

Wie viel Genetik steckt im Strabismus?

Bei bekanntem Schielen in der Familie ist eine Untersuchung der Kinder indiziert

Im Folgenden soll ein Überblick über den Zusammenhang zwischen verschiedenen Formen des Strabismus und der Genetik im Licht neuerer Erkenntnisse auf diesem interdisziplinären Gebiet gegeben werden. Das Wissen darum ist wichtig für die Vorbeugung respektive Therapie von Komplikationen oder assoziierten Erkrankungen.

Christina Gerth-Kahlert und Klara Landau

Der Strabismus, das «Schielen», ist die Abweichung eines Auges in Bezug auf das andere, fixierende Auge. Anders ausgedrückt: Ein Schielen liegt vor, wenn man mit einem Auge das Objekt von Interesse anschaut (= fixiert) und mit dem anderen Auge an diesem Objekt vorbeischaute. Die Einteilung der verschiedenen Formen des Schielens erfolgt nach der Genese (Lähmungsschielen vs. Begleitschielen), nach dem zeitlichen Auftreten (z.B. kongenitales Schielsyndrom, Strabismus im Senium) und nach der Richtung der Schielabweichung: Es werden die konvergenten, divergenten und vertikalen Formen unterschieden.

Bereits Hippokrates vermutete eine familiäre Häufung vom Strabismus (1). Eine genetische Ursache der meisten Strabis-

musformen ist jedoch auch zum heutigen Zeitpunkt noch nicht identifiziert worden. Die Frage, ob der Strabismus vererblich sein kann, stellen besorgte Eltern insbesondere dann, wenn schon ein Elternteil im Kindesalter wegen Strabismus operiert wurde. Wenn beim Kind ein Schielen vorliegt, sollten auch die Geschwister untersucht werden, da mit dem Strabismus auch eine Amblyopie assoziiert sein könnte, die frühzeitig zu behandeln ist.

Strabismus concomitans

Ein konkomitanter Strabismus, auch «Begleitschielen» genannt, liegt vor, wenn der Winkel der Schielabweichung in allen Blickrichtungen konstant bleibt. Es liegt häufiger eine konvergente (Esotropie) als die divergente (Exotropie) Form vor. Die Prävalenz wird in den USA in der kaukasischen Bevölkerung höher angegeben als in der Bevölkerung mit asiatischer oder afroamerikanischer Herkunft. Die Exotropie wird bei Asiaten und Afroamerikanern häufiger diagnostiziert als die Esotropie (2). Die Studie des Zürcher Prof. Josef Lang zur Häufigkeit der Mikroesotropie (Schielwinkel $< 5^\circ$) zeigte eine Prävalenz von 1 Prozent auf (3). Eine Studie berichtet, dass bis zu 30 Prozent der Strabismuspatienten

MERKSÄTZE

- ❖ Die Einteilung der verschiedenen Formen des Schielens erfolgt nach der Genese, nach dem zeitlichen Auftreten und nach der Richtung der Schielabweichung.
- ❖ Viele Strabismusformen zeigen eine familiäre Häufung. Eine genetische Ursache ist jedoch in den meisten Fällen noch nicht identifiziert worden.
- ❖ Wenn ein Kind schielt, sollten auch die Geschwister untersucht werden, da mit dem Strabismus auch eine Amblyopie assoziiert sein könnte, die frühzeitig zu behandeln ist.
- ❖ Eine kausale Therapie bei bekanntem Gendefekt ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.
- ❖ Bei allen Formen des kongenitalen Strabismus steht die Sehentwicklung im Vordergrund der orthoptischen und ophthalmologischen Betreuung.



Abbildung 1: Einjähriger Junge mit kongenitalem konvergentem Schielsyndrom: Der Schielwinkel ist sehr gross und fällt deshalb bereits im Säuglingsalter auf.

Verwandte mit einem Strabismus haben (4). Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Ursache hin, da die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen 73 bis 82 Prozent beträgt. Die bei zweieiigen Zwillingen ermittelte Konkordanz von 35 bis 47 Prozent spricht für zusätzlich vorliegende epigenetische Einflüsse (4, 5). Als beeinflussende Faktoren werden das Alter der Mutter, Nikotinabusus während der Schwangerschaft und ein geringes Geburtsgewicht (< 1500 g) genannt. Das geringste Risiko für das Auftreten eines Strabismus besteht, wenn weder Eltern noch Geschwister betroffen sind (6). Das Risiko für einen Strabismus steigt, wenn ein oder zwei Geschwister betroffen sind, und ist am höchsten,

wenn auch die Eltern betroffen sind (2). Das geschätzte Gesamtrisiko für einen Verwandten 1. Grades mit einem einfachen, nicht syndromalen Strabismus ist etwa 3- bis 5-mal so hoch wie bei Personen ohne positive Familienanamnese (7). Wenn ein konkomitanter Strabismus eine familiäre Häufung aufweist, bleibt die Art des Strabismus (Eso- oder Exotropie) meist beibehalten.

