



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2020

Universitätsaugenklinik

UNIVERSITÄTSAUGENKLINIK

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 49 (0)391 67 13571, Fax 49 (0)391 67 13570
augenklinik@uni-magdeburg.de

1. LEITUNG

Prof. Dr. med. Hagen Thieme

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. med. Hagen Thieme
Prof. Dr. rer. nat. Michael Hoffmann
PD Dr. Dr. med. Gulia Renieri

3. FORSCHUNGSPROFIL

- Hirnforschung: Elektrophysiologische und kernspintomographische Untersuchungen zu neuronalen Mechanismen der visuellen Wahrnehmung und deren Plastizität
- Kinder-Glaukom-Zentrum
- Material-Gewebeinteraktion: Glaukom-Drainage-Implantate
- Ophthalmochirurgie: Entwicklung, Einführung und Evaluierung neuer mikrochirurgischer OP-Techniken: Glaukomchirurgie, intraoperative OCT-Bildgebung, Einsatz verschiedener Intraokularlinsentypen
- Ophthalmopharmakologie: Wirkmechanismen verschiedenster Pharmaka auf ophthalmologische Krankheitsbilder sowie Pharmakokinetik
- Visuelle Funktionsüberprüfung: Elektrophysiologische und psychophysische Überprüfung der Sehfunktion
- Zellbiologie: Experimentelle Glaukomatologie

4. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Michael B. Hoffmann
Projektbearbeitung: Cand. med. Sophie Korn, MSc. F. Kramer, Cand. med. P. Freundlieb
Förderer: Sonstige - 01.11.2015 - 31.12.2021

Skotopische Sehschärfestimmungen

Im Rahmen des aktuellen Projektes wird ein psychophysisches Verfahren zur mono- und binokularen Bestimmung der photopischen und skotopischen Sehschärfe und Übersehschärfe etabliert und auf Grundlagen- und klinische Fragestellungen der Sehforschung angewendet.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Michael B. Hoffmann
Projektbearbeitung: MSc. Francie Kramer, MSc. Robert Puzniak
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 31.03.2022

Selbstorganisation des visuellen Systems bei Sehbahnabnormalitäten II & III

Liegt eine Sehnervenfehlprojektion vor, so wird der visuelle Kortex vor ein Reorganisationsproblem gestellt. Das macht insbesondere Albinismus nicht nur zu einem klinisch relevanten Problem, sondern auch zu einem hervorragenden Modell, um Prinzipien kortikaler Selbstorganisation direkt im Menschen zu untersuchen. Im aktuellen Projekt sollen mit funktioneller Kernspintomographie (fMRT) und nicht-invasiver Elektrophysiologie Krankheitsbilder mit Fehlkreuzungen detailliert und die Konsequenzen von Fehlprojektionen auf Gesichtsfeldkarten und ihre Einbindung in sensorische Netzwerke aufgeklärt werden. Es wird erwartet, dass genaue Charakterisierungen von Sehbahnabnormalitäten unser Verständnis der Prinzipien und Spezifität von Reorganisationsprozessen im menschlichen Sehsystem vertiefen, Mechanismen der Sehnervenfehlkreuzung detaillieren, das individuelle klinische Bild besser erklären und Möglichkeiten neuer therapeutischer Ansätze eröffnen.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Michael B. Hoffmann
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 15.04.2017 - 31.03.2020

Achromatopsie: Untersuchungen zu Ausprägung und Plastizität des Sehens ohne Zapfenfunktion

Achromatopsie (AC) wird durch eine meist vollständige Fehlfunktion der retinalen Zapfen-Photorezeptoren bedingt. Wie bei vielen Formen hereditärer retinaler Degenerationen reichen dabei Mutationen einzelner Gene aus, vor allem von CNGA3 und CNGB3, um die Krankheit auszulösen. Da Photorezeptoren direkt am Anfang des Sehprozesses stehen, hat ihr Funktionsverlust schwerwiegende Konsequenzen auf alle nachfolgenden Teile des Sehsystems.

