen "Ausblick" zu ermöglichen (Abb.3a,b), (Ceballos-Baumann und Abele, 2005).

Während der klinischen Untersuchung können die Augen geöffnet sein, beim Sprechen eine erhöhte Blinzelfrequenz bei gelegentlichem Augenschluss beobachtet werden und bei aktivem Lidschluss kann das spontane oder auf Hinweis induzierte Augenöffnen behindert bleiben.



Abb.1: Kontraktion des Musculus frontalis mit entsprechender Stirnfaltenbildung, Versuch der Augenöffnung



Abb.2: Herabhängende Oberlider, Ptosis



Abb.3a



Abb.3b

Abb. 3a,b : Überstreckung des Kopfes nach hinten um einen "Ausblick" zu ermöglichen



Abb.4a

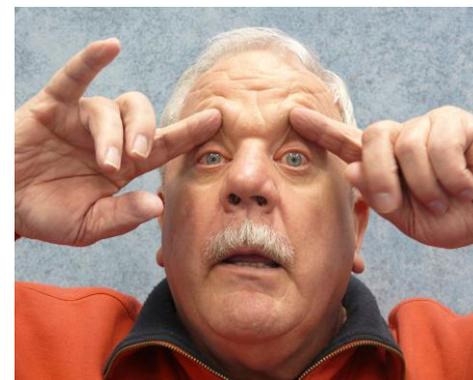


Abb.4b

Abb.4a,b: Zuhilfenahme der Finger, um manuell eine Lidöffnung zu erreichen.



Abb.5a



Abb.5b

Abb.5a,b: Beispiele von Patienten mit einem Blepharospasmus vom LIT: Die Patienten sind teilweise auf das regelmäßige Tragen einer Sonnenbrille angewiesen

In der vorliegenden Literatur gibt es unterschiedliche Definitionsversuche in der Bestrebung, dieses seltene Krankheitsbild zu beschreiben. Bereits 1965 wurde für diese klinische Erscheinung von Goldstein und Cogan (1965) der Begriff der "Lidöffnungsapraxie" verwendet. Bis heute werden selbst in einschlägigen neurologischen Monografien Begriffe wie Akinese der Lidöffner, Lidöffnungsapraxie, supranukleäre Lidöffnungsparese, atypischer Blepharospasmus, Lidöffnungsinhibitionstyp des Blepharospasmus als Synonyme verwendet. Diese "blepharospastische Apraxie" stellt in Wirklichkeit keine richtige Apraxie, sondern eine besondere okuläre Dystonie dar (Engstrom et al. 1987). Offensichtlich herrscht keine einheitliche Meinung hinsichtlich der Nomenklatur und Zuordnung der Lidöffnungsstörung, die wir als Blepharospasmus vom LIT, wie von Aramideh et al. (1994) definiert, annehmen. Bereits vor über 20 Jahren hatten Esteban und Giménez-Roldán (1988) darauf hingewiesen, dass bei Lidöffnungsstörungen die "Rolle der zwei physiologischen Komponenten des Lidschlags -Überwiegen der Aktivierung des Musculus orbicularis oculi und Inhibition der basalen tonischen Aktivität des Musculus levator palpebrae superioris, die das Lid unwillkürlich offen hält- analysiert werden müssen. Die Inhibition geht dabei der Aktivierung voraus und überdauert diese (Esteban und Giménez-Roldán, 1988). Zweifelsfrei ist, dass diese physiologische Konstellation des spontanen und reflektorischen Lidschlags beim Blepharospasmus gestört ist. Für die pathologische Hemmung wurde auch der Begriff der Blepharokolysis geprägt (gr.: Blepharon=Lid, Kolysis=Inhibition), welcher sich jedoch

nicht durchgesetzt hat. Ursache dafür ist die womöglich fehlende exakte pathophysiologische Definition des Blepharospasmus vom LIT. Der Beitrag der Elektromyographie (EMG) zur Differenzierung der verschiedenen Störungen der Lidöffnung ist allgemein anerkannt (Helmchen und Rambold, 2007, Reichel et al., 2009). Bekannt ist, dass beim "klassischen" Blepharospasmus eine dystone EMG-Aktivität im Musculus orbicularis oculi mit intakter reziproker Hemmung im Musculus levator palpebrae nachweisbar ist. Andererseits zeigt der Musculus levator palpebrae elektromyographisch eine komplette Inhibition ohne dystone Aktivität im Musculus orbicularis oculi. Zwischen diesen beiden Extremen liegen Mischbilder des Blepharospasmus mit reziproker Hemmung vor. Im Hinblick auf die Therapie wäre eine solche Klassifikation sicherlich sinnvoll, jedoch sind EMG-Ableitungen des Musculus levator palpebrae einerseits schwierig und im klinischen Alltag kaum durchführbar (Ceballos-Baumann und Abele, 2005, Reichel et al., 2009). Da diese Arbeit genau diese kontrovers diskutierte Sonderform des "apraktischen" Blepharospasmus und dessen Therapiemöglichkeiten thematisiert, wurden in dieser Analyse alle Patienten eingeschlossen, die mit einer neurologisch -oder ophthalmologisch- klinisch gesicherten Diagnose eines BTX-therapierefraktären Blepharospasmus vom LIT zur LFS-Operation in die HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen überwiesen wurden.

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des essentiellen Blepharospasmus wird nach Defazio und Livrea (2002) mit 1,4-13,3 und nach Stacy und Mahant (2002) mit 5 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Anderen epidemiologischen Studien nach wird die Prävalenz in Japan mit 12 pro 1.000.000 Einwohner (Nakashima et al., 1995), in den USA bei 17 pro 1.000.000 Einwohner (Nutt et al., 1988) und in Nord-England mit 30 pro 1.000.000 Einwohner (Duffey et al., 1998) geschätzt. 36 pro 1.000.000 Einwohner liegt die Prävalenz in einer großen epidemiologischen Dystoniestudie aus dem europäischen Raum (Europe (ESDE) Collaborative Group, 2000). Der prozentuale Anteil der Patienten mit Blepharospasmus vom LIT liegt bei 7%-10% (Krack und Marion 1994, Jordan et al. 1990). Aufgrund der mangelnden diagnostischen Erfassung des Krankheitsbildes dürften die Zahlen hypothetisch aber deutlich darüber liegen. Das Alter der Erstmanifestation liegt im Mittel zwischen der 5. und 6. Lebensdekade (Defazio und Livrea, 2004). Demographische Daten einer 2001 in den USA durchgeführten Studie mit einer Anzahl von 4000 Blepharospasmus-Patienten legten das Alter bei

Diagnosestellung bei 56,9 Jahren mit einem Durchschnitt von 3,3 Jahren von Symptombeginn bis zur Diagnose fest. 73% der untersuchten Patienten waren Frauen (Stacy und Mahant, 2002). Das weibliche Geschlecht überwiegt, da Frauen 2-3 mal häufiger als Männer betroffen sind. Typischerweise sind Frauen bei Beginn der Erkrankungssymptome älter als Männer (Hallett 2002).

1.1.3 Anatomie der Augenlider

-Funktion der Lider:

Ober- und Unterlid vereinigen wichtige protektive Eigenschaften für das Auge. Sie sind dem Augapfel als muskelhaltige Weichteilfalten vorgelagert und bieten dem Bulbus Schutz vor Fremdkörpern, Licht und anderweitigen äusseren Einwirkungen (Lang et al., 2008). Durch ihren regelmässigen Lidschlag (ca. 20 mal pro Minute) werden die Sekretionsprodukte der Lidranddrüsen und Tränenflüssigkeit gleichmäßig über Binde- und Hornhaut verteilt, so dass durch diese Flüssigkeitsbilanz die Austrocknung des Auges verhindert wird (Lang et al., 2008). Beim spontanen Augenzwinkern kommt es zur Entspannung der Levatormuskeln und anschliessender Kontraktion der präseptalen Orbicularis-Muskulatur. Ein inkompletter Lidschluss während dieses Vorganges kann zu Hornhauterosionen, insbesondere der unteren Hornhautabschnitte führen. Das Reflexzwinkern ist eine automatische Antwort auf mechanische, optische oder akustische äussere Reize (Lidschlussreflex). Dabei wird die Cornea durch eine Aufwärtsbewegung des Augapfels (Bell-Phänomen) geschützt (Lang et al., 2008). Während des Schlafs bleiben die Lider normalerweise geschlossen. Das Oberlid verteilt beim Lidschluss die Tränenflüssigkeit über Bindehaut und Hornhaut, so dass es mit der Gewährleistung des kompletten Lidschlusses und der adäquaten Lidöffnung eine komplexere Funktion als das Unterlid zu erfüllen hat (Lang et al., 2008), (Abb.6) .

-Anatomie der Lider:

Die Haut des Lidbereiches stellt die dünnste und gefäßreichste Hautschicht des menschlichen Körpers dar. Die Augenlider gehören zu den Anhangsorganen des Auges und bestehen als paariges Organ aus der größeren Palpebra superior (Oberlid) und der Palpebra inferior (Unterlid), (Abb.7). Die Rima palpebrarum oder Lidspalte befindet sich zwischen beiden

Lidern. Charakteristisch ist die leichte Verschieblichkeit und unterschiedliche Dicke, mit einer Zunahme vom präarsalen über den präseptalen bis zum periorbitalen Anteil.

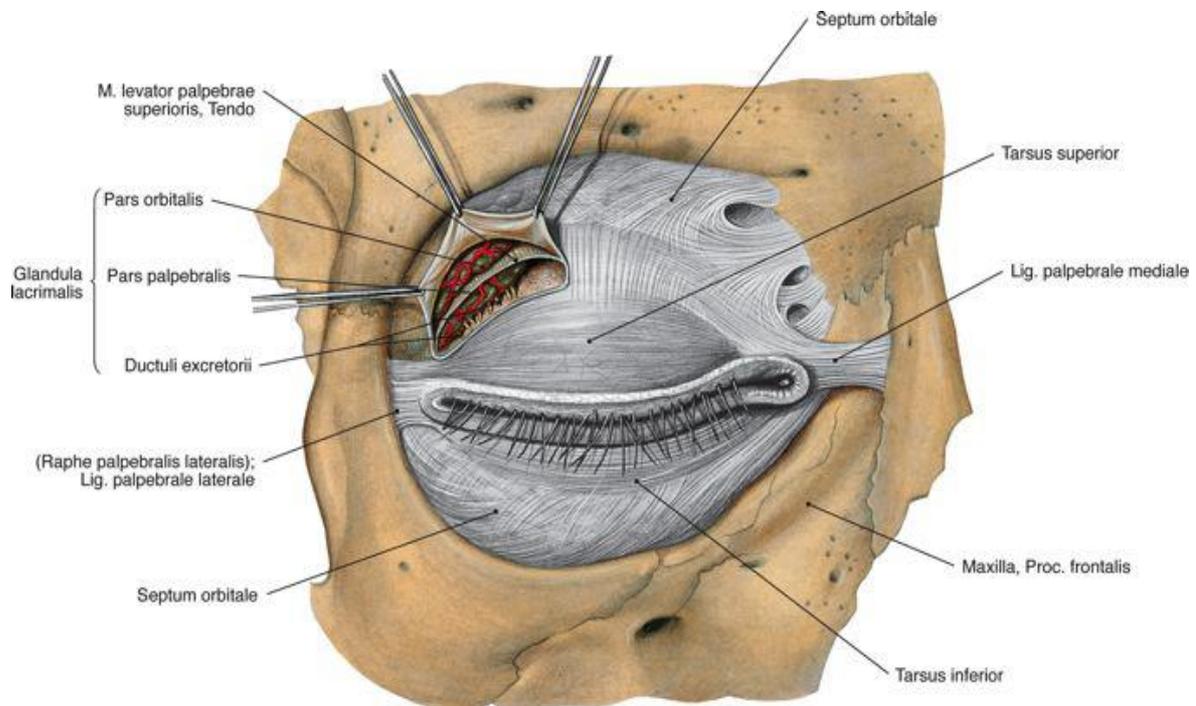


Abb.6: Eingang in die Augenhöhle, Aditus orbitalis mit Augenlidern, Palpebrae und Tränenrüse, Glandula lacrimalis, aus: Sobotta: Der komplette Atlas in einem Band (2007), Abb. 1336, Seite 742

Periorbital kann man unterschiedlich ausgeprägtes subkutanes Fettgewebe präparieren. Bei nahezu fehlender Fettschicht hat die Haut einen festen Kontakt zur darunterliegenden Muskelschicht des Musculus orbicularis oculi (Lang et al., 2008). "Der interkanthale Abstand entspricht in Primärposition der Lidspaltenlänge. Der laterale Lidkanthus liegt meistens 2 mm höher als der mediale Lidkanthus. Beim Erwachsenen beträgt die Lidspaltenweite 9-12 mm und der interkanthale Abstand 28-30 mm. Die Länge des Oberlides beträgt mehr als die des Unterlides. Die Oberlidkante verdeckt ca. 0,5-2,0 mm vom Limbus corneae superior. Die Oberlidkante ist stärker als die Unterlidkante gekrümmt; die höchste Stelle des Oberlidrandes findet sich in der Mitte der Pupille. Mit Zunahme des Alters sinken Oberlid und Unterlid, so dass die senile Ptosis auftritt und gelegentlich die Sklera unterhalb des unteren Limbus corneae sichtbar wird" (Iliff und Pacheo, 2001).

Die Lider sind aus einem Innen- und einem Aussenblatt aufgebaut. Das Aussenblatt besteht aus Lidhaut, Schweißdrüsen und modifizierten Schweißdrüsen (Glandulae ciliares oder

Moll-Drüsen) und Talgdrüsen (Glandulae Sebaceae oder Zeis-Drüsen), die Lipide oder Schweiß in die Haarfollikel sezernieren. Desweiteren wird das Aussenblatt aus der quergestreiften Muskulatur des Musculus orbicularis oculi, der den aktiven Lidschluss bewirkt (Innervation durch den Nervus facialis) und der quergestreiften Muskulatur des Musculus levator palpebrae, der das Lid aktiv hebt (Innervation durch den Nervus oculomotorius), innerviert (Heckmann und Rzany, 2006, Lang et al., 2008).

Das Innenblatt des Lides wird aus einer dichten Bindegewebsplatte (Tarsus) zusammengesetzt, die für die strukturelle Konsistenz des Lides sorgt; innerhalb dieser Struktur liegen zahlreiche Meibom-Drüsen (Glandulae tarsales), die als modifizierte Talgdrüsen die Lipidschicht des Tränenfilms produzieren und das Austreten der Tränenflüssigkeit über die Lidränder verhindern (Abb.8). Ausserdem besteht es aus der glatten Muskulatur des Lidhebers Musculus tarsalis Müller, der am Tarsus ansetzt, vom Sympathikus innerviert wird und die Lidspaltenweite reguliert. Ein weiterer Bestandteil ist die Lidbindehaut (Conjunctiva tarsi), die fest mit dem Tarsus verwachsen ist. Als Schleimhaut, die schleimsezernierende Becherzellen und akzessorische Tränendrüsen enthält, bildet sie die Gleitschicht gegenüber dem Augapfel (Lang et al., 2008). Aus dem vorderen Teil des Lidrandes ragen die Wimpernhaare (Ciliae) hervor. Auf dem Oberlid existieren ca. 150 Zilien, 3-4-reihig, am Unterlid ca. 75 in 2 Reihen angeordnet (Lang et al., 2008). Sie haben eine protektive Funktion für das Auge, indem sie Schweiß und Staub abhalten. Das Septum orbitale ist ein fibröses Blatt, welches vom Orbitarand ausgeht. Es stellt eine Barriere zwischen Orbitainhalt und Tarsus dar und dient ausserdem als wichtige chirurgische Leitstruktur, indem es die Ausbreitung präseptaler Infektionen verhindert (Lang und Wagner, 2008, Iliff und Pacheo, 2001).

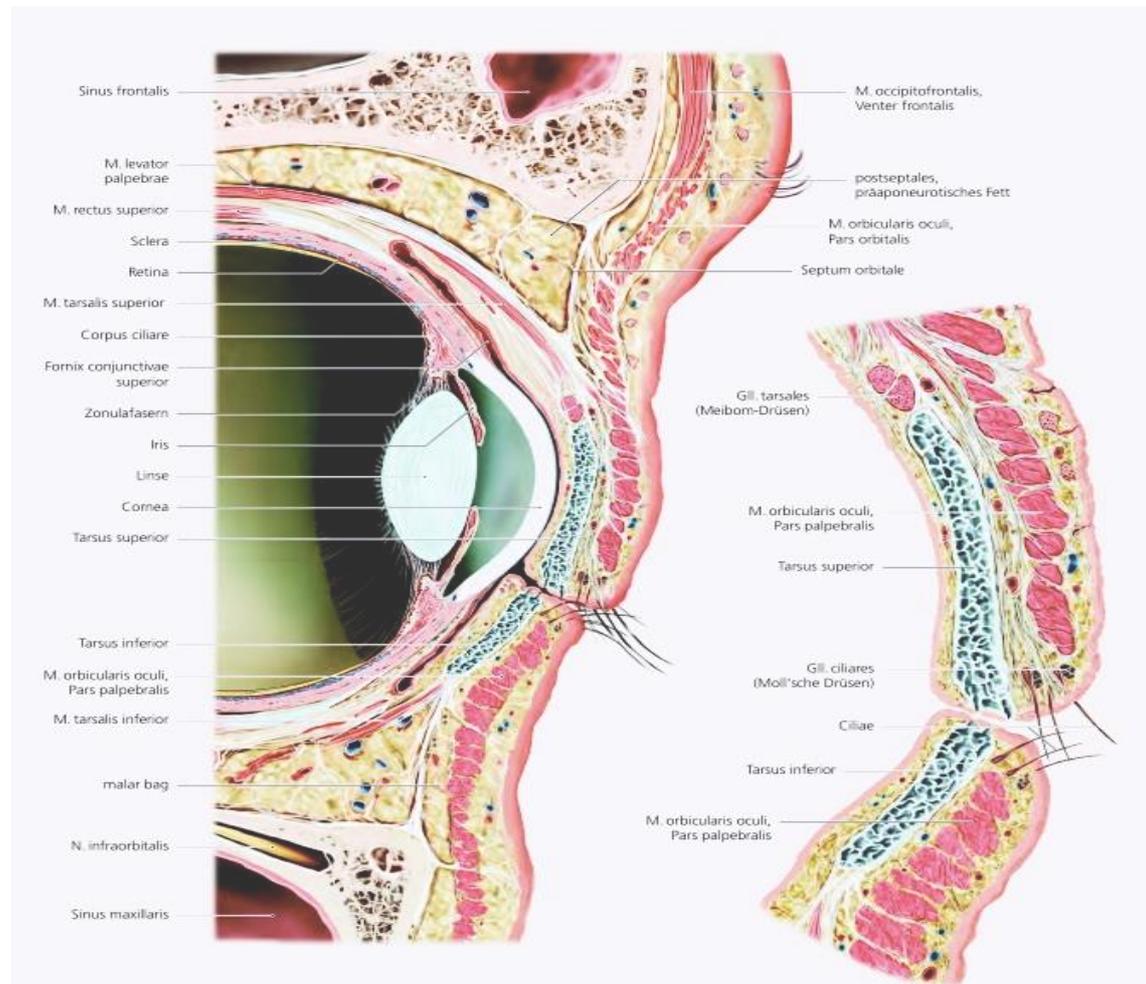


Abb.7: Links: Sagittal-vertikal-Schnitt durch die Mitte der Augenregion, Periorbital-und Lidregion: Rechts: Sagittal-vertikal-Schnitt durch die Augenlider. Aus: Radlanski und Wesker: Das Gesicht, Bildatlas klinischer Anatomie (2012), Seite 210

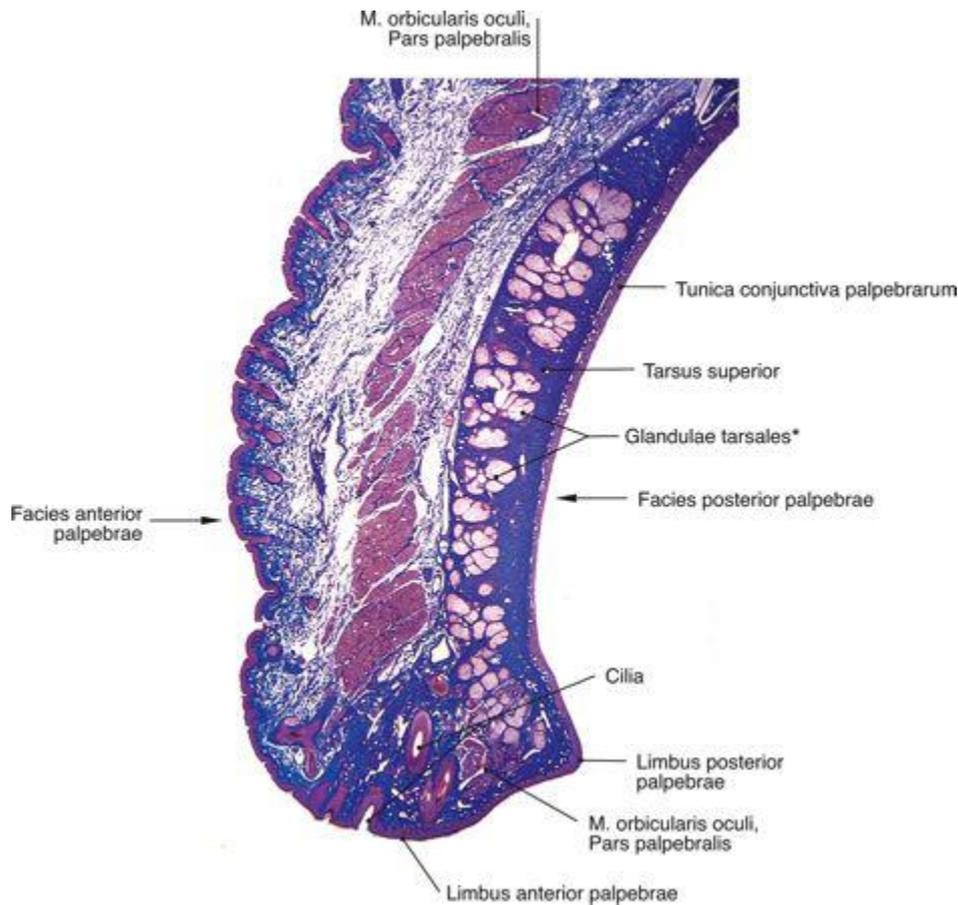


Abb.8: Oberlid, Palpebra superior; Azanfärbung; Sagittalschnitt, Lupenvergrößerung. Entnommen aus: Sobotta: Der komplette Atlas in einem Band (2007), Abb. 1334, Seite 741

-Innervation der Augenlider:

Über Äste des Nervus trigeminus, Nervus supratrochlearis, Nervus infratrochlearis und Nervus infraorbitalis erfolgt die sensible Innervation der Augenlider (Jost 2008) und Abb.9. Der temporale Lidwinkel wird durch den Nervus lacrimalis sensibel innerviert. Die Innervation des Musculus tarsalis erfolgt sympathisch. Die quergestreifte Muskulatur des Musculus orbicularis oculi, die den aktiven Lidschluss bewirkt, wird durch die Rami temporales und zygomatici des Nervus facialis innerviert. Die aktive Lidhebung erfolgt durch die quergestreifte Muskulatur des Musculus levator palpebrae, die durch den Nervus oculomotorius innerviert wird (Jost 2008, Kaufmann 2003).

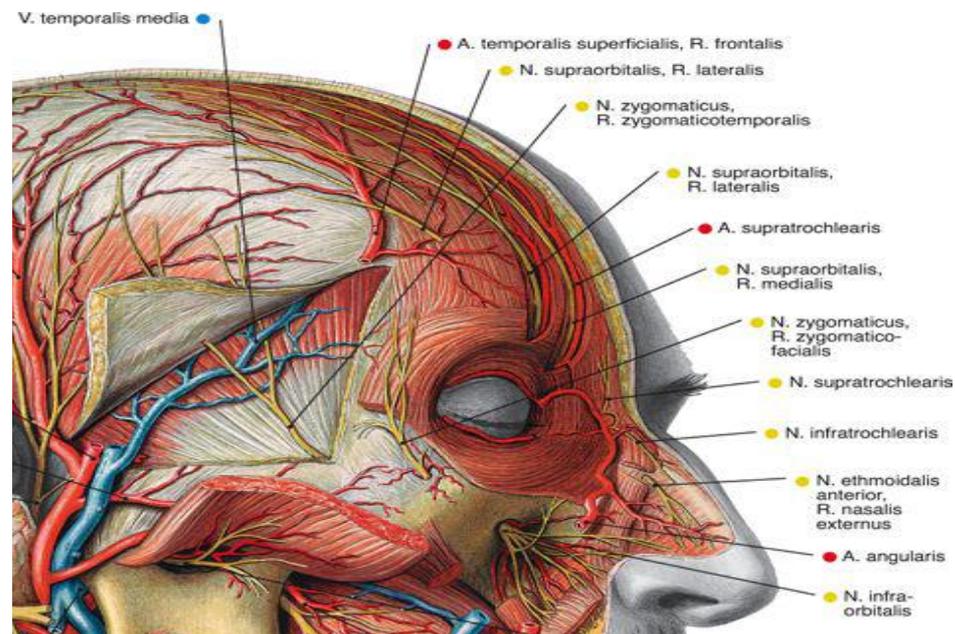


Abb.9: Gefäße und Nerven des Kopfes: seitliche tiefe Regionen. Aus: Sobotta: Der komplette Atlas in einem Band (2007), Abb. 133, Seite 82

1.1.3.1 Anatomie der Stirnregion

”Die Haut der Stirnregion ist im Vergleich zum übrigen Weichteilmantel des Gesichtes unverschieblich, da sie mit dem 6 mm starken Stirnbereich des Musculus epicranii verbunden ist. Das lockere Fettgewebe oberhalb des subkutanen Fettgewebes fehlt. Der Musculus epicranii wird durch den Musculus temporoparietalis und zum größten Teil durch den Musculus occipitofrontalis gebildet. Letzterer streckt sich vom Nacken bis zu den Augenbrauen und besteht aus zwei Anteilen, die sich antagonisieren, nämlich dem Venter occipitalis und dem Venter frontalis. Die Muskelfasern des Venter occipitalis setzen von hinten nach oben und vorn in die Galea aponeurotica an. Der Venter frontalis kommt von der Haut der Augenbrauen und der Glabella. Der Musculus occipitofrontalis kann die Augenbrauen anheben und dadurch die Stirn in tiefe Querfalten legen. Somit weist er eine antagonistische Wirkung zum Musculus orbicularis oculi auf und öffnet die Lidspalte mit Hilfe des Musculus levator palpebrae superioris. Die Innervation erfolgt über die Rami temporales des Nervus facialis. Der Musculus corrugator supercilii zieht die Augenbrauen

nach medial und kaudal, inseriert lateral über der Orbita und erzeugt dadurch die zwei senkrechten Falten zwischen den Augenbrauen. Diese "Zornesfalten" können das Auge auch vor starkem Lichteinfall schützen. Die Innervation erfolgt durch die Rami temporales des Nervus facialis. Der keilförmige Musculus procerus entspringt median am Nasenrücken und zieht von dort fächerartig zur Haut über der Glabella. Er zieht gemeinsam mit dem Musculus corrugator supercilii die Haut der medialen Augenbrauen zur Nasenwurzel hinunter und bewirkt somit tiefe Querfalten über der Nasenwurzel. Die Innervation der Stirnregion erfolgt über die Rami buccales des Nervus facialis" (Heckmann und Rzany, 2006, Jost 2008).

1.1.3.2 Anatomie der Orbitalregion

Der Musculus orbicularis oculi ist zirkulär um die Lidspalte angeordnet (Heckmann und Rzany, 2006), (Abb.12). Er besteht aus drei Teilen, der Pars orbitalis, der Pars palpebralis und der Pars lacrimalis. Seine Pars orbitalis mit größeren Muskelfasern hat ihren Ursprung am Processus frontalis maxillae und an der Pars nasalis des Os frontale und umgibt sphinkterartig die Lidspalte. Die feinfaserige Pars palpebralis entspringt am Ligamentum palpebrale mediale und setzt an der Rappa palpebrae lateralis an. Die Pars lacrimalis hat ihren Ursprung an der Crista lacrimalis posterior und umschließt den Tränensack. Funktionell ist der Musculus orbicularis oculi für den Lidschluss von Bedeutung, da er mit Hilfe der Pars palpebralis und Pars orbitalis die Lidspalte verengt. Die Pars palpebralis ist für den Lidschlagreflex zuständig. Die Pars lacrimalis dient dem gerichteten Abfluss der Tränenflüssigkeit über dem Augapfel. Beim Aufreißen der Augen wird die stirnseitige Hälfte der Pars orbitalis durch den Zug des Venter frontalis gedehnt. Der Muskel ist mit der Dermis verwachsen, was dazu führt, dass die Haut den Muskelbewegungen folgt. Die Blutversorgung erfolgt über dem Ramus zygomaticoorbitalis der Arteria temporalis superficialis. Die Rami temporales und zygomaticii des Nervus facialis sind zuständig für seine Innervation. Der Musculus depressor supercilii hat eine herabziehende Funktion für die Augenbraue, mit Ursprung am Orbitarand und Ansatz an der Stirnhaut. Er wird durch den Nervus facialis innerviert. Der Musculus levator palpebrae superioris hat eine Oberlidhebefunktion, womit auch die Lidspaltenweite geregelt wird (Abb.13). Desweiteren ist sie am Lidschlag beteiligt. Er entspringt an der kaudalen Fläche der Ala minor des Os sphenoidale, kranial und ventral des Canalis opticus und setzt mit seiner Sehne als Levatoraponeurose im Septum orbitale und dem Tarsus an. Er wird vom Ramus superior des Nervus

EINLEITUNG

oculomotorius innerviert. In seiner Funktion als Lidheber ist er direkter Antagonist des Musculus orbicularis oculi” (Heckmann und Rzany, 2006, Jost 2008).

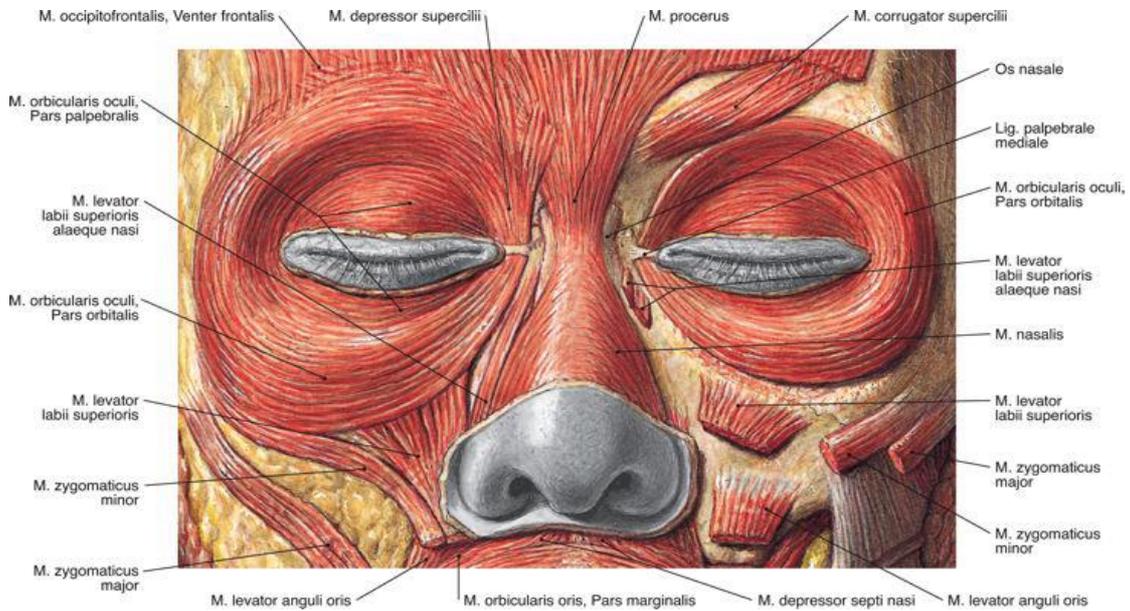


Abb.12: Gesichtsmuskeln, Mm. faciei. Aus: Sobotta: Der komplette Atlas in einem Band (2007),
Abb. 1332, Seite 740

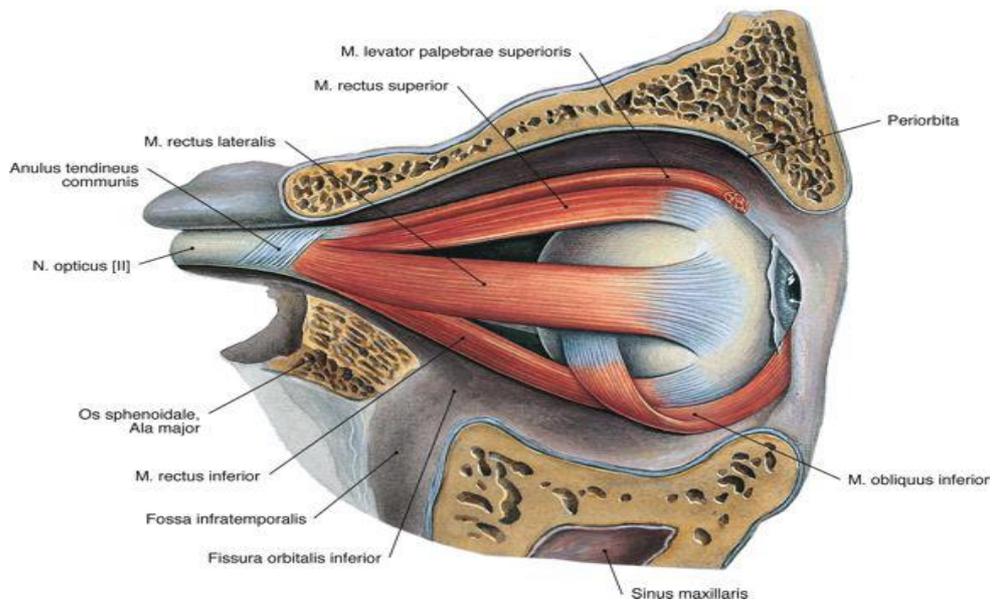


Abb.13: Äussere Augenmuskeln, Mm. bulbi ; von lateral. Aus: Sobotta: Der komplette Atlas in
einem Band, (2007) Abb. 1346, Seite 746

1.1.4 Funktionelle, anatomische und ästhetische Aspekte der Augenbrauen (Superciliae)

-Funktion:

Der orbitale Anteil des Musculus orbicularis oculi liegt unter der Braue und gleitet bei forcierter Kontraktion über den tarsalen Anteil des Musculus orbicularis oculi, so daß dadurch vor dem Tarsus noch eine zweite wichtige Protektionsschicht für das Auge entsteht. Bei Männern verläuft die Braue horizontal, entlang der oberen Orbitakante, wobei die Augenbrauen bei Frauen medial der Orbitakante liegen und über dem Zentrum des Lides die Orbitakante kreuzen und darüber hinaus lateral ansteigen. Desweiteren halten sie Staub und Schweiß ab. Die Brauen haben eine zentrale Rolle im Spiel der Gesichtsmimik (Lang et al. 2008).

-Motorik, Anatomie, Innervation:

Der Musculus occipitofrontalis ist zusammen mit den Synergisten Venter occipitalis, Venter frontalis und Musculus temporoparietalis zuständig für die Hebung der Augenbrauen. Die Brauenhebung in Richtung Nasenwurzel hingegen erfolgt mit Hilfe des Musculus procerus. Der Musculus corrugator supercilii und Musculus depressor supercilii ziehen die medialen Augenbrauen nach medial und kaudal. Der antagonistische Zusammenhang dieser Muskeln führt zu einer Bewegung der Braue von medial unten nach lateral oben. Am Brauenunterrand geht die dünne Lidhaut in die dicke Haut der Stirn über. Der Musculus orbicularis oculi befindet sich bei den Lidern direkt unter der Haut, in der Brauenregion hingegen unter einer subkutanen Fettschicht. Die gute Motilität der Augenbrauen wird durch das verformbare Suborbicularis oculi-Fett gewährleistet, welches sich zwischen Periost und Musculus orbicularis oculi befindet. Die motorische Nervenversorgung erfolgt grundsätzlich über die Rami temporales des Nervus facialis (Jost 2008, Heckmann und Rzany, 2006).

1.1.5 Ätiopathogenese

Die exakte Ätiologie und Pathogenese des Blepharospasmus vom LIT muss nach wie vor als weitgehend unklar angesehen werden. Stressvolle Ereignisse, ein Kopftrauma mit Bewusstlosigkeit oder eine Augenerkrankung in der Krankengeschichte sowie eine positive Familienanamnese auf dystone Störungen werden in der Literatur als Risikofaktoren für die Entwicklung eines essentiellen Blepharospasmus diskutiert (Anderson et al. 1998). Auch die These der Assoziation mit extrapyramidalen Erkrankungen ist in der gegenwärtigen Literatur oft beschrieben (Hallett 2002). Es gilt die allgemeine Akzeptanz, dass es sich um eine organische Störung handelt, die allerdings durch psychische Einflüsse moduliert werden kann (Dressler 1995).

Biochemische Funktionsstörungen konnten bisher nicht als ursächlich nachgewiesen werden. Pathognomonisch für die Ausbreitung einer Dystonie auf andere Muskelgruppen sind nach Defazio und Livrea (2002) das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter bei Erstmanifestation und vorausgegangene Kopf- oder Gesichtstraumen. Der Beitrag der Genetik zur Ätiologie des Blepharospasmus ist ein Bereich, der weiterer Untersuchungen bedarf, insbesondere im Hinblick auf die steigenden epidemiologischen Belege für die Wahrscheinlichkeit, dass eine fokale Dystonie mit Beginn im Erwachsenenalter die Folge einer autosomal dominanten genetischen Störung mit einer deutlich reduzierten Penetranz ist (Defazio und Livrea, 2004, Defazio und Livrea, 2002). In einer von Misbahuddin et al. (2002) durchgeführten Studie zur Klarstellung der Rolle von Abnormalitäten bei der Dopamin-Neurotransmission in der Erzeugung dystonischer Bewegungen wurden allelische Assoziationen im Rahmen der Therapiekontrolle bei Patienten mit Blepharospasmus untersucht. In diesem Rahmen wurden Polymorphismen im Dopaminrezeptor und Transporter-Gen als Marker verwendet. Das Ergebnis war eine signifikante Assoziation von Allel 2 eines DRD5-Dinucleotid-Repeats mit dem Blepharospasmus, was eine mögliche Funktion dieses Rezeptors in seiner Pathogenese nahe legt. In unserer Analyse fand sich nur eine Patientin, deren Mutter an Blepharospasmus vom LIT litt und ein Patient, bei dem mütterlicherseits eine Tante mit Blepharospasmus diagnostiziert war. Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition und speziell dem Blepharospasmus vom LIT thematisiert, steht bis heute aus.

1.1.6 Diagnostik

Die seltene Diagnose des Blepharospasmus vom LIT wird hauptsächlich aufgrund der klinischen Untersuchung und der exakten Anamneseerhebung gestellt. Als diagnostisches Kriterium wird die Objektivierung einer "Lidöffnungsapraxie" herangezogen. Die Patienten haben bei zufallenden Oberlidern enorme Schwierigkeiten, auf Aufforderung die Augen zu öffnen. Sie kontrahieren in einem meistens frustrierten Versuch, die Lider zu öffnen, den Musculus frontalis mit entsprechender Stirnfaltenbildung oder versuchen mit Hilfe ihrer Finger, die Lider offen zu halten. Über Spasmen klagen Betroffene dieser Blepharospasmusform selten. Über eine Verschlechterung der Symptomatik bei Stress und emotional belasteten Situationen berichten die meisten Patienten. Aufgrund dieser Symptomatik entsteht typischerweise eine funktionelle Blindheit bei sonst intaktem Sehorgan. Zur Erweiterung des diagnostischen Spektrums besteht die Möglichkeit der elektromyographischen Untersuchung des Musculus levator palpebrae, wo die vollkommene Inhibition ohne dystone Aktivität im Musculus orbicularis oculi beschrieben wird. Die These der Zwickauer Arbeitsgruppe unter Prof. G. Reichel, dass die elektromyographische Differenzierung der Lidöffnungsstörungen zu klarer Differenzierung der verschiedenen Blepharospasmus Varianten führt, wurde 2009 publiziert und basierte auf einem Kollektiv von 81 Patienten, die an Lidöffnungsstörungen litten (Reichel et al. 2009).

Jedoch sind EMG-Ableitungen des Musculus levator palpebrae schwierig und im klinischen Alltag schwer durchführbar. Andererseits handelt es sich um ein Krankheitsbild, wo die Klinik selbstführend den Weg zur Diagnose zeigt. Weitere apparative Untersuchungen oder zielführende Laborwerte gibt es nicht (Masuhr und Neumann, 2007, Ceballos-Baumann und Abele, 2005).