Strabismus incomitans

Der Begriff des inkomitanten Strabismus bezeichnet alle Schielformen mit einem unterschiedlichen Schielwinkel in Abhängigkeit von der Blickrichtung und geht mit eingeschränkter Augenmotilität einher. Dies sind sowohl paretische wie auch nicht paretische, also mechanisch bedingte Strabismusformen. Über eine familiäre Häufung von Lähmungen des Nervus abducens, des N. trochlearis oder des N. oculomotorius sind nur wenige Fallberichte bekannt.

Kongenitale kraniale Dysinnervationssyndrome

Die seltenen kongenitalen kranialen Dysinnervationssyndrome (CCDD) bilden eine wichtige Untergruppe des inkomitanten Strabismus, da in den letzten Jahren durch die genetischen Analysen bedeutende Erkenntnisse bezüglich der neurogenen Entwicklung der okulomotorischen Bahnen gewonnen wurden. Ursprünglich wurden diese Krankheitsbilder als kongenitale Fibrosesyndrome bezeichnet, da die Augenmuskeln sich intraoperativ fibrotisch darstellten. Mithilfe detaillierter morphologischer und genetischer Studien konnte nachgewiesen werden, dass die beschriebene Fibrose eine sekundäre Veränderung der Augenmuskeln darstellt. Primär liegt eine fehlerhafte (aberrante) Innervation vor, sodass die korrekte Klassifikation als «kongenitale kraniale Dysinnervationssyndrome» festgelegt wurde.

1. Kongenitale Fibrose der extraokulären Muskulatur

Es werden drei Formen der kongenitalen Fibrose der extraokulären Muskulatur (CFEOM) beschrieben:

- ❖ Beim CFEOM1, der häufigsten Form, bestehen eine kongenitale bilaterale Ptosis (= Herabhängen der Oberlider) mit kompensatorischer Kinnhebung und eine kongenitale nicht progressive bilaterale externe Ophthalmoplegie (Lähmung aller extraokulären Muskeln). Die bilaterale Hebungseinschränkung kann mit einer voll erhaltenen bis komplett eingeschränkten horizontalen Motilität verbunden sein. Die Augenstellung ist entweder parallel, oder es besteht eine meist horizontale, konvergente oder divergente Schielabweichung. Es kann ein sogenanntes Marcus-Gunn-Phänomen (mandibulopalpebrale Synkinesie) vorliegen: Wegen einer paradoxen Inneravation des Musculus pterygoideus lateralis und des Musculus levator palpebrae können die Patienten durch Bewegungen im Mundbereich das Ausmass der Ptose variieren. Bereits 1879 wurden die Augenmuskeln eines Patienten mit kongenitaler Fibrose von Heuck beschrieben: Der Musculus rectus superior war sehr dünn, fast membranös, sein Antagonist, der Musculus rectus inferior, war hingegen verdickt und verkürzt. Daher wurde eine primär muskuläre Genese angenommen (8). Über ein Jahrhundert später bewies hingegen Elizabeth Engle mit ihrer Arbeitsgruppe eine primär neurogene Genese mit sekundärer Dysinnervationsmyopathie. In der

hochauflösenden Magnetresonanztomografie (MRT) konnte ein hypoplastischer bis fehlender oberer Ast des N. oculomotorius diagnostiziert werden (9). Als Gen wurde *KIF21A* (Chromosom 12) identifiziert (10, 11), das ein Kinesin, ein mikrotubuliassoziiertes Motorprotein, kodiert. Der Erbgang ist autosomal-dominant mit kompletter Penetranz.

- ❖ Patienten mit CFEOM2 unterscheiden sich von der ersten Untergruppe durch eine grosswinklige Exotropie mit bilateraler Ptosis und konsekutiver Kinnhebung. Die Adduktion ist nicht möglich, die Abduktion nur minimal auslösbar, die vertikale Motilität kann unterschiedlich betroffen sein. Die Pupillen weisen keine Reaktion auf Licht oder Konvergenz vor. Kausal liegt eine Dysinnervation des N. oculomotorius und des N. trochlearis vor. Eine zusätzliche retinale Dysfunktion kann assoziiert sein. Genetische Analysen konnten Mutationen im *PHOX2A*-Gen mit autosomal-rezessivem Erbgang nachweisen (12).
- ❖ Das CFEOM3 wird seltener beschrieben und zeigt eine ein- oder beidseitige Ptosis und Motilitätseinschränkung im Innervationsbereich des N. oculomotorius. Es besteht ein autosomal-dominanter Erbgang. Die genetische Ursache konnte bisher nicht bei allen Patienten identifiziert werden, in einigen Fällen lagen Mutationen im *KIF21A*-Gen vor (1). Die oben genannten Formen von CFEOM können mit intraokulären Fehlbildungen (Kolobome, Netzhautdystrophie, Mikrophthalmie, Papillenomalie) oder Syndromen (Joubert-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom) assoziiert sein (1).