Wir planen bei Patienten mit AC die Auswirkungen dysfunktionaler Zapfen auf verschiedene Stufen der visuellen Verarbeitung zu beurteilen, um die Wechselwirkungen von Pathophysiologie und neuronaler Plastizität in einem vergleichenden Ansatz zu bestimmen. Dazu untersuchen wir die Auswirkungen von AC auf das Sehsystem als Ganzes. Konkrete Fragestellungen sind die Bestimmung (i) des Zustandes des nativen visuellen Systems in AC, (ii) von Plastizität und Reorganisation der involvierten Hirnregionen, (iii) der Abhängigkeit von Zustand und Plastizität des Sehsystems von modifizierenden Faktoren wie Alter und individuellem Genotyp und (iv) der Relevanz neuronaler Plastizität für die Sehfunktion. Diese Fragestellungen werden mit kombinierten Wahrnehmung- und physiologischen Messungen untersucht, die state-of-the-art bildgebende Verfahren und nicht-invasive Elektrophysiologie umfassen.

Projektleitung: PD Dr. Sven Heinrich, apl. Prof. Dr. habil. Michael B. Hoffmann
Projektbearbeitung: MSc. Francie Kramer, MSc. Gokulraj Prabhakaran
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2020 - 30.06.2023

Starkung des Zusammenhangs zwischen subjektiver und objektiver Sehscharfe

Die Visusprüfung ist eine ophthalmologische Schlüsseluntersuchung mit weitreichender Relevanz für Diagnostik und Gutachtenfragestellungen, sowie für die klinische und Grundlagenforschung. Das Standardverfahren ist allerdings die subjektive Visusprüfung, so dass die Validität dieser wesentlichen Untersuchung von der Verlässlichkeit der Patientenantworten abhängt. Dies kann in bestimmten Patientengruppen aufgrund mangelnder Fähigkeit oder Bereitschaft zur Kooperation zu entscheidenden Messfehlern führen. Objektive Visusprüfungen mittels visuell evozierter Potentiale (VEP) haben sich als nützlich erwiesen, um diese Kooperationsabhängigkeit zu überwinden, allerdings begrenzen wesentliche Einschränkungen ihren Anwendungsbereich und beeinträchtigen die Aussagekraft des Visus-VEP. Wir haben kürzlich einen innovativen Ansatz zur objektiven Visusbestimmung entwickelt, der auf der kognitiven P300-Komponente des ereigniskorrelierten Potentials basiert und einen grundsätzlichen Fortschritt darstellt. Ausgehend von diesem Forschungsimpuls zielt das aktuelle Projekt darauf, die Voraussetzungen für eine Translation der elektrophysiologischen Visus-Bestimmung in die breite

Routineanwendung zu schaffen.

Wir werden die derzeitigen Grenzen der objektiven Visusprüfung in einem integrierten bizentrischen Ansatz systematisch untersuchen und erweitern, indem wir bimodale neuronale Bildgebung [P300/VEP und Magnetresonanztomographie (MRI & fMRI)] mit psychophysischen Untersuchungen verbinden. Ziel ist die Entwicklung eines innovativen Paradigmas für die objektive Visusprüfung. Wir testen dazu 250 Patienten mit Sehstörungen bis hin zur gesetzlichen Blindheit und untersuchen insbesondere wie Diskrepanzen zwischen subjektivem und P300- und VEP-basiertem Visus durch (i) Erkrankungstyp, (ii) räumliche Reizstruktur, (iii) kortikale Anatomie und (iv) zeitliche Antwortdynamik bedingt sind. Mit diesen Erkenntnissen entwickeln wir (v) ein optimiertes praktikables Konzept der elektrophysiologischen Visusprüfung in Klinik und Forschung. Die dabei bearbeiteten Fragestellungen betreffen die Interaktion von zentralen Gesichtsfeldausfällen und Fixation, Verzerrtsehen, inhärente Unterschiede der zeitlichen Antwortcharakteristik subjektiver und objektiver Untersuchungen, sowie die Einsatzbereiche kognitiver ereigniskorrelierter Potentiale und fMRT-basierter Gesichtsfeldkarten des Visus. Damit soll das Anwendungsfeld objektiver Visusprüfungen entscheidend erweitert und ihr grundlegendes Verständnis vertieft werden.