Natürlich sollte zum sicheren Ausschluss in Frage kommender Differentialdiagnosen immer eine ophthalmologische sowie neurologische Vorstellung aller Betroffenen veranlasst werden. Patienten mit Blepharospasmus vom LIT werden oft als okuläre Myastheniker fehl-diagnostiziert. Daher sollte nach Möglichkeit ein Tensilon®-Test zum sicheren Ausschluss neuromuskulärer Erkrankungen wie die Myasthenia gravis pseudoparalytica vorausgegangen sein. Tensilon® ist ein Handelsname für den Wirkstoff Edrophoniumchlorid, einen kurz-wirksamen Cholinesterasehemmer. Bei Tensilon®-Anwendung wird passager die Acetylcholin-Konzentration an der motorischen Endplatte erhöht, so dass dadurch die neuromuskuläre Erregbarkeit steigt. Die Substanz wird in der Regel durch Neurologen intravenös verabreicht und der Patient zu repetitiver Muskelarbeit im Sinne wiederholter Augenschluss- und

Öffnungsbewegungen aufgefordert. Im Vergleich zum Befund praeinjectionem kommt es bei Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung in weniger als einer Minute nach intravenöser Injektion von Tensilon® zu einer Verbesserung der Durchführung der Bewegungen. Der Tensilon®-Test gilt dann als positiv und charakteristisch für das Vorliegen einer Myasthenia gravis oder eines Lambert-Eaton-Rooke-Syndroms. Eine alternative Möglichkeit bietet als weiterer Cholinesterase-Hemmer in ähnlicher Weise die Gabe von Prostigmin. Durch intramuskuläre Verabreichung von 1,0 mg bis 1,5 mg Neostigmin tritt im Falle einer neuromuskulären Erkrankung innerhalb von 10-20 Minuten eine deutliche Besserung der Symptome ein. Eine weitere einfache klinische Untersuchung zur Überprüfung des Vorliegens einer okulären Myasthenie stellt der Simpson-Test dar (Simpson 1960), wobei der Patient bei anhaltendem Aufwärtsblick charakteristisch für eine myasthenische Schwäche eine Zunahme von Ptosis und Doppelbildern bietet (Masuhr und Neumann, 2007).

Bei 90% aller Patienten mit generalisierter Myasthenie lassen sich im Serum Antikörper gegen den nikotineren Acetylcholin-Rezeptor der muskulären Endplatte nachweisen, jedoch nur in 50% bei der okulären Form. Eine rein okuläre Myasthenie ohne generalisierten Befall kommt in etwa 20% aller Myastheniepatienten vor (Masuhr und Neumann, 2007).

Immer sollte eine genaue Inspektion der Lider im Seitenvergleich vorgenommen werden, um die Lidstellung, die Lidspaltenweite und die Beschaffenheit der Lidhaut im Rahmen der Diagnostik zu beurteilen. Die Lidkanten liegen normalerweise glatt am Augapfel an, wobei beim Blick geradeaus und geöffnetem Auge das Oberlid etwa 2 mm des oberen Limbus überdeckt. Der Unterlidrand liegt etwa 1 mm über dem unteren Hornhautrand, so dass gelegentlich ein schmaler Sklerastreifen sichtbar wird. Die Lidhaut ist von dünner Beschaffenheit mit wenig Subkutanfettgewebe. Der Wirkungsgrad des Musculus levator palpebrae wird mit einem Zentimetermass mit 0-Skalenwert, welches senkrecht vor dem Auge gehalten wird, überprüft. Die Lidspaltenweite wird beim Geradeausblick bei Oberlidexkursion von maximal oben nach maximal unten unter Immobilisation der Augenbraue durch den Daumen gemessen, um die Musculus frontalis-Aktivität auszuschalten. Die Differenz zwischen Auf- und Abblick zeigt den Grad der Levatorfunktion an (Lang et al., 2008). Nach Takahashi et al. (2010) beträgt eine "normwertige" Levatorfunktion 12-17 mm. Als "gut" wird eine Öffnung von über 8 mm angenommen und als "akzeptabel" eine Funktion zwischen 5-7 mm. "Insuffizient" ist eine Levatorfunktion von 4 mm und weniger (Della Rocca et al., 2004).

1.1.7 Differentialdiagnosen

Die korrekte Anamnesenerhebung bei der Diagnosestellung eines Blepharospasmus vom LIT ist von erheblicher Wichtigkeit, da ein grosser Anteil der Diagnose auf die Informationen, die beim Patientengespräch erhoben werden, beruht. Eine fehlerhafte Differentialdiagnose, die zu Behandlungsfehlern führt, kann forensische Konsequenzen haben und ist auch aus diesem Grund nicht zu unterschätzen. Zu fragen ist immer nach der prodromalen Symptomatik, wie zum Beispiel einem Fremdkörpergefühl oder passagere oculäre Spasmen, die der Erstmanifestation vorausgehen. Desweiteren sollte der Zeitpunkt der Erstmanifestation eruiert werden. Nach Begleiterscheinungen wie Visusstörungen im Sinne von Doppelbildern, Übergang von dystonen Beschwerden in andere Muskelpartien der mimischen Muskulatur oder generalisierten Symptomen sollte gefragt werden. Ursachen abnormaler Blink- und Lidschluss- wie Öffnungsbewegungen sollte nachgegangen werden. Stattgehabte Kopftraumen mit Bewusstlosigkeit als hypothetischer Auslöser eines Blepharospasmus vom LIT, sowie die exakte Medikationseinnahme auch in der Vergangenheit zum Ausschluss einer beispielsweise tardiven Genese eines Blepharospasmus sollten anamnestisch ebenso erhoben werden. Ähnliche Krankheitsbilder, Augenerkrankungen oder Dystonien in der Familienanamnese müssen auch festgehalten werden, da sie das Risiko der Entwicklung eines Blepharospasmus bekannterweise erhöhen (Defazio und Livrea, 2002). Akute ophthalmologische Ursachen wie Iritis oder Konjunktivitis die unter Umständen auch zu einem sekundären Lidschluss führen, bereiten wegen der typischen Begleitsymptomatik keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Auf die aus der funktionellen Blindheit resultierenden alltäglichen Einschränkungen und die typische soziale Isolierung der vom Blepharospasmus vom LIT stigmatisierten Patienten sollte beim Patientengespräch zwecks korrekter Diagnosestellung eingegangen werden. Äusserst diffizil ist es, eine Augenschlussstereotypie bei vorliegendem psychotischen Patientenhintergrund von einem Blepharospasmus zu unterscheiden. Assoziationen und Übergänge zu chronischen Tic-Störungen müssen ebenfalls berücksichtigt und erkannt werden. Eine entsprechende Tic-Anamnese mit unwillkürlicher Unterdrückbarkeit der Tics, wachsender innerer Anspannung bis zur Tic-Auslösung sowie sensorischen Missempfindungen im Gesichtsbereich, die nach Tic-Auslösung nachlassen, sollten den Blepharospasmus vom LIT von der chronischen Tic-Störung differenzieren (Ceballos-Baumann und Abele, 2005). Möglichkeiten der Unterdrückbarkeit oder Beeinflussung der Beschwerdesymptomatik durch verschiedene Tricks, Licht- oder Blendempfindlichkeit, so dass die

Patienten häufig auf das Tragen einer Sonnenbrille angewiesen sind, sollten zur Erleichterung der Diagnosestellung ebenfalls erfragt werden.

Es besteht ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Die wichtigsten, die mit einer Lidbewegungsstörung einhergehen, seien hier genannt:

- Schwäche des Musculus levator palpebrae - Ptosis:

Diese Störungen sind meist durch ein permanentes Absinken des Oberlides wie bei der Lidapraxie charakterisiert. Grundsätzlich muss zwischen kongenitalen sowie erworbenen Ptosen unterschieden werden:

Ptosis congenita:

Ursächlich ist eine kongenitale Ptosis durch Spontanmutationen oder familiär bedingte Vererbungsgänge hervorgerufen und kann in Kombination mit seltenen embryonalen Entwicklungsstörungen erscheinen. Desweiteren kann eine solche Ptosis von Synkinesien begleitet sein, wie es beispielsweise bei einer kongenitalen Nervus oculomotorius-Parese oder einem Marcus-Gunn-Phänomen der Fall ist. Kongenitale Ptosen können auch mit Reduktion der Funktion des Musculus rectus superior, wofür die Einschränkung des Bell-Phänomens typisch ist, einhergehen. Beim autosomal dominant vererbten Blepharophimose-Syndrom kommt die Ptosis bilateral vor. Kennzeichnend dafür ist die Ptosis in Kombination mit Telekanthus und Epiblepharon. Die Prävalenz der beidseitigen Ptosis congenita liegt bei 7% (Press 2007, Lang et al., 2008).

Erworbene Ptosis:

Die senile aponeurosebedingte Ptosis stellt die häufigste Form der im Rahmen des peri-orbitalen Involutionssyndroms auftretenden erworbenen Ptosis dar. Ätiologisch zeigt sich eine Desinsertion der Aponeurose des Musculus levator palpebrae. Dies kann symmetrisch bilateral oder einseitig sein. Postinflammatorische, postoperative, iatrogen bedingte, traumatische, perinatale, tumorbedingte, neurogene (Nervus oculomotorius-Parese), wie auch myogene (Dystrophia myotonica) Ursachen können erworbenen Ptosen zugrunde liegen (Press 2007, Lang et al., 2008).

- Reflektorischer Blepharospasmus

Als "reflektorischer" Blepharospasmus wird ein durch irritierende Stimuli im Auge (z.B. Fremdkörper) ausgelöster Spasmus der Augenlider definiert. Ausserdem wird er reflektorisch bei neugeborenen Kindern oder metabolischer Enzephalopathie beobachtet. Im Rahmen einer Photo-Okulodynrie mit Schmerzen in den Augen durch Licht und sekundärem Lidschluss, wird ebenfalls ein reflektorischer Blepharospasmus beobachtet. Ursächlich dafür sind Migräne, Meningitiden, Schädelhirntraumata, Subarachnoidalblutungen und Neurasthenien. Doch auch bei okulären Erkrankungen wie Blepharitis, Trichiasis, Keratokonjunktivitis sicca, Hornhauterkrankungen und Uveitis wird nicht selten ein solcher Blepharospasmus ausgelöst. Nach Einnahme von Präparaten wie Lithium® und Dopamin® kann eine ähnliche Symptomatik medikamentös induziert werden (Stacy und Mahant, 2002).

- Unwillkürliche Kontraktionen des Musculus orbicularis oculi:

- a) Vom Zentralnervensystem (ZNS) ausgehend

Krankheitsbilder, die vom Zentralnervensystem ausgehen und differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen, sind zervikale Dystonien, die kraniale segmentale Dystonie und symptomatische Dystonien wie beim Morbus Wilson, Mittelhirninfarkten, Mittelhirndemyelinisierungen, Hallervorden-Spatz-Syndrom, Anfallsleiden, Tetanus, Chorea Huntington und Sydenham. Der Torticollis spasmodicus ist unter den zervikalen Dystonien die häufigste idiopathische dystone Störung der Hals-Nacken-Muskulatur mit unwillkürlichen Bewegungen und unphysiologischer Haltung des Kopfes und der Schulter-Nacken-Region. Meistens sind Frauen mittleren Alters betroffen. Unter der kranialen segmentalen Dystonie, bekannt auch als Meige-Syndrom oder Brueghel-Syndrom, ist die Kombinations-Symptomatik von Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie beschrieben. Betroffen sind überwiegend Frauen im siebten Lebensjahrzehnt. Eine weitere Kategorie von Erkrankungen, die in Zusammenhang mit dem ZNS stehen, stellen Tics und Stereotypien dar (Laskawi und Roggenkämper, 2004, Masuhr und Neumann, 2007).

Von besonderer differentialdiagnostischer Relevanz ist das Tourette-Syndrom, welches eine neuropsychiatrische Störung ist, die durch das Auftreten von Tics charakterisiert ist. Typisch sind paroxysmal auftretende, schnelle Muskelkontraktionen, die sich als motorische

Tics auf die Skelettmuskulatur (z.B. Augenblinzeln oder Grimassieren) beschränken oder als vokale Tics zum Ausdruck kommen. Im Rahmen der vokalen Tics sind eine Echolalie, mit Wiederholung von Wörtern oder eine Koprolalie mit typischem Herausschleudern obszöner und aggressiver Wörter typisch für das Syndrom. Es beginnt früh, im siebten Lebensjahr, verstärkt sich in der Pubertät und kann im Erwachsenenalter zurückgehen. Im Schlaf verschwinden die Beschwerden und treten in emotional belastenden Situationen verstärkt auf (Riederer 2002). Der Morbus Parkinson muß als Krankheitsbild auch differentialdiagnostisch bedacht werden. Es handelt sich um eine progrediente degenerative Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems, gekennzeichnet durch das Absterben der Dopaminproduzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra und somit Reduktion der aktivierenden Wirkung der Nuclei basales auf dem Cortex cerebri. Kardinalsymptom ist die Bradykinese, die bis zur Akinese führen kann, kombiniert mit folgenden Symptomen: Rigor, Tremor, posturale Instabilität. Daneben sind psychische, vegetative, kognitive und sensible Störungen möglich. Im Gesicht manifestiert sich die Erkrankung als ausdruckslose, mimische Starre mit reduzierter spontaner Lidschlussfrequenz und Lippenmotilität beim Sprechen, sowie einer Sialorrhoe. Die Sprache ist hypophon und monoton. Die Manifestationsrate steigt mit zunehmendem Alter bis etwa zum 75 LJ. Die Schwere der Symptomatik kann mittels eines standardisierten Testes mit definierter Menge an L-Dopa festgehalten werden (L-Dopa-Test), (Masuhr und Neumann, 2007).

b) Vom peripheren Nervensystem ausgehend

Krankheitsentitäten, die mit vom peripheren Nervensystem gesteuert zu unwillkürlichen Kontraktionen des Musculus orbicularis oculi führen und somit bei der Differentialdiagnostik des Blepharospasmus berücksichtigt werden müssen, sind der Spasmus hemifacialis und die sogenannten fazialen Synkinesien. Der Spasmus hemifacialis geht mit einem einseitigen Auftreten tonisch-klonischer Krämpfe der mimischen Muskulatur einher, beginnend meistens im Bereich des Musculus orbicularis oculi und absteigend nach kaudal. Nur zu 3% ist ein bilaterales Auftreten in der Literatur erwähnt. Manifestationsalter ist das 45. LJ und Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Die Diagnostik basiert auf dem typischen klinischen Bild und der elektromyographischen Untersuchung, wo sich das charakteristische Muster, die sogenannten "bursts" im Sinne von polyphasischen, im Zeitverlauf variabel auftretenden Potenzialen nachweisen lassen. Unter fazialen Synkinesien, versteht man Mitbewegungen bestimmter Partien der mimischen Muskulatur bei Fremdbewegungen anderer

Gesichtspartien, die häufig nach einer vorausgegangenen Facialisdefektheilung (z.B. Bell'sche Lähmung, Trauma, chirurgischer Eingriff) auftreten. Wenn im Ruhezustand diese Hyperkinesien unterbleiben und nur pathologisch synchron bei Aufforderung zu anderen Bewegungen der mimischen Muskulatur auftreten (z.B. "Stirn runzeln", "Augen zukneifen"), ergibt sich einfach die Diagnose, die sich auch mittels EMG bestätigen lässt. Durch eine Magnetresonanztomographie des Neurokraniums sollte immer ein raumfordernder Prozess im Bereich des ZNS oder des Kleinhirnbrückenwinkels als Ursache solcher Muskelkontraktionen ausgeschlossen sein. Auch tumoröse Veränderungen der Regio parotidea sollten durch Palpation und Hals-Sonographie ausgeschlossen werden (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

- Erkrankungen der neuromuskulären Erregungsüberleitung mit oculärer Manifestation

Von differentialdiagnostischem Interesse sind hier die Myasthenia gravis pseudoparalytica und das Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom. Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper, die sich gegen den Acetylcholinrezeptor richten, gekennzeichnet ist. Charakteristisch ist eine belastungsabhängige Muskelschwäche der Skelettmuskulatur, die typischerweise im Tagesverlauf zunimmt und sich nach Erholungsphasen bessert. Betroffen sind meistens junge Frauen zwischen dem 20.-35. LJ oder Männer über 60 Jahren. Die Symptome haben ein fluktuierendes Auftreten und eine Manifestation an Augen-, Gesichts- und Schluckmuskulatur, mit Lidptosis, Diplopie, Strabismus, verwaschener Sprache, Dysphagie und rascher Ermüdbarkeit der stammnahen Muskulatur. Der erste Schritt zur Diagnose ist bei Muskelschwäche und Ermüdbarkeit dieser Muskelgruppen, das "daran Denken", dem eine gründliche neurologische Untersuchung folgen sollte. Der Tensilon®-Test, der eine kurzfristige Rekonsitution der Muskelkraft nach Gabe von Edrophonium (Hemmer der Acetylcholinesterase) bewirkt und der Autoantikörper-Nachweis im Serum sind zur Diagnosesicherung entscheidend (Heckmann und Rzany, 2006). Auch das Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom führt durch Bildung von Autoantikörpern, die gegen präsynaptische Kalzium-Ionen-Kanäle gerichtet sind, zur Hemmung der neuromuskulären Endplatte. Somit wird der Kalziumeinstrom in die Nervenendigung verhindert. Die Acetylcholinfreisetzung bleibt aus, was die Überleitung von Nervensignalen auf die Muskelzellen resultiert. Klinisch finden sich anticholinerge Symptome wie Hypohidrosis, Xerostomie, Ptosis, verschwommenes Sehen, Obstipation, Akkomodationsstörungen und eine typische proximal betonte Muskelschwäche. 60% der Fälle treten paraneoplastisch in Assoziation mit

einem kleinzelligen Bronchialkarzinom auf. Auch hier kann der Tensilon®-Test positiv ausfallen, doch bei 85% der Patienten werden Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle vom P/Q-Typ nachgewiesen. Elektromyographisch wird ein typisches Muster mit Zunahme der Aktivität über die Zeit beobachtet (Masuhr und Neumann, 2007, Ceballos-Baumann und Abele, 2005).

- Okuläre Myoklonien

Ein kontinuierliches Zucken der Augenlider im Rahmen eines psychogenen Lidschlusses, durch Stress, Schlaflosigkeit oder erhöhten Koffeinkonsums wird als "okuläre Myoklonie" definiert (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

1.2 Therapiemöglichkeiten

1.2.1 Botulinumtoxin

1.2.1.1 Pharmakologische Grundlagen

- Das Bakterium Clostridium Botulinum, Natürliches Vorkommen von Botulinumtoxin

Clostridium Botulinum ist ein grampositives, obligat anaerobes, Sporen bildendes Bakterium mit niedrigem Guanin- und Cytosin-Gehalt. Es kommt ubiquitär im Erdreich vor, kann aber auch in marinen Sedimenten und im Verdauungstrakt von Säugetieren nachgewiesen werden. Unter anaeroben Bedingungen wird das Botulinumtoxin als Exotoxin sezerniert, so dass es als natürlich vorkommendes Bakteriengift eingeordnet wird. In der Regel vermehren sich Clostridien rasch, wenn sie in luftabgeschlossenen Nahrungsmitteln wie Fisch, Schinken, Wurst oder Konserven gelangen.

Das zweikettige Botulinum Neurotoxin-Polypeptid (BoNT) besteht aus einer schweren (H-Kette, carboxyterminaler Teil, Molekulargewicht ca. 100 KD) und einer leichten Proteinkette (L-Kette, aminoterminaler Teil, Molekulargewicht ca. 50 KD), die über eine einzige Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Hambleton 1992). Dieses zweikettige Molekül stellt die biologisch aktive und stabile Form der BoNTs dar. Die schwere Kette ist für die Bindung, Aufnahme und intrazellulären Verarbeitung der Toxine verantwortlich. Die toxische Wirkung jedoch ist in der leichten Kette beinhaltet (Binscheck und Wellhöner,

2004). BoNT und nicht toxische Proteine (Komplexproteine) bilden das Botulinumtoxin (BTX), mit einem Molekulargewicht von 450 KD. Das grösste Neurotoxin-Komplex hat ein Molekulargewicht von 900 KD und wird dem Serotyp A zugeordnet (Sakaguchi 1982). Wenn man diese BTX-Komponente mit pharmazeutischen Hilfsstoffen in verschiedenen Dosierungen kombiniert (humanes Serumalbumin, NaCl, Lactose, Sucrose, Natriumsuccinat, Natriumoctanat, HCl, Acetyl-DL-Tryptophan), erhält man den Inhalt der BTX-Medikamente (Dressler und Adib Saberi, 2010). Sieben sich strukturell ähnelnde, jedoch serologisch, pharmakologisch und immunologisch unterschiedliche Serotypen von BTX wurden bisher charakterisiert: Typ A, B, C, D, E, F und G (Simpson und Rapport, 1971). Allen Subtypen gelingt dieselbe langfristige Wirkung, nämlich die Blockade cholinerg Nerven. Therapeutisch wurden am Menschen Typ A und Typ B, sowie teilweise nur experimentell Typ C und F eingesetzt (Sloop et al. 1997). Gesichert humanpathogen sind die Toxintypen A, B, E und F. Menschen sind weitestgehend resistent gegenüber BoNT C und D. Die weitaus grösste klinische Erfahrung liegt mit dem potentesten Subtyp, (Typ A) vor, welcher auch die längste Wirkungsdauer hat (Montecucco et al. 1996). Typ A hat ungefähr einen 20 mal stärkeren Effekt als Typ B und einen 10 mal stärkeren als Typ C. Typ A hat eine geschätzte Wirkungsdauer von 8-12 Wochen, Typ B etwa 6 Wochen und Typ F beim Menschen ca. 4-5 Wochen (Sloop et al. 1997).

- Wirkmechanismus des Botulinumtoxins

Beim Versuch, die Wirkung der giftigsten, bekannten Substanz zu analysieren, kann man den Mechanismus des Botulinumtoxins wie folgt in Kurzform wiedergeben: selektive, temporäre Blockade der Acetylcholinfreisetzung und somit aller cholinerg gesteuerten Körperfunktionen. Als cholinerg (vom Griechischen "ἔργον" = Werk), werden Nervenfasern definiert, deren distale Endigungen Acetylcholin als Neurotransmitter, also zur Erregungsübertragung, freisetzen. Dies ist erforderlich, da Neurone zur Erfüllung ihrer Funktion über Membranrezeptoren Informationen von anderen Zellen aufnehmen und weiterleiten müssen. Diese Membranrezeptoren werden durch Neurotransmitter wie Acetylcholin aktiviert (Heckmann und Rzany, 2006). Cholinerge Nervenfasern treten an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur auf, also am Übergang der peripheren Nervenendigung zur Muskelfaser. Somit wird jede willkürliche Bewegung wie auch der Lidschluss, von einer derartigen Acetylcholinfreisetzung gesteuert. Doch cholinerg kontrolliert ist nicht nur die neuromuskuläre Transmission, sondern auch die autonome Trans-

mission an Schweißdrüsen, Tränendrüsen und Speicheldrüsen (Lang 2005). Die Drüsen werden zwar von sympathischen Fasern innerviert, doch diese sind nicht adrenerg, sondern cholinerg (Dressler und Adib Saberi, 2010).

Nach einer Botulinumtoxin-Injektion gelangt die Substanz an das Gewebe und entfaltet seine Wirkung durch freie Diffusion, mit dem Ziel, selektiv an cholinergen Nervenenden zu binden. Diese Bindung wird durch Akzeptoren an der präsynaptischen Plasmamembran der Nervenzelle ermöglicht, die eine Rezeptorrolle für die schwere Kette (h-chain) des Toxins spielen. Somit erfolgt die Induktion der endozytischen Aufnahme des Botulinumtoxinmoleküls in lysosomale Vesikel der präsynaptischen Nervenendigung (Heckmann und Rzany, 2006). Folgend bildet das N-terminale Ende der schweren Kette einen Kanal in der Endosomenmembran, durch den das Neurotoxin nach intrazellulär transportiert wird. Im neuronalen Zytosol werden leichte und schwere Kette durch zelleigene Reduktionsenzyme getrennt. Die katalytische Domäne der leichten Kette spaltet dann verschiedene Proteine (SNARE-Proteine), die den Transport der Acetylcholinvesikel von intrazellulär zum Synapsenspalt vermitteln (Pellizzari et al. 1999). Verschiedene BTX-Serotypen spalten dabei verschiedene SNARE-Proteine. Die Typen B, D und F spalten VAMP-Proteine (VAMP) und das Synaptobrevin 2 (SYB-isotyp 2). Andererseits hemmen BTX-A, BTX-C und BTX-E SNAP 25 (SNAP 25), indem sie Aminosäurebindungen spalten (Boroff et al. 1974). SNAP 25 befindet sich an der Axonmembran-Innenseite und ist für die Acetylcholinfreisetzung mitverantwortlich, da die Acetylcholin enthaltenden Vesikel mit der präsynaptischen Membran verschmelzen (Boroff et al. 1974). Durch diese irreversible SNAP-25 Hemmung wird die synaptische Transmission temporär verhindert, so dass keine neuronale Aktivität möglich ist (Heckmann und Rzany, 2006). Die chemische Denervierung führt zu einer schlaffen Parese der quergestreiften Muskulatur, Atonie der glatten Muskulatur und zur Sistierung der Sekretionsleistung aller cholinerg innervierten Drüsen mit Hypohidrose oder Anidrose. Bei jeder BTX Typ A-Behandlung hängt die Grösse des Denervierung-Feldes von der Dosis und dem Injektionsvolumen ab (Shaari und Sanders, 1994). Die Wirkung der therapeutischen Applikation von BTX Typ A bis zum Eintreten erster klinischer Effekte entfaltet sich nach einem Zeitraum von etwa 2-5 Tagen. Bis zu zwei Wochen nach Toxingabe kann eine crescendoartige Zunahme der Wirkung beobachtet werden. Die Wirkung einer BTX Typ A Injektion hält ungefähr 8-12 Wochen an (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Eine längere Wirkungsdauer wird bei der Hyperhidrose beobachtet und kann sogar 9-12 Monate, in Einzelfällen sogar 18 Monate erreichen (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Die Injektion sollte möglichst nahe an den neuromuskulären

Endplatten der zu paralyisierenden Muskulatur erfolgen, da kurze Diffusionsstrecken des Toxins zu einem rascheren Wirkungseintritt und zu einer geringeren Verschleppung des Toxins führen (Binscheck und Wellhörner, 2004). Die Blockade der Synapse ist irreversibel. Das in der Nervenzelle aktive Toxin wird durch Proteolyse gespalten und es folgt die Neubildung von SNAP-25, wodurch die ursprüngliche Funktion der Nervenendigungen wiederhergestellt wird. Die Remission erfolgt ausserdem über ein kollaterales Neuaussprossen des Axons. Nach Restitution der ursprünglichen Synapse, werden diese parallel gebildeten Synapsen, nach erfüllter temporärer Kompensation beseitigt. Der Ausgangszustand der cholinergen Synapse wird wieder hergestellt (Binscheck und Wellhörner, 2004). In der Therapie des Blepharospasmus wird BTX Typ A eingesetzt, welches in Deutschland von drei Anbietern kommerziell erhältlich ist:

1. Botox® von der Firma Allergan, Inc. Irvine, California, USA
2. Xeomin® von der Firma Merz Pharma GmbH & Co, KGaA Frankfurt Main, DE
3. Dysport® von der Firma Ipsen Ltd Slough, Berks, United Kingdom, (Krack und Marion, 1994)

Die therapeutische Breite aller aufgelisteten Präparate wird in einem Maus-Letalitätsassay definiert und in biologischen Einheiten (E), bzw in Mouse Units (=MU) angegeben. Eine MU entspricht der Menge Toxin, die nach intraperitonealer Injektion 50% einer Mäusepopulation von weiblichen Swiss-Webster-Mäusen von 18-20 g Körpergewicht tötet (LD50=mittlere letale Dosis). Diese Einheiten sind Ausdruck der biologischen Potenz der BTX-Medikamente, die jedoch zwischen den einzelnen Präparaten stark variiert, so dass eine Botox®-Einheit einer Einheit Xeomin® und etwa 3-5 Einheiten Dysport® entspricht (Marion et al. 1995).

BTX weist die höchste Toxizität aller natürlichen oder künstlich hergestellten Substanzen auf, so dass es das potenteste Nervengift ist (Dressler und Adib Saberi, 2010). Die geschätzte LD50 für den Menschen wird auf 39.200-78.400 Einheiten Dysport® nach intramuskulärer Injektion geschätzt (Heckmann und Rzany, 2006). Laut präklinischen Studien, die vom Hersteller Allergan zur Sicherheit von Botox® durchgeführt wurden, sollte eine maximale Dosis von 300 E (entsprechend 6E/kg für eine Person von 50 kg KG) pro Behandlung nicht überschreiten. Weiter ist für juvenile Affen bei intramuskulärer Injektion eine LD50 von 39 E/kg KG bekannt. Nach oraler Einnahme liegt die geschätzte LD50 für Botox® beim Menschen bei 3.000-30.000 Einheiten Botox®. Da eine Botox®-Einheit einer Xeomin®-

Einheit entspricht, werden in praxi die gleichen Dosiseinschränkungen auch für Xeomin® berücksichtigt. Aufgrund der Tatsache, dass die benötigten BTX-Mengen verschiedener Indikationen 25 bis 100 mal unter der menschlichen LD50 liegen, wird BTX-A als sicheres Medikament eingestuft; eine Einschätzung, die offiziell von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (=Food and Drug Administration), vorgenommen wurde (Heckmann und Rzany, 2006). Es wird auch vom Botox®-Hersteller angenommen, dass therapeutische Botox®-Dosierungen wenig systemisch verteilt werden. Da die Substanz streng lokal injiziert wird, insbesondere subcutan beim Blepharospasmus, sind typische Komplikationen an Ausscheidungs- und Absorptionsorganen nicht zu erwarten. Eine Überdosierung mit systemischer Toxizität stellt eine Rarität dar. Eine Wirkung im zentralen Nervensystem ist wenig wahrscheinlich, da BTX-A die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Aufgrund der Molekülgröße ist auch eine Hautkontamination ungefährlich, da die intakte Haut eine Sicherheits-Barriere für eine hypothetische Resorption des Toxins darstellt. Allenfalls liegen die therapeutisch verwendeten Dosierungen von BTX-Typ A beim Blepharospasmus weit unterhalb der in der Literatur diskutierten letalen Dosen (Pütz 2004). Die BTX-Typ A-Medikamente, die zur Blepharospasmustherapie eingesetzt werden, sind die Präparate Botox® (Firma Allergan, Inc. Irvine, CA USA), Dysport® (Ipsen Ltd, Slough, Berks, UK) und seit Juli 2005 Xeomin® (Merz Pharma GmbH & Co, KGaA Frankfurt Main, DE). Die erhältlichen BTX-Typ A-Produkte werden als Trockensubstanz in einer Glasviole abgegeben. Die gebrauchsfertige Lösung wird durch Zugabe von steriler physiologischer Kochsalzlösung rekonstituiert und ist innerhalb weniger Stunden zu verwenden. Obwohl alle drei Präparate BTX-Typ A enthalten, gibt es Unterschiede in Bezug auf die empfohlenen Lagerungsbedingungen, die Verdünnungsvolumina und die enthaltenen Hilfsstoffe. Die wichtigste Differenzierung bezieht sich auf die Dosisangaben, die von Präparat zu Präparat variieren und nicht unkritisch übertragen werden dürfen (Heckmann und Rzany, 2006, Dressler et al. 2008). Die Bioäquivalenzdaten zeigen, dass 1 E Botox®, etwa 3-5 E Dysport® entspricht, während die Wirkungsstärkeangaben zwischen Botox® und Xeomin® identisch zu sein scheinen (Dressler 2009).

1.2.1.2 Wirksamkeit beim Blepharospasmus vom LIT

Ein historischer Rückblick auf den Ersteinsatz von BTX-Typ A bei Patienten mit essentiellen Blepharospasmus, führt uns in das Jahr 1985 zurück, in dem Prof. Dr. med. Peter Roggenkämper den Einsatz von BTX bei der Blepharospasmustherapie in Deutschland

ermöglichte. Seither hat sich auch für den Blepharospasmus vom LIT die BTX-Anwendung als Therapie der ersten Wahl in Form lokaler subkutaner Injektionen etabliert (Jost und Kohl, 2001). Die BTX-Applikation in die betroffenen Muskelpartien stellt eine minimal invasive, gut verträgliche, nebenwirkungsarme symptomatische Therapie dar, die seit ihrem Einsatz andere Therapien, wie orale Medikamente und operative Verfahren, auf die in dieser Arbeit später eingegangen wird, beiseite drängte. Per definitionem handelt es sich beim essentiellen Blepharospasmus um eine fokale dystone Störung, bei der es zu einer temporär oder permanent auftretenden, fehlerhaften Innervation des Musculus orbicularis oculi kommt. Der *Blepharospasmus vom LIT* wird als "Lidöffnungsapraxie" mit herabhängenden Oberlidern und gänzlich fehlenden oder gering ausgeprägten orbiculären Spasmen beschrieben. Der Patient ist jedoch trotz der teilweise oder komplett fehlenden Spasmen zeitweise nicht in der Lage, die Augen zu öffnen und es kommt zu einer funktionellen Blindheit. Schon nach den ersten Injektionen mit BTX in den Musculus orbicularis oculi bei Blepharospasmus-Patienten, kam man zur Feststellung, dass nicht nur die erhoffte Muskelschwächung ansetzte, sondern auch ein spasmolytischer Effekt bewirkt werden konnte (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Es wird diskutiert, dass durch einen noch nicht ganz entschlüsselten Mechanismus eine Signalgebung an die Basalganglien erfolgt, die ein Sistieren der übermäßigen Innervationen bewirkt. Demnach werden die zwei Phänomene, die nach der BTX-Applikation beobachtet werden, nämlich die Muskelhemmung und die Spasmolyse, voneinander differenziert. Die spasmolytische Wirkung hält in der Regel etwa 3 Monate an, kann jedoch stark von Patient zu Patient variieren. Einige Patienten mit postinjectionem abgeschwächter Lidschlusskraft berichten schon nach etwa 6 Wochen über vermehrt einsetzende Spasmen und müssen dann bereits erneut gespritzt werden. Andere behalten einen spasmolytischen Effekt für Zeiträume von 6 Monaten und länger, obwohl ihre Lidschlusskraft wieder den Zustand vor der Therapie erreicht hat (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Die muskelhemmende Wirkung entfaltet sich 2-5 Tage nach der Injektion, erreicht ein Maximum ungefähr 2 Wochen später und zeigt über einen Zeitraum von etwa 12 Wochen eine nachlassende Wirkung, bis die ursprüngliche Lidschlusskraft wieder erreicht wird. Bei der Lidhebeapraxie stellt die Muskelschwächung wegen der geringen oder gar fehlenden oculären Spasmen den wichtigsten Effekt, der mittels BTX bei dieser Indikation erzeugt wird, dar (Dressler und Adib Saberi, 2006). Bei der Therapie des Blepharospasmus sollte man zu Beginn mit der Dosierung zurückhaltend sein, da das individuelle Ansprechen nicht vorhersehbar ist und es immer das Hervorrufen von Nebenwirkungen wie Ptose, Lagophthalmus oder Diplopie zu vermeiden gilt. Indem man für 3-4 Injektionsintervalle das Anfangs

angesetzte Injektionsschema beibehält, kann man sich an die geeignete Dosierung, die Topik der Injektionspunkte oder die erforderliche Anzahl der Injektionsstellen vorsichtig und sukzessive herantasten, mit dem Ziel, ein für den Patienten optimales Therapieschema zu finden (Dressler und Adib Saberi, 2006, Elsner 2010).

Das rekonstituierte Toxin wird mit einer sterilen 27-30 Gauge (G) Kanüle streng subkutan injiziert, um das Risiko der Mitreaktion tiefliegender Muskeln zu umgehen. Vor jeder Injektion wird die Haut mit geeigneten antiseptischen Lösungen wie Octenisept® oder Kodanspray® desinfiziert (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Die Injektion sollte nach Möglichkeit im Liegen erfolgen, da der Patient dabei in der Lage ist, den Kopf ruhig zu halten. Als Injektionsstellen haben sich nasale und temporale Areale des Musculus orbicularis oculi bewährt. Wenn Patienten Spasmen in der Nasenwurzelregion, am Nasenrücken, um die Augenbrauen oder die obere Gesichtshälfte angeben, ist es sinnvoll auch da zu injizieren (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Diese etablierten Punkte werden in Abb.14 gezeigt.

Die Oberlidmitte sollte immer ausgespart bleiben, um eine Ptose durch Beeinträchtigung des Musculus levator palpebrae zu vermeiden. Auch sollte die Injektion in der nasalen Hälfte des Unterlides oberflächlich sein, da der Musculus obliquus inferior nahe an die äussere Haut herankommt und sich durch Diffusion vertikal versetzte oder schräg stehende Doppelbilder manifestieren können (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

Ein an der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen erstelltes Krankenblatt mit der Aufzeichnung der Injektionsstellen und den jeweiligen Dosierungen der Substanz wird auf dem Brustkorb des Patienten platziert, so dass der Arzt nicht um 90° oder 180° "umdenken" muss (Roggenkämper und Nüssgens, 1995). Durch diesen Dokumentationsbogen können Dosis und Lokalisation für jeden einzelnen Injektionspunkt immer nachvollzogen werden. Ebenso werden das Injektionsdatum, das angewendete BTX Typ A-Präparat, sowie die Anzahl der Injektionen festgehalten. Die Initialdosis beträgt 1,25-2,5 E Botox® oder Xeomin® pro Injektionspunkt (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Die Dosierung von 25 E pro Auge sollte anfangs nicht überschritten werden. Eine Sitzung öfter als alle 8 Wochen erbringt erfahrungsgemäss keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt. Pro Injektionspunkt kann die Dosis sukzessive bis auf 5 E gesteigert werden. Bei der Blepharospasmustherapie darf bei Folgeinjektionen eine Gesamtdosis von etwa 100 E oder 50 E Botox® alle 12 Wochen nicht überschritten werden (Roggenkämper 2007).

Patienten mit Blepharospasmus vom LIT verlangen aufgrund der subjektiv unzureichend empfundenen Wirksamkeit der BTX-Therapie häufig eine höhere BTX-Dosierung in den

Folgebehandlungen, in der Hoffnung die funktionellen Einschränkungen, die durch ihr Krankheitsbild auftreten, zu umgehen. Wenn jedoch das oberste Limit der erlaubten Dosis erreicht ist und somit die Möglichkeiten der BTX-Therapie ausgeschöpft sind, ist der behandelnde Arzt verpflichtet, im Sinne des Patienten keine weitere Dosiserhöhung zuzulassen, da schwerwiegende Nebenwirkungen zu befürchten sind. Als Paradigma seien die Diffusion in die umgebende Muskulatur und vor allem in den Musculus levator palpebrae mit Ptosis-Gefahr wie auch das Auftreten einer möglichen Antikörperbildung genannt (Laskawi und Roggenkämper, 2004).



Abb.14: Typische Injektionspunkte für die perioculäre Applikation von BTX-Typ A beim Blepharospasmus vom LIT.

Beim Ausbleiben oder unzureichender Wirkung der BTX-Therapie sind alternative Behandlungsmethoden, wie die Lid-Frontalis-Suspensions-Operation, die in dieser Arbeit thematisiert wird, in Betracht zu ziehen. Einen interessanten Aspekt mit neuen Anregungen und Auswirkungen auf die Therapiestrategie mit BTX-Typ A legten Reichel et al. (2009) dar, die aus den Daten einer klinisch-elektromyographischen Studie (Musculus levator palpebrae superioris, pars palpebralis et orbitalis Musculus orbicularis oculi) an 81 Patienten mit Lidöffnungsstörungen, die Relevanz einer exakten Einteilung für die Injektionspunkte mit dem Toxin analysierten. Ein Überblick über die Resultate, bzw. Typen der Lidapraxie dieser Arbeitsgruppe sei hier gegeben:

1. Dystoner Blepharospasmus allein oder mit Einbeziehung des orbitalen Anteils des Musculus orbicularis oculi: Behandlung nur an den orbitalen Injektionspunkten.

2. Palpebrale Variante des dystonen Blepharospasmus: Behandlung nur am unteren Oberlidrand. Wird auch in die orbitalen Injektionspunkte BTX appliziert, verschlechtert sich das Krankheitsbild.
3. Kombination aus 1. und 2. erfordert auch Kombination der genannten Injektionsstellen.
4. Gestörte antagonistische Inhibition zeigt sich als synchrone Elektromyogramm-Aktivität in den Musculi orbiculares oculi et levator palpebrae superiores. Es handelt sich um eine fokale Dystonie. Durch Behandlung der orbitalen Injektionspunkte des Musculus orbicularis oculi kann das Krankheitsbild lediglich gemildert werden.
5. Eine Lidöffnungsapraxie ist erkennbar am Fehlen jeglicher Aktivität im Musculus levator palpebrae superioris, bei jedoch normaler Aktivität im Musculus orbicularis oculi. Dabei ist das Lid passiv manuell leicht zu öffnen (sog. "Zwickauer Augenzeichen"). Eine BTX-Behandlung ist kontraindiziert.

1.2.1.3 Fehlende Wirkung der Botulinumtoxin-Therapie und alternative Therapiemöglichkeiten

Die unzureichende BTX-Wirkung beim Blepharospasmus vom LIT wird in der Literatur in einem Prozentsatz zwischen 5-15% geschätzt (Roggenkämper 2007). Ausser der Möglichkeit der Dosiserhöhung bis maximal 5 E pro Injektionspunkt perioculär oder maximal 50 E BTX-Typ A und das Variieren der Injektionsstellen wird in der Literatur alternativ ein Wechsel des BTX-Präparates vorgeschlagen (Roggenkämper 2007; Roggenkämper und Wabbels, 2007).