2. Stilling-Türk-Duane-Syndrom

Das Stilling-Türk-Duane Syndrom, meist nur als Duane-Syndrom (13) oder Retraktionssyndrom bezeichnet, betrifft 1 bis 5 Prozent aller Strabismuspatienten (14). Die Einteilung erfolgt in Typ I bis III je nach vorliegendem Ab- und Adduktionsdefizit (Abbildung 2). Meist liegt eine einseitige und dann häufiger linksseitige Störung vor. Die Kenntnis über diese kongenital bedingte horizontale Motilitätsstörung ist bei Erstvorstellung des meist jungen Patienten aufgrund der Differenzialdiagnose zur Abduzensparese bedeutend. Entgegen einer Abduzensparese liegt hier eine Aplasie oder Hypoplasie des N. abducens zugrunde (15). Durch eine Fehlinnervation kommt es zu einer simultanen Kokontraktion des M. rectus medialis und des M. rectus lateralis auf der betroffenen Seite mit resultierender Bulbusretraktion und Lidspaltenverengung. Meist liegt ein sporadisches Auftreten vor; bei 2 bis 8 Prozent der betroffenen Patienten ist ein weiteres Familienmitglied von einem Duane-Syndrom betroffen. Eine Assoziation mit anderen Fehlbildungen oder chromosomalen Aberrationen ist möglich, so zum Beispiel beim Duane-Radius-Dysplasie-Syndrom (DURS1/2) (1).



Abbildung 2: Vierjähriger Junge mit Duane-Syndrom Typ I links: Die Abduktion am linken Auge ist stark eingeschränkt (blauer Pfeil), bei Adduktion (Rechtsblick) kommt es wegen gleichzeitiger Kokontraktion des M. rectus medialis und des M. rectus lateralis zur Retraktion des Auges mit Verengung der Lidspalte (roter Pfeil). Ursächlich liegt eine Aplasie des linken N. abducens vor.

3. HOXA1-Syndrome

Die HOXA1-Syndrome (Bosley-Salih-Alorainy-Syndrom, Athabaskan-Brain-Stem-Dysgenesis-Syndrom) sind sehr seltene Strabismusformen und Folge von Defekten im HOXA1-Gen. HOXA1 und andere Gene aus der Familie der HOX-(Homeobox-)Gene kontrollieren in der frühen embryonalen Phase Transkriptionsfaktoren zwischen DNA und RNA und steuern so die embryonale Entwicklung von Organsystemen, im Besonderen auch des zentralen Nervensystems. Klinisch ist eine kongenitale horizontale Blickparese sichtbar, die zusammen mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit, Gefäßveränderungen der A. carotis interna und einer Entwicklungsverzögerung autosomal-rezessiv vererbt wird.

4. Horizontale Blickparese mit progredienter Skoliose

Kinder mit einer horizontalen Blickparese nehmen den Kopf bei versuchter Abduktion mit, um Objekte entsprechend verfolgen beziehungsweise fixieren zu können. Die Differenzialdiagnose ist in diesen Fällen die kongenitale okuläre Apraxie. Konvergenz und vertikale Motilität sind intakt. Liegt zusätzlich eine charakteristische Pons-Hypoplasie vor und entwickelt sich eine progrediente Skoliose, ist die Diagnose einer autosomal-rezessiven horizontalen Blickparese mit progredienter Skoliose zu stellen. Mutationen im ROBO3-Gen sind ursächlich für dieses Krankheitsbild.

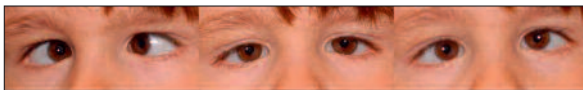


Abbildung 3: Vierjähriger Junge mit horizontaler Blickparese und progredienter Skoliose im Rahmen eines HOXA1-Syndroms.

5. Möbius-Sequenz

Die Grundbefunde bei der Möbius-Sequenz sind bilaterale, nicht progressive Lähmungen des N. abducens und des N. facialis. Die Ausprägung ist meist symmetrisch, kann aber rechts und links verschieden stark ausgeprägt sein. Man spricht eher von einer Möbius-Sequenz als von einem Möbius-Syndrom, da verschiedene Ursachen für ein gemeinsames klinisches Krankheitsbild diskutiert werden (16, 17). Als Ursache wird eine embryonale Hypoplasie des Hirnstamms vermutet. Bezüglich der Genetik sind die Loci bekannt, mit einer Vielzahl von Kandidatengen (1).