Mit dem übergreifenden Ziel, die Robustheit, Verlässlichkeit und Spezifität der objektiven Visusschätzung zu verbessern, ist das Projekt von großer praktischer Relevanz und strebt die Translation der Projektergebnisse in die klinische Routine sowie die Identifikation von Biomarkern als Endpunkte für Behandlungsstudien an. Gleichzeitig klären die Experimente grundlegende Aspekte der Wechselwirkung von Struktur und Funktion im gesunden und erkrankten Sehsystem auf.

Projektleitung: Prof. Dr. Lutz Schega, apl. Prof. Dr. habil. Michael B. Hoffmann
Projektbearbeitung: Cand. med. Scheida Rosalie, MSc. Francie Kramer, MSc. Khaldoon Al-Nosairy
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.04.2020 - 31.03.2023

Gangkontrolle -visuo-motorische Interaktionen und Plastizität bei Glaukom

Gangunsicherheiten sind eine Ursache für ein erhöhtes Sturzrisiko und für Einschränkungen der Mobilität bei Älteren, sie führen somit zu erheblichen Minderungen der Lebensqualität. Ein wesentlicher Faktor der Gangkontrolle ist, neben den notwendigen motorischen Fähigkeiten, die Interaktion motorischer, sensorischer und kognitiver Systeme. Das macht insbesondere Ältere mit krankhaft veränderter Funktion sensorischer Systeme anfällig für Stürze. Ein Beispiel dafür sind Personen mit Glaukom, einer häufigen Erkrankung die zu wesentlichen visuellen Einschränkungen führt. Ein genaues Verständnis der Bedeutung visueller, kognitiver und visuo-kognitiver Funktionen und ihrer Wechselwirkungen bahnt folglich den Weg für die Entwicklung effizienter Interventionsmaßnahmen zur Verbesserung der Gangkontrolle in Glaukompatienten und darüber hinaus. Daraus ergibt sich die Frage, ob multimodale bewegungsbezogene Interventionen, die kombiniert an motorischen, kognitiven und sensorischen Funktionen ansetzen, unimodalen bewegungsbezogenen Interventionen in ihrer Wirkung auf die Gangkontrolle überlegen sind.

Unser Projekt zielt auf die Klärung des Zusammenspiels von Motorik, Kognition, Sehvermögen und Visuo-Kognition bei der Gangkontrolle und seiner Bedeutung für die Entwicklung von Interventionsmethoden. Die Glaukomerkrankung steht dabei als relevantes und bedeutendes Model für Risikogruppen mit sensorischen Einschränkungen im Vordergrund. In einem multidisziplinären Ansatz kombiniert das vorliegende Projekt Sport- und Bewegungswissenschaften, Neurowissenschaften sowie Ophthalmologie, um folgende Punkte zu bearbeiten: (i) Entwicklung von Forschungsinstrumenten zur Identifizierung von Wirkung und Wechselwirkung visueller, kognitiver und visuo-kognitiver Funktionen, sowohl in Labor- aber insbesondere auch in alltags-ähnlichen Situationen. (ii) Anwendung dieser Methoden in =50 Glaukompatienten und entsprechender Kontrollen zur Erfassung und Analyse der relativen Bedeutung der Faktoren Sehfunktion, Kognition und Visuo-Kognition für die Gangkontrolle. (iii) Vergleich zweier Interventionskonzepte, einer unimodalen versus einer multimodalen bewegungsbezogenen Intervention, in einem longitudinalen Design mit zwei Glaukom-Interventionsgruppen von insgesamt =50 Teilnehmern. Dabei werden Verhaltensmaße der Interventionseffekte mit physiologischen Korrelaten aus resting-state fMRT, kombiniert, um neuroplastische Mechanismen aufzudecken und mit Verhaltensmaßen zu korrelieren. Von besonderem Interesse sind hierbei die Veränderungen der funktionellen Konnektivität kortikaler Regionen, die mit Motorik, Sehvermögen und Kognition in Zusammenhang stehen. Von der Untersuchung der Interaktionen von Kognition, Sehen und Visuo-Kognition bei der Gangkontrolle von Glaukompatienten erwarten wir ein eingehendes Verständnis der Mechanismen der Gangkontrolle mit dem Ziel der Identifikation effizienter Interventionskonzepte im Rahmen von Prävention und Rehabilitation.