Weiter stehen zur Diskussion medikamentöse Zusatztherapien, operative Verfahren und Maßnahmen seitens der Patienten, in der Hoffnung, die Lidöffnungsproblematik zu beheben. Sowohl für Patienten, die primär schlecht auf die BTX-Therapie ansprechen, als auch bei sekundärem Therapieversagen bleibt die genaue Ätiologie der nicht ausreichenden Beschwerdearmut ungeklärt. Eine Hypothese, die sich auf das sekundäre Therapieversagen bezieht, ist die Stimulation des Immunsystems durch das Toxin und die dadurch bedingte Induktion von neutralisierenden Antikörpern als Ursache des Misserfolgs. Dies wird bei 3-

10% der langfristig mit BTX-A behandelten Torticollis-Patienten beobachtet (Jankovic und Schwartz, 1995). Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei den geringen Toxinmengen, die bei der Blepharospasmostherapie benötigt werden, kaum Antikörper gebildet werden (Roggenkämper 2007). Der Verdacht auf eine Antikörperbildung wird gestellt, wenn die BTX-Wirkung nach wiederholten Applikationen abnimmt (Jankovic und Schwartz, 1995). Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Immunresistenz ist ein kurzer Abstand zwischen den einzelnen Injektionen, so dass ein Injektionsintervall von mindestens 8 oder möglichst 12 Wochen zwischen den Behandlungssitzungen eingehalten werden sollte, um eine solche Gefahr zu minimieren. Weiter sollte die kleinstmögliche noch wirksame Toxin-Dosis verwendet werden (Borodic et al. 1996). In der Literatur werden hauptsächlich drei Verfahren zum Nachweis einer BTX-Antikörperbildung beschrieben. Nach Doellgast et al. (1997) können BTX-Antikörper im Serum der Patienten mit Hilfe eines In-vitro-Assays nachgewiesen werden. Laut Kessler und Benecke (1997) kann alternativ beim betroffenen Patienten gezielt ein Testmuskel, wie z.B. der *Musculus extensor digitorum brevis*, paralytisiert werden. Sollte dies nicht gelingen, bestätigt sich der Verdacht auf eine Antikörperbildung. Ein simpler Hauttest wurde von Birklein und Erbguth (2000) beschrieben, wobei man das Toxin intradermal in ein Hautareal injiziert. Bei Anhidrose der injizierten Stelle würde dies das Vorliegen einer Immunresistenz ausschliessen. In praxi wurde bereits versuchsweise bei unzureichender Medikamentenwirkung ein anderes BTX-A-Präparat eingesetzt, was sich als effektiv erwies und von Roggenkämper (2007) als Alternative publiziert wurde. An der Universitäts-Augenklinik Bonn wurde im Falle unzureichender Wirkung bei 75 Patienten von Botox® auf Xeomin® gewechselt. Dabei blieb der Wirkungseffekt bei 44 Patienten gleich, wobei nach Xeomin®-Injektion in 19 Fällen eine bessere und in 12 Fällen eine schlechtere Wirkung nachgewiesen wurde. Auch fand ein Präparatewechsel von Botox® auf Neurobloc® bei weiteren 39 Probanden statt. Bei 17 Problem-Patienten wurde keine Änderung beobachtet, wobei 15 Patienten BTX-Typ B als besser und 7 Patienten als schlechter wirkend bezeichneten (Roggenkämper 2007). Colosimo et al. (2003) berichteten über eine Open-Label-Pilot-Studie zu BTX-Typ B (Myobloc®) mit 13 Blepharospasmus-Patienten, die positive Reaktionen auf BTX des Typs A gezeigt hatten. Fünf der 13 Patienten beurteilten die Wirksamkeit von BTX-Typ B als höher im Vergleich zu BTX des Typs A, und sie entschieden sich für die Fortsetzung der Behandlung mit Typ B. BoNT des Typs B wurde im Allgemeinen gut toleriert, wobei Schmerzen bei der Injektion als die häufigste Nebenwirkung berichtet wurden. Auch Dutton et al. (2006) führten an der University of North Carolina (USA) eine Studie durch, in der 16 BTX- Typ A therapie-

refraktäre Patienten Myobloc® erhielten. Hierbei wurde die Beobachtung gemacht, dass die Wirkung des BTX-Typ B kürzer als die des Typ A dauert. Ähnlich wurden auch hier Schmerzen bei der Applikation berichtet, sowie verhäuft aufgetretene Xerostomie. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war höher als bei Anwendung des Typ A Neurotoxins und die Diffusion im umliegenden Gewebe stärkerer Ausprägung. BoNT des Typs B ist zur Blepharospasmus-Therapie noch nicht zugelassen. Weitere Studien sind erforderlich, um seine Wirksamkeit und Sicherheit zu ermitteln (Hallett 2002, Colosimo et al. 2003). Eine weitere konservative Therapieoption für diese Minderheit der BTX-therapierefraktären Patienten, besteht in der oralen Gabe von Medikamenten wie L-Dopa, Baclofen, Reserpin, Benzodiazepinen, Anticholinergika, Neuroleptica, Lisurid und Antiepileptika, obwohl diese im Allgemeinen nicht besonders wirksam sind (Balash und Giladi, 2004, Defazio und Livrea, 2004). Natürlich sollte die Anwendung solcher Präparate nur von Neurologen und zur temporären Verabreichung indiziert sein, da sehr häufig starke Nebenwirkungen und Tachyphylaxien berichtet wurden (Roggenkämper 2007). Der geeignete Zeitpunkt für einen derartigen Therapieversuch ist immer um das geschätzte Abklingen der BTX-Wirkung, da ein zeitlicher Sicherheitsabstand von etwa 3 Monaten zu berücksichtigen gilt (Roggenkämper 2007). Als Mittel für eine solche Zusatztherapie wird das synthetische, antispasmodische Präparat Artane® (Wirkstoff: Trihexyphenyldil) favorisiert (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

Bei einem begrenzten Patientenkollektiv wurde ein Therapieversuch mit Doxorubicin in Erwägung gezogen. Es handelt sich um ein primär antineoplastisches Agens, welches Anwendung bei der Behandlung von malignen Tumoren findet. Doxorubicin wurde wegen seiner zytostatischen myotoxischen Eigenschaften in wiederholten Injektionen, in Abstand von 10 oder mehr Wochen, über 1-2 Jahre in die Orbicularis Muskulatur injiziert, um eine Chemomyektomie zu erzeugen (Wirtschafter und Mc Loon, 1998). Von anfänglich 27 teilnehmenden Patienten unterzogen sich im Rahmen einer Studie 16 Patienten langfristig der Therapie und erfuhren dabei eine deutliche Beschwerdelinderung (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Die bedeutendsten Nebenwirkungen dieses Mittels umfassen lokale Ödeme, Schmerzen, dermatologische Effekte wie Kontraktionen, Vernarbungen und Rückbildung des subkutanen Fettgewebes (Wirtschafter und Mc Loon, 1998). Es bleibt unklar, ob sich die Methode durchsetzen wird. Viele Patienten suchen auch Hilfe aus dem Bereich der Alternativmedizin, wie Akupunktur oder Hypnose, doch auch dieser Behandlungsweg versprach bisher keinen Erfolg. Zu den Maßnahmen, die der Patient selbst ergreift, zählen das Tragen von Lichtschutzbrillen, sogar mit angebrachtem Seitenschutz oder das Tragen von Pto-

brillen, doch auch durch diese Maßnahmen kommt es leider nur zu einer sehr kurzfristigen Behebung der Beschwerdesymptomatik (Laskawi und Roggenkämper, 2004). In der Literatur werden ausser den zuvor genannten Maßnahmen, die eine eher spärliche Beschwerdefreiheit erbringen, auch einige operative Prozeduren diskutiert. Als erste chirurgische Methode sei die Exzision von Anteilen des Nervus facialis, die zum Musculus orbicularis führen, genannt, die jedoch anhand der fehlenden langfristigen Erfolge und der vielen Nachteile kaum mehr praktiziert wird. Zu den negativen Folgen dieser Technik zählen die für den Patienten entstellenden Veränderungen der Gesichtsmimik, wie bei der Facialispese und die hohe Rezidivrate (Laskawi und Roggenkämper, 2004, Wirtschaftler und Mc Loon, 1998, Callahan und Callahan, 1978).

Nicoletti et al. (2009) propagierten das erste minimal invasive "Browlifting" unter Anwendung von Polypropylene bei Indikationen der BTX-Insuffizienz in Fällen von Lidöffnungsapraxie. Eine weitere chirurgische Therapieoption stellt die Entfernung von Muskelfasern des Musculus orbicularis oculi dar. Bei dieser Orbicularis-Myektomie werden in subtiler Arbeit grosse Orbicularis-Teile, der Musculus corrugator superciliaris und Musculus procerus, reseziert und nur soviel funktionstüchtiger Muskel lidkantennah belassen, dass ein ausreichender Lidschluss gewährleistet ist (Laskawi und Roggenkämper, 2004, Anderson und Patrinely, 1988, Kim 1988, Wabbels und Roggenkämper, 2007). Auch dieses Verfahren birgt viele für den Patienten ungünstige Effekte, wie ästhetische Entstellungen durch das breitflächige Operationsgebiet, postoperative Schmerzen oder eine unzureichende Wirkung (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Weiter zeigt die Myektomie Komplikationen wie periorbitale Ekchymose, Hämatome, Ödeme und chronische periorbitale Lymphödeme, deren Resorption länger als 6 Monate dauern kann. Temporäre Parästhesien der Stirnregion und verminderte Lidschlusskraft, die bis zur Expositions-keratopathie führen kann, sind ebenso mögliche Folgen (Wabbels und Roggenkämper, 2007). Beide zuvor erwähnten operativen Verfahren haben deformierende und irreversible Charakteristika, so dass die letzte chirurgische Option, die der Lid-Frontalis-Suspensions-Operation, die favorisierte, minimal invasive und effektive Methode ist, die ergänzend zu den BTX-Injektionen den Betroffenen angeboten werden kann. Da die LFS-Operation in dieser Arbeit thematisiert wird, folgt die ausführliche Beschreibung dieses Verfahrens.

1.2.2 Lid-Frontalis-Suspensions-Operation

1.2.2.1 Historische Entwicklung der Operationstechnik

Um den Stellenwert der Lid-Frontalis-Suspensions-Operation zu verstehen, muss man die Bedeutung der Augen für den Menschen als Individuum beachten. Die Augen stellen die vielleicht wichtigste ästhetische Einheit des menschlichen Körpers mit einem erheblichen Effekt auf das Aussehen und die Wirkung eines Menschen auf seine Umgebung dar (Rohrich et al. 2004). Die ersten Hinweise auf Augenlidoperationen stammen aus Indien und sind ca. 2000 Jahre alt. Bereits im 10. und 11. Jahrhundert n. Chr. beschrieben arabische Chirurgen, insbesondere Avicenna (* 980 n. Chr. ; † 1037 n. Chr.) und Averroes (*1126 ; †1198), die Beeinträchtigung des Visus durch überschüssige Augenlidhaut und die Bedeutung ihrer Exzision (Dupuis und Rees, 1971, Rycroff, 1962). Aulus Cornelius Celsus (*um 25 v. Chr. ; † um 50 n. Chr.), Enzyklopädist der römischen und griechischen Chirurgie und Philosoph des 1. Jahrhunderts n. Chr., war der erste, der in seinem Werk "De re medica", die chirurgische Therapie der "schlaffen Augenlider" beschrieb (Echson 2011). Hirschberg (1985) hingegen bezweifelte, dass Celsus oder griechische wie römische Chirurgen Ptosis-Eingriffe einführten, sondern konstatierte, dass von Graefe und Dizoni 1818 die ersten waren, die eine Augenlidrekonstruktion durchführten. Weiter untermauerte Hirschberg (1985), dass auf Johann Karl Georg die erste publizierte Monographie über Blepharoplastiken im Jahre 1829 zurückgeht. Mehrere Quellen zeigen jedoch, dass für die Geschichte der Ptosis-Chirurgie das Werk des italienischen Anatomen und Chirurgen, Antonio Scarpa (1896) (*1752 n. Chr. ; †1832 n. Chr.) mit dem Titel "Saggio di osservazioni e d'esperienze sulle principali malattie degli occhi" grundlegend war. Scarpa (1896) beschrieb in diesem Werk die Resektion von "Hauthüllen des oberen Anteils des erschlafften Oberlids, die mit dem oberen Orbitabogen unmittelbar benachbart sind" und "eine Levatorfunktion für das Auge haben" (Rycroff 1962). Durch die Entwicklung der Medizin und die Erforschung der Anatomie des Menschen erlangten operative Verfahren langsam ihren Siegeszug in der Therapie des ptotischen Lides. Im Jahre 1831 realisierte Hunt, dass die von Scarpa beschriebene Prozedur der Lidhebung durch den Frontalmuskel ein Suspensionsverfahren darstellt. Die stetige Perfektionierung der Operationstechniken führte zur Idee der chirurgischen Lidhautexzisionen. Der Begründer der Ophthalmologie in Deutschland und Professor der Augenheilkunde an der Friedrich-Wilhelm-Universität Berlin, Friedrich Wilhelm Ernst Albrecht von Graefe (1855) (*1828 n. Chr. ; †1870 n. Chr.), exzidierte

ungefähr 10 mm Haut und Musculus orbicularis-Gewebe mit dem Hinweis, den Musculus levator palpebrae zu kürzen, obwohl er selbst damit keinen Erfolg erzielte. Die Hautexzision hat sich für ausgewählte Situationen bis heute bewährt (Katner 1964, Herde 2006, Servat und Mantilla, 1986). Den entscheidenden ersten Schritt wagte der aufgrund seiner Verdienste von Queen Victoria geadelte britische Augenarzt und Anatom Sir William Bowman (1857) (*1816 n. Chr. ; †1892 n. Chr.) mit der posterioren konjunktivalen Levatorverkürzung. Ihm wird auch die Empfehlung zum anterioren transkutanen Zugang zugeschrieben (Herde 2006). Oskar Eversbusch (*1853 n. Chr. ; †1912 n. Chr.), Professor für Augenheilkunde an der Universität München, führte 1883 die erste transkutane Levatorverkürzung durch. Die eigentlich grundlegende Frontalis-Suspensions-Operation führte Dransart (1880) mit nicht resorbierbaren Fäden (Catgut=Nahtmaterial aus Darm von Hochlandschafen oder aus Rinderkollagen hergestellt) ein (Reifler 1994, Roenigh und Randall, 2010). Dransart (1880) war der Überzeugung, dass sobald das Material resorbiert wurde, Narbenstränge die eigentliche Rolle der Suspension übernehmen (Herde 2006). Pagenstecher verwendete temporär eine Seidennaht als Suspensionsmaterial, welche er immer drei Wochen postoperativ entfernte (von Graefe 1863). De Wecker führte 1882 als erster eine partiell autologe Suspension durch, indem er Haut, Orbicularismuskulatur und Seide kombinierte. Einen innovativen Durchbruch in der Ptosis-Chirurgie schafften Motais und Parinaud (1897), indem sie den Musculus rectus superior zur Lidhebung verwendeten. Die Anzahl der Fäden, die Art des Nahtmaterials, die Fadenführung und die Verwendung der verschiedensten Materialien für die Suspension (deepithelisierte Hautlappen (Panas 1886), Muskelstreifen (Reese 1924), Fascia lata (Payr 1909, Wright 1922, Derby 1928, Crawford 1956), Collagen-Streifen (Iloff 1962), Silikonbänder (Tillett/Tillett 1966, Callahan 1972), Sklerastreifen (Bodian 1968)) wurden seit Entwicklung der Frontalis-Suspension mehrfach abgewandelt (Gonzalez und Durairaj, 2011). Der Beitrag von Crawford (1956) mit der Anwendung von autologem Material, nämlich der Frontalis Muskulatur und von Fascia lata zur Suspension der ptotischen Lider bei einfachen Ptosen ist von besonderer Wichtigkeit, denn die nach Roggenkämper und Nüssgens (1997) modifizierte Technik unter Anwendung von Gore-Tex Fäden ist diejenige, die heute auch an unserer Klinik zur Therapie des Blepharospasmus vom LIT praktiziert wird (Crawford 1956, Roggenkämper und Nüssgens, 1997), (siehe Abschnitt 2.1 Beschreibung der Operationstechnik).

1.2.2.2 Alternative Prozeduren

Es existieren zahlreiche Methoden für die Suspension des Oberlides an den Musculus frontalis. Variationen sind vielfach vorhanden und möglich, die Operationsprinzipien sind jedoch im Wesentlichen die gleichen. In der Literatur sind das solide Dreieck (Custer 2001), das doppelte Dreieck (Ahmadi und Sires, 2002), das solide Rhomboid (Friedewald Guyton Prozedur), (Friedewald und Guyton, 1948), das doppelte Rhomboid (Ilyff Prozedur), (Ilyff 1984), das doppelte Trapezoid (Wright Prozedur) (Wright, 1922) und das solide Pentagon (Fox 1966) als alternative Suspensionsmöglichkeiten beschrieben. Eine neuere Studie stellte den Vergleich zwischen dem soliden Rhomboid und dem doppelten Pentagon dar und konnte nachweisen, dass der chirurgische Erfolg bei beiden Techniken nahezu derselbe ist (Ben Simon et al. 2005). Eine weitere populäre Operationsvariante ist die Crawford-Technik, die wir modifiziert wie von Roggenkämper (1993) gezeigt auch in unserer Klinik praktizieren (Crawford 1956, Roggenkämper 1993). Bei der klassischen Technik nach Crawford wird das Suspensionsmaterial über 20 Minuten in antibiotikahaltiger Lösung getränkt. Drei Horizontalinzisionen werden 3 mm von der Lidkante, in der Mitte der nasalen und lateralen Hälfte des Oberlides, angelegt. Anschliessend erfolgen oberhalb der Braue in Richtung Periost drei Inzisionen. Sie werden an der nasalen und lateralen Seite knapp oberhalb der Braue und in der Mittellinie deutlich oberhalb der Augenbraue gesetzt. Mittels einer Faszienadel nach Wright (1922) wird das Suspensionsmaterial submuskulär (unterhalb des Musculus orbicularis), aber über dem Tarsus und dem Orbitaseptum geführt. Die Schlingenführung durch die richtigen Schichten ist von großer Bedeutung, da sonst eine Lidhebungsbehinderung auftreten kann. Die somit entstandenen Faszien dreiecke werden hochgezogen und verknüpft, um den Lidrand symmetrisch hochzuziehen. Desweiteren wird jeweils ein Faszienstreifen der Braueninzisionen nach cranial zur oberen, mittig gesetzten Stirninzision gezogen, dort verknotet und mit einer resorbierbaren 6,0 Naht an der Haut subkutan gesichert. Als Grund hierfür wird in der Literatur das Einstrahlen des Musculus frontalis in die Haut erwähnt (Mackensen und Neubauer, 1988). Alle Hautinzisionen werden mit feinen resorbierbaren Nähten verschlossen. Am Ende des Eingriffes wird eine 4,0-Seidennaht gelegt und wird dann, das Oberlid nach oben ziehend, für 1-2 Tage an die Stirn durch Kleber fixiert. Im Gegensatz zu der eigentlichen Crawford Technik, werden in dem modifizierten Verfahren, welches wir in unserer Abteilung anwenden, keine Faszien dreiecke, sondern zwei Carées gebildet (Roggenkämper 1993). Desweiteren wird in der abgewandelten Variante der

Methode auf die Seidennaht, die das Oberlid für 1-2 Tage durch Zug nach cranial zieht und auf der Stirn festgeklebt wird, verzichtet (Augustin und Collins, 2001).

1.2.2.3 Alternative Suspensionsmaterialien

Es sind in der Vergangenheit verschiedene Suspensionsmaterialien angewendet worden. Um einen Überblick der am häufigsten eingesetzten Materialien zu schaffen, können diese in drei Kategorien eingeteilt werden: Autologe Materialien, allogene Materialien und synthetische Suspensionsmaterialien.

- Autologe Materialien

Die verbreitetsten autologen Materialien, die benutzt werden, sind die Fascia lata (Payr 1909, Wright 1922, Crawford 1956), der Musculus palmaris longus (Kurihara et al. 1984) und die Temporalis-Faszie (Iloff 1984). Die meisten Chirurgen bevorzugen jedoch die Fascia lata, da sie den Augenlidern einen sehr langanhaltenden elevatorischen Effekt ermöglicht (Finsterer 2003, Ben Simon et al. 2005, Wasserman et al. 2001). Fascia lata ist ein Kollagenmaterial, welches nahe der Oberschenkelmuskulatur liegt und in der Regel durch eine 5 cm lange Inzision oberhalb des Knies entnommen werden kann (Seiler 2010). Zwei Vergleichsstudien (Ben Simon et al. 2005, Wasserman et al. 2001) zeigten, dass die Anwendung von Fascia lata zur Suspension effektiver als jedes andere Suspensionsmaterial ist, ausgenommen des Gore-Tex Fadens. Der Therapieerfolg wird in der Studie von Wasserman et al. (2001) bei 94% geschätzt. Sie ist mit einer geringen Rate von topischen Komplikationen wie Infektionen, Abstossungsreaktionen und Granulombildungen verbunden (Wasserman et al. 2001). Als größter Nachteil, den sie mit sich bringt, wird in der Literatur die Notwendigkeit des Zweiteingriffes an einer anderen gesunden Körperstelle genannt mit allen Folgen, die ein weiterer Hautschnitt mit sich bringt (Hersch et al., 2006).

- Allogene Materialien

Die lyophilisierte allogene Fascia lata stellt ein weiteres Suspensionsmaterial dar, welches jedoch mit geringerem Langzeiterfolg verbunden ist, da mit einer schnellen Absorption

zu rechnen ist. Eine mögliche Kreuzinfektion ist ein weiteres Problem, welches in diesen Fällen in Betracht gezogen werden muss (Wilson und Johnson 1991).

- Synthetische Graft-Materialien

Der grösste Vorteil der synthetischen Materialien, die angewendet werden können, ist die einfache Verfügbarkeit und der Ausschluss von Nebenwirkungen wie Kreuzinfektionen oder Morbidität im Bereich der Donor-Seite. Zu den Nachteilen dieser Produkte gehört die Gefahr der Infektion, der Abstossung, der Granulombildung, der Instabilität und der Rezidivrate verglichen zur autologen Fascia lata (Wasserman et al. 2001, Zweep und Spauwen 1992).

1.) Silikonschlinge

Die Silikonanwendung zur Frontalis-Suspension wurde initial durch Tillett und Tillett (1966) beschrieben. Silikon ist einfach verfügbar und subkutan führbar, doch der größte Vorteil dieses Materials ist seine Elastizität, die einen sehr guten Lidschluss ermöglicht (Tillett und Tillett 1966). Der Nachteil der Silikonschlinge liegt aber darin, dass es mit dem umliegenden Gewebe nicht verwächst und sich dislozieren kann, so dass dieses Phänomen die erhöhte Rezidivrate der Blepharoptosis erklärt, die bis zu 50% angesehen wird (Wilson und Johnson 1991).

2.) Nylon

Nylon ist als Polyamidpolymer monofil (Supramid) oder polyfil geflochten (Supramid extra) erhältlich. Es provoziert kaum eine Hautreaktion, ist reissfest, rutscht allerdings leicht durch das Gewebe, so dass es mit einer Ptosis-Rezidivrate von 25-69,2% verbunden ist (Schwenzer und Ehrenfeld, 2008). Grundsätzlich werden die Rezidive 3-20 Monate nach Einsatz beschrieben (Ben Simon et al. 2005, Wagner et al. 1984).

3.) Mersilene Mesh

Bestehend aus Polyester-Fasern verspricht diese Schlinge gute permanente Resultate, da sie die Eigenschaft des guten Einwachsens in das subkutane Empfangsbett hat. Dadurch ist bei diesem Material eine geringe Ptosis-Rezidivrate von 0-12,5% beschrieben (Mehta et al.

2004). Komplikationen wie Extrusion, Infektion oder Granulombildung werden aber dennoch beschrieben. In diesen Fällen gestaltet sich die Suspensionsmaterialentfernung aufgrund des guten Einwachsens des Mersilene Meshs im subkutanen Gewebe schwierig (Mehta et al. 2004).

4.) Prolene

Prolene ist ein monofiler Faden, bestehend aus dem isotaktischen, kristallinen Stereoisomer Polypropylen. Es zeichnet sich aus durch eine hohe Reißfestigkeit und seiner guten Gewebeverträglichkeit. Es bewirkt anfangs eine geringe entzündliche Gewebereaktion, auf die eine langsame bindegewebige Einkapselung folgt. Prolene wird weder resorbiert noch durch Gewebeenzyme angegriffen (Ethicon 2010). Dieses Nahtmaterial verursacht manchmal sichtbare Spannungs-Linien unter der Cutis und kann den Lidrand deformieren. Als monofiles Material verklebt es nicht mit dem umliegenden Gewebe, so dass es aufgrund dieser Eigenschaft zu Dislokationen und Ptosis-Rezidiven kommen kann (Hildreth und Silver, 1979).

5.) Gore-Tex

Gore-Tex ist expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE) und ein synthetisches, nicht resorbierbares, ungefärbtes Nahtmaterial frei von Additiven (Schwenzer und Ehrenfeld, 2008). Seine mikroporöse Struktur ermöglicht die Anhaftung von Gewebe, die in Kombination mit der Inertheit und Biokompatibilität des Nahtmaterials eine nur minimale Gewebereaktion provoziert.

Sein Vorteil liegt darin, dass es als monofiles Material zudem sehr reissfest ist. Die glatte Oberfläche des Nahtmaterials vermindert die Reibung, wodurch die einzelnen Knoten gut gleiten und somit präzise positioniert werden können. Die einzigartige Struktur des Gore-Tex erlaubt das Anbringen von Nadeln, die fast den gleichen Durchmesser wie der Faden besitzen. Somit füllt das Nahtmaterial den Stichkanal aus und kann Stichkanalblutungen verringern und die Hämostasezeit verkürzen (Miller et al. 1987). Dies ist eine Eigenschaft, die besonders bei unerwünschter Hämatombildung im Lidbereich von Vorteil ist. Zwei Vergleichsstudien (Wasserman et al. 2001, Wagner et al. 1984) unterstützten, dass Gore-Tex mit einer Ptosis-Rezidivrate von 0-15% das effektivste Schlingenmaterial zur Anwendung bei der Frontalis-Suspensions-Chirurgie darstellt. Eine aktuell publizierte retrospektive, nicht

randomisierte Studie von Hayashi et al. (2013), stellte den Vergleich zwischen der Nylon-Anwendung und die des Gore-Tex Fadens als Schlingenmaterial bei der Frontalis-Suspensions-Chirurgie von Patienten unter 16 Jahren mit kongenitaler Ptosis und schwacher Levatorfunktion her. Diese Arbeit schloss 49 Patienten ein, entsprechend einer Anzahl von 79 operierten Augen mit einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Ptosis-Rezidivrate beim Nylon-Einsatz bei 62,2% lag, im Gegensatz zu den Fällen mit eingeführtem Gore-Tex Faden und einer Rezidivrate von 0%. Dieses Resultat ist ein aussagekräftiger wissenschaftlicher Beleg für die Sicherheit, die das Polytetrafluorethylen als Schlingenmaterial bietet. Seine poröse Struktur erlaubt Proliferationen von bakteriellen Organismen und kann Abszedierungen hervorrufen, so dass es mit einer relativ hohen Weichteilkomplikationsrate verbunden ist. Seine Poren sind zu fein, um Gewebsinfiltrationen zu erlauben (Setzen und Williams, 1997). Somit ist ein Fadenzug oder eine Fadenreplatzierung bei problematischem Verlauf jederzeit möglich (Tillett und Tillett, 1966). Keines der zuvor genannten Materialien gewährleistet einen komplikationsfreien Verlauf. Extrusion und Infektion sind bei allen Fremdmaterialien bekannt, doch das Wissen über die Vor- und Nachteile jedes Suspensionsproduktes in Kombination zur richtigen Operationstechnik sind in praxi der Schlüssel eines erfolgreichen Outcomes (Takashi et al. 2010).

1.2.2.4 Postoperative Therapieergänzung durch Botulinumtoxin-Injektionen

Zur Optimierung des postoperativen Ergebnisses können etwa 3 Wochen postoperativ und nach Abschluss der Wundheilung BTX-Injektionen in den medialen und lateralen Musculus orbicularis oculi des Oberlides und den lateralen Musculus orbicularis oculi des Unterlides appliziert werden. Wie bereits erwähnt, sollen diese nicht nur mögliche Spasmen, die den Visus einschränken, hemmen, sondern auch die Imbalance zwischen Orbicularis- und Frontalis-Muskulatur ausgleichen (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Sollte der Therapieerfolg es erlauben, kann man das Injektionsschema auch modifizieren, indem man niedriger dosiert, oder gar Injektionspunkte weglässt. Das Übergewicht der Frontalismuskulatur kann nämlich verstärkt werden, indem man eine muskelhemmende Injektionsbehandlung im Orbicularis-Bereich fortführt. Zu beachten ist dabei, dass man Injektionspunkte in der Brauenregion vermeiden sollte. Ziel der additiven Injektionen mit dem Toxin ist es, eine für die Betroffenen gute Augenöffnung zu gewährleisten, indem man zusätzlich zur Frontalis-Suspension die Restverkrampfungen minimiert. Die Kombination zwischen chirurgischer

Therapie und ergänzender BTX-Behandlung wurde durch Kerty et al. (2006) als sehr effektive Massnahme beschrieben.

1.2.2.5 Postoperatives Management

Kein chirurgisches Verfahren ist völlig komplikationsfrei. Schwerwiegende Komplikationen sind bei Augenlideingriffen selten. Trotz grösster Sorgfalt können an den Lidern einige typische, meistens jedoch passagere Komplikationen auftreten. Zu den möglichen topischen Folgen gehören Hämatombildungen als Folge einer Stichkanalblutung. Die Verwendung von Gore-Tex als Suspensionsmaterial kann aufgrund seiner Eigenschaft, den Stichkanal zu füllen, dieses Risiko bedeutend minimieren. Auch vorsichtige intraoperative Kompressionsausübung durch feine Spitztupfer trägt zu einer geringen Blutergussbildung bei. Eine häufig auftretende reaktive Lidschwellung kann durch Anwendung von Kühlung, wie beispielsweise "Eispacks", aufgehalten werden. Durch Antiphlogistika-Gabe kann empirisch ein ausreichender analgetischer, antiinflammatorischer und antiödematöser Effekt erzielt werden, so dass postoperativ kaum Schmerzen berichtet werden. Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Abszesse können prinzipiell auftreten, doch durch eine lokale Kortikosteroid-Applikation wie z.B. Polyspectran®-Salbe sowie eine perioperative orale antibiotische Abdeckung können solche Risiken minimiert werden. Gezielte intraoperative Zwischendesinfektionen vor allem der Einstichstellen können die Infektionsgefahr reduzieren. Neurale Läsionen können in Form von vorübergehenden Lidhautsensibilitätsstörungen auftreten. Ein Fremdkörper- und Spannungsgefühl mit frontalen Cephalgien gehören sowohl als Früh-, wie auch als Spätkomplikation zu den postoperativen Beschwerden der Patienten. Eine Überkorrektur wird bei einer LFS-Operation angestrebt, da bekannterweise der Lidhebeeffect mit der Zeit aufgrund des Zuges und der Spannung durch die Innervation der Frontalmuskulatur etwas nachlässt. Im Falle einer über das gewöhnliche Maß hinausgehenden Überkorrektur ist eine Revision erforderlich, da die Gefahr einer Expositionskeratitis im Zuge des iatrogen bedingten Lagophthalmus immer in Betracht gezogen werden sollte (Lang et al., 2008). Durch eine Keratitis punctata superficialis kann es in Fällen mangelnder Hornhautpflege zur Erosio, bakteriellen Superinfektion mit Hornhautulcus bis zu einer Hornhautperforation kommen. Aus diesem Grund ist bis zur Revisions-Operation die Applikation von Tränenersatzmitteln oder hochviskösen Gelen wie Salbenverbänden zum antibiotischen Schutz sinnvoll. In schwerwiegenden Fällen sollte auf das Auftreten von Uhrglasverbänden über Nacht nicht verzichtet werden, da diese durch die

Entstehung einer feuchten Kammer das weitere Austrocknen des Auges verhindern (Lang et al., 2008). Ähnlich ist bei einer Unterkorrektur auch eine Revisions-Operation indiziert, da diese durch die nicht ausreichende Lidhebefunktion einen funktionellen Misserfolg bedingt. Weitere Komplikationen, die sekundär auftreten können, sind pyogene Granulome oberhalb der versenkten Gore-Tex-Knoten, die mit Fadenunverträglichkeiten in Zusammenhang stehen. Topische Massnahmen wie die lokale Applikation von Polyspectran®-Salbe oder Braunovidon® in Kombination zu einem oralen Antibiotikum können zunächst verabreicht werden. Bei Persistenz des Granuloms, ist jedoch eine operative Nachkorrektur zur tieferen, subkutanen Fadenlage erforderlich. Manchmal wird eine Extrusion, also eine Abstossung des Fadens beobachtet, so dass das Suspensionsmaterial komplett entfernt werden muss (Nakauchi et al. 2013). Sollte das Nahtmaterial bis zum Komplikationszeitpunkt längere Zeit in situ geblieben sein, so wurde beobachtet, dass am ehesten Narbenstränge die sich entlang des Nahtmaterials bilden, zu einer ausreichenden Lidhebefunktion beitragen. In diesen Fällen kann man alternativ erst bei Nachlass und Verschlechterung dieser narbenbedingten "Fadenersatz"-Funktion intervenieren und einen Revisionseingriff planen (Müllner et al. 2002).

Sollte das Schlingenmaterial unter grosser Spannung stehen, kann sowohl ein belastendes Ziehen des Lides auftreten, als auch der Verlauf des Fadens unter der Haut makroskopisch erahnt werden, was bei Patienten, die grossen Wert auf die Ästhetik legen, von Nachteil ist und auch ausschlaggebend für eine Revision sein kann. In solchen Fällen kann eine Nachregulierung der Fadenspannung erfolgen, was insbesondere bei Anwendung von Gore-Tex technisch einfacher möglich ist, da dieser Faden keine Gewebsinfiltrationen erlaubt und unproblematisch mobilisiert werden kann. Auch auffällige Narbenwucherungen in der Augenbrauenregion oberhalb der gesetzten Knoten können kosmetisch stören und ebenfalls zum Korrekturwunsch führen. Die Erkenntnis, dass aus operativer Sicht gut gelungene Suspensionsoperationen funktionell und ästhetisch nicht den Normalzustand eines gesunden Oberlides erreichen können, muss immer bedacht werden. Ein beim Abwärtsblick unvermeidliches, diskretes lid lag, also ein Lidstand etwas höher als bei einem gesunden Oberlid, sollte daher nicht als Komplikation betrachtet werden. Die perfekte Symmetrie beider Augenlider existiert auch am gesunden Auge nicht immer. Ein geringer postoperativer Seitenunterschied sollte als "natürlich" mit Toleranz angenommen werden. Die endgültige Lidhöhe ist einige Monate nach dem Primäreingriff stabil. Sollte dann eine deutliche Seitendifferenz vorliegen, ist eine Revision anzubieten.

1.2.2.6 Vorteile des Lid-Frontalis-Suspensionsverfahrens

Die von Roggenkämper (1993) modifizierte Crawford-Operationstechnik beim Blepharospasmus vom LIT in Kombination mit der Anwendung eines gut verträglichen und leicht verfügbaren Gore-Tex Fadens stellt eine minimal-invasive und sichere Operationsmethode dar. Vorteilhaft für die Patienten ist die Möglichkeit der Mitentscheidung und Auswahl zwischen einer Operation in Lokalanästhesie oder auch in Intubationsnarkose, da beides angeboten werden kann. Durch eine sachgemässe Handhabung mit einem korrekten Verankern des Nahtmaterials am Tarsus palpebrae, tiefer subkutaner Lage des Knotens und exaktem schichtweisem Wundverschluss, kann ein ausgezeichnetes kosmetisches und effektives funktionelles Ergebnis erreicht werden. Die zu erwartende niedrige Komplikationsrate, hängt überwiegend mit passageren Beschwerden und topischen Problemen post operationem zusammen.

Wenn ein Faden einige Monate in situ bleibt, scheint es durch einen Vernarbungsprozess um den Faden auch zu einer guten Lidhebefunktion durch die alleinige Innervation des Musculus frontalis zu kommen. Somit kann sogar im Falle einer Extrusion und aufgrund der mikroporösen Struktur des Gore-Tex Fadens, der sich nicht mit dem umliegenden Gewebe verklebt, ein komplikationsloser Fadenzug erfolgen, ohne dass der Patient zwingend in seine präoperative schlechte Lidhebesituation versetzt wird. Durch die Anwendung von Gore-Tex Fäden als Suspensionsmaterial und ihrer positiven Eigenschaften wie gute Reissfestigkeit, geringe Stichkanalblutungen, exakte subkutane Führung und Positionierung wegen ihrer glatten Fadenoberfläche, wie auch durch Studien belegte geringe Ptosis-Rezidivrate bei Suspensionsoperationen für Blepharospasmus vom LIT- Patienten, ist ein komplikationsloser Verlauf zu erwarten. Desweiteren verringern die nur kleinen Zugangstraumen postoperative Schmerzen. Der nicht irreversible und nicht entstellende Charakter dieser Schlingentechnik, die bei Komplikationen Nachkorrekturen und Revisionen in kurzen Sitzungen (sogar in LA) erlaubt, ist von grossem Vorteil für die Betroffenen (Müllner et al. 2002).

1.3 Ziel der Arbeit

Anliegen dieser Arbeit ist es, die Ergebnisse der Lid-Frontalis-Suspensions-Operationen, welche an der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurden, hinsichtlich bestimmter Parameter zu analysieren.

Hierbei wurde auf Aspekte der Operation (intraoperative technische Schritte, Komplikationen) und auf das funktionelle Outcome (Patientenzufriedenheit, Therapieerfolg) fokussiert und parallel ein Überblick über die für diese Arbeit relevante Literatur zusammengestellt.

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Beschreibung der Operationstechnik

In Fällen, in denen die BTX-Typ A Therapie bei der Indikation "Blepharospasmus vom LIT" trotz mehrfacher Versuche in unterschiedlichen Dosierungen und bei Variierung der Injektionsorte oder gar Wechsel des Medikamentes nicht ausreichend wirksam ist, wenden wir in unserer Klinik eine LFS-Operation (modifiziert nach Crawford (1956)), wie von Roggenkämper (1993) gezeigt, an. Der Prozentsatz unzureichender BTX-Wirkung beim Blepharospasmus liegt in der Literatur zwischen 5 und 15% (Roggenkämper 2007). In einer weiteren, von Roggenkämper und Wabbels (2007) publizierten, retrospektiven Studie von 2000 Patienten mit Blepharospasmus vom LIT, die sich der standardmässig verabreichten BTX-Injektionen unterzogen, wurde der Prozentsatz des primären oder sekundären Therapieversagens bei 4% geschätzt. Für alle diese Patienten ist die im Folgenden beschriebene Operationstechnik als effektive, ergänzende Therapieoption in Betracht zu ziehen. Die LFS-Operation wird in ihren verschiedenen Varianten seit langem in der Augenheilkunde angewendet und ist grundsätzlich in Ptosis-Fällen des Oberlids indiziert, in denen eine levatorresezierende Massnahme nicht angezeigt scheint. Bei den Patienten mit einem Blepharospasmus vom LIT wurde die Beobachtung gemacht, dass durch Innervation der Frontalmuskulatur, also durch Anheben der Augenbrauen durch Stirnrunzeln, parallel auch die Lidkante wirksam angehoben werden kann. Es handelt sich um einen reflektorischen Mechanismus dieser Patienten beim Versuch, ihre Augen offen zu halten, welcher aber wegen der Elastizität der Haut weitgehend wirkungslos ist. Desweiteren beobachtete man, daß ein vollständiger Lidschluss möglich ist, sobald der Musculus frontalis nicht innerviert ist; ein physiologischer Mechanismus, der vor allem für den Schlaf wichtig ist (Wabbels und Roggenkämper, 2007). Die Analyse dieser beiden Phänomene führte zu der Idee der "Ankopplung" des Oberlides an den Musculus frontalis, so dass durch Lidhebung aktiv eine Augenöffnung erreicht werden kann. Die Umsetzung dieses Kerngedanken in der Praxis führte dazu, durch subcutan liegende Fäden, eine Verbindung zwischen der Lidkante und der Augenbrauenregion zu schaffen. Um das Übergewicht der Frontalmuskulatur zu verstärken und das therapeutische Ergebnis zu optimieren, ist eine Injektions-Behandlung im Musculus orbicularis oculi-Bereich weiterhin sinnvoll (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Die OP-

Technik der Frontalis-Suspensions-Operation ist eine chirurgische Massnahme, die hauptsächlich bei Patienten mit schlechter oder nicht vorhandener Levatorfunktion zur Erzielung einer guten Lidhebung und Lidmotilität indiziert ist (Müllner et al. 2002). Als "schlechte" wird nach Takahashi et al. (2010) eine Levatorfunktion von 4 mm Lidöffnung oder weniger definiert, während eine Levatorfunktion von 5-7 mm Lidöffnung als "akzeptabel" betrachtet wird und eine Öffnung von mehr als 8 mm als "gut" angenommen wird. In Fällen, in denen durch die Ptosis die Sehachse nicht freigehalten wird und eine Amblyopie entsteht oder eine dauerhafte Retroposition des Kopfes als Zwangshaltung eingenommen wird, ist die Lid-Frontalis-Suspension definitiv indiziert. Es gibt sehr unterschiedliche Angaben zu den Methoden der Schlingenführung und den hierzu verwendeten homologen und autologen Materialien zur Suspension. Seitdem das neue heterologe Material Gore-Tex eingeführt wurde (1986), findet es bei Suspensionsverfahren von Patienten mit Blepharospasmus vom LIT anstelle der eingesetzten Fascia lata Anwendung. Fascia lata ist eine derbe, breite und tiefe Faszie, welche die Femur-Muskelmasse umhüllt und für Suspensionszwecke als autologes Material entnommen werden kann. Gore-Tex hingegen ist ein nicht resorbierbares monofiles Nahtmaterial aus Polytetrafluorethylen (PTFE), auf dessen Eigenschaften später im Text noch eingegangen wird (Setzen und Williams, 1997, Dang et al. 1990, Miller et al. 1987). In unserer Klinik wird die LFS-Operation modifiziert nach Crawford (1956), wie von Roggenkämper (1993) gezeigt und unter Anwendung von Gore-Tex-Fäden favorisiert und praktiziert. Der Eingriff kann sowohl in LA unter Analgosedierung, als auch in elektiver Intubationsnarkose durchgeführt werden. Für das Verfahren in LA hat sich folgende Zusammensetzung des Lokalanästhetikums bewährt:

- 50 ml Xylocain 2% mit Adrenalin 1:200.000
- + 2 Ampullen Hylase à 150 E.
- + 5 ml Natriumkarbonat (Press 2007)

Etwa 2 ml dieser Mischung, über das gesamte Oberlid injiziert, anästhesieren das Oberlid ausreichend und ohne eine gravierende Beeinträchtigung der Levatorfunktion hervorzurufen (Press 2007). In unserer Klinik wird die Operation in der Regel in ITN durchgeführt. Anfangs erfolgt die Desinfektion des OP-Gebietes mit einem Antiseptikum, wie z.B. Braunol® oder Octenisept® (Abb.15). Der Bereich um die Augen und Stirnregion wird steril abgedeckt (Abb.16). Das Suspensionsmaterial wird über 20 Minuten in antiseptischer (z.B. Braunovidon®) Lösung getränkt (Abb.17).