Therapeutische Optionen

Eine kausale Therapie bei bekanntem Gendefekt ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Die Kenntnis der Vererbbarkeit dient deshalb primär zur Prävention oder Behandlung von möglichen Komplikationen oder Assoziationen. Besteht ein Strabismus in der Familie, ist eine Untersuchung der Kinder zu empfehlen. Insbesondere beim Mikrostrabismus, welcher aufgrund des geringen Schielwinkels dem Laien nicht auffällt und somit zu spät erkannt wird, ist das Bewusstsein um eine frühzeitige Diagnostik zu schärfen. Je früher die Diagnose einer mit dem Strabismus einhergehenden Sehschwäche erfolgt, desto erfolgreicher ist deren Therapie. Bei allen Formen des kongenitalen Strabismus steht die Sehentwicklung im Vordergrund der orthoptischen und ophthalmologischen Betreuung. Durch einen bestehenden

einseitigen Strabismus und Dominanz des fixierenden Auges ist eine seitengleiche Sehentwicklung des schielenden Auges nicht gegeben, und es entwickelt sich eine Sehschwäche (= Amblyopie). Therapeutisch steht nach Abklärung einer refraktiven Ursache (akkommodativer Strabismus) und allfälliger Brillenverordnung eine Okklusion (Abdeckung) des besseren Auges zur Verbesserung der Sehschärfe des schielenden Auges zur Verfügung. Eine operative Korrektur des Strabismus ist durch Verlagerung, Resektion oder Transposition der Augenmuskeln je nach bestehenden Befunden mit guten Resultaten möglich. Zusätzlich zur Verbesserung der Augenstellung können kompensierende Kopfwangshaltungen (insbesondere beim Duane-Syndrom) vermindert werden. ❖

PD Dr. med. Christina Gerth-Kahlert

Prof. Dr. med. Klara Landau

Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 24

8091 Zürich

E-Mail: christina.gerth-kahlert@usz.ch

klara.landau@usz.ch

Literatur:

1. Heidary G et al.: The genetics of strabismus and associated disorders. In: Traboulsi EI (Ed) Genetic diseases of the eye, 2nd ed. Oxford University Press, New York, 2012: 657–686.
2. Lorenz B: Genetics of isolated and syndromic strabismus: facts and perspectives. Strabismus 2002; 10(2): 147–156.
3. Lang J: Microtropia. Int Ophthalmol 1983; 6(1): 33–36.
4. Paul TO, Hardage LK: The heritability of strabismus. Ophthalmic Genet 1994; 15(1): 1–18.
5. Matsuo T et al.: Concordance of strabismic phenotypes in monozygotic versus multi-zygotic twins and other multiple births. Jpn J Ophthalmol 2002; 46(1): 59–64.
6. Chew E et al.: Risk factors for esotropia and exotropia. Arch Ophthalmol 1994; 112(10): 1349–1355.
7. Engle EC: Genetic basis of congenital strabismus. Arch Ophthalmol 2007; 125(2): 189–195.
8. Heuck G: Ueber angeborenen vererbten Beweglichkeitsdefect der Augen. Klin Monbl Augenheilkd 1879(17): 253–279.
9. Engle EC et al.: Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. Ann Neurol 1997; 41(3): 314–325.
10. Engle EC et al.: Congenital fibrosis of the extraocular muscles (autosomal dominant congenital external ophthalmoplegia): genetic homogeneity, linkage refinement, and physical mapping on chromosome 12. Am J Hum Genet 1995; 57(5): 1086–1094.
11. Yamada K et al.: Heterozygous mutations of the kinesin KIF21A in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 (CFEOM1). Nat Genet 2003; 35(4): 318–321.
12. Nakano M et al.: Homozygous mutations in ARX(Phox2a) result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2. Nat Genet 2001; 29(3): 315–320.
13. Duane A: Congenital deficiency of abduction, associated with impairment of adduction, retraction movements, contraction of the palpebral fissure and oblique movements of the eye. 1905. Arch Ophthalmol 1996; 114(10): 1255–1256.
14. Kirkham TH: Inheritance of Duane's syndrome. Br J Ophthalmol 1970; 54(5): 323–329.
15. Parsa CF et al.: Absence of the abducens nerve in Duane syndrome verified by magnetic resonance imaging. Am J Ophthalmol 1998; 125(3): 399–401.
16. Sturm V: Augenbeteiligung bei Möbius-Sequenz: Sensibilisierung für eine seltene Erkrankung. Ophthalmologe 2010; 107(8): 702–703.
17. Sturm V et al.: Diagnose und Therapie okulomotorischer Defizite bei Patienten mit Möbius-Sequenz. Ophthalmologe 2010; 107(8): 708–712.