Projektleitung: Dr. Lars Choritz
Förderer: Haushalt - 01.01.2019 - 31.12.2023

Endothelin-Antagonismus der Prostaglandine in bovinen und humanen Trabekelmaschenwerkszellen

Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga zählen zu den am besten Augendrucksenkenden Medikamenten in der Behandlung des Glaukoms. Die Wirkmechanismen am Auge sind komplex und es gibt mehrere Gewebe im Auge, die auf unterschiedliche Weise angesprochen werden. Unter anderem inhibieren Prostaglandine isoliert die durch Endothelin-1 induzierte Trabekelmaschenwerkskontraktion im nativen bovinen Gewebe, nicht jedoch Kontraktionen, die durch Cholinergika ausgelöst werden. Das Projekt beschäftigt sich mit der Aufklärung dieses Endothelin-Antagonismus mit physiologischen und molekularbiologischen Methoden.

5. EIGENE KONGRESSE, WISSENSCHAFTLICHE TAGUNGEN UND EXPONATE AUF MESSEN

Fortbildung Augenheilkunde, 04.03.2020, Universitätsklinikum Magdeburg

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Ahmadi, Khazar; Fracasso, Alessio; Puzniak, Robert J.; Gouws, Andre D.; Yakupov, Renat; Speck, Oliver; Kaufmann, Joern; Pestilli, Franco; Dumoulin, Serge O.; Morland, Antony B.; Hoffmann, Michael

Triple visual hemifield maps in a case of optic chiasm hypoplasia

NeuroImage: a journal of brain function - Orlando, Fla.: Academic Press, 1992, Volume 215.2020, article 116822, insgesamt 13 Seiten;

[Imp.fact.: 5.902]

Al-Nosairy, Khaldoon O.; Bosch, Jacqueline J. O. N.; Pennisi, Vincenzo; Mansouri, Kaweh; Thieme, Hagen; Choritz, Lars; Hoffmann, Michael

Use of a novel telemetric sensor to study interactions of intraocular pressure and ganglion-cell function in glaucoma

British journal of ophthalmology: BJO - London: BMJ Publ. Group, 1917, Bd. 104.2020, insges. 8 S.;

[Imp.fact.: 3.611]

Al-Nosairy, Khaldoon O.; Prabhakaran, Gokulraj T.; Pappelis, Konstantinos; Thieme, Hagen; Hoffmann, Michael

Combined multi-modal assessment of glaucomatous damage with electroretinography and optical coherence tomography/angiography

Translational Vision Science & Technology : TVST - Rockville, Md. : ARVO - Vol. 9.2020, 12, Art.-Nr. 7, insgesamt 15 Seiten

[Imp.fact.: 2.112]

Al-Nosairy, Khaldoon O.; Thieme, Hagen; Hoffmann, Michael

Diagnostic performance of multifocal photopic negative response, pattern electroretinogram and optical coherence tomography in glaucoma

Experimental eye research : official journal of the ISER - Amsterdam [u.a.]: Elsevier - Vol. 200.2020, Art.-Nr. 108242

[Imp.fact.: 3.011]

Bell, Katharina; Beutgen, Vanessa M.; Nickels, Stefan; Lorenz, Katrin; Scheller, Yvonne; El-Baz, Hisham; Peto, Tunde; Ponto, Katharina; Schulz, Andreas; Wild, Philipp; Münzel, Thomas; Lackner, Karl; Schmidtman, Irene Maria; Beutel, Manfred; Pfeiffer, Norbert; Grus, Franz-Hermann; Schuster, Alexander K.