Abb.15: Desinfektion des OP-Gebietes, hier mit Octenisept®



Abb.16: Steriles Abdecken des OP-Gebietes

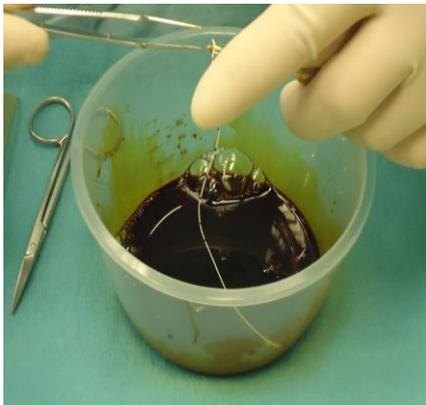


Abb.17: Eintauchen des Gore-Tex-Fadens in antiseptische Lösung



Abb.18.: Walser-Schale zur Bulbusprotektion



Abb.19: Intraoperative Platzierung einer Walser-Schale zur Bulbusprotektion



Abb.20a



Abb.20b

Abb.20 a,b: Anwendung einer Lidplatte zur Bulbusprotektion

Ein Bulbus-Protector (Protektionsschale oder "Walser-Schale") wird am zu operierenden Auge prophylaktisch zur Vorbeugung iatrogenen Bulbusträumen eingelegt (Abb.18, Abb.19). Die Form und Größe der Walser-Schale müssen jeweils individuell angepasst werden. Die verfügbaren Durchmesser der Walser-Schalen reichen von 20 mm bis 25 mm. Es ist zu beachten, dass die Schale weder zu gross (zu hoher Druck auf das umliegende Gewebe), noch zu klein (das Auge ist nicht ausreichend geschützt) sein sollte. Die Schalen werden aus Plexiglas 6N S000 gefertigt, einem Polymethylmethacrylat (PMMA), über welches keinerlei Hinweise auf eine toxische Wirkung, Reizung oder Sensibilisierung bekannt sind. Es handelt sich um ein Material, das nach geeigneter Aufbereitung wiederverwendbar ist (Müller-Uri, 2012).

Alternativ kann intraoperativ am Oberlid eine Lidplatte wie in Abb.20a,b dargestellt, untergelegt werden, um das Lid protektiv vom Bulbus anzuheben. Sodann werden lateral aussen, mittig und medial innen oberhalb der Augenbraue drei Inzisionsstellen eingezeichnet. Hier von sind zwei Inzisionen direkt oberhalb der Braue, nasal und temporal angelegt. Ebenso erfolgen parallel dazu Inzisionen im Oberlidbereich wimpernahe (Abb.21a). In der Folge wird um die markierten Inzisionsstellen Suprarenin mit Ultracain injiziert, um die Präparation möglichst blutarm zu gestalten (Abb.21b).

Die Schnittführung wird hierbei so angelegt, dass die Inzisionen annähernd lidrandparallel erfolgen (Abb.22). Der Abstand zur Lidkante im medialen Oberlidanteil beträgt ca. 4 mm und im lateralen Anteil ca. 5mm.



Abb.21a



Abb. 21b

Abb.21 a,b: Kennzeichnung der Inzisionsstellen (a) und Unterspritzung mit Ultracain-Suprarenin Lösung (b).

Im Anschluss werden ausgehend vom mittleren Oberlid oder Augenbrauenschnitt (Abb.23) zwei 3,0 oder 4,0 Gore-Tex-Fäden mit der Ptoisnadel subkutan hindurchgezogen, so dass das Material unter dem Musculus orbicularis über dem Tarsus und über dem Septum orbitale liegt (Abb.24, Abb.25). Auf diese Lage oberhalb des Septum orbitale ist zu achten, da sonst die Lidhebung behindert sein kann (Werdermann und Dick, 2001). Die zwei subkutan liegenden Gore-Tex Fäden werden dann nach Zwischendesinfektion mit Braunol® nacheinander subkutan weiter tarsusnah nach lateral aussen geführt (Abb.26, Abb.27).



Abb.22: Hautinzisionen im Bereich des Oberlides unter Bulbusprotektion (rechter Teil der Abb.), hier mittels Lidplatte (linker Teil der Abb.)



Abb.23: Hautinzisionen (linker Teil der Abb.) und tiefe Präparation an den Augenbraueninzisionsstellen (rechter Teil der Abb.)



Abb.24: Ptosisnadel zur subkutanen Schlingenführung (linker Teil der Abb.); im rechten Teil der Abb. Nahaufnahme des Nadelöhrs

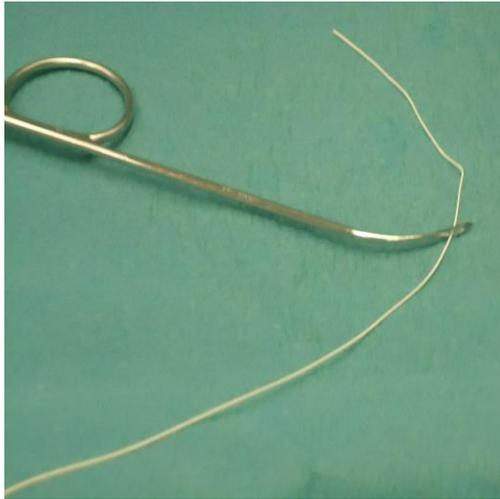


Abb. 25: Ptosisnadel mit Faden (links) und subkutane Führung des Gore-Tex Fadens, ausgehend von der mittleren Inzisionsstelle oberhalb der Augenbraue (rechter Teil der Abb.)



Abb.26: Subkutane Führung der Ptosisnadel (rechter Teil der Abb.) und Rückzug der zwei für die Carrée-Bildung benötigten Gore-Tex-Fäden durch die mittleren Inzisionen des Oberlides und der Augenbraue (rechter Teil der Abb.)



Abb. 27: Mittig platzierte Gore-Tex-Fäden (linker Teil der Abb.) und subkutane Platzierung des einen Fadens nach septal über die laterale innere Oberlidinzision (rechter Teil der Abb.)

Nach Durchzug und Zwischendesinfektionen wird das Material erneut subkutan versenkt und nach oben aussen geführt (Abb.28). Die zu Beginn der Operation etwa 5mm oberhalb der Brauenmitte bereits hinausgezogenen Fädenanteile werden desinfiziert und auch zu den zwei äusseren Augenbraueninzisionen (Abb.29), jeweils Richtung lateral und nasal geführt (Abb.30, Abb.31). An diesen zwei oberen lateralen Augenbraueninzisionen sind nun jeweils zwei Fadenenden gegeben, so dass zwei subcutane Carées (lateral und medial) entstehen (Abb.32).



Abb.28: Nach Zwischendesinfektion (Abb. links) Führen des Gore-Tex Fadens nach cranial Richtung der medial inneren Augenbraueninzision (Abb. rechts)

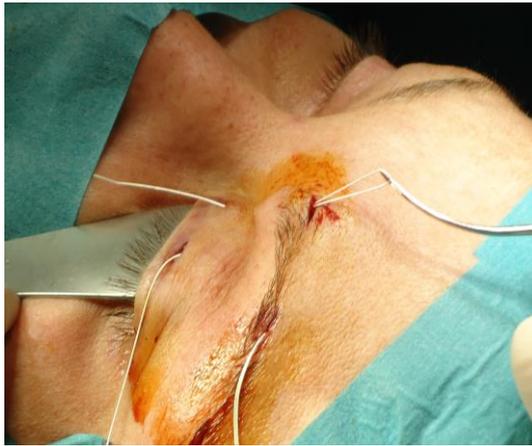


Abb.29: Teilaspekt der zwei Carrées während der Operation nach bereits stattgehabtem Durchzug (Abb. links) des ersten Fadens Richtung medial innerer Augenbraueninzision (Abb. rechts)



Abb.30: Typische subkutane Führung der Ptosisnadel (Abb. links) für den retrograden Durchzug des Fadens in die gewünschte laterale Augenbraueninzision zur Bildung eines Carrées (Abb. rechts)



Abb.31: Typisches Vorgehen zur retrograden Führung des zweiten Fadens nach lateral aussen über dem Tarsus (linker Teil der Abb.) und im Anschluss von oben zur lateral äusseren Augenbraueninzision (Abb. rechts)



Abb.32: Die Fadenenden des ersten (medialen) Carrées treffen sich an der medial gelegenen Augenbraueninzision (linker Teil der Abb.), während ein Fadenende des zweiten Carrées noch mittig über der Augenbraue liegt und mittels Ptosisnadel nun subcutan nach lateral aussen durchgezogen wird (Abb. rechts).



Abb.33: Knotenbildung im Bereich der lateral aussen liegenden Augenbraueninzision



Abb.34: Versenkung des Knotens subkutan in dem zuvor präparierten Schacht (Abb. links). In der Folge Wundverschluss der Oberlidinzisionen durch feinelumige Vicrylfäden der Stärke 7,0 (Abb. rechts)



Abb.35: Zustand nach LFS-OP der rechten Seite mit Darstellung der beabsichtigten geringen Überkorrektur des Oberlides (Abb. links). Zustand vor Operation des linken, kontralateralen Auges (Schnittführung bereits markiert).

Halbierter Eye-Pad Verband zur Protektion des OP-Gebietes nach Applikation von Polyspectran®-Salbe (Abb. rechts)

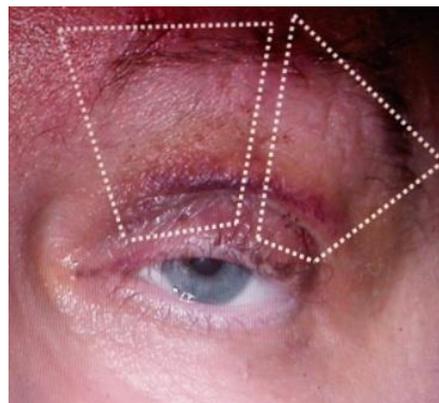


Abb. 36: Idealisierte Verlaufslinien der subkutanen Fäden (Carrées), linkes Auge

Durch die beschriebene Technik ist ein quadratischer Zug nach oben durch den Musculus frontalis auf den Oberlidbereich gewährleistet. Intraoperativ wird die Augenöffnung durch das Ziehen der Fadenenden überprüft, bevor diese nach Desinfektion im Sinne einer leichten Überkorrektur so verknotet werden, dass ein geringer Lidspalt belassen wird (vgl. Abb.32). Der Hebungseffekt hängt vom Ausgangsbefund ab und ist individuell zu gestalten, sollte jedoch im Sinne einer beabsichtigten geringen Überkorrektur erfolgen (Wabbels und Roggenkämper 2007) (Abb.35). Auf eine tiefe Versenkung der Knoten sollte geachtet werden, um postoperative Durchgangsphänomene des Fadens nach aussen und Abstossungsreaktionen möglichst zu vermeiden (Abb.34). Aus denselben Gründen ist darauf zu achten,

dass das Nahtmaterial durch die Instrumente nicht gequetscht oder geknickt wird und auch keinen scharfen Kanten ausgesetzt wird. Zum Anspannen des Gore-Tex Nahtmaterials beim Knotenlegen sollten die einzelnen Nahtmaterialstränge mit gleicher Kraft in entgegengesetzte Richtungen gezogen werden. Ungleichmässiges Anziehen des Knotens kann mangelnde "Knotensicherheit" bedingen. Am Ende der Operation werden alle gewählten Hautinzisionsstellen mit resorbierbaren 7,0 Vicrylfäden verschlossen (Abb.34). Zu beachten ist die konsequente Desinfektion des OP-Gebietes und Nahtmaterials mit Braunol® zwischen den einzelnen OP-Schritten, um die postoperative Infektionsrate zu minimieren. Abschliessend wird in die Lidspalte und auf die Inzisionsstellen Polyspectran® Augensalbe appliziert und ein lockerer halbiertes Eye-Pad Verband über die Inzisionspunkte angelegt (Abb.35). Postoperativ werden diese Verbände abgenommen und es erfolgt die erste Kontrolle, bei der auf den Hebungseffekt, den Hornhautbefund, die Lidbogenkonfiguration und einen eventuell bestehenden Lagophthalmus geachtet wird. Desweiteren muss auf eine intraorbitale Blutung, eine Visuseinschränkung oder einen Exophthalmus geachtet werden (Wasserman et al. 2001). Auf eine richtige Pupillenweite und Motilität sollte natürlich auch geachtet werden. Ist postoperativ ein Lidödem zu erwarten, kann bereits intraoperativ eine einmalige intravenöse Steroidgabe (z.B. 250 mg Solu-Decortin® als KI) verabreicht werden. Bei beidseitiger Lidapraxie kann das operative Vorgehen separat pro Seite erfolgen und zwar in einem Intervall von etwa 2-4 Wochen, um die postoperative Zeit nach der Erstoperation für den Patienten einfacher zu gestalten. Ein einzeitiger bilateraler Eingriff kann nämlich je nach Ausmass der postoperativen Lidödeme eine zwar passagere, jedoch deutliche funktionelle Einschränkung für beide Augen als Folge haben. Auf Wunsch des Patienten ist jedoch ein einzeitiges Vorgehen an beiden Augen durchaus möglich und wird in der HNO-Klinik auch praktiziert.

Natürlich wird die bei allen Patienten begonnene BTX-Therapie weitergeführt, um die Imbalance zwischen der Frontalis- und Orbicularis-Muskulatur auszugleichen (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Diese wird bei komplikationslosem postoperativen Verlauf nach standardisiertem und individuell angepasstem Schema durchgeführt und bei Bedarf in den nächsten Sitzungen modifiziert.

2.2 Retrospektive Durchführung der Analyse

In dieser retrospektiven klinischen Arbeit sollten die Ergebnisse des chirurgischen Lid-Frontalis-Suspensions-Eingriffes bei der Indikation des Blepharospasmus vom LIT analysiert werden. Die Operation erfolgte gemäss der nach Crawford (1956) modifizierten Suspensions-Technik, unter Anwendung von Gore-Tex Fäden als Schlingenmaterial. Zum anderen sollten prä- intra- und postoperative Faktoren, die das Operationsergebnis beeinflussen könnten, untersucht werden. Alle in die Studie inkludierten Patienten erfuhren *bereits eine lokale Behandlung mit BTX als Basistherapie*, doch die alleinige Behandlung mit dem Toxin ergab keine suffiziente Besserung.

Das Studiendesign bestand aus einer retrospektiven Analyse, die auf der Auswertung der Krankenakten und aktuellen personenbezogenen Umfragen basierte. Dazu wurden Patienten aus dem Krankengut der Botulinumtoxin-Sprechstunde der HNO-Universitätsmedizin Göttingen einbezogen, die sich einer notwendigen Lid-Frontalis-Suspensions-Operation unterzogen haben. Alle Eingriffe wurden durch denselben Operateur durchgeführt. 34 Lid-Operationen erfolgten in ITN und 6 davon in LA. 15 Patienten erfüllten nach unserer Auswertung die vorausgesetzten Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2). Jedes operierte Auge eines Patienten sowie die im Verlauf indizierten Revisionseingriffe sind in dieser Arbeit eingeschlossen, so dass daraus eine Gesamtanzahl von 40 Suspensionsoperationen resultierte.

Allen Patienten wurden nach entsprechender Aufklärung zur Teilnahme an der Analyse zwei Fragebögen (für jedes operierte Auge separat), ausgehändigt, die insgesamt 5 krankheits- und personenbezogene Allgemeinfragen und jeweils 22 Fragen zur präoperativen und 24 Fragen zur postoperativen Situation beinhalteten (siehe Anhang). Die Patienten wurden gebeten, die für sie zutreffende Antwort auf einer Skala (siehe Kapitel 2.3) anzukreuzen. Zusätzlich wurde der Therapieerfolg anhand eines Behandlungskalenders für jedes Auge getrennt erhoben. In diesem Bogen wurde der Schweregrad der Beschwerden ab dem Tag der Operation und für fünf zeitliche Abstände (1.-10. postop.Tag, 10.-90. post-op.Tag, 90.-180. postop.Tag, 180.-365. postop.Tag, >365. postop.Tag) angegeben und ausgewertet. Ein adressierter Rückumschlag zur Übersendung der ausgefüllten Fragebögen wurde für alle Patienten beigelegt. Sämtliche verfügbaren Informationen aus den Unterlagen der ambulanten und stationären Patientenbehandlung wurden verwendet, um Daten zur allgemeinen und individuellen Krankenanamnese, objektive Befunde, den Umfang der Operation, die

Beschwerdesymptomatik der Patienten über die Zeit der stationären Behandlung und den unmittelbar postoperativen Verlauf zu erfassen. Das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs zwischen vorbestehenden Komorbiditäten und einer potentiellen Auswirkung auf die operationspflichtigen postoperativen Probleme wurde ebenfalls untersucht. Ausgangsbefunde und postoperative Resultate, inklusive der beobachteten Komplikationen, wurden mittels Photodokumentation festgehalten. Im Rahmen der Analyse wurden für die prä- und postoperativen BTX-Typ A-Injektionen nur für den Blepharospasmus in Deutschland zugelassene Präparate verwendet; Diese sind Botox® (Allergan Pharmaceuticals), Dysport® (Ipsen Pharmaceuticals) und Xeomin® (Merz Pharmaceuticals GmbH). Die meisten Patienten erhielten die BTX-Therapie auswärtig.

2.3 Patientenauswahl

In dieser Analyse wurden Patienten mit diagnostiziertem Blepharospasmus vom LIT aufgenommen, in dem die alleinige Primärtherapie mit BTX-Typ A nicht ausreichend effektiv war. Die Patienten haben sich einer notwendigen Lid-Frontalis-Suspensions-Operation unterzogen mit dem Ziel durch "Ankopplung" des Oberlides an den Musculus frontalis eine Augenöffnung durch aktive Lidhebung zu erreichen.

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Untersuchung waren:

1. Personen mit gesicherter Diagnose eines Blepharospasmus vom LIT, bei denen eine Lid-Frontalis-Suspensions-Operation durchgeführt wurde.
2. Einwilligungsfähige, männliche und weibliche Patienten im Alter von 18-80 Jahren.
3. Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Patienten, nach erfolgter Aufklärung.

Ausschlusskriterien von Patienten waren:

1. Schwangere oder stillende Frauen
2. Infektionen oder Neoplasien im Augenbereich
3. Generalisierte Muskelschwäche (z.B. Myasthenia gravis pseudoparalytica, Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom).

4. Schlechte Compliance oder Erkrankung, die eine korrekte Abschätzung ihres subjektiven Empfindens nach erfolgter Operation nicht erlauben würden.
5. Nicht narkosefähige Patienten
6. Patienten mit komplexen Gerinnungsstörungen oder nicht umstellbarer Antikoagulationstherapie wegen entsprechender Komorbiditäten.

Von den 15 Patienten, die diese Einschlusskriterien erfüllten, konnten die Daten bei allen Teilnehmenden ausgewertet werden. Also wurden insgesamt 30 Augenlider nach Ersteingriff und 10 Oberlider nach erforderlichen weiteren Operationen untersucht. Auf die Anfrage zur Teilnahme an dieser Analyse antworteten alle befragten Patienten positiv. Dies ergibt somit eine Antwortrate von 100% (15/15).

2.4 Fragebögen

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden Daten zur Patientenzufriedenheit (siehe Anhang) sowie chirurgisch relevante Parameter abgefragt. Zusätzlich wurde der Therapieerfolg anhand eines Behandlungskalenders, der separat ausgehändigt wurde, analysiert. In diesem Fragebogen wurde der Schweregrad der Beschwerden in einer Skala von 0-100% für fünf postoperative Zeitintervalle (1.-10. postop.Tag, 10.-90. postop.Tag, 90.-180. postop.Tag, 180.-365. postop.Tag, >365. postop.Tag) dokumentiert. Dabei beschrieb das Feld "100%" den optimalen Therapieerfolg und Beschwerdefreiheit nach der Operation und "0%" das Fehlen jeglicher postoperativer Besserung. Nach entsprechender mündlicher und schriftlicher Aufklärung wurde allen Patienten ein Fragebogen ausgehändigt, den es für jedes operierte Auge getrennt zu beantworten galt (siehe Anhang). Darunter waren 5 krankheits- und personenbezogene Allgemeinfragen, mit jeweils 22 repräsentativen Fragen zur präoperativen und 24 Fragen zur Einschätzung der postoperativen Situation aufgeführt. Bei der Erstellung des Bogens wurde eine Kombination aus geschlossenen und offenen Fragen gewählt. Bei den geschlossenen Fragen beschränkten wir uns auf die beiden Antwortformate Ja-/Nein-Antworten. Diese sollten durch einfaches Ankreuzen Informationen liefern, die durch individuelle Ergänzungen im Freifeld: "Ergänzungen-Anmerkungen zur Antwort" vertieft werden konnten. Auf eine mittlere Antwortkategorie wurde verzichtet, um Datenverzerrungen durch Tendenz zur mittleren Antwort zu vermeiden. Ein Deckblatt mit konkreten Anweisungen wurde angefertigt und zur Erleichterung des Vorgehens den Studien-

bögen beigefügt (siehe Anhang). Darüber hinaus wurde darauf geachtet, dass nur solche Items ausgewählt wurden, die sprachlich eindeutig und bildungs- wie altersunabhängig für alle Patienten beantwortbar waren. Die Beantwortung der Bögen erfolgte anonym.

Die durchgeführte Analyse wurde unter dem Aktenzeichen 3/11/11 mit Datum vom 17.11.11 von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt.

2.5 Patientenaufklärung

Allen in dieser Analyse eingeschlossenen Patienten wurde eine Einwilligungserklärung ausgehändigt oder zugesandt, in der ausdrücklich formuliert ist, dass es sich um eine freiwillige Studienteilnahme handelt, die für den jeweiligen Patienten keinerlei Verpflichtungen bedingt und die angegebenen Antworten keinerlei Auswirkungen auf die individuelle medizinische Versorgung in unserer Klinik hat (siehe Anhang). Jedem Patient wurde die Möglichkeit angeboten, den Inhalt der Bögen zu seiner Zufriedenheit, falls erforderlich, zu besprechen. Das jedem Patienten zustehende Widerrufsrecht wurde erläutert. Desweiteren wurden die Teilnehmenden aufgefordert, einem Datenschutzpassus zuzustimmen, der die Aufzeichnung von Krankheitsdaten im Rahmen der Studie erlaubt (siehe Anhang). Das Einverständnis zur zusätzlichen anonymisierten Verschlüsselung, Speicherung und Veröffentlichung dieser Daten wurde ebenfalls eingeholt (siehe Anhang). Die Erlaubnis zur Verwendung von Photographien, auf denen die Patienten erkennbar sind, wurde durch Unterschrift dokumentiert (siehe Anhang). Allen Patienten wurde eine schriftliche Information zum Inhalt und Ziel dieser Studie verabreicht und eine angemessene Bedenkzeit eingeräumt (siehe Anhang).

2.6 Photodokumentation

Eine sorgfältige Photodokumentation dient nicht nur einer rechtlichen Absicherung, sondern vielmehr einer exakten Erfassung des erzielten Therapieergebnisses. Zusätzlich zum prä- und postoperativen Vergleich diente die Bilddokumentation des intraoperativen Situs zur optischen Fixierung der operativen Schritte, da somit wichtige technische Aspekte, verdeutlicht werden können. Photographien leisten zudem auch Dienste im Sinne einer anschaulichen Kommunikationshilfe zwischen Arzt und Patient, da Patienten trotz eines zufriedenstellen-

den postoperativen Resultates unrealistische Erwartungen aussprechen können. Naturgemäß sind die Behandlungsziele bei medizinischen Indikationen meist vordefiniert, doch ein gutes Behandlungsergebnis ist nur dann erreicht, wenn eine höchstmögliche Übereinstimmung zwischen der Erwartung aus der Sicht des Patienten und dem operativen Outcome erfüllt ist (Heckmann und Rzany, 2006).

2.7 Auswertung, statistische Methoden und verwendete Programme

Nach Beratung durch die Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen wurde eine deskriptive Statistik gewählt. Da die Fehlerquellen im Datenerhebungsprozess als marginal bewertet wurden, und es sich um die Erhebung klar definierter Daten und Informationen handelte, wurde auf die Anwendung statistischer Tests verzichtet. Alle gesammelten Daten und Ergebnisse wurden mit Hilfe der Programme Microsoft Excel und Microsoft Word aufgelistet, berechnet und in graphische Darstellungen umgesetzt. Zur Analyse von potentiellen Einflussfaktoren und chirurgischen Resultaten wurden Häufigkeitsberechnungen durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patienten und Studiendaten

3.1.1 Anzahl der Patienten

Ausgewertet wurden insgesamt 40 Lid-Operationen (40 Augen) an 15 Patienten mit BTX-therapierefraktärem Blepharospasmus vom LIT. Bei allen Lidern wurde eine Lid-Frontalis-Suspensions-Operation modifiziert nach Crawford (1956) unter Anwendung von Gore-Tex Faden (Stärke 3,0 oder 4,0) als Suspensionsmaterial durchgeführt. 12 der insgesamt 15 Patienten waren perioperativ prophylaktisch antibiotisch abgedeckt. Die Lid-Frontalis-Suspensionen wurden durch einen Operateur vorgenommen. Alle Patienten erfüllten die unter Kapitel 2.3 beschriebenen Einschlusskriterien und konnten in die Analyse aufgenommen werden. Das Patientengut setzte sich aus 9 Frauen und 6 Männern zusammen; der Altersdurchschnitt zum Operationszeitpunkt betrug 61,93 Jahre, wobei die jüngste Patientin 32 Jahre, die älteste 72 Jahre alt war. Alle Patienten erlebten ihre Beschwerden bilateral und wurden auch beidseits operiert. In einem einzeitigen Vorgehen wurden fünf Patientinnen und zwei Patienten beidseits operiert. Unter den 40 Lidern wurden 30 primär operiert und 10 erneut operiert (Abb.37,38). 34 Eingriffe (28 Primäreingriffe, 6 Revisionseingriffe) erfolgten in Intubationsnarkose und 6 (2 Primäreingriffe, 4 Revisionseingriffe) in LA (Abb.39). Das Follow-up erstreckte sich von 1-114 Monaten.

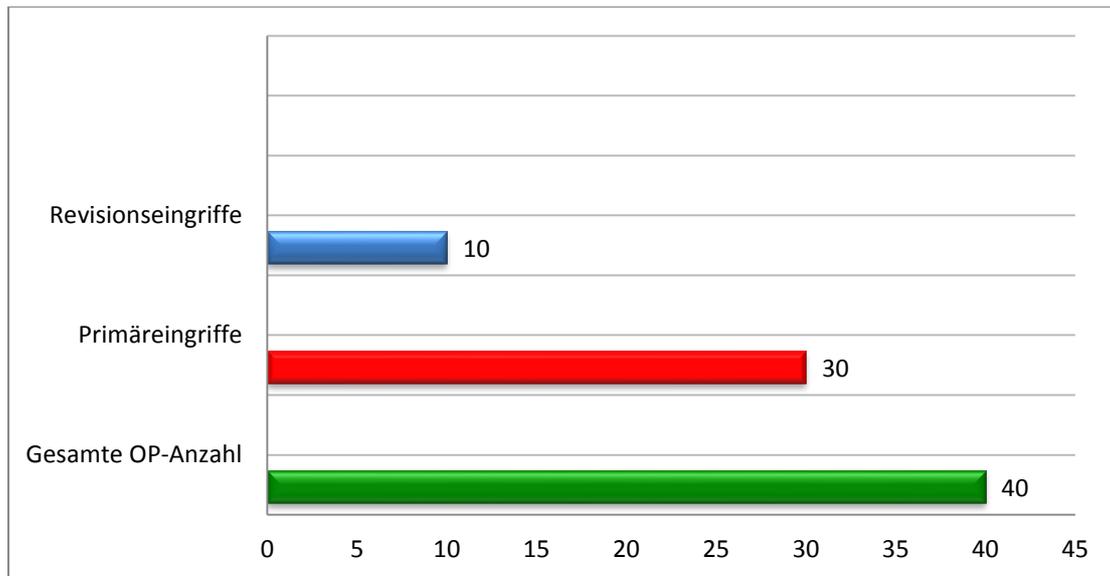


Abb.37: Überblick über die Anzahl der Lid-Frontalis-Suspensions-Operationen

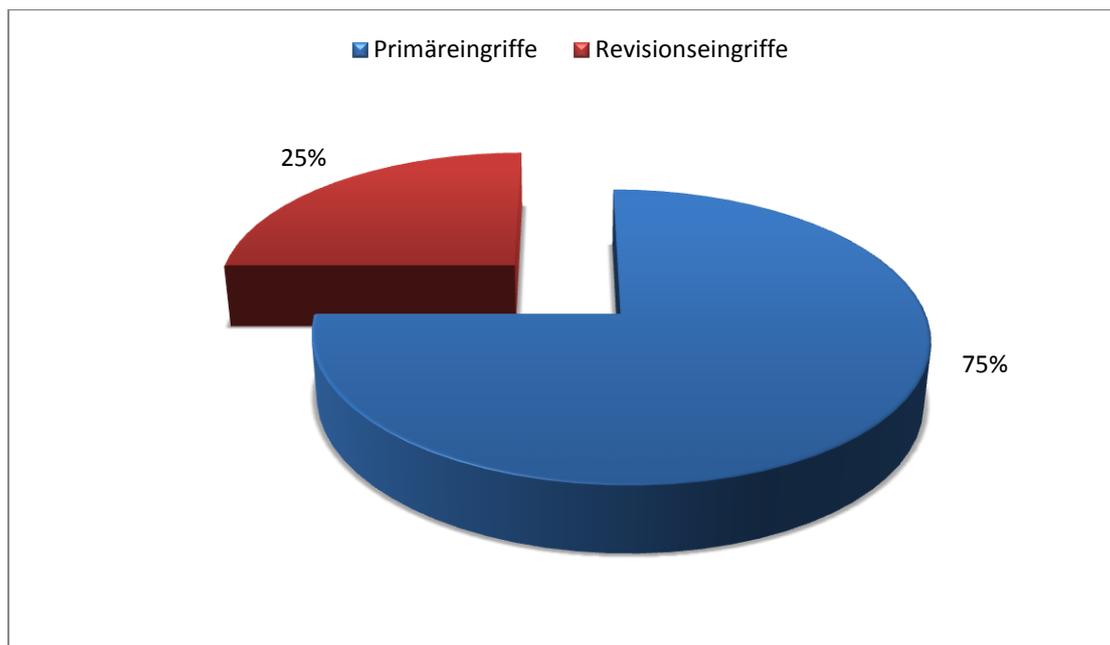


Abb.38: Prozentuale Verteilung der Eingriffe in Primäroperationen und Revisionen

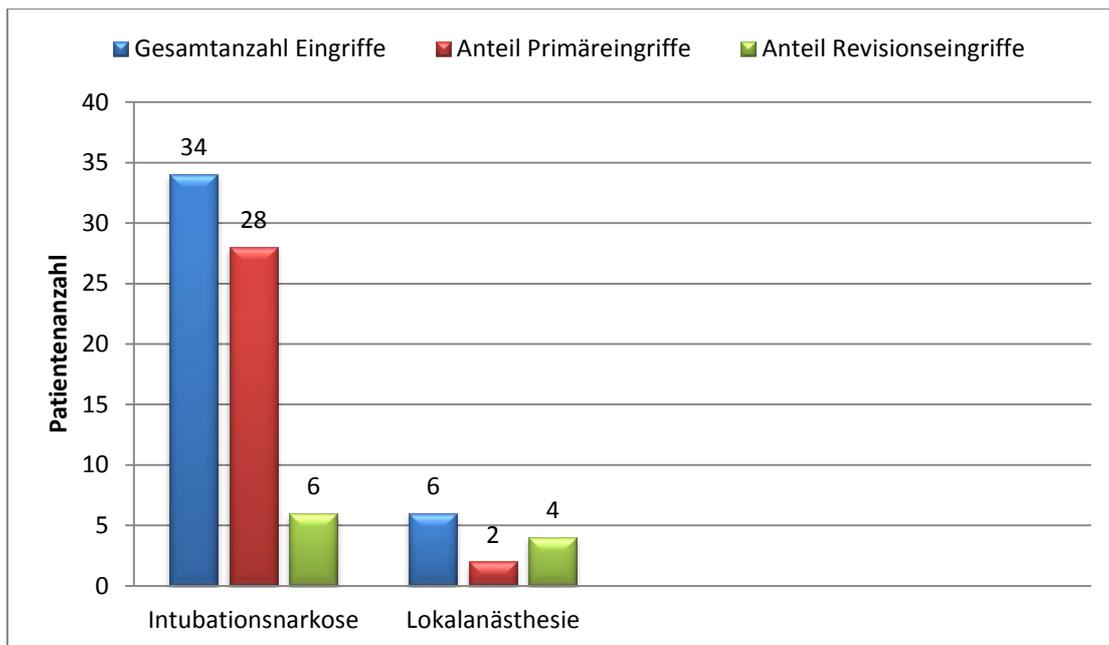


Abb.39: Anästhesie bei den durchgeführten Eingriffen

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Im gesamten Patientengut überwogen zum Zeitpunkt der ersten Operation Frauen mit 60% (n=9) gegenüber Männern mit 40% (n=6), wie in Abbildung 40 dargestellt. Das weibliche Geschlecht war auch mit 66,7% (n=2) versus 33,33% (n=1) auch bei den Patienten die sich einem Revisions Eingriff unterzogen, häufiger vertreten.

3.1.3 Altersverteilung bei Erstdiagnose des Blepharospasmus vom LIT

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose des Blepharospasmus vom LIT lag bei 59,46 Jahren und verteilte sich zwischen 32 und 72 Jahren. Frauen zeigten bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 56,7 Jahren, welches somit unter dem Durchschnittsalter der Männer mit 63,7 Jahren lag (Tab. 2).

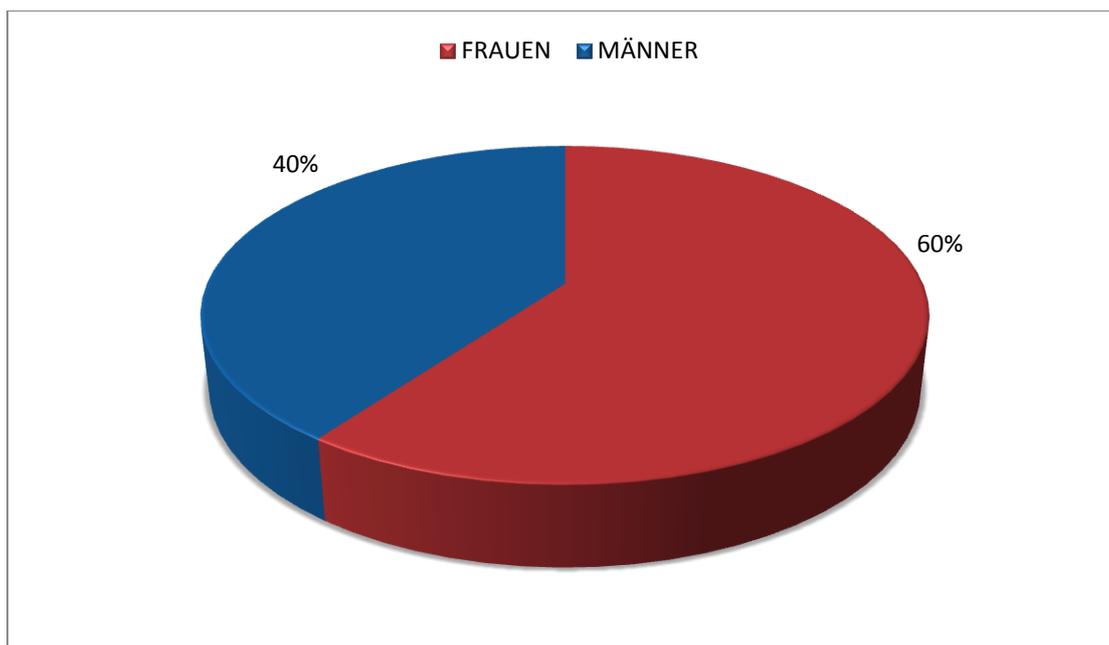


Abb.40: Geschlechtsverteilung der Patienten, die sich einer LFS-OP unterzogen.

3.1.4 Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt

Das mittlere Alter der primär operierten Patienten (n=15, =30 Lid-Operationen) betrug 61,93 Jahre (32-72 Jahre). 3 Patienten unterzogen sich im Verlauf insgesamt 10 weiteren Eingriffen. Das Durchschnittsalter der 9 weiblichen Patienten betrug zum Operationszeitpunkt 58,4 Jahre, das der Männer 67,2 Jahre (Tab.2).

Geschlecht	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose	Durchschnittsalter bei Primäreingriff	Gesamtanzahl der operierten Augen
Männer	63,7	67,2	17
Frauen	56,7	58,4	23

Tab.2: Durchschnittsalter des Gesamtkollektives bei Erstdiagnose und Primäreingriff sowie Anzahl der primär operierten Lidern zwischen den Geschlechtern.

3.1.5 Zeitspanne bis zur Primäroperation

Zur Berechnung der Zeitspanne zwischen Erstmanifestation des Blepharospasmus vom LIT und dem ersten operativen Eingriff im Rahmen der Erkrankung wurden die Daten aller 15 Patienten ausgewertet. Es ergaben sich hierbei drei relevante Betrachtungszeiträume:

- A Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose
- B Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit BTX-Typ A.
- C Zeitspanne zwischen BTX-Therapiebeginn und LFS-OP (Primäreingriff)

A.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein durchschnittliches Zeitintervall von 2,93 Jahren von der Erstmanifestation der Beschwerden bis zur Diagnosestellung. Diese Zeitspanne erstreckte sich über maximal 7 Jahre bei einem Patienten (Abb.41). Die schnellste Diagnosestellung hingegen wurde bei der jüngsten Patientin erhoben, die nur wenige Wochen nach Symptombeginn mit der "Blepharospasmus vom LIT"-Diagnose konfrontiert wurde. Ausschlaggebend für die schnelle Diagnose war die Familienanamnese der Patientin. Ihre Mutter litt ebenso an einem Blepharospasmus.

B.

Auf die Frage, welches Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und BTX-Therapie lag, antworteten 73,3% (n=11) der Befragten, dass unmittelbar nach Diagnosestellung die BTX-Behandlung begonnen wurde. Bei vier Patienten war der Zeitraum 1 Jahr, was einem prozentualen Anteil von 26,7% entspricht. Nur 1 Patient erhielt erst 7 Jahre nach Diagnosesicherung die ersten BTX-Injektionen. Somit ergibt sich ab der Erstdiagnose bis zur BTX-Ersttherapie ein mittleres Zeitintervall von 0,73 Jahren, was umgerechnet 9 Monaten entspricht (Abb.41).

C.

Vom Therapiebeginn mit BTX bis zur primären LFS sind bei den Patienten dieser Analyse im Durchschnitt 2,84 Jahre vergangen (Abb.41). Zwischen 1 Jahr bei 4 Patienten und 6 Jahren bei einem Patienten erstreckten sich entsprechend die Mindestdauer und die maximale Dauer der Injektionsbehandlungen, bevor sie sich dem Suspensionseingriff unterziehen mussten.

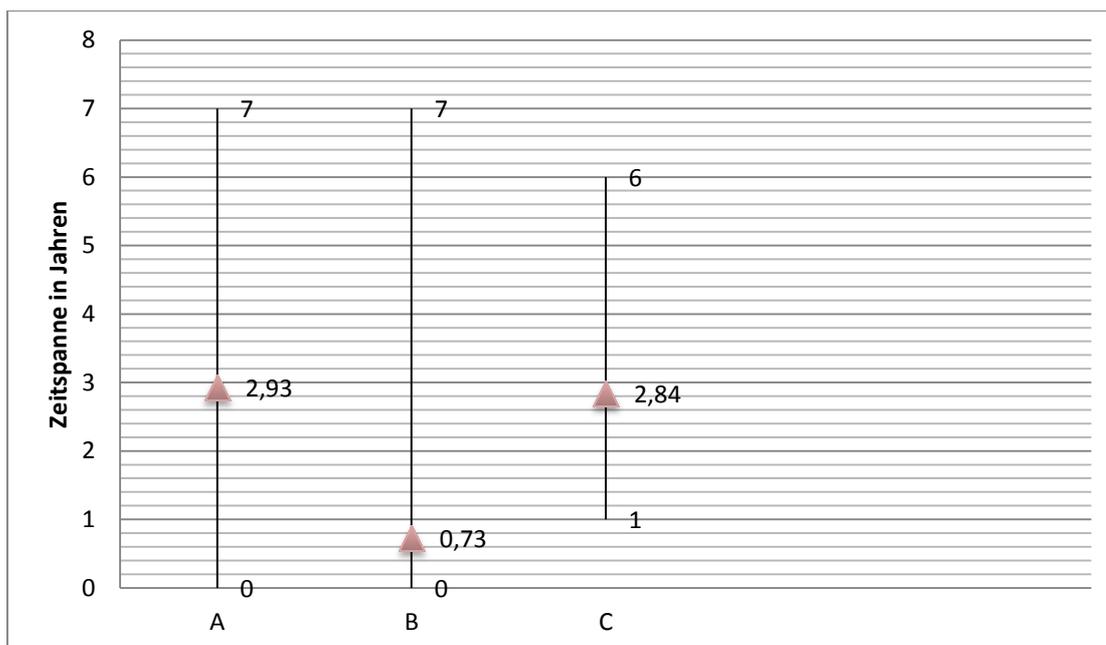


Abb.41: Diagramm mit Darstellung der durchschnittlichen Zeitintervalle zwischen:

- A = Erstmanifestation des Blepharospasmus vom LIT und Erstdiagnose
- B = Erstdiagnose und BTX-Therapiebeginn
- C = BTX-Therapiebeginn und Primäreingriff (LFS-OP)

3.1.6 Komorbiditäten - Nebendiagnosen

Die relevanten Komorbiditäten der in diese Analyse eingeschlossenen Patienten sowie ihr numerischer (n) und prozentualer Anteil im Patientenkollektiv sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Depressive Störungen und der arterielle Hypertonus stehen hier mit jeweils 33,33% im Vordergrund. Desweiteren wurden als Komorbiditäten die medikamentös substituierte Hypothyreose und der Diabetes mellitus Typ II zweimalig und Typ I einmalig angegeben. Eine kardiale Vorbelastung mit Vorhofflimmern und Marcumarisierung wurde von 2 Patienten angegeben. Allergien bestanden bei zwei Patienten, wobei es sich um eine Penicillin- und eine Diclofenac®-Unverträglichkeitsreaktion handelte.

Zwei Patienten litten parallel an einem Morbus Parkinson und zwei weitere an anderen dystonen Störungen. Es handelte sich beim ersten Patienten dabei um eine idiopathische segmentale Dystonie mit Meige-Syndrom und spasmodischer Dysphonie und beim zweiten Patienten um eine multifokale Dystonie mit einem Graphospasmus.

Depression	n=5	33.33%
Arterielle Hypertonie	n=5	33.33%
Hypothyreose	n=3	20.00%
Diabetes mellitus	n=3	20.00%
Vorhofflimmern	n=2	13.33%
Allergien	n=2	13.33%
Weitere Dystonien	n=2	13.33%
Morbus Parkinson	n=2	13.33%

Tab.3: Komorbiditäten mit numerischer und prozentualer Übersicht der Häufigkeiten der Krankheitsbilder.

3.1.7 Peri- und intraoperative prognostische Faktoren für ein gutes funktionelles Ergebnis

3.1.7.1 Antibiotische Abdeckung

Teilweise wurden die Patienten perioperativ antibiotisch abgedeckt, insbesondere bei anamnestisch bekannten Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, sensibler, zu Infektionen neigender Haut oder sichtbaren, dem Lid nahe gelegenen entzündlichen Hautveränderungen. 12 der insgesamt 15 operierten Patienten erhielten perioperativ eine Antibiotikaphylaxe. Es wurden Wirkstoffe eingesetzt, auf die Hautkeime wie der Staphylococcus epidermis sensibel sind, so dass orale Penicilline oder orale Cephalosporine der 2. Generation ausgewählt wurden. Alle 3 Patienten die revisionspflichtig wurden erhielten perioperativ bereits beim Primäreingriff eine Antibiose. Bei den 3 von 15 Patienten, die ohne antibiotische Prophylaxe operiert wurden, kam es zu keinen revisionsbedürftigen Komplikationen. Zu vermerken ist hier die obligat angesetzte Antibiotika-Prophylaxe nach allen Revisionseingriffen die wir durchführten, mit dem Ziel, die Infektionsrate und Fadenabstossungsreaktion zu minimieren. Solche unerwünschten Phänomene traten jedoch bei 2 der insgesamt 5 revidierten Lider trotz Antibiose wieder auf, so dass als plausible Erklärung nur eine Fadenunverträglichkeit als ursächlich anzunehmen ist.

3.1.7.2 Nahtmaterial - Schlingentechnik

Bei allen operierten Lidern wurde ausschließlich das nicht resorbierbare monofile Nahtmaterial Gore-Tex, der Stärke 3,0 oder 4,0, bestehend aus Polytetrafluorethylen (PTFE) eingesetzt. Bei 4 von primär 30 operierten Lidern wurde die Stärke 4,0 eingesetzt, wobei die restlichen 3,0 erhielten. Bei den 10 Lidrevisionen war initial in nur 2 Fällen Gore-Tex der Stärke 4,0 angewendet (Tab.4). Intraoperativ wurde Wert darauf gelegt die medialen und lateralen Fixationsknoten an den Augenbraueninzisionen möglichst tief zu versenken, um Durchwanderungsphänomene und Granulombildungen zu vermeiden. Geachtet wurde auch auf eine tiefe subkutane Schlingenführung, um die Wahrscheinlichkeit der Fadenextrusion oder der makroskopisch deutlich sichtbaren Schlingenlage gering zu halten. Dennoch wurden bei 6 Lidern Fadenextrusionen und bei 4 Lidern Granulombildungen beobachtet. Da die Struktur von Gore-Tex das Anbringen von Nadeln, die fast den gleichen Durchmesser wie der Faden besitzen erlaubt, füllte somit das Nahtmaterial den Stichkanal aus mit dem Ergebnis verringerter Stichkanalblutungen und verkürzter Hämostasezeit; eine Eigenschaft, die besonders bei unerwünschter Hämatombildung in der Lidregion sehr wichtig ist. Die Anzahl der postoperativ beobachteten Lidhämatome beschränkte sich auf 8 Lider.

Fadenstärke	Primär operierte Lider	Revisionspflichtige Lider
3,0 Gore-Tex-Faden	86.7% (n=26)	80.0% (n=8)
4,0 Gore-Tex-Faden	13.3% (n=4)	20.0% (n=2)

Tab.4: Überblick über die initial angewandte Gore-Tex-Fadenstärke

3.1.7.3 Intraoperative Bulbusprotektion

Bei allen Patienten wurde vor OP-Beginn konsequent auf die Bulbusprotektion geachtet, so daß bei allen 40 operierten Lidern keine postoperative Erosio corneae oder andere Bulbusverletzungen passierten. Zum Bulbusschutz arbeiteten wir 34 mal mit Einlage von Walser-Protektionsschalen und 6 mal mit geeigneten Lidplatten, durch die das Lid protektiv vom Bulbus angehoben werden konnte (Tab.5).

Art der Bulbusprotektion	Anzahl operierter Lider
Walser-Schale	85.0% (n=34)
Lidplatte	15.0% (n=6)

Tab.5: Überblick über die Art der angewandten Bulbusprotektion

3.1.7.4 Intraoperative Steroidgabe

Bei allen Patienten wurde für den erwünschten antiödematösen postoperativen Effekt, intraoperativ die intravenöse Steroidgabe von z.B. 250 mg Prednisolon® als KI vom Operateur angeordnet. Dennoch wurden bei 6 von 40 Lidern stärker ausgeprägte Oberlidödeme beobachtet, die sich in den ersten postoperativen Tagen jedoch resorbierten.

3.1.7.5 Adäquate Nachsorge

Am Ende des Eingriffes wurde in die Lidspalte und auf die Inzisionsstellen eine antibiotische Augensalbe (Polyspectran-HC®) appliziert und ein lockerer Eye-Pad-Verband angelegt. Zwei bis drei Stunden postoperativ wurden diese Verbände spätestens kontrolliert und es erfolgte die erste Untersuchung, bei der der Hebungseffekt, der Hornhautbefund, die Lidbogenkonfiguration und der eventuell bestehende Lagophthalmus massgeblich waren. Desweiteren mussten eine intraorbitale Blutung, eine Visuseinschränkung und ein Exophthalmus ausgeschlossen werden. Auf eine richtige Pupillenweite und Motilität wurde natürlich auch geachtet. Unmittelbar nach unseren Eingriffen wurden in keinem Fall oben genannte Komplikationen, die einer direkten ophthalmologischen Abklärung bedurften, beobachtet. Alle Patienten wurden nach einem oder zwei Tagen stationären Aufenthalts zur Überwachung entlassen. Der erste Wiedervorstellungstermin zur Kontrolle erfolgte bei allen Patienten 7 Tage nach Primäreingriff, der zweite 4 Wochen später.

3.2 Analyse der Chirurgie

3.2.1 Postoperative Komplikationen

Im Folgenden wurden die aufgetretenen Komplikationen („minor complications“) der 40 Lid-Frontalis-Suspensions-Operationen analysiert - unabhängig davon, ob es sich um einen Primär- oder Rezidiveingriff handelte. Die Rate der in den ersten 10 postoperativen Tagen topisch beobachteten Frühkomplikationen, die „normalerweise“ auch zu erwarten sind und nicht lange persistieren (Lidhämatome, Lidödeme), lag bei 30,0% (n=12), wobei 12,5% (n=5) der Lider mit postoperativen Folgen einer oder mehrerer Revisionen bedurften (Abb.42). Mit je 15,0% (n=6) traten ausgeprägte passagere Lidödeme und sekundär beobachtete Fadenextrusionen auf. Bei 20,0% (n=8) kam es zu einer lokalen Lidhämatombildung. Komplikationen wie Granulome an den Augenbraueninzisionsstellen (10,0%, n=4), Oberlidentzündungen (7,5%, n=3), Fremdkörpergefühl (10,0%, n=4) oder Augentränen (5,0%, n=2) traten seltener auf (Tab.6).

Komplikationsart	Anzahl betroffener Lider	Prozentualer Anteil
Lidhämatome	n= 8	20.0%
Lidödeme	n= 6	15.0%
Fadenextrusion	n= 6	15.0%
Granulome	n= 4	10.0%
Fremdkörpergefühl	n= 4	10.0%
Oberlidentzündungen	n= 3	7.5%
Augentränen	n= 2	5.0%

Tab.6: Ausmaß und Art der postoperativ aufgetretenen Komplikationen

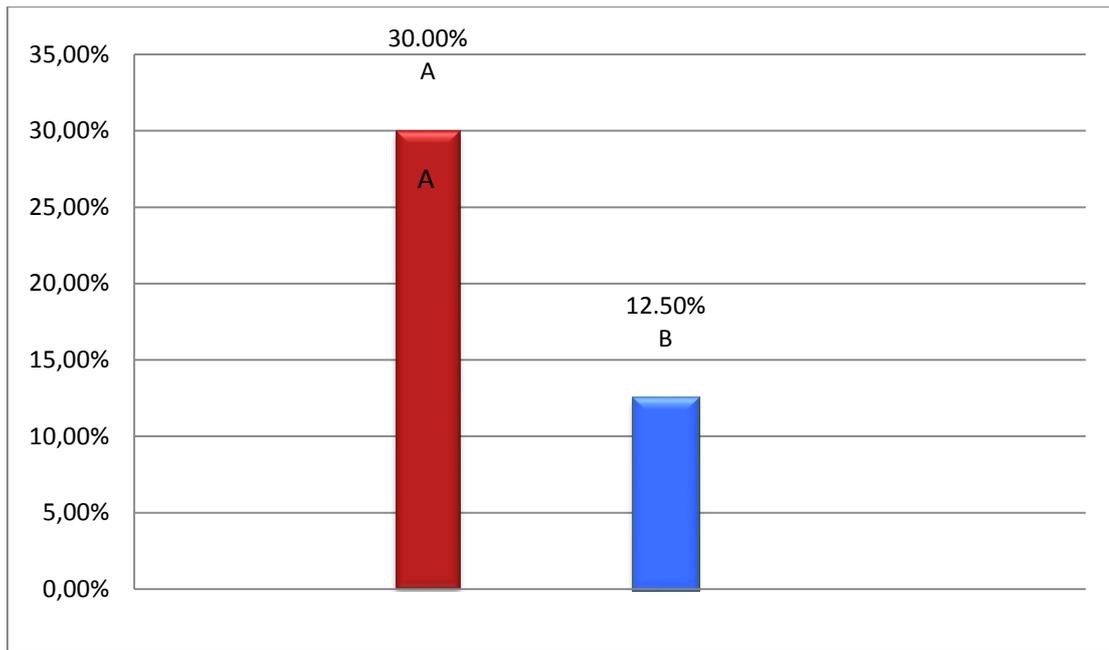


Abb.42: Säulendiagramme zur Darstellung der postoperativen Komplikationsrate:

A = Frühkomplikationsrate

B = Prozentualer Anteil revisionspflichtiger Spätfolgen

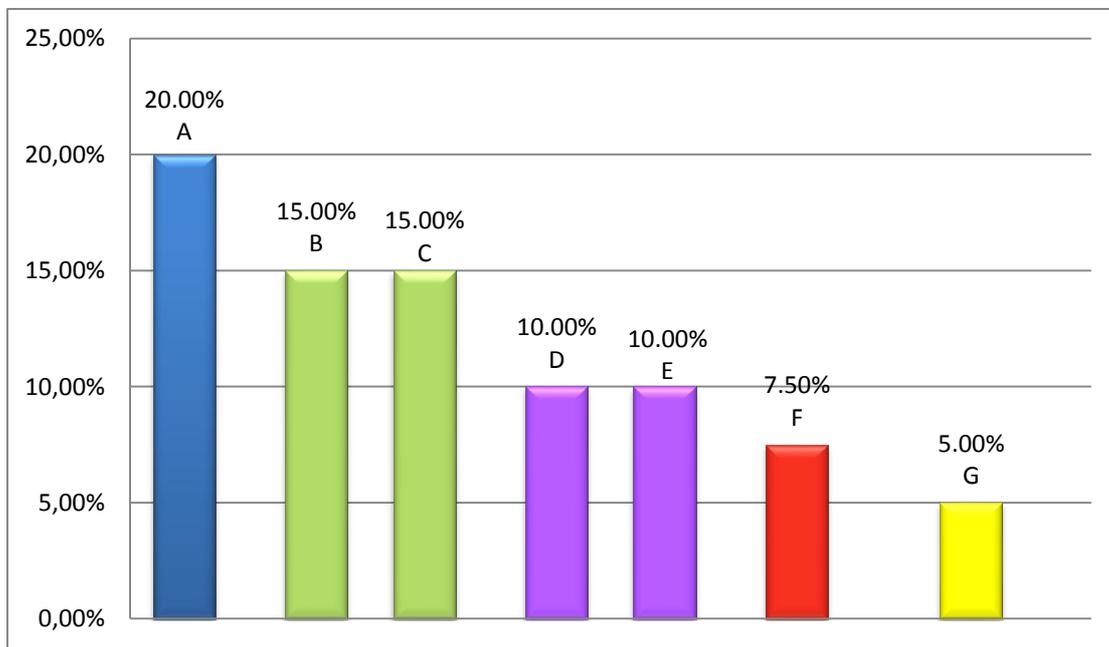


Abb.43: Darstellung der postoperativen Komplikationen

A = Lidhämatome

E = Fremdkörpergefühl

B = Lidödeme

F = Oberlidentzündungen

C = Fadenextrusion

G = Augentränen

D = Granulome

3.2.2 Revisionen

Während der Zeitperiode, auf die sich diese Analyse bezieht (2003-2013) sind 5 Lider von den primär 30 operierten Lidern revisionspflichtig geworden. Die Revisionen wurden nicht hinsichtlich ihrer Häufigkeit auf die Patientenzahl sondern auf Anzahl der Eingriffe bezogen. Eine Patientin wurde lediglich einmal, eine weitere Patientin viermal und ein Patient fünfmal revidiert. Mit 66,7% (n=2) war der Anteil der Frauen höher als der Männeranteil 33,3% (n=1). Wie Abb.44 verdeutlicht, waren die Fixationsknotenversenkung aufgrund einer beobachteten Fadenextrusion und Durchwanderung des Fixationsknotens nach aussen und das Anlegen eines neuen Carrées mit je 50% (n=5) die am häufigsten durchgeführten Verfahren unter den Revisionseingriffen. Der isolierte Fadenzug bei rezidivierenden Infektionen oder Granulombildung an den Augenbrauen-Inzisionsstellen war insgesamt fünfmal durchzuführen.

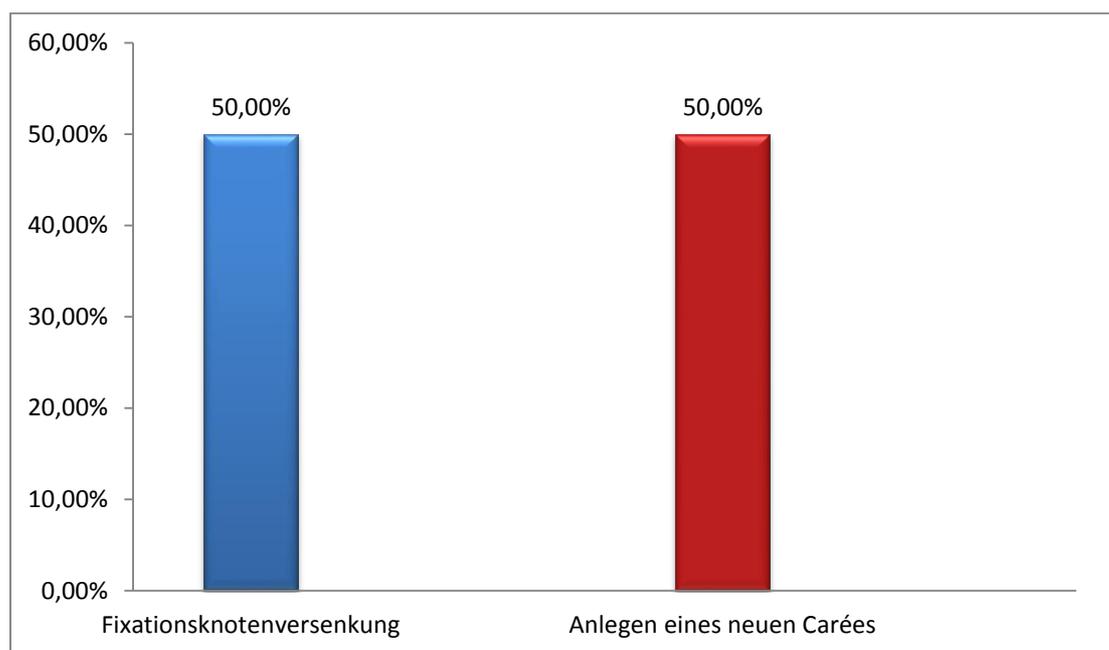


Abb.44: Häufigkeitsverteilung der angewendeten operativen Revisionsverfahren

3.2.3 Fallbeispiele – besondere Verläufe

Die folgenden Abbildungen zeigen prä- und postoperative Aufnahmen von Patienten mit Blepharospasmus vom LIT, die sich einer Lid-Frontalis-Suspensions-Operation unterzogen haben.

Fallbericht 1

Bei einem 73-jährigen Patienten mit multifokaler Dystonie mit Graphospasmus rechts und Blepharospasmus vom LIT beidseits ergab die orale Einnahme von Mestinon® keine bedeutende Beschwerdelinderung. Im Vordergrund standen die nahezu durchgehend zufallenden Oberlider beidseits, die sich nur nach mühsamen Hochziehen der Augenbrauen nach oben oder Hochhalten mit den Fingern mässig öffneten. Das Tragen einer speziellen Ptosis-Bügelbrille konnte die Problematik nicht effektiv lösen. Auch die BTX-Injektionen in den Bereich des Musculus orbicularis oculi erbrachten keinen befriedigenden Effekt trotz Umstellung der BTX-Präparate von Botox® auf Dysport® sowie Änderung der Injektionspunkte und Dosierung der Substanz. Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper wurden untersucht und nicht nachgewiesen. Es kam in der Folge sogar zu einer bilateralen Ptose, so dass nach der alleinigen BTX-Therapie von 2005-2010 und der bestehenden, nicht adäquaten Lidhebungsmöglichkeit eine Lid-Frontalis-Suspensions-Operation indiziert wurde. Anamnestisch waren außerdem eine arterielle Hypertonie, ein Marcumar®-pflichtiges Vorhofflimmern, sowie ein Diabetes mellitus vom Typ I bekannt. In einem zweizeitigen Vorgehen wurde die Operation zunächst rechts und einen Monat später links durchgeführt. Die Suspensionen erfolgten unter Anwendung von Gore-Tex-Fäden der Stärke 4,0 und perioperativer antibiotischer Abdeckung mit Cefuroxim® 2x500 mg. Bei zunächst unauffälligem Verlauf kam es sechs Wochen postoperativ zu einer "Durchwanderung" des rechts medial gesetzten Knotens nach aussen, so dass zunächst eine erneute Knotenversenkung vorgenommen wurde. Zwei Monate lang profitierte der Patient von der Suspension, bis es zu einem erneuten Hervortreten des Fadens an gleicher Stelle kam. Es folgte dann eine Revision im Sinne einer Anfrischung und Vertiefung der Wunde medial im Augenbrauenbereich und Setzen des Suspensionsmaterials in die Tiefe. Weitere vier Wochen später kam es zu rezidivierenden Oberlidinfektionen rechts und frustrierten Therapieversuchen mit oralen Antibiotika, Antiphlogistika und systemischen und topischen Kortikosteroiden. Der Fadenzug wurde schliesslich unumgänglich. 5 Monate nach der Operation links kam es ebenso zu Fadenunverträglich-

keitsreaktionen, so dass nach Extrusion auch hier die Fäden entfernt werden mussten. In der Folge berichtete der Patient jedoch für längere Zeit, dass eine gute Augenöffnung weiterhin möglich sei, so dass zunächst keine weitere Intervention vorgenommen werden musste (Abb.45).

Dieser positive Effekt liess rechts 7 Monate und links 4 Monate nach Fadenzug nach und es wurde eine Revisionsoperation beidseits notwendig, ohne Auftreten weiterer Komplikationen postoperativ. Die Spasmen um die Augenpartie sind bei diesem Patient geringer Ausprägung und werden alle 12 Wochen mit BTX Typ A gehemmt, so dass dadurch auch eine Komplettierung der Therapie mit positiver Auswirkung auf das Beschwerdebild des Patienten erreicht wird.

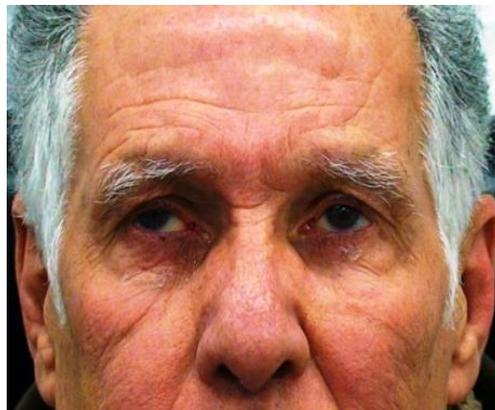


Abb.45: Gelungene Lidöffnung trotz notwendigen Fadenzugs beidseits bei rezidivierenden Fadenabstossungsreaktionen .

Fallbericht 2

Bei einer 56-jährigen Patientin begann der Blepharospasmus 1997, zunächst mit einem unwillkürlichen "Blinzeln" beider Augen, welches im Verlauf in einen immer länger anhaltenden Lidschluss überging. Besonders in Ruhesituationen wurde die Symptomatik als äußerst störend empfunden. Zudem berichtete die Patientin über das Eintreten einer Verschlechterung mit Zunahme der Frequenz und der Dauer des Lidschlusses während der Menstruation oder im Rahmen von Infektionen. Eine subjektive Besserung der Beschwerden trat bei körperlicher Aktivität und psychischer Aufregung ein. Bis auf eine Hypothyreose nach Strumektomie 1982 und einem Hypertonus lagen keine Vorerkrankungen vor. Die Diagnose wurde nach eingehender differentialdiagnostischer Abklärung erst 2001 gestellt. Es

folgte unter Anwendung der Präparate Dysport® und Botox® ein Behandlungsversuch, wobei nur phasenweise über wenige Tage eine Besserung erzielt werden konnte. 2004 unterzog sich die Patientin dann in zwei Sitzungen einer LFS-Operation an beiden Oberlidern. Die Suspensionen erfolgten jeweils mit Gore-Tex-Fäden der Stärke 4,0 und intraoperativen Zwischendesinfektionen mit Braunovidon®. Perioperativ wurde sie mit Augmentan® (875/125 mg) 2x1 per os abgedeckt. Bis auf normale topische Veränderungen im Sinne von Oberlidödemen und umschriebenen Hämatomen um die Inzisionsstellen, kam es bis heute zu keiner weiteren Problematik. Die Hyperinnervation im Bereich der Musculi orbicularis oculi, die die Patientin zeigt, wird durch BTX-Typ A Injektionen unterdrückt. Nach dem Eingriff haben sich die Injektionsintervalle von 6 Wochen zwischen den einzelnen Sitzungen auf 9 Wochen verlängert, wobei sich die Dosierung der verabreichten Substanz von 15 E pro Auge auf 10 E reduziert hat. Für die Patientin ist der Vorteil, den sie in ihrem Alltag seit der Operation erlebt, unbestreitbar. Nur die *Kombination* zwischen BTX und Operation hat hier zum Erfolg geführt (Abb.46).



Abb.46 a



Abb.46 b



Abb.46 c

Abb.46: Z.n. LFS-Operation beidseits: Augenöffnung problemlos möglich (a,b); auch der Lidschluss kann ohne Probleme erfolgen (c)

Fallbericht 3

Eine 46-jährige Patientin entwickelte 2009 eine tageszeitabhängige Ptosis, beginnend mit dem linken Auge und anschliessend rechts. Eine Progredienz der Klinik wurde ein Jahr nach Symptombeginn wahrgenommen, da die Ptosis nun nahezu ganztags auftrat und auch unmittelbar nach dem Aufstehen morgens bestand. Neben der Augen-Symptomatik war nichts aufgefallen. Es erfolgte eine Vorstellung in einer neurologischen Klinik, wonach die Patientin stationär zur weiteren Diagnostik aufgenommen wurde. Im Myasthenie-Score ergab sich ein Normwert. Veränderungen nach Mestinon®-Gabe konnten nicht verzeichnet werden. Ebenso konnte durch ein CT-Thorax ein Thymom ausgeschlossen werden. Die repetitive Stimulation des Nervus facialis ergab kein pathologisches Dekrement und als ebenfalls unauffällig erwies sich die Auto-Antikörper-Diagnostik. Dennoch wurde bei Verdacht auf eine Myasthenia gravis pseudoparalytica eine Mestinon®-Therapie mit 3x10 mg per os empfohlen und von der Patientin begonnen. Bei fehlender Änderung der Klinik wurde eine Steigerung der Dosis auf 3x60 mg vorgeschlagen, doch auch danach blieb die Problematik unverändert. Durch ihre funktionelle Blindheit eingeschränkt holte sich die Patientin eine zweite Meinung ein, wo sie zum ersten mal mit der Diagnose des Blepharospasmus vom LIT konfrontiert wurde. Trotz der subjektiv empfundenen Linderung ihrer Spasmen durch Botox® blieb das

einschränkende Zufallen der Lider nahezu unverändert (Abb.47a,b), so dass die Durchführung einer bilateralen LFS-Operation indiziert wurde. Die Patientin wünschte sich ein synchrones Vorgehen an beiden Oberlidern in ITN. Perioperativ wurde sie mit Cefuroxim® 2x500 mg prophylaktisch abgedeckt. Intraoperativ wurde Gore-Tex der Stärke 3,0 unter Zwischendesinfektionen mit Braunovidon® subcutan eingeführt. Der postoperative Verlauf entwickelte sich bis auf eine minimale Hämatom- und Begleitödembildung an den Oberlidinzisionen komplikationslos (Abb. 48). Bei gleichbleibendem BTX-A-Injektionsschema alle 8 Wochen berichtet die Patientin zum ersten Mal nach vier Jahren über eine Normalisierung ihres Alltags (Abb.49).



Abb.47 a



Abb.47 b

Abb.47: Ermöglichung der Lidöffnung durch Einsetzen der Finger zum Anheben des Oberlides (a);
Schlaffe herabhängende Lider mit gelegentlich auftretenden Spasmen des Musculus orbicularis oculi
(b)



Abb.48: Aufnahme am 1. postoperativen Tag mit bereits sichtbar möglicher Lidöffnung ohne Hilfsmechanismen



Abb.49 a



Abb.49 b

Abb.49: Ergebnis eine Woche nach LFS-OP: Die Öffnung der Lider ist beidseits durch Frontaliszug möglich (a,b)

Fallbericht 4

Bei einer 36-jährigen Patientin begann vor 4 Jahren eine beidseitige Lidhebeproblematik mit dem subjektiven Gefühl des "wegrollenden" Blickes mit zufallenden Oberlidern und begleitet von wenigen Spasmen. Das Ausmass der Beschwerden führte zu erheblichen Einschränkungen im Alltag, gefolgt von einer depressiven Verstimmung, in die die junge Patientin durch den Schweregrad ihrer Beschwerden versetzt wurde. Für die Abklärung der Symptomatik erfolgten Vorstellungen der Patientin in verschiedenen medizinischen Disziplinen; ein neurologischer, ophthalmologischer und orthopädischer Status wurden mehrfach erhoben, bis die seltene Diagnose des Blepharospasmus vom LIT evident wurde. Von Bedeutung war dabei die Familienanamnese der Patientin, da bei ihrer Mutter seit ihrem 46. LJ die Diagnose eines "klassischen" Blepharospasmus bekannt war. Der Therapieversuch mit BTX-Typ A und dem Präparat Botox® hatte einen unzureichenden Effekt auf die Klinik der Tochter. Nachdem das Behandlungsschema mehrfach modifiziert wurde, versuchte man zuletzt auch eine Umstellung auf Xeomin®, doch auch danach war der Therapieerfolg gering, so dass man eine LFS-Operation empfahl. 2009 wurde in einem zweizeitigen Vorgehen an beiden Oberlidern der Patientin eine LFS-OP unter Einführung von Gore-Tex der Stärke 3,0 vorgenommen. Zur antimikrobiellen Prophylaxe wurde Augmentan® (875/125 mg) 2x1 per os angesetzt. 5 Monate postoperativ kam es im Bereich des linken Auges zu einem Durchtreten des Fixationsknotens im Augenbrauenbereich lateral, so dass die Entscheidung zur Wundrevision und Knotenversenkung in LA getroffen wurde. Ein intraoperativ gewonnener Abstrich ergab keine Keimanzucht, doch es wurde als Prophylaxe Cefuroxim® 2x500 mg angesetzt. Vier Wochen später trat der versenkte Knoten wieder nach aussen, so dass bei Verdacht auf eine Fadenunverträglichkeitsreaktion der Gore-Tex-Faden entfernt wurde. Der Lidhebeeffekt war unter Erhalt nur des medialen Carrées auf der linken Seite ausreichend gut für etwa 4 weitere Monate. Nachdem jedoch das Offenhalten des Lides links mit der Zeit als anstrengender empfunden wurde, fiel zunächst die Entscheidung für eine Erhöhung der additiven BTX-A Dosierung von 13,25 E auf 20 E des Präparates Botox®. Durch diese Schema-Änderung der perioculären Injektionen links gelang für 3 Jahre ein zufriedenstellender Lidöffnungseffekt, bis die Patientin erneut eine zunehmende Lidschluss tendenz links äusserte und sich dann einer erneuten LFS-Operation des links lateralen Carrées unterzog. Die BTX-Dosierung wurde nach dem letzten Eingriff auf 13,25 E reduziert, da diese die Dosierungsmenge war, die sich unmittelbar nach den Primäreingriffen bei der Patientin bewährt hatte, um die Spasmus-Komponente zu hemmen. Trotz der Revisionen

aufgrund der aufgetretenen Spät komplikationen gab die Patientin eine 100%ige Zufriedenheit an, bezogen auf den positiven Einfluss dieser operativen Maßnahme auf ihr alltägliches Leben (Abb.50 a,b,c).

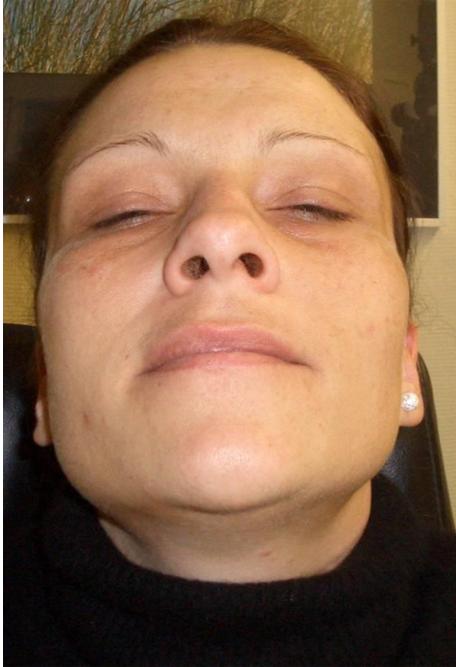


Abb.50 a



Abb.50 b



Abb.50 c

Abb.50:

(a) Aufnahme 1 Tag vor dem Primäreingriff (2009). Typische Überstreckung des Kopfes um einen "Ausblick zu ermöglichen".

(b) Aufnahme 1 Woche nach Revision des linken Oberlides (2012)

(c) Aufnahme 4 Jahre nach dem Primäreingriff (2013)

3.3 Auswertung der Fragebögen

3.3.1 Analyse der Patientenbefragung – Allgemeinfragen

Beginnend mit der Beantwortung der 5 initial gestellten Allgemeinfragen an jeden Patienten (siehe Anhang), lassen sich Informationen über das Geschlecht, das Alter bei Befragung, das Alter bei Erstdiagnose, den Zeitpunkt des Beginns der BTX-Therapie sowie die zeitlichen Abstände zwischen den jeweiligen präoperativen BTX-Injektionen erheben.

1. Geschlechtsverteilung (siehe Abschnitt 3.1.2)

2. Alter bei Befragung

Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Befragung betrug 65 Jahre mit einer Spanne vom 36 LJ-80 LJ. Die Altersberechnung der Frauen ergab zum Zeitpunkt der Befragung einen Mittelwert von 62 Jahren (36 LJ-80 LJ), die der Männer lag höher mit 69,5 Jahren (63 LJ-73 LJ).

3. Alter bei Erstdiagnose (siehe Abschnitt 3.1.3, Tab. 2.).

4. Alter bei BTX-Therapiebeginn

Das mittlere Alter der Patienten bei der Therapieeinleitung mit BTX Typ A lag bei 56,9 Jahren (32 LJ-70 LJ), wobei es für das weibliche Geschlecht separat bei 52,2 Jahren (32 LJ-67 LJ) und bei dem männlichen Geschlecht bei 64 Jahren (57 LJ-70 LJ) errechnet wurde.

5. Zeitintervalle der BTX-Applikationen vor der LFS

Bei den meisten der Befragten zeigte sich ein Intervall von 12 Wochen, was einem prozentualen Anteil von 46,7% (n=7) entspricht. Vier Patienten erhielten die Injektionen alle 10 Wochen, entsprechend 26,7% des Patientenguts. Weitere 13,3%, also n=2 Patienten, alle 8 Wochen und zwei Patientinnen alle 6 Wochen (13,3%), (Abb.51).

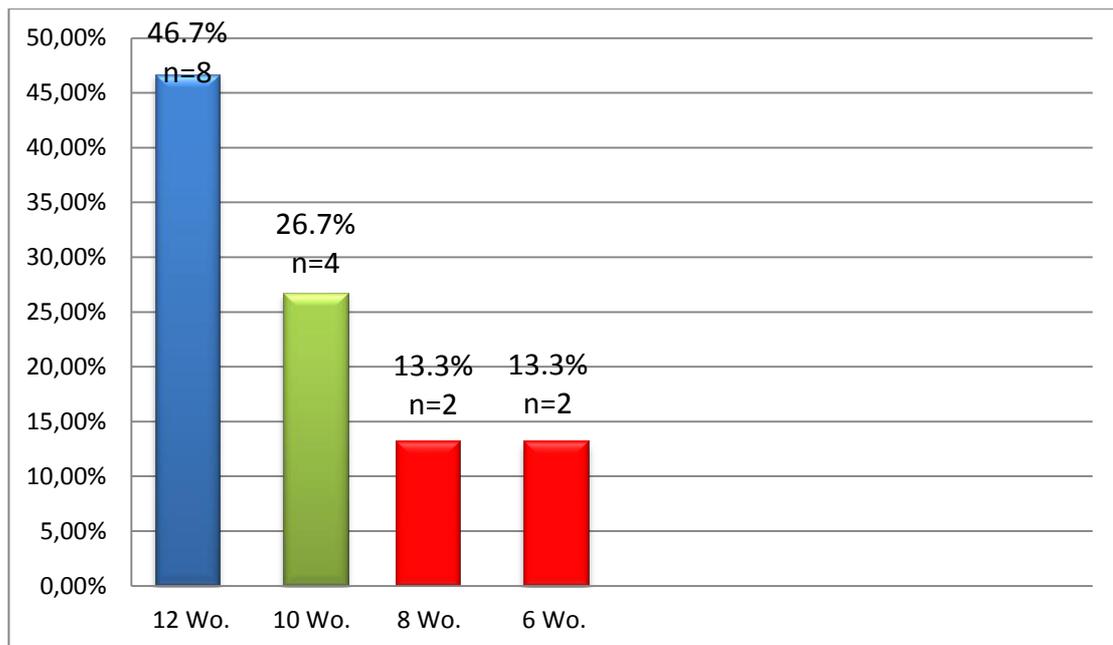


Abb.51: Verteilung der Zeitintervalle zwischen den BTX-Injektionen vor der LFS

3.3.3 Analyse der Patientenbefragung – Fragebögen zur Lebensqualität

Auf die Frage, ob das Sehvermögen prä- und postoperativ ausreichend sei, bejahten diese Frage präoperativ 20% (n=3). Postoperativ hingegen änderte sich das Bild, indem die Frage von 86,7% (n=13) mit "Ja" beantwortet wurde und somit positiv anstieg (Abb.52).

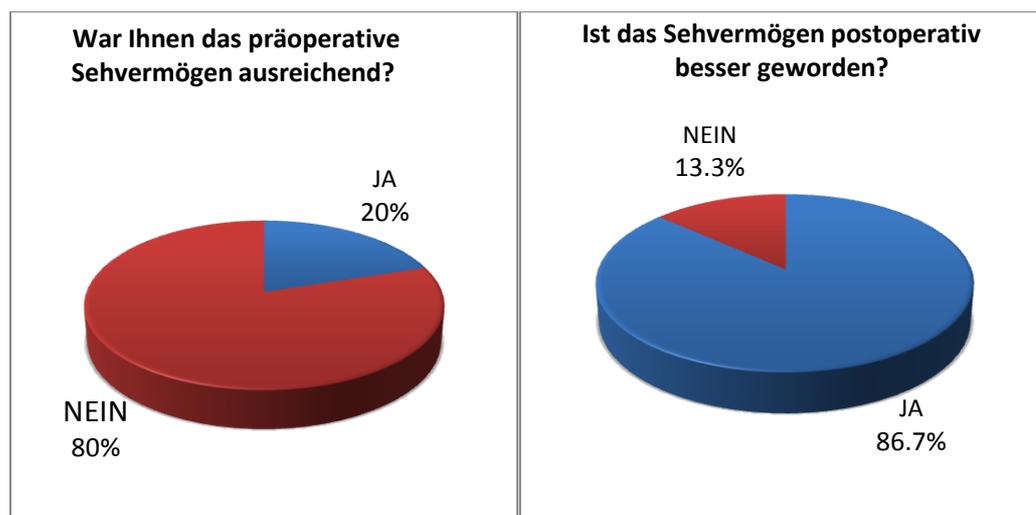


Abb.52: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status bei der Frage nach dem ausreichenden Sehvermögen

Das Autofahren war vor dem Eingriff bei 26,7% (n=4) der Patienten möglich. 13,3% (n=2), hatten keinen Führerschein und 60% (n=9), wagten es aufgrund der funktionellen Visus-einschränkungen nicht, Auto zu fahren. Der postoperative Status ergab einen gesteigerten Anteil von 73,3% (n=11) an Patienten, die fahrtüchtig waren. Die übrigen 13,3% (n=2) hatten keinen Führerschein und 13,3% (n=2) gaben als Antwort an, dass sie das Autofahren in der Zwischenzeit wegen des hohen Alters aufgegeben hatten. Es gab nach dem Eingriff keinen Patienten, der aufgrund seiner dystonen Störung das Autofahren aufgab (Abb.53).