Results from the population-based Gutenberg Health Study revealing four altered autoantibodies in retinal vein occlusion patients

Journal of ophthalmology - New York, NY : Hindawi - 2020, Art.-ID 8386160, insgesamt 9 Seiten

[Imp.fact.: 1.447]

Carvalho, Joana; Invernizzi, Azzurra; Ahmadi, Khazar; Hoffmann, Michael; Renken, Remco Jan; Cornelissen, Frans W.

Micro-probing enables fine-grained mapping of neuronal populations using fMRI

NeuroImage : a journal of brain function - Orlando, Fla. : Academic Press - Vol. 209.2020, Art.-Nr. 116423, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 5.902]

Choritz, Lars; Mansouri, Kaweh; Bosch, Jacqueline; Weigel, Melanie; Dick, Burkhard; Wagner, Markus; Thieme, Hagen

Telemetric measurement of intraocular pressure via an implantable pressure sensor - 12-month results from the ARGOS-02 trial

American journal of ophthalmology: AJO - New York, NY: Elsevier Science, Bd. 209.2020, S. 187-196;

[Imp.fact.: 4.483]

El-Baz, Hisham; Schuster, Alexander K.; Nickels, Stefan; Nagler, Markus; Ponto, Katharina I.; Münzel, Thomas; Wild, Philipp; Beutel, Manfred; Schmidtman, Irene Maria; Lackner, Karl J.; Pfeiffer, Norbert; Peto, Tunde

Epidemiologic analysis of asteroid hyalosis and associations - the Gutenberg Health Study

Ophthalmology: journal of the American Academy of Ophthalmology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 1978, Bd. 127.2020;

[Imp.fact.: 8.47]

Freundlieb, Philipp H.; Herbig, Anne; Kramer, F. H.; Bach, Michael; Hoffmann, Michael

Determination of scotopic and photopic conventional visual acuity and hyperacuity

Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology: official organ of the Club Jules Gonin - Berlin: Springer, Bd. 258.2020, 1, S. 129-135;

[Imp.fact.: 2.25]

Invernizzi, Azzurra; Haykal, Shereif; Lo Faro, Valeria; Pennisi, Vincenzo; Choritz, Lars

Influence of electromagnetic radiation emitted by daily-use electronic devices on the Eyemate[®] system in-vitro - a feasibility study

BMC ophthalmology - London : BioMed Central - Vol. 20.2020, Art.-Nr. 357, insgesamt 6 Seiten

[Imp.fact.: 1.413]

Pappelis, Konstantinos; Choritz, Lars; Jansonius, Nomdo M.

Microcirculatory model predicts blood flow and autoregulation range in the human retina - in vivo investigation with laser speckle flowgraphy

American journal of physiology / Heart and circulatory physiology - Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1977, Bd. 319.2020, 6, S. H1253-H1273;

[Imp.fact.: 3.864]

Pawlitzki, Marc; Horbrügger, Marc; Loewe, Kristian; Kaufmann, Jörn; Opfer, Roland; Wagner, Markus; Al-Nosairy, Khaldoun O.; Meuth, Sven; Hoffmann, Michael; Schippling, Sven

MS optic neuritis-induced long-term structural changes within the visual pathway

Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation ; official journal of the American Academy of Neurology - Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, Vol. 7.2020, 2, Art.-Nr. e665, insgesamt 11 Seiten;

[Imp.fact.: 7.724]

Pollmann, Stefan; Rosenblum, Lisa; Linnhoff, Stefanie; Porracin, Eleonora; Geringswald, Franziska; Herbig, Anne; Renner, Katja; Hoffmann, Michael

Preserved contextual cueing in realistic scenes in patients with age-related macular degeneration

Brain Sciences - Basel : MDPI AG - Vol. 10.2020, 12, Art.-Nr. 941, insgesamt 12 Seiten

[Imp.fact.: 3.332]

Pollmann, Stefan; Rosenblum, Lisa; Linnhoff, Stefanie; Porracin, Eleonora; Geringswald, Franziska; Herbig, Anne; Renner, Katja; Hoffmann, Michael B.