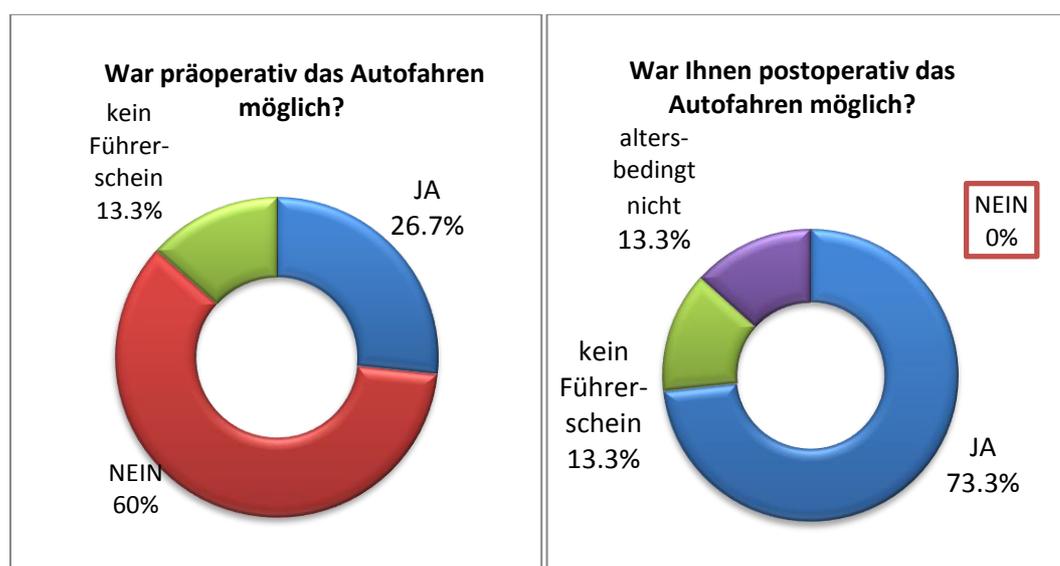


Abb.53: Vergleich zwischen prä- und postoperativen Status bei der Frage, ob Autofahren möglich sei.

Sportliche Aktivitäten, wie z.B. Fahrrad fahren, waren vor dem Eingriff bei 73,3% (n=11) der Patienten nicht möglich und nur bei 26,7% (n=4) möglich. 80% (n=12) waren nach der Suspensions-Operation in der Lage, sportliche Tätigkeiten wieder aufzunehmen (Abb.54). Auf die Frage, ob vor dem Eingriff das Lesen möglich war, antworteten 13,3% (n=2) der Patienten mit "Ja" und 86,7% (n=13) mit "Nein". Auf die gleiche Frage in Bezug auf den postoperativen Status stieg die "Ja"-Antwort auf 80% (n=12) an, wobei die "Nein"-Antwort 20% (n=3) betrug (Abb.55).

Fernsehen mit Einschränkungen war präoperativ bei 20% (n=3) der Patienten möglich. Weitere 13,3% (n=2) hatten keine Schwierigkeiten und 66,7% (n=10) konnten gar nicht fernsehen. Postoperativ konnten 13,3% (n=2) der Patienten nicht fernsehen, worunter eine Patientin über eine beeinträchtigte Fixierung von bewegten Gegenständen beim Fernsehen klagte. Eine Patientin berichtete, nach dem Eingriff fernsehen zu können, was vorher nicht

möglich war. Dieses würde ihr postoperativ jedoch nur nach Einsetzen der additiven BTX-Wirkung gelingen. 86,7% (n=13) konnten postoperativ beschwerdefrei fernsehen (Abb.56).

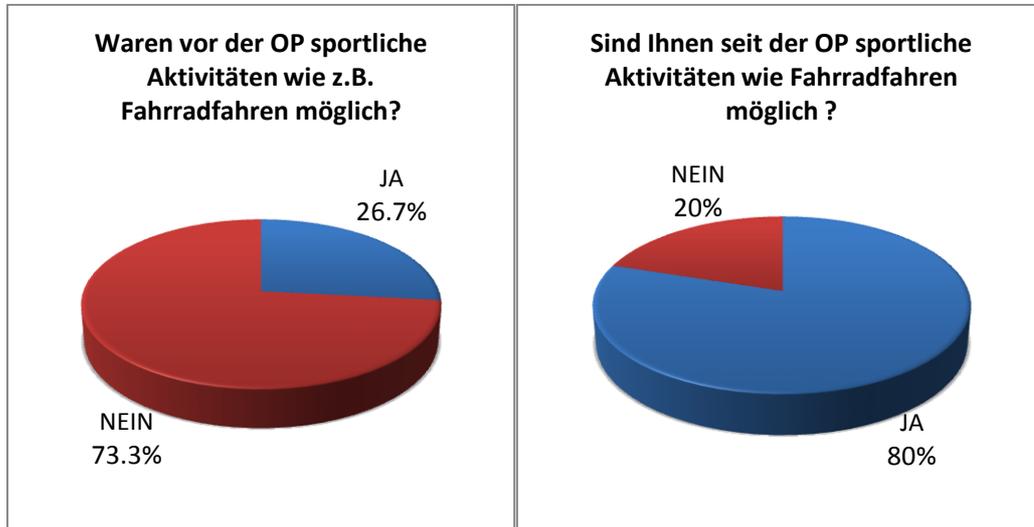


Abb.54: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status bei der Frage, ob sportliche Aktivitäten wie z.B. Fahrrad fahren möglich seien.

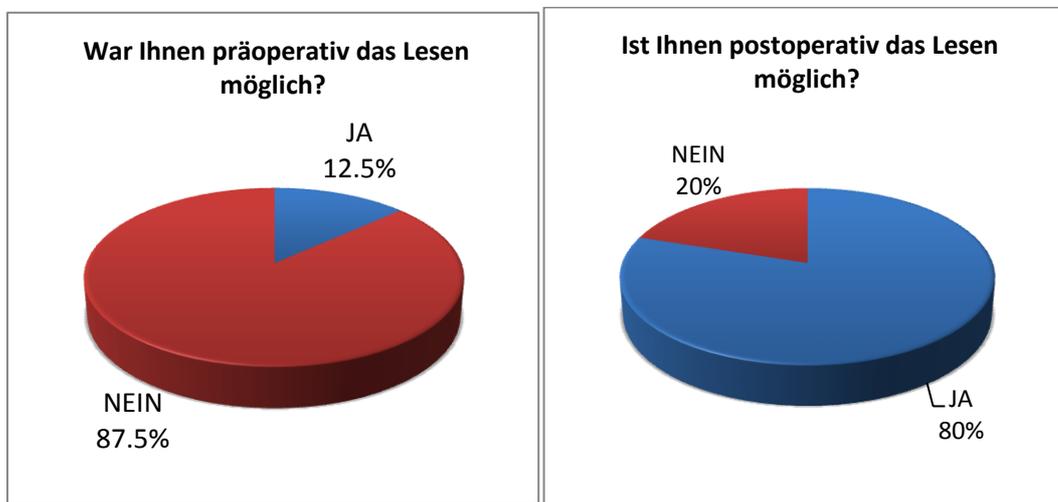


Abb.55: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status bei der Frage, ob Lesen möglich sei.

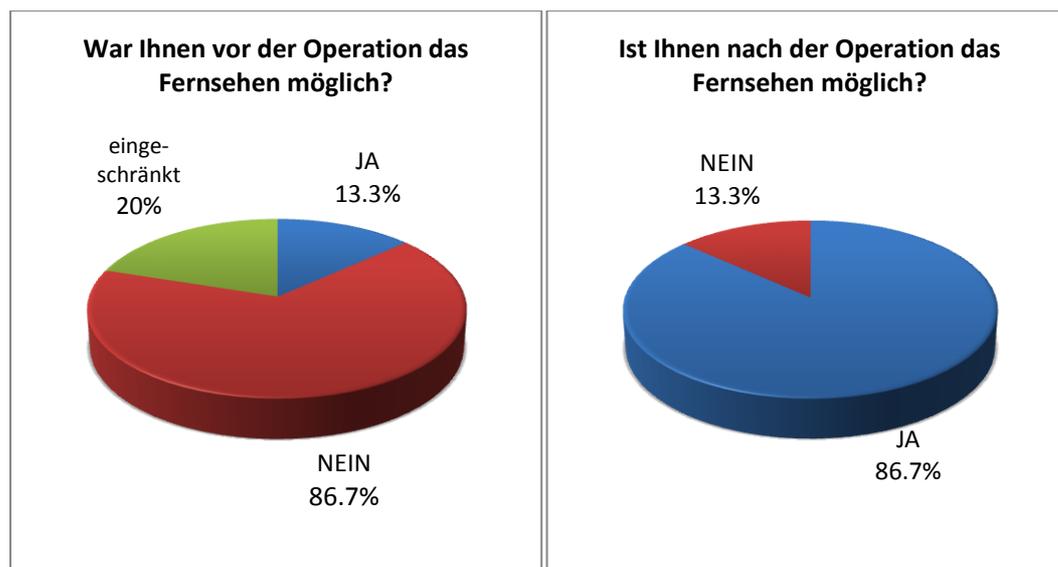


Abb.56: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status bei der Frage, ob Fernsehen möglich sei.

Die Frage nach der Arbeitsfähigkeit vor dem Eingriff beantworteten nur 13,3% (n=2) mit "Ja". 40% (n=6) waren nicht mehr arbeitsfähig und weitere 46,7% (n=7) bereits in den Ruhestand getreten. Postoperativ stieg die Rate der Arbeitsfähigkeit auf 53,3% (n=8) an, wobei weitere 46,7% (n=7) Rentner waren. Die Arbeitsunfähigkeit lag nach der LFS somit bei 0% (Abb.57).

Ein wie "Sand in den Augen" empfundenes Fremdkörpergefühl wurde präoperativ von einigen Patienten angegeben (33,3%, n=5) und fiel postoperativ auf 20% (n=3). Eine erhöhte Blendempfindlichkeit gaben 86,7% (n=13) der Patienten vor dem Eingriff an. Postoperativ blieb dieses Gefühl bei 20% (n=3) der Patienten bestehen. Die verbliebenen 80% (n=12) gaben diesbezüglich Beschwerdefreiheit an. Postoperativ verneinten alle Patienten eine aufgefallene Tendenz zu Augeninfektionen. Augentrockenheit wurde von 80% (n=12) der Patienten präoperativ verneint und von 20% (n=3) bestätigt. Über eine Symptomlinderung berichteten postoperativ 13,3% (n=2) im Gegensatz zu einem Patienten (6,67%), der keine positive Änderung seiner Augentrockenheit, aber auch keine Verschlechterung angab. Störendes Augentränen präoperativ beklagten 26,7% (n=4) der befragten Patienten, ein Prozentsatz der nach dem Eingriff auf 13,3% (n=2) Patienten fiel. Vermehrte Cephalgien vor dem Eingriff bejahten 20% (n=3) der Patienten; eine Rate, die mit 13,3% (n=2) Patienten postoperativ rückläufig war. 40% (n=6) der Befragten konnten sich vor dem Eingriff nicht selbstständig versorgen. Im Vordergrund stand, dass sie sich als Fußgänger sehr verunsichert waren und dabei auf Fremdhilfe angewiesen waren. Nach dem Eingriff war dies bei 13,3% (n=2) der Patienten gegeben.

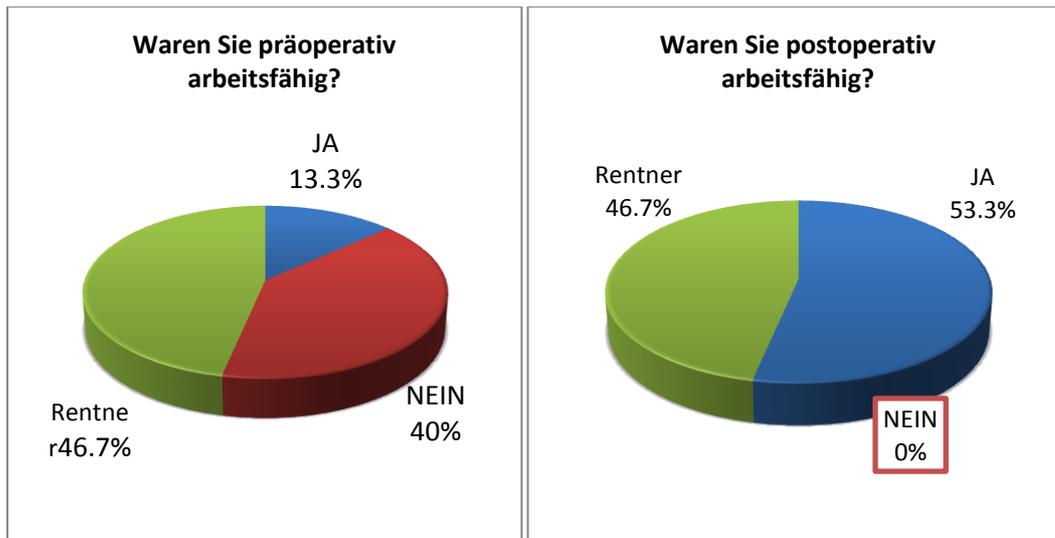


Abb.57: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status bei der Frage nach der Arbeitsfähigkeit

Alle Patienten litten präoperativ im Rahmen ihrer Erkrankung in verschiedener Ausprägung an Spasmen des Musculus orbicularis oculi, konnten jedoch weder eine Zunahme noch eine Verschlechterung der Symptomatik nach dem Eingriff bestätigen.

Eine bessere und länger anhaltende Lidöffnung nach dem Eingriff wurde von 13 Patienten, entsprechend 86,7% der Befragten, angegeben, im Vergleich zu 2 (13,3%) die nach wie vor keine positive Änderung wahrnehmen konnten (Abb.58). Auf Nachfrage der schnell durchführbaren Lidöffnungsmöglichkeit gaben alle Patienten an, daß es ihnen präoperativ nicht möglich gewesen sei, die Oberlider schnell zu öffnen. Eine gute, schnelle Lidöffnung war nun bei 86,7% (n=13) der Operierten möglich (Abb.59).



Abb.58: Postoperativer Status hinsichtlich einer subjektiven Besserung der Lidöffnung

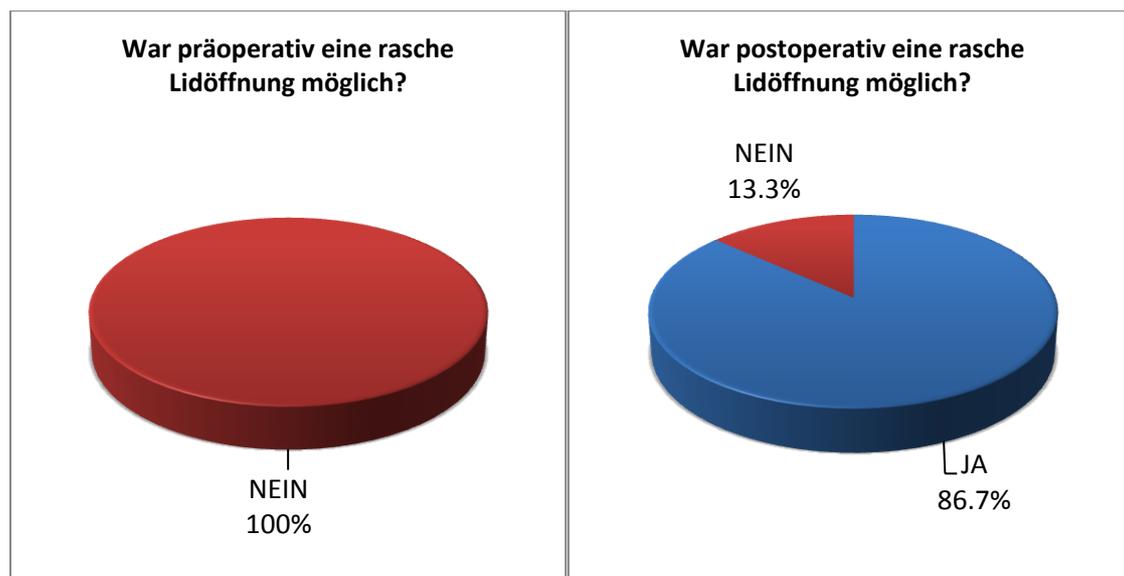


Abb.59: Vergleich zwischen prä- und postoperativem Status bei der Frage nach der Möglichkeit der schnellen Lidöffnung.

Alle Patienten wurden befragt, ob das zeitliche Intervall zwischen den notwendigen BTX-Typ A Injektionen nach dem Eingriff länger geworden ist (Abb.60). Bei 9 Patienten (60%) blieb der Abstand zwischen den Injektionen konstant. Bei 6 Patienten (40%) wurden die Injektionsintervalle länger nach der Operation, so dass bei einem Patienten sogar von einer initialen BTX-Therapie alle 9 Wochen eine Verlängerung dieses Behandlungsabstandes um weitere 5 Wochen auf 14 Wochen erreicht werden konnte. 86,7% (n=13) fühlten sich wegen ihrer Blepharospasmusproblematik sozial isoliert; nach der LFS empfanden 86,7% (n=13) eine positive Auswirkung auf ihr soziales Leben. Dieser Ansicht schlossen sich 2 Patienten oder 13,3% der Befragten nicht an (Abb.61).

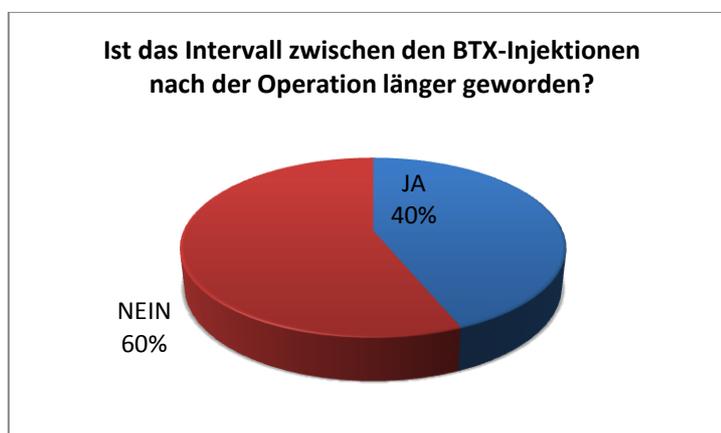


Abb.60: Patientenantwort auf die Häufigkeit der BTX-Injektionen nach dem Eingriff

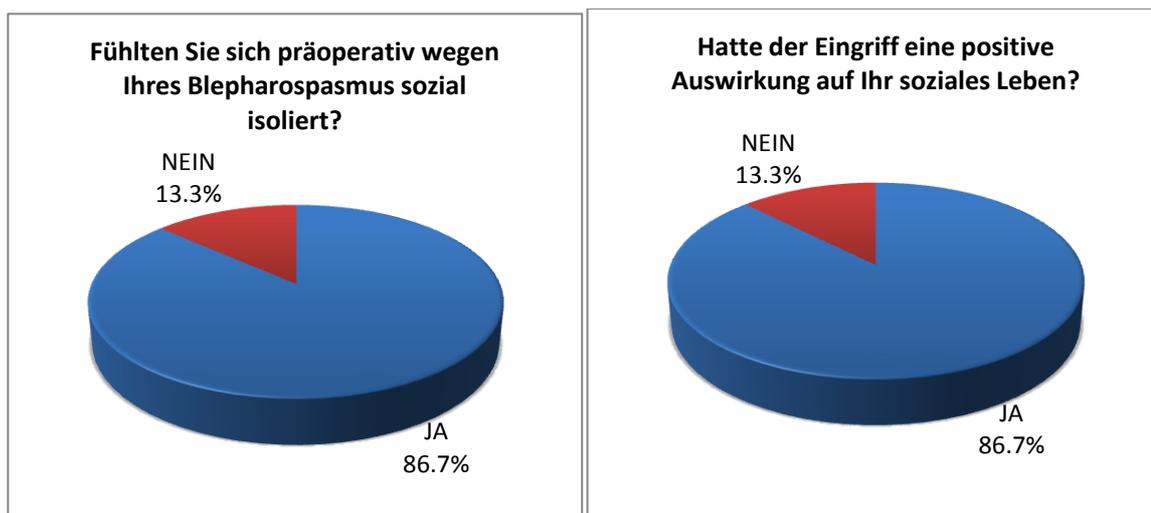


Abb.61: Auswirkung des Blepharospasmus vom LIT und der LFS-Operation auf das soziale Leben der Patienten

3.4 Auswertung des Behandlungskalenders nach erfolgter Operation

Das Therapieergebnis wurde zusätzlich anhand eines Behandlungskalenders analysiert. Die Rücklaufquote des ausgefüllten Behandlungskalenders lag bei 100%. Bei 11 der Patienten konnte retrospektiv jedes der fünf ausgewählten Intervalle beurteilt werden. Vier Patienten, die kurz vor Abschluss des Studienbeobachtungszeitraumes operiert wurden, konnten nur zum subjektiven postoperativen Empfinden 2 Wochen nach der Operation Stellung nehmen. Eine Übersicht zur Einschätzung des Behandlungserfolges vonseiten der Patienten geben Tab.7 und Abb.62. Im ersten, unmittelbar postoperativen Intervall des 1. bis zum 10. Tag wurde der minimale Therapieerfolg mit 20% bewertet, wobei es auch Patienten gab die 100% Erfolg angaben. Durchschnittlich wurde die Erfolgsrate bei 74,7% eingestuft. In einer Spanne von minimal 30% und maximal 100% mit einem daraus resultierenden 76,3% Durchschnitt wurde der 10.-90. postoperative Tag angegeben. Im 3. ausgewerteten Intervall (vom 90.-180. Tag) sank der subjektive Eingriffserfolg bis auf 0%, blieb bei anderen Patienten jedoch konstant hoch bei 100%. Der Mittelwert lag hier bei 67,7%. Im nächsten untersuchten Zeitraum (180.-365. Postoperativer Tag) gab es wieder Einschätzungen von minimal 0% bis maximal 100%, doch der Mittelwert lag mit 70% etwas höher. Die Skala von subjektiv wahrgenommenen 0%-100% Therapie-Outcomes wiederholte sich auch in Zeiträumen, die das erste postoperative Jahr überschritten. Somit wurde die Erfolgsrate ein

Jahr post operationem im Mittel mit 68,2% bewertet. Der Mittelwert der Patientenzufriedenheit unter Berücksichtigung der Angaben in den einzelnen 5 Beobachtungsintervallen lag somit bei 71,38%.

	1.-10. postop. Tag	10.-90. postop. Tag	90.-180. postop. Tag	180.-365. postop. Tag	≥ 365. Tage
Minimum des Therapieerfolges	20,0%	30,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Mittelwert des Therapieerfolges	74,7%	76,3%	67,7%	70,0%	68,2%
Maximum des Therapieerfolges	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab.7: Durchschnittlicher minimaler und maximaler "subjektiver Therapieerfolg" nach LFS-OP

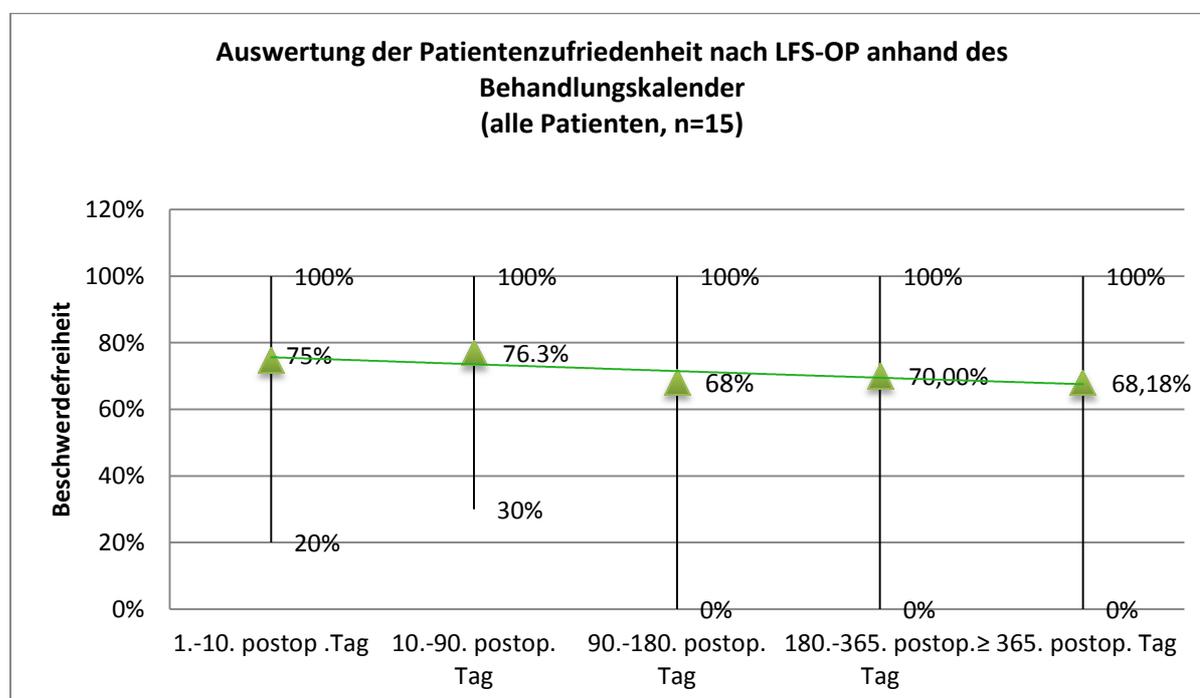


Abb.62: Prozentuale Darstellung der subjektiven Patientenzufriedenheit aller Patienten (n=15), basierend auf dem ausgehändigten Behandlungskalender (siehe Anhang). Die untere und obere Prozentzahl repräsentieren die Grenzen der Angaben der Patienten

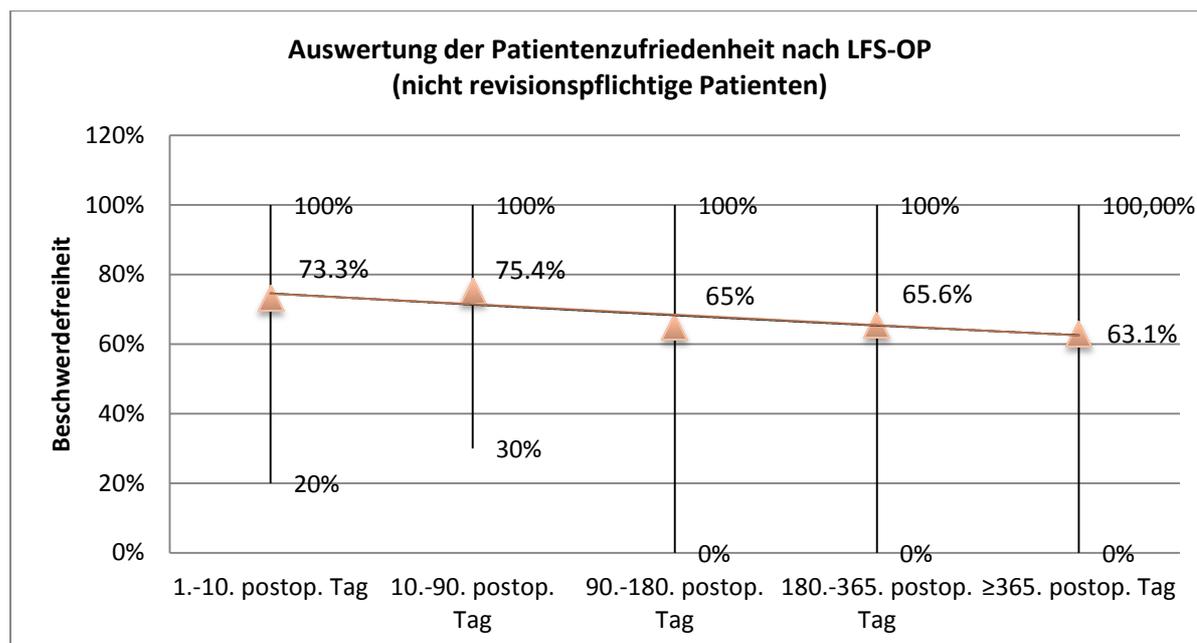


Abb.63: Prozentuale Darstellung der subjektiven Patientenzufriedenheit aller nicht revisionspflichtigen Patienten, basierend auf dem ausgehändigten Behandlungskalender (siehe Anhang)

Der angegebene Erfolg der Patienten, die sich nach ihrem Primäreingriff keinen weiteren Revisionsoperationen unterziehen mussten, lag in den ersten Zeiträumen, nämlich vom 1.-10. und vom 10.-90. postoperativen Tag, mit 73,3% und 75,4% etwas unterhalb der Bewertung, die die Studienteilnehmer in ihrer Gesamtheit betrifft. Ab dem 90. postoperativen Tag wurde in der Gruppe der nicht revidierten Patienten ein weiterer Abfall der Zufriedenheit mit 65,0% für den 90.-180. Tag und 65,6% für den 180.-365. Tag nach dem Eingriff beobachtet. In der Gruppe der nicht revidierten Patienten stabilisierte sich das subjektiv positive Therapieresultat nach dem ersten postoperativen Jahr bei 63,1% im Mittel.

Eine dritte Gruppe (Abb.64) der nach Primäreingriff revisionspflichtigen Patienten wegen aufgetretener Spätkomplikationen wurde bezüglich ihrer Zufriedenheit in ähnlicher Weise analysiert. Es konnte nachgewiesen werden, daß diese Patienten in den ersten zwei Intervallen eine Zufriedenheitsrate von jeweils 96% angaben; ein Prozentsatz, der verglichen mit den Antworten der Gesamtheit der Patienten und der nicht revidierten Patienten numerisch deutlich höher liegt. Ab dem 90.-180. postoperativen Tag nahm die Patientenzufriedenheit dieser Subgruppe mit 90% gering ab, was vermutlich in zeitlichem Zusammenhang mit den aufgetretenen späten Problemen steht. Diese Vermutung wird durch den Anstieg der Zufriedenheit in den zwei weiteren Intervallen erhärtet, da die entsprechenden Mittelwerte bis jeweils 98% ansteigen. Das Behandlungsergebnis wird hier nach dem ersten Jahr durchschnittlich auch höher geschätzt, da es bei 98% liegt und von der Gesamtheit der

Patienten im entsprechenden Zeitraum bei 68,18% lag. Vereinzelt wurde der Therapieerfolg aus dieser Gruppe ab dem 90. Tag mit minimal 50% angegeben, doch trotz der Revisionen und der daraus möglicherweise zu erklärenden Unzufriedenheit lag die Auswertung dieser Antworten interessanterweise prozentual bedeutend höher als bei den Angaben der nicht revidierten Patienten für diese Zeiträume.

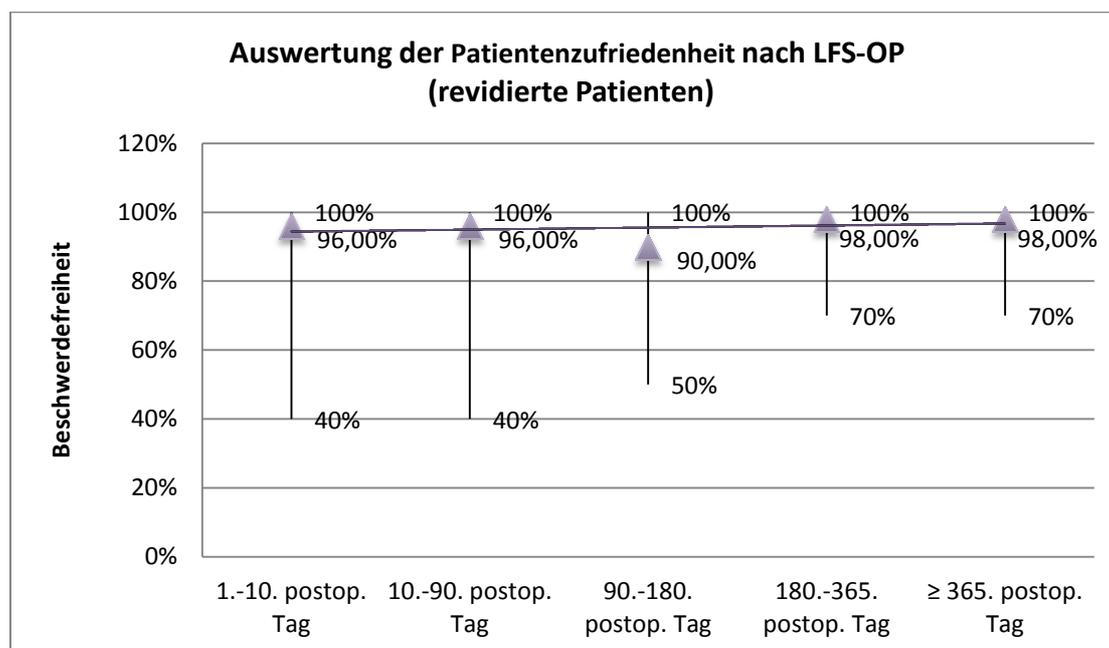


Abb.64: Prozentuale Darstellung der subjektiven Patientenzufriedenheit der revisionspflichtigen Patienten, basierend auf dem Behandlungskalender (siehe Anhang)

Bei *Männern* waren im ersten postoperativen Intervall Werte zwischen 20% und 80% zu verzeichnen. Der Mittelwert lag für diesen Zeitraum bei 65%. Eine weitere Besserung war vom 10.-90. Tag zu erkennen, wo die Werte zwischen 40% und 80% schwankten und im Durchschnitt bei 70% errechnet wurden. Stetig besserte sich die Zufriedenheit, so dass bei Werten von 50%-90% ein Durchschnittswert von 72,50% erreicht wurde. Weiter optimierte sich das subjektive Therapieergebnis ab dem 180. und bis zum 365. Tag mit Prozentangaben zwischen 70%-100% und einem daraus resultierenden Mittelwert von 78,75%. Konstant blieb die Zufriedenheit auch nach dem ersten Jahr mit einem Durchschnitt von 78,75%.

Analysiert man die Angaben der *Patientinnen*, so zeigt sich, dass sich anders als bei Männern eine prozentuelle Reduktion der Zufriedenheit mit der Zeit ergibt. Bei anfänglich 81,1% im Durchschnitt, in einer Breite von 20% bis maximal 100%, wird ab dem 10.-90. postoperativen Tag der minimale Therapieerfolg auf 30% bis maximal 100% festgelegt, so dass ein Durchschnitt von 80,55% resultiert. Um 15,55 Prozentpunkte verschlechtert sich die

durchschnittliche Zufriedenheit ab dem 90. postoperativen Tag, nämlich von 80,55% auf 65%. Gleichzeitig sinkt der minimal angegebene Therapieerfolg vereinzelt bis 0%. Diese prozentuellen Angaben bleiben, wie in Abb.66 dargestellt, bis zum 365. Tag unverändert. Ab dem ersten postoperativen Jahr ist ein weiterer geringer Abfall bis auf 62,14% zu verzeichnen.

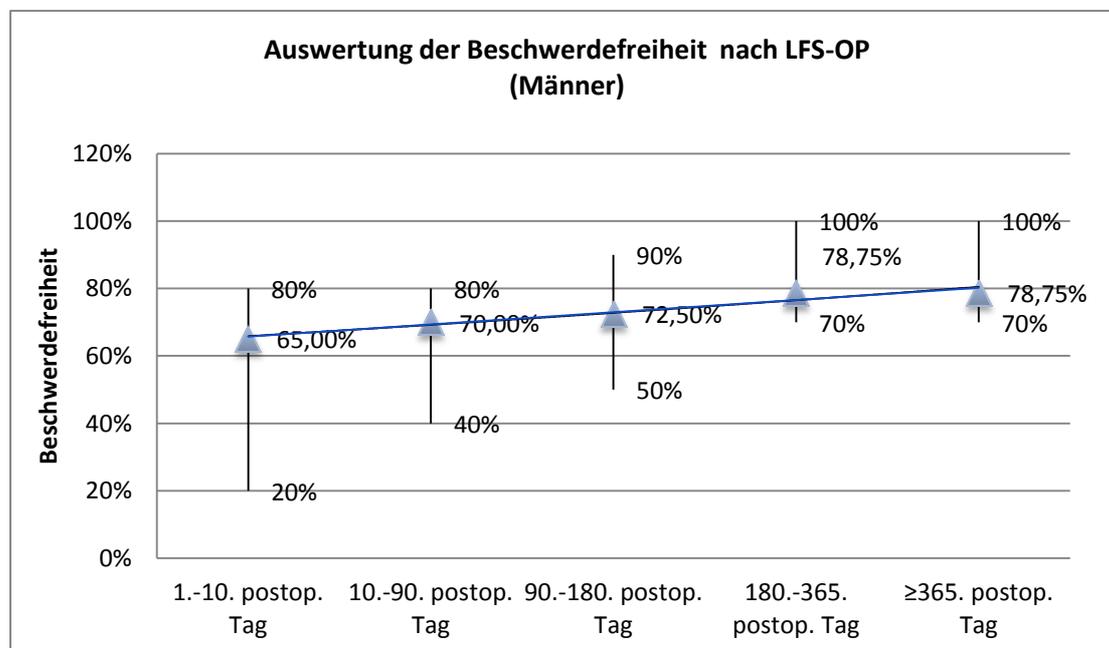


Abb.65: Prozentuale Darstellung der subjektiven Patientenzufriedenheit der männlichen Patienten, basierend auf dem Behandlungskalender (siehe Anhang)

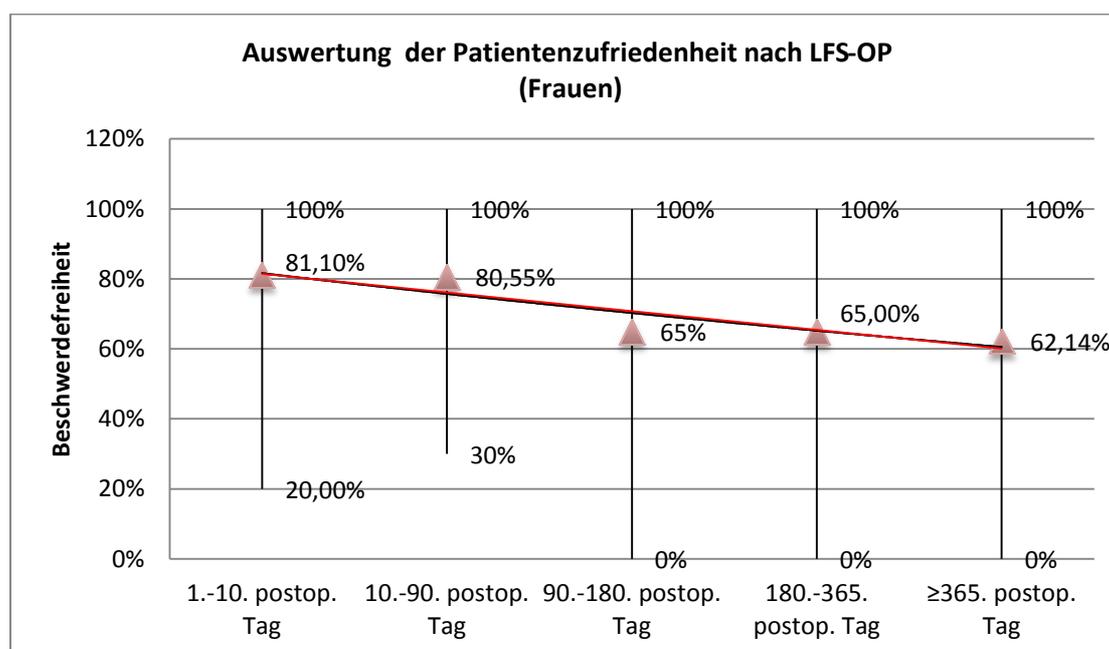


Abb.66: Prozentuale Darstellung der subjektiven Patientenzufriedenheit der weiblichen Patienten, basierend auf dem Behandlungskalender (siehe Anhang)

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeine Daten

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Beim Blepharospasmus vom LIT stellt die LFS-Operation einen wenig invasiven Eingriff dar, um eine gute Lidhebung und gute Lidmotilität zu erreichen. Dies gilt, wenn die symptomatische Behandlung mit BTX-Typ A- Injektionen eine unzureichende Wirkung erbracht hat (Roggenkämper und Nüssgens, 1997). Dieses Therapieversagen liegt beim Blepharospasmus etwa um 4% (Wabbels und Roggenkämper, 2007). Das Auftreten des Blepharospasmus vom LIT ist selten, so dass umfangreiche Erfahrungen mit diesem Krankheitsbild und seiner Therapie in der Literatur nur singulär zu finden sind. Das 4. Fallbeispiel im Abschnitt 3.2.3 verdeutlicht, dass es sich um eine Krankheitsentität handelt, mit der viele Mediziner nicht vertraut sind und eine differentialdiagnostische Herausforderung darstellt, die irrtümlich zu falschen Diagnosen und therapeutischen Wegen führen kann. Die Erkrankung hat für betroffene Patienten zudem erhebliche negative Auswirkungen. Neben ausgeprägten somatischen Beschwerden kommen auch psychosoziale Folgen zum Tragen, da das Krankheitsbild mit einer deutlichen Stigmatisierung einhergeht. Der hohe Leidensdruck der Patienten und der Wunsch nach Wiederherstellung der Seh- und Berufsfähigkeit weisen in Fällen des Versagens der BTX-Therapie auf die medizinische Notwendigkeit einer darüber hinausgehenden Therapie hin. Unsere Analyse hat sich mit dem von Roggenkämper (1993) modifizierten Lid-Frontalis-Suspensions-Eingriff nach Crawford (1956) unter Anwendung von Gore-Tex-Fäden als Schlingenmaterial bei dieser Indikationsstellung befasst. Im gesamten Patientengut überwogen zum Zeitpunkt der ersten Operation Frauen mit 60% (n=9) gegenüber Männern mit 40% (n=6). Das weibliche Geschlecht war auch mit 66,7% (n=2) auch bei den drei Patienten, die sich wegen postoperativen Komplikationen einer Revisionsoperation unterziehen mussten, häufiger vertreten. Da das weibliche Geschlecht hier und wie in Vergleichsstudien belegt (Defazio und Livrea, 2004, Hallett 2002) 2-3 mal häufiger an dieser Blepharospasmus-''Sonderform'' erkrankt, ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes in unserer Analyse nicht überraschend.

4.1.2 Alter

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose des Blepharospasmus vom LIT lag bei 59,46 Jahren und verteilte sich zwischen 32 und 72 Jahren, was sich mit den Ergebnissen einer grossen amerikanischen Studie mit 4.000 Blepharospasmus-Patienten von Stacy und Mahant (2002) deckt, in der das Alter bei Diagnosestellung mit 56,9 Jahren errechnet wurde. Allerdings wurden Patienten mit LIT nicht gesondert statistisch untersucht. Konkreter hatten Frauen in unserer Analyse bei Erstdiagnose ein Durchschnittsalter von 56,7 Jahren, welches deutlich unter dem Durchschnittsalter der Männer mit 63,7 Jahren lag.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein durchschnittliches Zeitintervall von 2,93 Jahren von Erstmanifestation der Beschwerden bis zur Diagnosestellung. Dieses Zeitfenster von Symptombeginn bis zur Diagnose lag in der Arbeit von Stacy und Mahant (2002) bei 3,3 Jahren, auch bei Patienten mit "klassischen" Blepharospasmusformen. Interessant ist die Feststellung, dass die einzige Patientin, die eine positive Blepharospasmus-Familienanamnese hatte, zugleich auch die jüngste Patientin unserer Analyse war, was sich mit der Beobachtung von Stacy und Mahant (2002) deckt, dass Patienten mit familiärer Blepharospasmus-Vorgeschichte ein jüngeres Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Symptome haben. Auf die Frage, welches Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und BTX-Therapiebeginn lag, ergibt sich ein Zeitintervall von 0,73 Jahren (8 Wochen-7 Jahren), was umgerechnet 9 Monaten entspricht. Roggenkämper und Nüssgens (1997) untersuchten in einer Studie 31 BTX-therapierefraktäre Patienten mit Blepharospasmus (LIT-Form mit eingeschlossen) und kamen auf einen Mittelwert von 3,9 Jahren (3 Monate-15 Jahre) an "Blepharospasmusdauer" vor BTX-Therapiebeginn, wobei nicht klar definiert wurde, ob sich der Begriff "Blepharospasmusdauer" auf die Erstmanifestation oder auf die Erstdiagnose der Erkrankung bezieht. Ab BTX-Therapieeinleitung bis zur primären LFS-Operation sind bei unseren Patienten im Durchschnitt 2,84 Jahre vergangen, so dass der Altersdurchschnitt der Patienten zum Zeitpunkt des Primäreingriffes 61,93 Jahre (32-72 Jahre) betrug. Vergleichbar lag in der retrospektiven Arbeit von Roggenkämper und Nüssgens (1997) der Altersdurchschnitt der Patienten zum Operationszeitpunkt bei 62,4 Jahren mit einer Spanne vom 42-80 LJ.

4.1.3 Komorbiditäten

Im Gesamtpatientengut standen sicher diagnostizierte depressive Störungen und der arterielle Hypertonus mit 33,33% (n=5) im Vordergrund. Desweiteren wurden als Komorbiditäten die Hypothyreose, der Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Vorhofflimmern mit Marcumarisierung und Allergien auf Penicillin und Diclofenac® angegeben. Zwei Patienten litten parallel an Morbus Parkinson und zwei weitere an anderen dystonen Störungen. Dabei handelte es sich um eine idiopathische segmentale Dystonie mit Meige-Syndrom und spasmodischer Dysphonie beim ersten Patienten und beim zweiten um eine multifokale Dystonie mit Graphospasmus. Stacy und Mahant (2002) verschafften in ihrer Arbeit einen Überblick der bei 185 Blepharospasmus-Patienten vorliegenden Begleiterkrankungen und stellten fest, dass 6,5% der Befragten an einer diagnostizierten depressiven Störung litten, die bei 4 Patienten sogar als prodromale Symptomatik ihres Blepharospasmus angenommen wurde. Keiner der Patienten litt jedoch an den restlichen Komorbiditäten, die bei unseren Patienten beobachtet wurden. Es ist aus unserer Sicht anzumerken, dass auch bei den von uns operierten Patienten ein äusserst hoher Anteil an Depressionen litt. Natürlich können die Ursachen dafür multifaktoriell sein, doch das chronische Leiden, insbesondere der an Blepharospasmus vom LIT Erkrankten, ist der stärkste Prädiktor für eine Depression und beeinflusst die Lebensqualität stärker als etwa die Schwere der Beschwerden.

4.1.4 Aufklärung

Die richtige Aufklärung vor der Operation mit umfassenden und verständlichen Informationen sowie die Therapie-Entscheidungsfindung sollten hoch eingestuft werden, da sie den gesamten Therapieverlauf maßgeblich lenken. Möglichkeiten und Grenzen bei der Erfüllung der geäußerten Patientenwünsche sollten gleichermassen thematisiert werden. Hierfür ist neben dem medizinisch-anatomischen Fachwissen auch ein Verständnis der sozialen und psychischen Umstände hilfreich, auf deren Boden der Wunsch nach einer hauptsächlich funktionellen und im weitesten Sinne auch ästhetischen Verbesserung entsteht, da man bedenken muss, dass es sich um eine OP-Region handelt die eine zentrale Rolle im menschlichen Gesicht einnimmt. Man muss den psychisch sensiblen, in vielen Fällen auch durch depressive Störungen bereits geprägten Patienten darüber aufklären, dass diese Technik trotz des minimal-invasiven Charakters keine therapeutische Einbahnstrasse darstellt, da ein Fadenzug insbesondere unter dem angewendeten Gore-Tex-Faden, im Falle

eines suboptimalen Therapieerfolges jederzeit möglich ist. Diese These über die Reversibilität des LFS-Verfahrens, der wir uns anschließen, wurde in der Langzeitstudie von Roggenkämper und Nüssgens (1997) wie auch in der Arbeit von De Groot et al. (2000) erläutert. Die LFS ist eine reversible therapeutische Maßnahme, da der funktionelle und kosmetische Ausgangspunkt der Oberlider wiederhergestellt werden kann. Nur durch eine eingehende Aufklärung lässt sich die Angst der Patienten vor dem Eingriff beeinflussen oder gar nehmen.

4.2 Postoperative Resultate

4.2.1 Komplikationsrate

Die Rate der in den ersten postoperativen Tagen topisch beobachteten Frühkomplikationen, die "normalerweise" auch zu erwarten sind, minor complications und nicht lange persistieren (z.B. Lidhämatome, Lidödeme), lag bei 30,0% (n=12), wobei 12,5% (n=5) der Lider mit postoperativen Spätproblemen einer oder mehrerer Revisionen bedurften. Die häufigsten mit 20% (n=8) aufgetretenen postoperativen Folgen stellten umschriebene Lidhämatome, gefolgt von Lidödemem und die sekundär beobachteten Fadenextrusionen mit je 15% (n=5) dar. Andere Komplikationen wie Granulome an den Augenbraueninzisionsstellen (10%, n=4) und Oberlidentzündungen (7,5%, n=3) traten deutlich seltener auf. Granulome wurden in der durch Roggenkämper und Nüssgens (1997) publizierte Studie bei 5 von insgesamt 56 Patienten nach bilateraler LFS-Operation unter Anwendung von Gore-Tex-Fäden beschrieben, was einem prozentualen Anteil von 8,92% entspricht und vergleichbar mit unserem Resultat von 10% postoperativer Granulombildung ist. Die Anwendung nicht autogener Suspensionsmaterialien (speziell von Gore-Tex) zur LFS ist auch wie von Mehta et al. (2004), von Takahashi et al. (2010) und von Hayashi et al. (2013) beschrieben, zwar mit einer geringen Weichteilkomplikationsrate wie Fadenextrusion, Granulombildung und Infektionen verbunden, doch die guten funktionellen Langzeitergebnisse sind unbestreitbar. Das Extrusionsrisiko liegt bei Anwendung von Mersilene Mesh bei 20% (Mehta et al. 2004), bei Anwendung von Nylon zur Suspension bei 0% (Hayashi et al. 2013). Prolene und Silikon-Fäden haben eine marginale Infektions- und Extrusionsrate, doch mit der Zeit einen nachlassenden Wirkungseffekt im Vergleich zu Gore-Tex (Mehta et al. 2004). Nur autogene Fascia lata vereinigt gute Langzeitergebnisse und wenig Abstossungsreaktion, geht aber prinzipiell mit Präparationsschwierigkeiten und

Komplikationen an der Entnahmestelle einher. Gore-Tex hingegen ist unbegrenzt verfügbar (Takahashi et al. 2010). Seltene Komplikationen wie Lagophthalmus oder Entropion, wie in der von Debski et al. (2012) veröffentlichten Arbeit unter Anwendung von autologer Fascia lata bei LFS-Operation beschrieben, traten in unserer Analyse nicht auf. Auch präseptale Infektionen, wie von Mencia-Guttierez et al. (2005) bei 1,7% ihrer Patienten nach LFS-Operation beobachtet, traten bei unseren Patienten nicht auf. Topische Komplikationen wurden in unserem Patientengut mit lokalen Massnahmen wie Kompression, Kühlung und Pflege mit Polyspectran® behandelt, bis es im Falle der Ödeme und Hämatome zu der erwarteten Resorption kam. Auch das zunächst bei zwei der Patienten berichtete Augentränen (5%), welches wahrscheinlich mit der beabsichtigten geringen Überkorrektur des Oberlides während der Suspension zusammenhing, liess mit der Zeit und der allmählich nachlassenden Fadenspannung wie erwartet nach. Insgesamt sind 5 von den 30 primär operierten Lidern "revisionspflichtig" geworden. Die Revisionen wurden nicht hinsichtlich ihrer Häufigkeit auf Patienten sondern auf die Anzahl der Eingriffe bezogen, so dass der prozentuale Anteil der notwendigen umschriebenen Revisionsmassnahmen 15,67% entspricht. Die Fixationsknotenversenkung aufgrund einer beobachteten Fadenextrusion mit Durchwanderung des Knotens nach aussen wie auch das Anlegen eines neuen Carrées waren mit je 50% (n=5) die am häufigsten durchgeführten Verfahren unter den Revisionsmassnahmen. Der isolierte Fadenzug bei rezidivierenden Infektionen oder Granulombildung an den Augenbrauen-Inzisionsstellen war insgesamt fünfmal notwendig und konnte anhand des fehlenden Einwachsens von Gore-Tex in das umliegende fibrovaskuläre Gewebe ohne Schwierigkeiten erfolgen. Insgesamt handelt es sich bei den Revisionsmassnahmen also um wenig invasive, sehr umschriebene chirurgische Applikationen meist in LA. Die positive Eigenschaft von Gore-Tex ist zu unterstreichen, da sich, wie auch von Mehta et al. (2004) beschrieben, andere synthetische Suspensionsmaterialien wie z.B. Mersilene Mesh schlecht vom umliegenden Gewebe entfernen lassen. Diese Beobachtung beweist nicht nur die gute Reversibilität des Eingriffs bei Gore-Tex-Anwendung, sondern auch die Möglichkeit von umschriebenen Nachkorrekturen der Fadenlage. In der Publikation von Wabbels und Roggenkämper (2007) war die Revisionspflichtigkeit der Lider nach LFS-Operation mit Einbringen von Gore-Tex-Fäden mit 10% niedriger als die in unserer Analyse erhobene Rate von 15,67%. Allerdings stehen in beiden Arbeiten Granulombildungen an den Augenbrauen-Inzisionsstellen und Fadenextrusionen als Ursache der Revisionen im Vordergrund. Wie der 1. Fallbericht verdeutlicht, konnte sogar in einigen Fällen trotz der Gore-Tex-Faden-Entfernung bei Unverträglichkeit eine ausreichende Lidöffnung -zumindest vorübergehend-

erreicht werden. Die Ätiologie für dieses beobachtete Phänomen bleibt unklar. Zentralnervöse Effekte durch eine postoperativ zunächst veränderte "Afferenzlage" des periokulären muskulären Systems oder aber mechanische Effekte im Sinne einer filiformen Vernarbung mit möglicher Lidanhebung stehen hier zur Diskussion. Steinkogler et al. (1993) beschrieben, dass auch nach Zug des Gore-Tex-Materials das fibrovaskuläre Gewebe am ehesten durch subkutane Vernarbungsprozesse die Eigenschaft hat, eine suffiziente Lidöffnung weiter zu gewährleisten. Dieser zunächst positive Effekt liess in unserem Fall jedoch rechts 7 Monate und links 4 Monate nach Fadenzug nach und es wurde eine Revisionsoperation beidseits notwendig, ohne Auftreten von Komplikationen postoperativ. Ähnliche Phänomene wurden nach Fadenzug bei Verdacht auf Nahtmaterialunverträglichkeit allerdings bei zwei weiteren Patientinnen beobachtet. In einem Fall hielt dieser Effekt nach Fadenzug des lateralen Carrées und Belassen des medialen Carrées 4 Monate an, bis dann eine störende Lidsenkung zur Revisionsoperation führte. Bei der zweiten Patientin musste nach mehrfacher Fixationsknotenextrusion am links lateralen Carrée der Gore-Tex-Faden ebenso gezogen werden. Der Lidhebeeffect war unter Erhalt nur des medialen Carrées auf der linken Seite für etwa 4 Monate ausreichend gut. Nachdem jedoch das Offenhalten des Lides links mit der Zeit anstrengender empfunden wurde, fiel zunächst die Entscheidung für eine Erhöhung der additiven BTX-A Dosierung von 13,25 E auf 20 E des Präparates Botox®, um ein neues Anlegen des lateralen Carrées am linken Oberlid zu vermeiden. Durch diese Schema-Änderung der periokulären Injektionen links gelang für 3 Jahre eine zeitliche Überbrückung mit gutem Lidöffnungseffekt, bis sich die Patientin erneut über eine zunehmende Lidschlusstendenz links beschwerte und sich einer erneuten LFS-Operation des links lateralen Carrées unterzog. Unsere Entscheidung zur periokulären BTX-Dosiserhöhung basierte auf der Beobachtung von Roggenkämper und Laskawi (2004), dass der Wechsel der Injektionsdosis eine erhebliche Wirkungsbesserung von BTX haben kann.

Im Vorgriff auf eine postoperative Infektionsratensenkung ist eine perioperative antibiotische Prophylaxe nicht nur bei Risikopatienten wie z.B. Diabetikern mit möglicherweise erhöhter Neigung zu Infektionen zu empfehlen. Generell sollte man eine solche vorbeugende Medikation mit oralen Cephalosporinen oder Penicillinen ansetzen, da insgesamt 6 Hautinzisionen pro Auge vorgenommen werden, die potentielle Eintrittspforten für Keime darstellen. Nach Rüden et al. (1995) sind es am häufigsten Staphylokokken, insbesondere im Zusammenhang mit eingebrachten Fremdkörpern, die postoperative Infektionen verursachen. Das Haupterregerreservoir für Wundinfektionen stellt nach Dellinger und Ehrenkranz (1998) die körpereigene Flora des Patienten dar, die sich auch bei sorgfältiger

präoperativer Antiseptik nicht vollständig eliminieren lässt (Behrens-Baumann und Kramer, 2002). In dieser Arbeit wurde Gore-Tex als Nahtmaterial eingesetzt, welches trotz seiner vielen Vorteile bekannt dafür ist, dass seine poröse Struktur Proliferationen von bakteriellen Mikroorganismen erlaubt und Abszedierungen hervorrufen kann, so dass es mit einer relativ hohen Weichteil-Komplikationsrate verbunden ist (Mehta et al. 2004, Takahashi et al. 2010). Aus diesen Gründen sind nach unserer Auffassung eine perioperative antibiotische Prophylaxe, das wiederholte Tränken des Nahtmaterials in antiseptischer Lösung (z.B. Braunovidon®) sowie die intraoperativen Zwischendesinfektionen an den Inzisionsstellen als Ergänzung der generell geltenden Hygiene-Maßnahmen gerechtfertigt. In Fällen von aufgetretenen Fadenextrusionen, Fadengranulombildungen oder rezidivierenden Oberlid-entzündungen ist nicht ausgeschlossen, dass ursächlich für diese Reaktionen eine Fadenunverträglichkeit sein kann. Dies wird auch dadurch erhärtet, dass auf technische Details wie die tiefe Knotenversenkung, die tiefe subkutane Fadenführung mit der Ptoxis-Nadel, die antiseptischen intraoperativen Maßnahmen geachtet wurde und dennoch an einigen Lidern rezidivierende Unverträglichkeitsreaktionen evident wurden. Diese waren auch nicht durch systemische perioperative Antibiotika oder Änderung der Stärke des angewendeten Gore-Tex-Fadens zu beeinflussen.

Vor OP-Beginn wurde konsequent auf die Protektion des Bulbus geachtet, so dass keine postoperative Erosio corneae oder andere Bulbusverletzung auftraten. Zum Bulbusschutz wurde 34 Mal die Einlage von Walser-Protektionsschalen und 6 Mal geeignete Lidplatten eingesetzt, durch die das Lid protektiv vom Bulbus angehoben werden konnte. Ähnlich kam es in der Arbeit von Wabbels und Roggenkämper (2007) bei 252 Lidern nach LFS-Operation in keinem Fall zu Hornhautkomplikationen. Eine Überkorrektur der Lidöffnung ist erlaubt und beabsichtigt, um eine langfristig gute Lidöffnung beizubehalten, auch wenn die Fadenspannung erwartungsgemäß nachlassen sollte (Wabbels und Roggenkämper, 2007). Wie durch Mehta et al. (2004) beschrieben, schliessen wir uns der Ansicht an, dass unter Gore-Tex-Anwendung zur LFS wichtige Kriterien wie Erhaltung der Stabilität, der Höhe und der anatomischen Kontur des Oberlides weitestgehend erfüllt werden können, um nicht nur ein gutes funktionelles, sondern auch ein gutes ästhetisches Ergebnis zu erreichen.

4.2.2 Fragebogenauswertung, Lebensqualität

Den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden jeweils zwei Bögen ausgehändigt. Die Mehrheit unserer Patienten gab im Vergleich zu den präoperativ gestellten Fragen eine

postoperative Besserung aller erhobenen Parameter an. Auf die anfangs gestellten Fragen, ob sich das Sehvermögen, die Lidöffnung und die rasche Lidöffnung postoperativ gebessert hatten, bejahten jeweils 86,7% der Patienten die Fragen, so dass sich hier definitiv ein positiver Effekt des Eingriffes widerspiegelte. Alle Patienten litten präoperativ im Rahmen ihrer Erkrankung in verschiedener Ausprägung an Spasmen. Eine Zunahme oder Verschlechterung der Symptomatik nach dem Eingriff konnte nicht bestätigt werden.

80% der Patienten verspürten eine Besserung ihrer präoperativ erhöhten Blendempfindlichkeit. Diese Symptomreduktion liegt erheblich höher als die nach Oberlid-Myektomie beschriebene Besserung der Blendempfindlichkeit, wie von Georgescu et al. (2008) mit 41% beschrieben. Augentrockenheit wurde von 80% der Patienten präoperativ verneint und von 20% bestätigt. Über eine diesbezügliche Beschwerdelinderung berichteten postoperativ 13,3% im Gegensatz zu einem Patienten (6,67%), der keine positive Änderung seiner Augentrockenheit, aber auch keine Verschlechterung angab. Georgescu et al. (2008) hingegen dokumentierten in ihrer Myektomie-Arbeit bei "Lidöffnungsapraxie-Patienten" eine postoperative Linderung der Augentrockenheit von 29%. Auf jeden Fall kann nach beiden Prozeduren eine Besserung der vorbestehenden Augentrockenheit verzeichnet werden.

Es wird angenommen, dass die Erkrankung bis zur Berufsunfähigkeit führen kann. Seleman (2011) beschrieb in seiner Befragung an 61 Patienten mit LIT 17%, die weiterhin arbeitsfähig waren, wobei 6,6% ihren Beruf wegen der Einschränkungen ihrer Erkrankung aufgaben und 77% aus anderen Gründen nicht mehr ihrem Beruf nachgehen konnten. In unserer Befragung waren 40% aufgrund des Blepharospasmus nicht mehr arbeitsfähig und weitere 46,7% bereits in den Ruhestand eingetreten. Nur 13,3% unserer Patienten waren präoperativ arbeitsfähig. Diese Rate stieg postoperativ auf 50% an, wobei weitere 50% Prozent den Rentnern entsprachen. Die Arbeitsunfähigkeit aufgrund des Blepharospasmus vom LIT lag somit nach der LFS bei 0%. Sowohl unsere Ergebnisse als auch die Daten der größten bisher durchgeführten Befragung mit 61 Blepharospasmus vom LIT-Patienten von Seleman (2011) unterstreichen die soziale Beeinträchtigung dieser Menschen, da nur ein kleiner Prozentsatz von ihnen beruflich tätig sein kann. Interessanterweise können wir aber anhand der hier aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass die Arbeitsfähigkeit dieser Menschen nach dem LFS-Eingriff komplett hergestellt werden kann. Die Wichtigkeit und die positiven Auswirkungen einer Erwerbstätigkeit auf die Psyche und das Wohlbefinden der Menschen ist unbestreitbar.

Sehr positiv fiel auch die Frage aus, die sich auf die prä- und postoperative Fahrtüchtigkeit nach der LFS-Operation bezog. Präoperativ traute sich die Mehrheit der Patienten aufgrund

der Blepharospasmus-bedingten funktionellen Visuseinschränkungen nicht zu, Auto zu fahren. Einige Patienten verkauften sogar ihr Auto. Das erhebliche Ausmass dieser Lebensqualitätseinschränkung wurde durch Hall et al. (2006) erläutert. Seleman (2011) beschrieb 46% aller fahrtauglichen Blepharospasmus-Patienten, ohne dabei eine Differenzierung für den LIT vorzunehmen, als "nicht mehr fahrtüchtig" aufgrund ihrer Erkrankung. Der postoperative Status ergab in unserer Analyse einen hohen Prozentteil von 73,3% an Patienten, die wieder fahrtüchtig waren, so dass die Patienten auch in dieser Hinsicht von der LFS-Operation profitierten. Auch sportliche Aktivitäten wie z.B. Fahrradfahren waren vor dem Eingriff bei fast allen Patienten nicht möglich und konnten postoperativ von 80% erfolgreich wieder aufgenommen werden. Das Verrichten von Tätigkeiten wie Lesen, Fernsehen, Einkaufen, sogar die Selbstversorgung, waren Faktoren, die für alle Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung nur schwer durchführbar waren und nach der LFS-OP zum grössten Teil wieder aufgenommen werden konnten. Das Lesen war durch die Levatorinhibitionsstörung bei 87,5% unseres Patientengutes nicht möglich und begrenzte sich postoperativ auf nur 20%. Postoperativ konnten 86,7% der Patienten problemlos fernsehen. Eine Patientin klagte über beeinträchtigte Fixierung von bewegten Gegenständen beim Fernsehen. Eine weitere Patientin gab an, nach dem Eingriff zwar fernsehen zu können, doch dieses würde ihr postoperativ nur nach Einsetzen der additiven BTX-Wirkung gelingen. 38% der Patienten mit essentiellm Blepharospasmus, die in der Befragung von Seleman (2011) teilnahmen, gaben an, sich beim Fernsehen stark beeinträchtigt zu fühlen, während 8% als Folge ihrer Erkrankung nicht mehr in der Lage waren, fernzusehen. Unsere Daten verdeutlichen, dass auch die Einschränkung beim Fernsehen, die präoperativ bei 66,7% lag, behoben werden kann.

Bei 60% der Patienten blieb die Zeit zwischen den additiven BTX-Sitzungen konstant. Bei 40% der Befragten wurden die Injektionsintervalle nach der Suspension länger, so dass bei einem Patienten sogar von einer initialen BTX-Therapie alle 9 Wochen eine Verlängerung des Behandlungsabstandes um weitere 5 Wochen (auf 14 Wochen) erreicht werden konnte. Seleman (2011) stellte in seiner Arbeit einen Vergleich zwischen Blepharospasmus-Patienten mit und ohne LFS-Operation, bezogen auf die Wirkungsdauer zwischen den BTX-Behandlungen, her. Dabei kam er zum Ergebnis, dass die Injektionsintervalle bei den Patienten mit LFS mit 5,5 Wochen signifikant kürzer als die Therapieintervalle bei den Patienten ohne Suspension (mit 9,3 Wochen) waren. Diese Feststellung deckt sich nicht mit unserer Erfahrung, da die Injektionsintervalle bei 40% unserer Patienten nach LFS-Operation sogar länger wurden. Womöglich lässt sich diese Diskrepanz durch die verabreichten BTX-

Mengen, die additiv injiziert werden, erklären, die bei unseren Patienten vermutlich höher liegen.

86,7% der durch uns operierten Patienten fühlten sich wegen ihrer Blepharospasmusproblematik sozial isoliert, doch nach der LFS empfanden 86,7% eine positive Auswirkung auf ihr soziales Leben. Dieser Ansicht schlossen sich nur zwei der Befragten nicht an, die allerdings auch wegen einer manifesten Depression, die bereits präoperativ bestand, in ambulanter psychiatrischer Behandlung waren. Dieser positive Effekt auf das soziale Leben der Patienten nach LFS-Operation unter Anwendung von Gore-Tex wurde auch von Roggenkämper und Nüssgens (1997) beschrieben und wird in der Literatur sogar auch bei Anwendung anderer Suspensionsmaterialien (z.B. Fascia lata) oder anderer Suspensionstechniken (z.B. Oberlid-Myektomie) bestätigt (Debski et al. 2012, Georgescu et al. 2008).

4.2.3 Behandlungskalenderauswertung, subjektive Therapieeinschätzung

Zur Einschätzung des Therapieerfolges wurde ein Behandlungskalender erstellt (siehe Anhang). Im ersten Intervall (1.-10. postoperativer Tag) wurde die Erfolgsrate durchschnittlich bei 74,7% (20%-100%) eingestuft. In einer Spanne von minimal 30% und maximal 100% mit daraus resultierenden 76,3% wurde der 10.-90. postoperative Tag eingestuft. Der Mittelwert lag bei 67,7% im dritten Intervall. Im nächsten untersuchten Zeitraum des 180.-365. postoperativen Tages lag der Erfolgsmittelwert mit 70% etwas höher als im dritten Zeitfenster. Die Erfolgsrate ein Jahr nach der Operation wurde mit 68,18% im Durchschnitt bewertet. Der Mittelwert der gesamten Patientenzufriedenheit unter Berücksichtigung der Angaben in den einzelnen 5 Beobachtungsintervallen lag somit bei 71,37%. Wabbels und Roggenkämper (2007) führten eine Studie mit 252 Lidern nach LFS-Operation modifiziert nach Crawford (1956) durch, so wie sie in unserer Klinik praktiziert wird und erreichten nach einem Follow up von $22,1 \pm 11,6$ Monaten einen Therapieerfolg von 73%, wobei der Langzeiterfolg mit 50% angesehen wurde. Beim Versuch, einen Vergleich mit unseren Ergebnissen durchzuführen erkennt man, dass die subjektive Einschätzung unserer Patienten ein ähnliches Maß an Patientenzufriedenheit wie in der von Wabbels und Roggenkämper (2007) publizierten Studie erreicht. Der vorliegenden Arbeit liegt hinsichtlich Umfang und Beobachtungszeitraum eine dem Grossteil der Veröffentlichungen vergleichbare Patientenkohorte zugrunde. Eine Vergleichsübersicht zu anderen Studien, die das gleiche Therapieverfahren thematisierten, gibt Tabelle 6.

Die Patientenzufriedenheit bei allen nicht revidierten Patienten wurde getrennt ausgewertet. Interessanterweise lag der empfundene Erfolg in den ersten Zeiträumen knapp unterhalb der entsprechenden Bewertung bei der ersten Befragung, die die Patienten in ihrer Gesamtheit betraf. Ab dem 90. postoperativen Tag wurde in der Gruppe der nicht revidierten Patienten eine Abnahme der Zufriedenheit mit 65% für den 90.-180. Tag und 65,6% für den 180.-365. Tag nach dem Eingriff erreicht. Das Therapieresultat stabilisierte sich nach dem ersten postoperativen Jahr bei 63,1% subjektiver Zufriedenheit im Durchschnitt. Ausführliche Daten über die subjektive Zufriedenheit revidierter und nicht revidierter Patienten lagen in anderen Studien zum Vergleich nicht vor.

Eine dritte Subgruppe, nämlich die der revisionspflichtigen Patienten, wurde bezüglich ihrer Zufriedenheit in ähnlicher Weise analysiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Patienten in den ersten zwei Intervallen eine sehr hohe Zufriedenheitsrate von jeweils 96% angaben; ein Prozentsatz, der verglichen mit den Antworten der Gesamtheit der Patienten und der nicht revidierten Patienten numerisch deutlich höher liegt. Ab dem 90.-180. postoperativen Tag nahm die Patientenzufriedenheit dieser Subgruppe bis auf 90% ab, was in zeitlichem Zusammenhang mit den aufgetretenen Spätkomplikationen stehen könnte. Diese Hypothese wird durch den im Verlauf beobachteten Anstieg der Zufriedenheit in den zwei weiteren Intervallen (180.-365. und ≥ 365 . Tag) erhärtet, da die entsprechenden Mittelwerte bis jeweils 98% anstiegen. Trotz der Revisionen und der daraus zu erwartenden Unzufriedenheit lag die Auswertung dieser Antworten prozentuell betrachtet höher als bei den Angaben der nicht revidierten Patienten für diese Zeiträume, was vermutlich mit der guten Einsicht und Compliance vonseiten der drei revidierten Patienten zusammenhängt und hypothetisch auch den nicht schwerwiegenden und nicht entstellenden Charakter der aufgetretenen Probleme widerspiegelt. Der 98%-Langzeittherapieerfolg der revidierten Patienten zeigt, dass die LFS-Operation nie zu einem Misserfolg, sondern höchstens zu einem nicht ausreichenden Ergebnis, welches durch weitere minimal invasive Nachkorrekturen (sogar in LA) optimiert werden kann, führt (Roggenkämper und Nüssgens (1997)).

Autoren	Roggenkämper und Nüßgens		Roggenkämper	De Groot et al.	Wabbels und Roggenkämper	Seleman	Aktuelle Analyse
Jahr	1993	1997	1999	2000	2007	2011	2013
Inkludierte Blepharospasmus-Typen	BEB und LIT		BEB und LIT	LIT	BEB und LIT	LIT	LIT
Anzahl Patienten	n=12	n=28	n=53	n=13	n=115	n=17	n=15
Grad der subjektiven Besserung von 0-100%	75%	58%	59,5%	76,92%	73%	59%	71,37%
Follow-up Periode nach LFS	4-18 Mo.	5-40 Mo.	2-82 Mo.	15-55 Mo.	3-154 Mo.	Alle LIT-Patienten, die bis 2011 an der Univ.Augenlinik Bonn behandelt wurden	1-114 Mo.

Tab.6: Vergleichstabelle zwischen Studien, die sich auf Patienten mit Blepharospasmus vom LIT mit einer LFS-Operation beziehen.

Bei den Männern lag der Mittelwert für den ersten Zeitraum bei 65%. Eine weitere Besserung des OP-Resultates war vom 10.-90. Tag zu verzeichnen, wo die Werte bis 70% anstiegen. Stetig besserte sich die Zufriedenheit, so dass sich der Langzeittherapieerfolg der Männer bei 78,75% stabilisierte. Erläutert werden sollte in diesem Abschnitt, dass es unter den männlichen Patienten in nur einem Fall zu revisionspflichtigen Komplikationen kam, was die konstant ansteigende Zufriedenheit erklären könnte.

Bei den Frauen macht man die Beobachtung, dass sich im zeitlichen Verlauf eher eine prozentuale Reduktion der Zufriedenheit ergab. Bei initial 81,1% Zufriedenheit im Durchschnitt sank ab dem 10.-90. postoperativen Tag der Wert deutlich bis auf 62,14% nach dem ersten postoperativen Jahr.

Die Subjektivität der erhobenen Daten dieser Arbeit ist hoch, da die dokumentierten Parameter des Kalenders und der prä- und postoperativ bezogenen Fragen des ausgehändigten Studienbogens allein von Patienten festgehalten wurden. Ein wichtiger Aspekt, dem bei der Beurteilung der beschriebenen Ergebnisse Beachtung geschenkt werden muss, besteht darin,

dass für die Betroffenen wenige Therapie-Alternativen existieren und somit eine "überzogene" Erwartungshaltung, die geäußert und beobachtet wurde, verständlich ist.

Um die Wichtigkeit eines erfolgreichen Suspensionsergebnisses zu verstehen, darf man die Bedeutung der Mimik und den ausgesprochen hohen Stellenwert der Augen dabei nicht unterschätzen. Die Mimik prägt zwischenmenschliche Beziehungen und moduliert soziale Funktionen in der Gesellschaft. Sie dominiert die nonverbale Kommunikation und kann einen stärkeren Eindruck als die Sprache hinterlassen. Grundemotionen wie Erstaunen, Freude, Angst, Trauer und Wut können bei der veränderten Gesichtsmimik der Patienten mit Blepharospasmus vom LIT nur reduziert ausgedrückt und von den Mitmenschen nicht verstanden werden. Ein Verfahren wie die LFS-Operation kann die BTX-therapierefraktären Patienten von ihrer Stigmatisierung zumindest teilweise befreien. Durch die LFS konnte es insgesamt zu einer Normalisierung der allgegenwärtigen Lebensqualitätsminderung der Betroffenen kommen. Die Patienten erlebten eine Verbesserung in ihrer Alltagsfunktion, da ihnen die bessere und längere Lidöffnung durch den gebesserten Visus die Teilnahme am Arbeiten, an Aktivitäten, am "Leben" wiederschenkte. Das Lesen, das Autofahren, das Fahrradfahren, der Sport, das Einkaufen und ein Spaziergang im Freien waren vorher nicht möglich. Die Patienten, die vom Eingriff profitierten, fanden in dieser Therapie einen Weg, der ihnen aus dem Labyrinth des stillen Leidens, der Verunsicherung und der passageren Blindheit verhalf. Die LFS-Operation stellt durch eine relativ schmerzfreie, minimal-invasive chirurgische Vorgehensweise eine adäquate Therapiealternative beim BTX-therapierefraktären Blepharospasmus vom LIT dar, mit guter langfristiger Prognose und Ergebnissen.

4.2.4 Rolle der additiven Botulinumtoxin Typ A-Injektionen

Nach Abschluss der Wundheilung werden zunächst nach standardisiertem Schema BTX-Injektionen in den medialen und lateralen Musculus orbicularis oculi des Oberlides und den lateralen Musculus orbicularis oculi des Unterlides unter Aussparung der Augenbrauenregion appliziert. Diese additiven Injektionen verhelfen zur Therapie-Optimierung, da durch die LFS-Operation zwar eine bessere Lidöffnung erreicht wird, die Spasmen jedoch unabhängig von ihrem Ausmass weiterhin persistieren können. Auf die Effektivität dieser ergänzenden BTX-Behandlung wurde durch Roggenkämper und Nüssgens (1997), durch Kerty und Eidal (2006) sowie durch Wabbels und Roggenkämper (2007) hingewiesen. Ausserdem

soll die Wirkung der BTX-Substanz nicht nur mögliche Spasmen, die den Visus einschränken hemmen, sondern auch die Imbalance zwischen Orbicularis- und Frontalis-Muskulatur ausgleichen (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Das Übergewicht der Frontalmuskulatur muss nämlich, wie durch Laskawi und Roggenkämper (2004) beschrieben, verstärkt werden, indem man die muskelhemmende Injektionsbehandlung im Orbicularis-Bereich fortführt. Von grosser Wichtigkeit ist dabei, Injektionspunkte in der Frontalisregion zu vermeiden (Roggenkämper und Nüssgens, 1997). Ziel der additiven Injektionen mit dem Toxin ist es, eine für die Betroffenen gute Augenöffnung zu gewährleisten, indem man zusätzlich zur Frontalis-Suspension die Restverkrampfungen reduziert. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass das Injektionsschema nach der Operation modifiziert werden kann, indem man niedriger dosiert oder gar periokuläre Injektionspunkte zusätzlich zu den Frontalis-Injektionspunkten weglässt. Dieses wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Auch die empirischen Werte unserer Patienten belegen die Notwendigkeit der kombinierten Therapie. Eine Studienteilnehmerin äusserte nach dem Eingriff, fernsehen zu können, was für sie zuvor unvorstellbar war. Dies würde ihr postoperativ nur nach Einsetzen der additiven BTX-Wirkung gelingen. Eine weitere Patientin berichtete, dass sie seit der Operation zum ersten Mal nach vielen Jahren wieder lesen, fernsehen, Fahrrad fahren und Auto fahren konnte. Allerdings habe diese Besserung erst 8 Tage nach der BTX-Gabe eingesetzt und weitere 40 Tage angehalten. Danach sei es zu einer erneuten Verschlechterung der Symptomatik gekommen. Mehrere Patienten bestätigten, dass ihnen nach der LFS eine bessere und längere Lidöffnung möglich sei, doch der therapeutisch optimale Effekt würde erst nach den BTX-Injektionen eintreten. Aus diesen Gründen ist die erhoffte funktionelle Besserung erst durch die Kombination der LFS mit der BTX-Therapie zu erwarten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Blepharospasmus vom LIT stellt mit einer Prävalenz von 7-10% eine seltene Variante des essentiellen Blepharospasmus dar (Krack und Marion 1994, Jordan et al. 1990). Klinisch ist er durch das Fehlen eines objektiven Krampfes des Musculus orbicularis oculi charakterisiert. Bei nahezu oder komplett fehlenden periokulären Spasmen sind die Patienten durch herabhängende Oberlider nicht in der Lage, ihre Augen zu öffnen, so dass sie zur Lidöffnung auf "Tricks" wie das Hochziehen der Augenbrauen durch Frontalis-Innervation, das manuelle Aufhalten der Lider durch ihre Finger oder eine Retroposition des Kopfes angewiesen sind. Dieses Phänomen führt zu einer funktionellen Blindheit bei intaktem Sehorgan mit daraus resultierender Lebensqualitätsminderung und Einschränkungen im Alltag der Patienten und zu einer sozialen Stigmatisierung, die das Leiden dieser Menschen erschwert.

Als Therapie der ersten Wahl hat sich in diesen Fällen der Einsatz von periokulären BTX-Typ A - Injektionen wegen ihrer muskelhemmenden Wirkung etabliert. Bei einem Prozentsatz, der in der Literatur zwischen 4-15% liegt, erweist sich jedoch diese Behandlung als nicht effektiv (Wabbels und Roggenkämper, 2007). Bei diesen Patienten hat sich die LFS-Operation als Therapieverfahren bewährt. Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse aller in der BTX-Sprechstunde der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen behandelten Patienten mit der Diagnose eines BTX-therapierefraktären Blepharospasmus vom LIT, die sich einer LFS-Operation unterzogen haben.

Anliegen dieser Analyse war es, den aktuellen Kenntnisstand über den LFS-Eingriff darzulegen und Faktoren, die möglicherweise für die Prognose des Operationsverfahrens von Bedeutung sind, zu beurteilen. Bei einem Patientenkollektiv von 15 Patienten (9 Frauen, 6 Männer) wurden insgesamt 40 operierte Lider ausgewertet. Das mittlere Alter der in unserer Klinik primär operierten Patienten betrug 61,93 Jahre (32-72 Jahre). Der Eingriff wurde bei allen Patienten gemäss der von Roggenkämper (1993) gezeigten Lid-to-Frontalis-Suspensionstechnik (modifiziert nach Crawford (1956)) unter Anwendung von Gore-Tex-Fäden als Schlingenmaterial durchgeführt. Zur Optimierung des operativen Ergebnisses erfolgten in bestimmten Intervallen additive BTX-Injektionen in den medialen und lateralen Musculus orbicularis oculi des Oberlides und den lateralen Musculus orbicularis oculi des Unterlides, um Spasmen, die den Visus einschränken, zu hemmen wie auch die Imbalance zwischen

Musculus orbicularis oculi und Frontalmuskulatur auszugleichen (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

Es wurde versucht, im Hinblick auf ein postoperativ zufriedenstellendes Ergebnis den Einfluss verschiedener perioperativer Parameter zu erkennen und darzulegen. Dies sollte durch die Analyse aller intraoperativen Schritte sowie durch die systematische Auswertung standardisierter Fragebögen geschehen, die krankheitsbezogene Fragen zum prä- und postoperativen Status unserer Patienten beinhalteten. Um den Grad der Patientenzufriedenheit einzuschätzen, wurde der Therapierfolg anhand eines Behandlungskalenders rekonstruiert.