Preserved contextual cueing in realistic scenes in patients with age-related macular degeneration

Brain Sciences - Basel : MDPI AG - Volume 10(2020), issue 12, article 941, 12 Seiten

[Imp.fact.: 3.332]

Prabhakaran, Gokulraj T.; Carvalho, Joana; Invernizzi, Azzurra; Kanowski, Martin; Renken, Remco Jan; Cornelissen, Frans W.; Hoffmann, Michael

Foveal pRF properties in the visual cortex depend on the extent of stimulated visual field

NeuroImage: a journal of brain function - Orlando, Fla.: Academic Press, 1992, Vol. 222.2020, Art.-Nr. 117250, insgesamt 9 Seiten;

[Imp.fact.: 5.902]

Rezapour, Jasmin; Schuster, Alexander K.; Nickels, Stefan; Korb, Christina; El-Baz, Hisham; Peto, Tunde; Michal, Matthias; Münzel, Thomas; Wild, Philipp; König, Jochem; Lackner, Karl; Schulz, Andreas; Pfeiffer, Norbert; Beutel, Manfred

Prevalence and new onset of depression and anxiety among participants with AMD in a European cohort

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature - Vol. 10.2020, Art.-Nr. 4816, insgesamt 12 Seiten

[Imp.fact.: 3.998]

Roch, Paul; Wagner, Markus; Weiland, Jan; Gezzi, Riccardo; Spiering, Stefan; Lehmann, Wolfgang; Saul, Dominik; Weiser, Lukas; Viezens, Lennart; Wachowski, Martin

Total disc arthroplasties change the kinematics of functional spinal units during lateral bending
Clinical biomechanics : a journal affiliated to the International Society of Biomechanics and the American Society of Biomechanics - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 73.2020, S. 130-139
[Imp.fact.: 1.624]

Roch, Paul; Wagner, Markus; Weiland, Jan; Spiering, Stefan; Lehmann, Wolfgang; Saul, Dominik; Weiser, Lukas; Viezens, Lennart; Wachowski, Martin

Total disc arthroplasties alter the characteristics of the instantaneous helical axis of the cervical functional spinal units C3/C4 and C5/C6 during flexion and extension in in vitro conditions
Journal of biomechanics : affiliated with the American Society of Biomechanics, the European Society of Biomechanics, the International Society of Biomechanics, the Japanese Society for Clinical Biomechanics and Related Research and the Australian and New Zealand Society of Biomechanics - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science - Vol. 100.2020, Art.-Nr. 109608
[Imp.fact.: 2.32]

Rüfer, Florian; Gillmann, Kevin; Choritz, Lars; Thieme, Hagen; Weinreb, Robert N.; Mansouri, Kaweh

The value of intraocular pressure telemetry in monitoring the therapeutic effect of glaucoma medications
Journal of glaucoma - Philadelphia, Pa. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 29.2020, 6, S. e38-e40
[Imp.fact.: 1.992]

Toepffer, Anne-Marie; Wecke, Thoralf; Hoffmann, Michael; Thieme, Hagen

Zentralvenenverschluss bei Wyburn-Mason-Syndrom
Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft - Berlin: Springer, 1996, Bd. 117.2020, 4, S. 376-378;
[Imp.fact.: 0.679]

ABSTRACTS

Brinkers, Michael; Toepffer, Anne-Marie; Pfau, Giselher; Meyer, Frank

Is the spectrum of mental disorders in cancer (Ca) patients changed by time?
Oncology research and treatment - Basel : Karger , 2014 - Vol. 43.2020, Suppl. 1, 408, S. 150
[Imp.fact.: 1.967]

DISSERTATIONEN

Freundlieb, Philipp Hannes Victor; Vorwerk, Christian [ErwähnteR]; Kremers, Jan [ErwähnteR]

Konventionelle Sehschärfe und Übersehschärfe - Vergleich photopischer und skotopischer Bedingungen
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2019, 2-77 Blätter, Illustrationen, Diagramme