Die erhaltenen Resultate belegten, dass unter Beachtung bestimmter intraoperativer technischer Details der Behandlungserfolg optimiert werden kann. Hierzu zählen die Auswahl von nicht resorbierbaren, monofilen Gore-Tex-Fäden der Stärke 3,0-4,0 sowie ein möglichst tiefes Versenken der Fixationsknoten an den Augenbraueninzisionen, um Durchwanderungsphänomene und Granulombildungen zu vermeiden. Wichtig erscheint auch die tiefe subkutane Schlingenführung, um die Wahrscheinlichkeit der Fadenextrusion oder der makroskopisch deutlich sichtbaren Schlingenlage zu minimieren. Ausserdem sind die Bulbusprotektion durch "Walser"-Schalen oder anderen lidanhebenden Platten, wiederholte intraoperative Zwischendesinfektionen mit Braunovidon®-Lösung und eine adäquate postoperative Nachbehandlung mit Applikation von kortikosteroidhaltigen Salben an den Inzisionsstellen konsequent durchzuführen. Die Rate der topisch beobachteten passageren Frühfolgen (Lidhämatome, Lidödeme) lag bei 30,0%. 12,5% der Lider wurden "revisionspflichtig". Mit je 15% traten Lidödeme und Fadenextrusionen auf. Granulome an den Augenbraueninzisionsstellen, Oberlidentzündungen, Fremdkörpergefühl und Augentränen traten seltener auf. Die Fixationsknotenversenkung aufgrund einer beobachteten Fadenextrusion und das Anlegen eines neuen Carrées waren die am häufigsten durchgeführten Verfahren unter den Revisionseingriffen.

Durchschnittlich konnte nach dem Eingriff eine Patientenzufriedenheit von 71,37% erreicht werden. Durch die LFS und die bessere Lidöffnung erlebten die Patienten postoperativ eine Normalisierung in ihrer Alltagsfunktion mit positiver Auswirkung auf ihre Lebensqualität. Es konnte eine Besserung in der Verrichtung verschiedener Tätigkeiten wie Autofahren, Fernsehen, Lesen, Einkaufen und Arbeiten bewirkt werden. Die aktive Teilnahme am gesellschaftlichen Leben konnte wieder aufgenommen werden. Die Patienten fanden einen Weg, der ihnen aus der passageren funktionellen Blindheit und der sozialen Exklusion verhalf. Unsere Ergebnisse decken sich vollkommen mit der Beobachtung anderer Autoren, dass es sich bei der LFS-Operation mit Anwendung von Gore-Tex-Fäden unter Berück-

sichtigung einiger technischer Aspekte um ein reversibles chirurgisches Verfahren mit geringer Komplikationsrate handelt, mit dem zusätzlich zur BTX-Therapie eine hohe Patientenzufriedenheit mit deutlicher Reduzierung des Leidensdruckes erzielt werden kann.

6 ANHANG

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Postfach, D-37099 Göttingen

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor : Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Verantwortliche Person:
Fr.Ch.Karapantzou

Kontaktadresse:
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Telefon: 0551 / 39-22807
Telefax: 0551 / 39-22809

E-Mail: chrisanthi24@yahoo.gr

Patientencode:

Datum :

PATIENTENINFORMATION:

''Blepharospasmus vom Levator-Inhibitions-Typ - Analyse von Patienten nach Lid-
Frontalis-Suspensions-Operation und Literaturübersicht''

Sehr geehrte, liebe Patientin,

Sehr geehrter, lieber Patient,

um mehr Erkenntnisse bei Patienten nach Lid-Frontalis-Suspensions-Operationen (= Chirurgische ''Ankopplung'' des Oberlides an die Stirnmuskulatur zur Ermöglichung der Augenöffnung durch Lidhebung) zu gewinnen, bitten wir Sie um Ihre freiwillige Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie. Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse, sind wir auf Rückmeldungen durch unsere Patienten angewiesen. Zur Durchführung unserer Studie teilen wir Ihnen mit, dass die Auswertung von Daten aus Ihrer Krankenakte erforderlich ist. Durch offene, jedoch anonyme Beantwortung aller unten gestellten Fragen unterstützen Sie uns bei unserer Arbeit. Das Ausfüllen der Fragebögen wird Ihnen etwa 30 Minuten in Anspruch nehmen. Wir erläutern, dass die Auswertung Ihrer Antworten selbstverständlich keinerlei Auswirkungen auf Ihre individuelle medizinische Behandlung in unserer Klinik hat.

Wir bitten Sie zu den Aussagen Stellung zu nehmen, in dem Sie die für Sie zutreffende Antwort auf der jeweiligen Skala ankreuzen. Ergänzungen oder Anmerkungen zur jeweiligen Antwort können Sie im Freifeld : "Ergänzungen-Anmerkungen zur Antwort" vermerken. Beachten Sie bitte, dass anfangs generelle Fragen gestellt werden und anschliessend präoperative wie postoperative Fragen folgen. Es ist für uns wichtig, dass Sie alle Fragen vollständig beantworten. Gibt es weitere Anliegen, Beschwerden, Sorgen, die Sie uns mitteilen möchten und in diesem Fragebogen nicht enthalten sind?

Wenn ja, bitte hier nachtragen:

Wir bitten Sie um Übersendung der beantworteten Fragebögen an die Postanschrift:
Fr. Karapantzou Chrisanthi, HNO- Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Kochstr. 40,
37075 Göttingen

Über eine zeitnahe Übersendung der ausgefüllten Fragebögen würden wir uns sehr freuen. Einen adressierten Rückumschlag haben wir für Sie beigelegt.

Vielen Dank im Voraus für Ihre freundliche und hilfreiche Mitarbeit!

Chrisanthi Karapantzou
HNO-Assistenzärztin

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Postfach, D-37099 Göttingen

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor : Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Verantwortliche Person:
Fr.Ch.Karapantzou
Kontaktadresse:
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Telefon: 0551 / 39-22807
Telefax: 0551 / 39-22809
E-Mail: chrisanthi24@yahoo.gr

Patientencode:

Datum :

FRAGEBOGEN ZUR DISSERTATIONSARBEIT:

''Blepharospasmus vom Levator-Inhibitions-Typ - Analyse von Patienten nach Lid-
Frontalis-Suspensions-Operation und Literaturübersicht''

- Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffende Antwort an:

1. Geschlecht: männlich

weiblich

- Bitte beantworten Sie die unten gestellten Fragen:

2. Alter:

3. Seit wann ist bei Ihnen die Diagnose "Blepharospasmus" bekannt?

4. Seit wann erhalten Sie Botulinumtoxin-Injektionen?

5. In welchen zeitlichen Abständen erhielten Sie Botulinumtoxin-Injektionen vor der Operation?

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Postfach, D-37099 Göttingen

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor : Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Verantwortliche Person:
Fr.Ch.Karapantzou
Kontaktadresse:
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Telefon: 0551 / 39-22807
Telefax: 0551 / 39-22809
E-Mail: chrisanthi24@yahoo.gr

Patientencode:

Datum :

FRAGEBOGEN ZUR DISSERTATIONSARBEIT:

’’Blepharospasmus vom Levator-Inhibitions-Typ - Analyse von Patienten nach Lid-Frontalis-Suspensions-Operation und Literaturübersicht’’

Präoperativer Status	JA	NEIN	ERGÄNZUNGEN – ANMERKUNGEN
1. War bei Ihnen das Sehvermögen vor der OP ausreichend gut?			
2. War Ihnen vor der OP das Autofahren möglich?			
3. Verspürten Sie vor dem Eingriff Einschränkungen beim Lesen?			
4. Waren Sie präoperativ arbeitsfähig?			
5. Bestand bei Ihnen präoperativ ein			

Fremdkörpergefühl der Augen?			
6. Hatten Sie vor der OP eine erhöhte Blendempfindlichkeit?			
7. Hatten Sie vor der OP häufig Augeninfektionen?			

Präoperativer Status	JA	NEIN	ERGÄNZUNGEN – ANMERKUNGEN
8. Litten Sie vor der OP an Augentrockenheit?			
9. Hatten Sie vor der OP häufig Augentränen?			
10. Waren die Botulinumtoxin-Injektionen vor der OP häufiger als alle 8 Wochen notwendig?			
11. Litten Sie präoperativ unter Kopfschmerzen?			
12. Konnten Sie sich vor der OP vollständig selbst versorgen ?			
13. War bei Ihnen vor der OP der Lidöffnung besser möglich als nach der OP?			
14. Hatten Sie vor der OP unwillkürliche Lidschlußbewegungen (Spasmen)?			
15. War Ihnen vor dem Eingriff das Fernsehen möglich?			

16. Bestand bei Ihnen vor der OP die Möglichkeit zur raschen Lidöffnung?			
17. Hatten Sie vor der OP Verspannungsgefühle im Gesichtsbereich?			

Präoperativer Status	JA	NEIN	ERGÄNZUNGEN – ANMERKUNGEN
18. Hatten Sie vor der OP Augenschmerzen?			
19. Fühlten Sie sich vor dem Eingriff wegen ihres Blepharospasmus sozial isoliert?			
20. Konnten Sie vor der OP Sport treiben (z.B. Fahrradfahren)?			
21. Konnten Sie vor der OP das Tageslicht/Sonne tollerieren?			
22. Waren Sie vor der OP oft auf das Tragen einer Sonnenbrille angewiesen?			
23. Konnten Sie sich vor der OP problemlos im Freien aufhalten ? (z.B. bei Wind?)			

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Postfach, D-37099 Göttingen

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor : Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Verantwortliche Person:
Fr.Ch.Karapantzou

Kontaktadresse:
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Telefon: 0551 / 39-22807

Telefax: 0551 / 39-22809

E-Mail: chrisanthi24@yahoo.gr

Patientencode:

Datum :

FRAGEBOGEN ZUR DISSERTATIONSARBEIT:

''Blepharospasmus vom Levator-Inhibitions-Typ - Analyse von Patienten nach Lid-Frontalis-Suspensions-Operation und Literaturübersicht''

Postoperativer Status	JA	NEIN	ERGÄNZUNGEN – ANMERKUNGEN
1. War bei Ihnen das Sehvermögen nach der OP besser als vor der OP?			
2. Ist Ihnen postoperativ das Autofahren möglich ?			
3. Ist Ihnen nach der OP das Lesen möglich?			
4. Sind Sie postoperativ arbeitsfähig?			
5. Besteht bei Ihnen nach der OP ein Fremdkörpergefühl in den Augen?			
6. Hat das postoperative Ergebnis positive Auswirkung auf Ihr soziales Leben?			
7. Haben Sie nach der OP eine erhöhte Blendempfindlichkeit?			

8. Haben Sie postoperativ häufig Augeninfektionen?			
----------------------------------------------------	--	--	--

Postoperativer Status	JA	NEIN	ERGÄNZUNGEN – ANMERKUNGEN
9. Haben Sie postoperativ vermehrt Augentrockenheit?			
10. Haben Sie postoperativ vermehrt Augentränen?			
11. Ist postoperativ das zeitliche Intervall zwischen den notwendigen Botulinumtoxin-Injektionen länger geworden?			
12. Leiden Sie seit der OP unter Kopfschmerzen?			
13. Können Sie sich seit der OP vollkommen selbständig versorgen?			
14. Ist bei Ihnen der Lidöffnungseffekt besser als vor der OP?			
15. Haben Sie nach der OP eine Zunahme der unwillkürlichen Lidschlußbewegungen (Spasmen) bemerkt?			
16. Ist postoperativ das Fernsehen besser möglich?			

Postoperativer Status	JA	NEIN	ERGÄNZUNGEN – ANMERKUNGEN
17. Besteht postoperativ die Möglichkeit zur raschen Lidöffnung?			
18. Haben Sie postoperativ Verspannungsgefühle im Gesichtsbereich?			
19. Haben Sie seit der OP Augenschmerzen?			

20. Können Sie nach der OP Sport treiben, z.B. Fahrradfahren?			
21. Können Sie seit der OP das Tageslicht-Sonne besser tollerieren?			
22. Sind Sie nach der OP auf das Tragen einer Sonnenbrille angewiesen?			
23. Können Sie sich seit der OP problemlos im Freien aufhalten, z.B. bei Wind?			

180.- 365. Tag nach der Operation (6-12 Monate postoperativ)

>365. Tag nach der Operation (länger als 1 Jahr postoperativ),

den subjektiven Erfolg und Besserung ihrer Symptomatik nach dem Eingriff zu dokumentieren.

- 100 % beschreiben den optimalen Therapieerfolg und Beschwerdefreiheit nach der Operation
- 0 % beschreiben das Fehlen jeglicher Besserung nach der Operation

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Postfach, D-37099 Göttingen

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor : Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Verantwortliche Person:
Fr.Ch.Karapantzou

Kontaktadresse:
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Telefon: 0551 / 39-22807

Telefax: 0551 / 39-22809

E-Mail: chrisanthi24@yahoo.gr

Patientencode:

Datum :

BEHANDLUNGSKALENDER NACH LID-FRONTALIS-SUSPENSIONS-OPERATION

Bitte kreuzen Sie, für den jeweiligen Zeitraum, den subjektiven Erfolg und Besserung ihrer Symptomatik nach dem Eingriff an.

- 100 % beschreiben den optimalen Therapierfolg und Beschwerdefreiheit nach der Operation
- 0 % beschreiben das Fehlen jeglicher Besserung nach der Operation

	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
1.-10. Tag postoperativ											
10.-90. Tag postoperativ											
90.-180. Tag postoperativ											
180.-365. Tag postoperativ											
>365 Tage postoperativ											

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Postfach, D-37099 Göttingen

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor : Prof. Dr. med. Ch. Matthias

Verantwortliche Person:
Fr.Ch.Karapantzou
Kontaktadresse:
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Telefon: 0551 / 39-22807
Telefax: 0551 / 39-22809
E-Mail: chrisanthi24@yahoo.gr

Patientencode:

Datum :

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie:

''Blepharospasmus vom Levator-Inhibitions-Typ - Analyse von Patienten nach Lid-
Frontalis-Suspensions-Operation und Literaturübersicht''

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich diese Erklärung gelesen und verstanden habe, dass ich die Möglichkeit hatte, mit der Ärztin dessen Inhalt ausführlich und zu meiner Zufriedenheit zu besprechen und dass ich mit dem beschriebenen Vorgehen einverstanden bin. Die Unterschrift dieser Aufklärung zur Studienteilnahme bedingt für mich keinerlei Verpflichtungen. Ich bestätige hiermit meine freiwillige Teilnahme an der Studie und dass ich über Nutzen und Risiko aufgeklärt wurde, wobei ich mich vorbehalte, meine Einwilligung jederzeit widerrufen zu können.

DATENSCHUTZPASSUS

Ich willige darin ein, dass meine im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Krankheitsdaten aufgezeichnet, verschlüsselt anonymisiert, verschlüsselt gespeichert und anonymisiert veröffentlicht werden. Ich bin damit einverstanden, dass Photographien, auf denen ich erkennbar bin, sowie die Beschreibung meiner Krankengeschichte in medizinischen Zeitschriften, Büchern und anderen Publikationen oder Medien veröffentlicht werden oder auf wissenschaftlichen Fachtagungen vorgetragen werden.

Göttingen, den

**Unterschrift des
Studienteilnehmers/in**

7 LITERATURVERZEICHNIS

AHMADI AJ, SIRES BS (2002): Ptosis in infants and children. *Int Ophthalmol Clin.*; 42: 15

AHNHUDT C (2012): Botulinumtoxin-Behandlungen, Faltenkiller. Medical Beauty Forum; Health and Beauty Business Media GmbH; 50

ALLERGAN (2013): Fachinformation Hersteller: Allergan Pharmaceuticals Ireland

ANDERSON RL, PATRINELY JR (1988): Surgical Management of Blepharospasm. *Advances in Neurology*; 49: 501-520

ANDERSON RL, PATEL BC, HOLDS JB, et al. (1998): Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthal Plast Reconstr Surg*; 14: 305-317.

ARAMIDEH M, BOUR LJ, KOELMAN JH, et al. (1994): Abnormal eye movements in blepharospasm and involuntary levator palpebrae superioris inhibition. Clinical and pathophysiological considerations. *Brain*; 117: 1457-1474

AUGUSTIN A, COLLINS J: Lidchirurgie und Grundlagen der plastischen Chirurgie, in: Augenheilkunde, 2. Auflage; Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2001.

AURELI P, FRANCIOSA G, POURSHABAN M (1996): Food borne botulism in Italy; *Lancet*; 348: 788

BALASH Y, GILADI N (2004): Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinumtoxin and other cure options; *Eur J Neurol*; 11: 361-370

BEHRENS-BAUMANN W, KRAMER A: Pre-, intra-and postoperative antisepsis in eye surgery; Kramer A, Behrens-Baumann W (eds) Antiseptic prophylaxis and therapy in ocular infections; Karger, Basel, 2002

BEN SIMON GJ, MACEDO AA, SCHWARCZ RM, et al. (2005): Frontalis suspension for upper eyelid ptosis: evaluation of different surgical designs and suture material; *Am J Ophthalmol*; 140: 877-885

BINSCHECK T, WELLHÖNER H: Struktur und Wirkungsmechanismen der Botulinum-Neurotoxine. In: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R und Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG, München, 2004.

BIRKLEIN F, ERBGUTH F (2000): Sudomotor testing discriminates between subjects with and without antibodies against botulinum toxin A - a preliminary observation; *Mov Disord*; 15: 146-149

BODIAN M (1968): Repair of ptosis using human sclera. *Am J Ophthalmol.*; 65:352

BORODIC GE, JOHNSON E, GOODNOUGH M (1996): Botulinum toxin therapy, immunologic resistance and problems with available materials; *Neurology*; 46: 26-29

BOROFF DA, DEL CJ, EVOY WH et al. (1974): Observations on the action of type A botulinum toxin on frog neuromuscular functions; *J Physiol Lond*: 240: 227-253

CALLAHAN A (1972): Correction of unilateral blepharoptosis with bilateral eyelid suspension. *Am J. Ophthalmol*; 74: 321-326

CALLAHAN H, CALLAHAN A: Blepharospasm and hemifacial spasm; in: Ophthalmic Plastic and Orbital Surgery: Aesculapius Publishing Company, 1979.

CARTER SR, MEECHAM WJ, SEIFF SR (1996): Silicone frontalis slings for the correction of blepharoptosis: indications and efficacy; *Ophthalmology*; 103: 623-630

CEBALLOS-BAUMANN AO, ABELE M: Bewegungsstörungen: Dystonien; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005.

COBAN A, MATUR Z, HANAGASI HA et al (2010): Iatrogenic botulism after botulinum toxin type A injections; *Clin Neuropharmacol*; 33:158-160

COBB DB, WATSON WA, FERNANDEZ MC (2000): Botulism like syndrome after injections of botulinum toxin; *Vet Hum Toxicol*; 42:163-165

COLOSIMO C, CHIANESE M, GIOVANELLI M, et al. (2003): Botulinum toxin type B in blepharospasm and hemifacial spasm; *J Neurol Psychiatry*; 74: 687

CRAWFORD JS (1956): Repair of ptosis using frontalis muscle and fascia lata; *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*; 60: 672-678

CUSTER PL: Levator muscle surgery and frontalis suspension. Chen WP, *Oculo-plastic Surgery: The Essentials*; Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2001.

DANG M-C, THACKER JG, HWANG JC-S, et al. (1990): Some biomechanical considerations of polytetrafluoroethylene sutures. *Archives of Surgery*; 125: 647-650.

DEBSKI T, JETHON J, PIETRUSKI P, RADZIKOWSKA E (2012): Frontalis suspension using autogenous fascia lata-evaluation of long-term outcome.; *Klin Oczna*; 114: 198-203

DEFAZIO G, LIVREA P (2002): Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord*; 17: 7-12.

DEFAZIO G, LIVREA P (2004): Primary blepharospasm: diagnosis and management; *Drugs*; 64: 237-244

DE GROOT V, DE WILDE F, SMET L, et al. (2000): Frontalis suspension combined with blepharoplasty as an effective treatment for blepharospasm associated with apraxia of eyelid opening; *Ophthal Plast Reconstr Surg*; 16: 34-38

DELLA ROCCA R, BEDROSSIAM E, ARTHURS B: Ophthalmical Plastic Surgery: Decision Making and Techniques; McGraw Hill Companies, 2004

DELLINGER E, EHRENKRANZ N: Bennett JVBP (ed) Hospital infections; Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998

DERBY GS (1928): Correction of ptosis by fascia lata hammock. *Am J Ophthalmol*; 11: 352-354

DE WECKER (1882): Une nouvelle operation du ptosis. *Ann. d'ocul*; 88: 29

DOELLGAST GJ, BROWN JE, KOUFMAN JA, et al. (1997): Sensitive assay for measurement of antibodies to Clostridium botulinum neurotoxins A, B and E: use of hapten-labeled-antibody elution to isolate specific complexes; *J Clin Microbiol*; 35: 578-583

DRANSART HN (1880): Un cas de blepharoptose opéré par un procédé special a l' auteur. *Ann Ocul.*; 84: 88

DRESSLER D: Botulinumtoxin-Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 1995

DRESSLER D (2009): Routine use of Xeomin in patients pre-treated with Botox; *Eur J Neurol*; 16: 2-5

DRESSLER D, ADIB SABERI F (2006): First high dose use of complex free botulinum toxin type A; *Mov Disord*; 21: 640

DRESSLER D, MANDER G, FINK K (2008): Equivalent Potency of Xeomin and Botox; *Mov Disord*; 23: 20-21

DRESSLER D, ADIB SABERI F: Pharmakologie der Botulinumtoxin-Medikamente. In: Laskawi R, Vogt T: Botulinum Toxin Typ A: Praktische Anwendungen; Thieme, Stuttgart, 2010

DUFFEY PO, BUTLER AG, HAWTHOME MR, et al. (1998): The epidemiology of the primary dystonias in the north of England; *Adv Neurol*; 78: 121-125

DUPUIS C, REES T (1971): Historical notes of blepharoplasty; *Plastic and Reconstructive Surgery*; 47: 246-251

DUTTON JJ, WHITE JJ, RICHARD MJ (2006): Myobloc for the Treatment of Benign Essential Blepharospasm in Patients Refractory to Botox; *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*; 22: 173-177

ECHSON L (2011): History of oculoplasty; *Kerala Journal of Ophthalmology*; 4

EIFFERT H, LASKAWI R: Klinik des Botulismus. In: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R und Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG, München., 2004

EISENBRAND G, SCHREIER P: RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie; 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2006

ELSNER M (2010): Blepharospasmus und ungewöhnliche Geste antagoniste. In: Laskawi R, Vogt T: Botulinum Toxin Typ A: Praktische Anwendungen; Thieme, Stuttgart, 2010

ENGSTROM PF, ARNOULT JB, MAZOW ML, et al. (1987): Effectiveness of botulinum toxin therapy for essential blepharospasm; *Ophthalmology*; 17: 971-975

ERBGUTH FJ (1998): Botulinumtoxin, a historical note, *Lancet*; 351: 1820

ERBGUTH FJ (2004): Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin; *Mov. Disord.* ; 19: 2-6

ESTEBAN A, GIMÉNEZ-ROLDÁN S (1988): Involuntary closure of eyelids in parkinsonism. Electrophysiological evidence for prolonged inhibition of the levator palpebrae superioris muscles; *J Neurol Sci*; 85: 333-345

ETHICON (2010): Produktinformation aus: www.ethicon.de | ©Johnson & Johnson Medical GmbH 2010.

EUROPE COLLABORATIVE GROUP (ESDE) (2000): A prevalence study of primary dystonia in eight European countries; *J Neurol*; 247: 787-792

FINSTERER J (2003): Ptosis: cases, presentation, and management; *Aesth Plast Surg*; 27: 193-204

FOX SA (1966): Congenital ptosis: frontal sling; *J Pediatr Ophthalmol*; 3: 25-28

FRIEDENWALD JS, GUYTON JS (1948): A simple ptosis operation: utilization of the frontalis by means of a single rhomboid-shaped suture; *Am J Ophthalmol*; 31: 411-414

FRIESECKE I, BIEDERBICK B, BOECKEN G, et al. (2007): Biologische Gefahren-Entscheidungshilfen zu medizinisch angemessenen Vorgehensweisen in eine B-Gefahrenlage; BBK und RKI

GOLDSTEIN JE, COGAN DG, (1965): Apraxia of lid opening; *Arch Ophthalmol*; 73: 155-159

GONZALEZ M, DURAIRAJ V: The History of Ptosis Surgery, Evaluation and Management of Blepharoptosis,; Springer Science, 2011

GRÜSSER O-J (1986): Die ersten systematischen Beschreibungen und tierexperimentellen Untersuchungen des Botulinums. *Sudhoffs Archiv*; 2: 167-187

HALL TA, Mc GWIN G Jr, SEARCEY K, XIE A, HUPP SL, OWSLEY C, KLINE LB (2006): Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm; *Arch Ophthalmol*; 124: 116-119

HALLETT M (2002): Blepharospasm: recent advances; *Neurology*; 59: 1306-1312

HAMBLETON P (1992): Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use; *J Neurol*; 239: 16-20

HAYASHI K, KATORI N, KASAI K, KAMISASANUKI T, KOKUBO K, OHNO-MATSUI K (2013): Comparison of Nylon Monofilament Suture and Polytetrafluoroethylene Sheet for Frontalis Suspension Surgery in Eyes with Congenital Ptosis; *Am J Ophthalmol*; 155: 654-663

HECKMANN M, RZANY B: Botulinumtoxin in der Dermatologie, Grundlagen und praktische Anwendung; Anatomie der mimischen Muskulatur; Urban&Vogel, München, 2006

HELMCHEN C, RAMBOLD H (2007): The eyelid and its contribution to eye movements. *Dev Ophthalmol*; 40: 110-131

HERDE J (2006): Die Entwicklung der Ptosis Chirurgie, 104. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

HERSCH D, MARTIN FS, ROWE N (2006): Comparison of silastic and banked fascia lata in pediatric frontalis suspension; *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*; 43: 212

HILDRET HR, SILVER B (1979): Physiologic approach to frontalis lid suspension; *Trans Am Acad Ophthalmol*; 97: 1659-1663

HIRSCHBERG J (1985): The history of ophthalmology: the renaissance of ophthalmology in the eighteenth century (Part3) / the first half of the nineteenth century (Part 1) as translated by Frederick C Blodi

HUNT RT (1831): On the treatment of ptosis by operation; *London Med Gaz*; 7: 361

ILIFF CE (1962): Surgical management of ptosis. Sommerville, NY: Ethicon

ILIFF JW, PACHEO EM: Ptosis surgery. In: Tasman W, Jaeger EA Eds, Duane's clinical ophthalmology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001

ILIFF NT: Frontalis sling, in: Rob & Smith's Operative Surgery; Ophthalmic Surgery; 4th Edition; 1984

JANKOVIC J, SCHWARTZ K (1995): Response and immunoresistance to botulinum toxin injections; *Neurology*; 45:1743-1746

JORDAN DR, ANDERSON RL, DIGIE KB (1990): Apraxia of lid opening in blepharospasm.; *Ophthalmol Surg*; 21: 331-334

JOST W: Bildatlas der Botulinumtoxin-Injektionen, 2. Auflage, KVM Verlag, 2008

JOST W, KOHL A (2001): Botulinum toxin: evidence based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm; *J Neurol*; 248: 21-24

KATNER W: Graefe, Albrecht von, in: Neue Deutsche Biographie: band 6, Duncker & Humblot, Berlin, 1964

KAUFMANN H (2003): Strabismus. Unter Mitarbeit von W. de Decker u. a., 3. überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003

KERTY E, EIDAL K (2006): Apraxia of eyelid opening: clinical features and therapy; *Eur J Ophthalmol*; 16: 204-208

KESSLER KR, BENECKE R (1997): The EBD-Test- a clinical test for the detection of antibodies to botulinum toxin type A; *Mov Disord*; 12: 95-99

KIM YD (1988): Surgical treatment of Essential Blepharospasm; *Kor J Ophthalmol*; 2: 90-94

KRACK P, MARION M (1994): Apraxia of lid opening, a focal dystonia: Clinical study of 32 patients; *Mov. Disorders*; 9: 610-615

KREYDEN OP, GEIGES ML, BÖNI R. et al. (2000): Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament; *Hautarzt*; 51: 733-737

KURIHARA K, KOJIMA T, MARUMO E (1984): Frontalis suspension for blepharoptosis using palmaris longus tendon; *Am Plast Surg*; 13: 274-278

LANG F: Pathophysiologie von Nervenzellen. In: Silbernagl S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie; 2. Auflage; Thieme Verlag, 2005

LANG G, GAREIS O, LANG GE, RECKER D, SPRAUL C, WAGNER P: Augenheilkunde; 4. Auflage, Georg Thieme KG Verlag Stuttgart, 2008

LASKAWI R, ROGGENKÄMPER P: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; 2. Auflage, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG, München, 2004

LEUCHS J (1910): Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des Bacillus botulinus. *Z. Hyg. Infektionskrankh.*; 65: 55-84

MARION MH, SHEEHY M, SANGLA S, et al. (1995): Dose standardization of botulinum toxin; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 59: 102-103

MASUHR KF, NEUMANN M: Neurologie: Hirn- und Rückenmarkerkrankungen; Dystonie: 6. Auflage, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2007

MEHTA P, PATEL P, OLVER JM (2004 a): Management of Mersilene mesh chronic eyelid complications: a systematic approach; *Eye*; 18: 640-642

MEHTA P, PATEL P, OLVER JM (2004 b): Functional results and complications of Mersilene mesh use for frontalis suspension ptosis surgery. *Br J Ophthalmol.* 88, 361-364

MENCIA-GUTIERREZ E, CLARIANA-MARTIN A, GUTIERREZ-DIAZ E et al. (2005): Results and complications of expanded polytetrafluoroethylene in frontalis suspension ptosis surgery. Study of 59 cases. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 80, 443-448

MILLER CM, SIGNAL P, JACOBSON JH (1987): Reduced anastomotic bleeding using new sutures with a needle-suture diameter ratio of one.; *Surgery*, 101:156-160

MISBAHUDDIN A, PLACZEK MR, CHAUDKURI KR, et al. (2002): A polymorphism in the dopamine receptor DRD5 is associated with blepharospasm; *Neurology*; 58: 124-126

MONTECUCCO C, SCHIMO G, ROSSETTO O (1996): The mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxin; *Arch. Toxicol. Suppl*; 18: 342-354

MOTAIS M (1897): Opération du ptosis par la greffe tarsienne d'une languette du tendon du muscle droit supérieur. *Ann Oculist (Paris)* 118, 5-12

MÜLLER-URI N (2012): Gebrauchsanweisung für Walserschalen. Institut für Kunstaugen und ophthalmologische Hilfsmittel, Wiesbaden; www.kunstauge-wiesbaden.de

MÜLLNER K, LINDNER S, LANGMANN A (2002): Univ. Augenklinik Graz: 10 Jahre Erfahrung mit dem Goretextfaden bei Frontalissuspension; *Spektrum der Augenheilkunde*; 16: 28-29

NAKASHIMA K, KUSUMI M, INOVE Y, et al. (1995): Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan; *Mov Disord*; 10: 440-443

NAKAUCHI K, MITO H, MIMURA O (2013): Frontal suspension for congenital ptosis using an expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) sheet: one-year follow-up *Clin Ophthalmol.*; 7: 131–136

NETTER F: Atlas der Anatomie. 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 2008.

NICOLETTI AG, PEREIRA JC, MATAYOSHI S (2009): Browlifting as an alternative procedure for aparaxia of eyelid opening; *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 25, 46-47

NUTT JG, MUENTER MD, ARONSON A, et al. (1988): Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota; *Mov Disord* 3, 188-194.

PANAS F (1886): D'un nouveau procede operatoire applicable au ptosis congenital, et au ptosis paralytique; *Arch d'Ophthal*; 6:1

PARINAUD H (1897): Nouveau procédé opératoire du ptosis; *Ann Oculist (Paris)*; 118: 13-17

PAYR E (1909): Plastik mittels freier Faszientransplantation bei Ptosis; *Dtsch Med Wochenschr*; 35: 82

PELLIZZARI R, ROSSETTO O, SCHIANO G, et al. (1999): Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses; *Philos Trans R Soc Land B Biol Sci*; 354: 259-268

PRESS U (2007): Diagnostik und Therapie der Ptosis unter funktionell-anatomischen Gesichtspunkten; *Klin Monatsbl Augenheilkd*; 224: 77-94

RADLANSKY R, WESKER K: Das Gesicht. Bildatlas Klinische Anatomie, 2. Auflage, KVM Verlag, Marburg, 2012

REESE RG (1924): An operation for blepharoptosis with formation of a fold in the lid; *Arch. Ophthal; New York*; 53: 26

REICHEL G, STENNER A, HERMANN W: Palpebrale Variante des Blepharo-spasmus-Abgrenzung zur Lidöffnungsapraxie und zur Inhibitionsstörung durch synchrone EMG-Ableitungen, Akt Neurol 2009; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York, 2009.

REIFLER D (1994): The American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery: the first twenty-five years, 1969-1994: history of ophthalmic plastic surgery, 2500 BC-AD 1994

RIEDERER F, STAMENKOVIC M, SCHINDLER S, et al. (2002): Das Tourette-Syndrom-eine Übersicht; *Nervenarzt*; 73: 805–819

ROENIGK R, ROENIGK H: Roenigk & Roenigk's dermatologic surgery: principles and practice: 2nd Edition; M. Dekker, 2010

- ROGGENKÄMPER P (2007):** Was tun bei unzureichender Wirkung von Botulinumtoxin in der Behandlung von Lidkrämpfen?; *Der Ophthalmologe*; 104: 763-766
- ROGGENKÄMPER P, NÜSSGENS Z (1993):** Frontalis suspension for essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. First results; *Ger J Ophthalmol.*; 6: 426-8.
- ROGGENKÄMPER P, NÜSSGENS Z (1995):** Botulinumtoxin in der Augenheilkunde; *Augenärztliche Fortbildung*; 18: 38-44
- ROGGENKÄMPER P, NÜSSGENS Z (1997):** Frontalis suspension in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum-toxin therapy: long-term results; *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*; 235:486-489
- ROHRICH RJ, COBERLY DM, FAGIEN S, STUZIN JM (2004):** Current concepts in aesthetic upper blepharoplasty; *Plast Reconstr Surg.*; 113: 32-42
- RÜDEN H, DASCHNER F, SCHUMACHER M (1995):** Nosokomiale Infektionen in Deutschland-Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie). Bd. 56; Bundesministerium für Gesundheit
- RYCROFF BW (1962):** The transconjunctival and transcutaneous approach to levator resection in the treatment of ptosis; In: Troutman R, Converse J, Smith B, editors. *Plastics and reconstructive Surgery of the eye and adnexa*. London; Butterworth
- SAKAGUCHI G (1982):** Clostridium botulinum toxins; *Pharmacol Ther*; 19: 165-194
- SCHWENZER N, EHRENFELD M:** Chirurgische Grundlagen Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde. Lehrbuchreihe zur Aus- und Weiterbildung; Band 2; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.
- SCOTT AB (1981):** Botulinum toxin injections of eye muscles to correct strabism. *Trans Am Ophthalmol Soc*; 79:734-770

SCOTT AB, KENNEDY RA, STUBBS HA (1985): Botulinum A Toxin Injection as a Treatment for Blepharospasm; *Arch Ophthalmol*; 103: 347-350

SELEMAN BEDAR M (2011): Essentieller Blepharospasmus vom Levatorinhibitionstyp; Patientencharakterisierung und Behandlung mit Botulinumtoxin Online-Publikationen an deutschen Hochschulen Bonn, Univ., Diss., 2011, URN: urn:nbn:de:hbz:5N-25032

SERVAT J, MANTILLA M (1986): The history of ptosis surgery; *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg*; 5: 133-137

SETZEN G, WILLIAMS EF (1997): Tissue response to suture materials implanted subcutaneously in a rabbit model; *Plastic & Reconstructive Surgery*; 100: 1788-1795

SHAARI CM, SANDERS I: Assessment of the biological activity of Botulinum Toxin; In: Jankovic J, Hallett M : Therapy with botulinum toxin; Marcel Dekker New York; 1994

SHAPIRO RL, HATHEWAY C, SWERDLOW DI (1998): Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review; *Am Intern Med*; 129: 221-228

SIMPSON JA (1960): Myasthenia gravis, a new hypothesis. *SMJ*, 5: 419-436

SIMPSON LL, RAPPORT MM (1971): Ganglioside inactivation of botulinum toxin; *Neurochemistry*; 18: 1341-1343

SLOOP RR, COLE BA, ESCUTIN RO (1997): Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A; *Neurology*; 49: 189-194

SOBOTTA J: Sobotta Anatomie des Menschen-Der komplette Atlas in einem Band; 22. Auflage, herausgegeben von: R. Putz und R. Pabst; Urban & Fischer Verlag, München Jena , 2007

SOMMER B, SATTLER G: Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin; 2. Auflage; Blackwell Verlag GmbH, Berlin, Wien, 2003

STACY MA, MAHANT PR (2002): Risk Factors for Blepharospasm; The Barrow Neurological Institute Phoenix, AZ; Presented at: 20th Annual International Conference and Scientific Symposium of the Benign Essential Blepharospasm Research Foundation Houston

STEINKOGLER FJ, KUCHAR A, HUBER E, AROCKER-METTINGER E (1993): Gore-Tex soft-tissue patch frontalis suspension technique in congenital ptosis and in blepharophimosis-ptosis syndrome; *Plast Reconstr Surg* 92, 1057-1060

TAKAHASHI Y, LEIBOVITCH I, KAKIZAKI H (2010): Frontalis Suspension Surgery in Upper Eyelid Blepharoptosis; *The Open Ophthalmology Journal*; 4: 91-97

TILLET CW, TILLET GM (1966): Silicone sling in the correction of ptosis; *Am J Ophthalmol*; 62: 521-523

VAN ERMENGEM E (1897): Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus; *J Hyg. Infektionskrankheiten*; 26: 1-56

VON GRAEFE A (1863): Operation der Ptosis: Albert von Graefe; *Arch Klin Exp Ophthalmol*; 91:57

WABELS B, ROGGENKÄMPER P (2007): Long term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy; *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*; 245: 45-50

WAGNER RS, MAURIELLO JA Jr, Nelson LB, et al. (1984): Treatment of congenital ptosis with frontalis suspension: a comparison of suspensory materials; *Ophthalmology*; 91: 245-248

WASSERMAN B, SPRINGER DT, HELVESTON EM (2001): Comparison of Materials used in Frontalis Suspension Surgery; *Arch Ophthalmol*; 119: 687-691

WERDERMANN D, DICK B: Lidchirurgie und Grundlagen der plastischen Chirurgie, in: Augenheilkunde Augustin A., Collins J.; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001.

WHITLOCK RH, BUCKLEY C (1997): Botulism; *Vet Clin North Am Equine Pract*; 13: 107-128

WILSON ME, JOHNSON RW (1991): Congenital ptosis: long-term results of treatment using lyophilized fascia lata for frontalis suspensions; *Ophthalmology*; 98:1234-1237

WIRTSCHAFTLER JD, Mc LOON LK (1998): Long term efficacy of local doxorubicin chemomyectomy in patients with blepharospasm and hemifacial spasm; *Ophthalmology*; 105:342-346

WRIGHT WW (1922): The use of living sutures in the treatment of ptosis; *Arch Ophthalmol*; 51: 99-102

ZWEEP HP, SPAUWEN PHM, (1992): Evaluation of expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE) and autogenous fascia lata in frontalis suspension; *Acta Chir Plast*; 34:129-137

DANKSAGUNG

Mein außerordentlicher und herzlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. R. Laskawi für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, sowie die wertvolle fachkritische Beurteilung und stets freundliche und ermutigende Unterstützung, die er mir immer entgegenbrachte. Ganz besonders bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Ch. Matthias, Direktor der HNO-Universitätsklinik Göttingen, der mir die Möglichkeit der Facharztausbildung anbot und mir den Weg zur Erstellung einer Promotion eröffnete. Desweiteren, möchte ich mich auch bei Herrn David Ellenberger aus der Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen für die professionelle statistische Beratung und Hilfestellung bedanken.

LEBENS LAUF

Nachname	Karapantzou
Vorname	Chrisanthi
Familienstand	verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit	griechisch
Geburtsdatum	30.01.1984
Geburtsort	Reutlingen, Baden-Württemberg
Schulischer Werdegang	<p>Einschulung in Drama, Griechenland, 09/1989-1991</p> <p>Umzug nach Leonberg, Kreis Böblingen. Parallele Schullaufbahn durch Besuch der deutschen sowie der griechischen Grundschule (Spitalschule Leonberg), (Griechische Grundschule Leonberg), 09/1991-1994,</p> <p>Albert-Schweitzer-Gymnasium Leonberg und 6. Klasse der griechischen Grundschule Leonberg, 1994-1995</p> <p>Wohnhaft in Stuttgart, Besuch des Evangelischen Mörike-Gymnasiums und gleichzeitig des griechischen Gymnasiums (Jakobschule), 09/1995-07/1998</p> <p>Umzug nach Griechenland. Besuch der zwei ersten Klassen des griechischen Lyzeums in Drama, 1998-2000</p>

Umzug nach Stuttgart. Lyzeumabschluss
(Griechisches Lyzeum Hedelfingen,
Stuttgart), 09/2000-06/2001

Universitärer Werdegang

Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Fakultät der Democritus
Universität Alexandroupolis, Griechenland
11/2001-02/2008

Beruflicher Werdegang

Facharztausbildung für Hals-Nasen-
Ohrenheilkunde an der HNO Klinik der
Universitätsmedizin Göttingen unter Leitung von
Chefarzt Prof. Dr. med. Ch. Matthias
07/2008 – 12/2013

Parallel ärztliche Tätigkeit und wissenschaftliche
Mitarbeit in der speziellen Botulinumtoxin-Sprechstunde
der HNO-Universitätsklinik Göttingen unter Leitung
von Prof. Dr. med. R. Laskawi (seit 10/2009)

Erteilung des Qualitätsnachweises "Qualifizierte
Botulinumtoxintherapie" des Arbeitskreises Botulinum-
toxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2013)

Mitgliedschaften

Ärztchammer Niedersachsen
Ärztchammer Drama, Griechenland

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-
Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie

Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie

