

Ophthalmologie 2003 · 100:857–880
 DOI 10.1007/s00347-003-0873-4
 Online veröffentlicht: 24. September 2003
 © Springer-Verlag 2003

Redaktion

F. Grehn, Würzburg

Unter ständiger Mitarbeit von:

A. Kampik, München · H. Witschel, Freiburg

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung · Zertifizierte Fortbildung“ sollen dem Facharzt als Repetitorium dienen und dem Wissensstand der Facharztprüfung für den Arzt in Weiterbildung entsprechen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.



Willkommen zur Zertifizierten Fortbildung bei Springer!

Das Zertifizierungsportal von Springer <http://cme.springer.de> bietet Ihnen neben der Online-Version der aktuellen Fort- und Weiterbildungsbeiträge auch die Möglichkeit, die Fragen am Ende dieses Beitrags online zu beantworten und somit wichtige Zertifizierungspunkte zu sammeln. Die Teilnahme ist kostenlos und beschränkt sich im Hinblick auf eine eindeutige Identifizierung auf Individualabonnenten der Zeitschrift.

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie 70% der Fragen richtig beantwortet haben bzw. Ihr Ergebnis nicht unter dem Durchschnitt aller Teilnehmer liegt. Zwei Tage nach Einsendeschluss können Sie die Auswertung und damit Ihre Teilnahmebestätigung unter <http://cme.springer.de> abrufen. Reichen Sie Ihre Teilnahmebestätigung zur Erlangung des freiwilligen Fortbildungszertifikats bei Ihrer zuständigen Ärztekammer ein.

Diese Initiative ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer-Verlag GmbH & Co. KG
 Redaktion Facharztzeitschriften
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 Fax ++49-(0)6221-487-8461
 E-Mail: cme@springer.de
<http://cme.springer.de>

cme.springer.de

A. Eckstein · J. Esser · Universitäts Augenklinik Essen

Endokrine Orbitopathie

Pathogenese, klinisches Bild und Untersuchung, stadienabhängige Therapie

Zusammenfassung

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine entzündliche Erkrankung der Augenhöhle, die meist im Zusammenhang mit einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow auftritt. Ausmaß der SD-Überfunktion, ein großes SD-Volumen und hohe TSH-Rezeptor-Antikörperspiegel stehen in Zusammenhang mit einem schweren Krankheitsverlauf. Rauchen und Stress zählen zu den Umwelteinflüssen, die die EO beeinflussen. Weiterhin besteht eine starke genetische Disposition. Die Festlegung des klinischen Aktivitätsscores und des Schweregrades der EO ist Ausgangspunkt für die stadienabhängige Therapie. Bei aktiver Erkrankung stehen die orale und die intravenöse (Megadosis) Steroidtherapie und/oder Orbitaspitzenbestrahlung noch immer an 1. Stelle. Der Effekt neuer anti-entzündlicher Medikamente (Somatostatinanaloga, Antioxidanzien) muss noch in kontrollierten Studien geprüft werden. Im inaktiven Stadium stehen neue und klassische Operationstechniken zur Verfügung. Dabei sollte zuerst der Orbitaeingriff, anschließend die Augenmuskulchirurgie und zuletzt die Lidchirurgie erfolgen.

Schlüsselwörter

Endokrine Orbitopathie · Aktivitätsscore · Schweregrad · Antientzündliche Therapie · Operative Rehabilitation · TSH-Rezeptor-Antikörper

Thyroid-associated ophthalmopathy. Pathogenesis, clinical presentation and examination, stage-dependent therapy

Abstract

Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an inflammatory orbital disease, which is associated with Graves' hyperthyroidism. The course of TAO is influenced by thyroid disease so that a severe course of the disease is associated with high hormone levels at the beginning of the disease, high thyroid volume and high TSH receptor antibody (TSHR-AB) levels. Expression of TSHR is augmented in orbital tissue from patients with TAO. TSHR-ABs are associated with the course of the disease. Other important influencing factors include environmental factors such as smoking and stress and a genetic susceptibility. A great advantage for the initiation of therapy is the introduction of the concept of disease activity and severity. Oral and intravenous steroids and/or orbital irradiation are still the widely accepted therapeutic options, which have been proven in controlled studies. The efficacy of new anti-inflammatory and immunosuppressive drugs (somatostatin analogs, antioxidants) have to be proven in prospective controlled trials. In the inactive state new and classical surgical techniques are available for rehabilitation. Important is to start with orbital surgery, followed by extraocular muscle surgery and finally followed by lid correction.

Keywords

Clinical activity score · Severity score · Antiinflammatory therapy · Surgical therapy · TSH receptor antibodies · Thyroid associated ophthalmopathy

Für die Entzündungsreaktion der Orbita spielen die Eigenschaften der Fibrozyten eine besondere Rolle

► **TSH-Rezeptor-Antikörper**

► **TSH-Rezeptor**

► **Fibrozyten**

Pathogenese der EO

Für die Entzündungsreaktion der Orbita spielen die Eigenschaften der Fibrozyten eine besondere Rolle.

Der enge zeitliche Zusammenhang zwischen Schilddrüsenüberfunktion (SD=Schildrüse) und EO (endokrine Orbitopathie) deutet auf einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus hin. Die im Serum dieser Patienten vorkommenden ► **TSH-Rezeptor-Antikörper** (TSHR-AK) binden an den TSH-Rezeptor der Thyreozyten und führen so zu einer exzessiven Stimulation der SD-Hormonproduktion. Spielen die TSHR-AK auch bezüglich der entzündlichen Veränderungen in der Orbita eine Rolle oder sind noch andere Faktoren verantwortlich?

Im Orbitagewebe zeigt sich eine vermehrte lymphozytäre (T-Zellen) und monozytäre Infiltration (Makrophagen). Die Entzündungszellen setzen eine Vielzahl von Zytokinen frei. Die dadurch bedingte Aktivierung der ortständigen Bindegewebszellen führt zur Glycosaminoglycanproduktion und hierdurch zur Ödembildung und zur vermehrten Adipogenese (Volumenzunahme der Orbitagewebe). Besonders interessant ist die unter Kulturbedingungen beobachtete Fähigkeit der Orbitafibroblasten, sich zu reifen Adipozyten zu differenzieren. Dabei exprimieren die Präadipozyten während der Differenzierung vermehrt den ► **TSH-Rezeptor**. Diese Beobachtung unterstützt die Favorisierung des TSH-Rezeptors als Autoantigen in der Orbita. Die Rolle des TSH-Rezeptors wird auch durch eine Reihe von Tiermodellen unterstützt [34, 51].

Eine zentrale Rolle für die Entzündungsreaktionen in der Augenhöhle spielen auch die besonderen Eigenschaften der ► **Fibrozyten** der Orbita. Im Gegensatz zu den Binde-

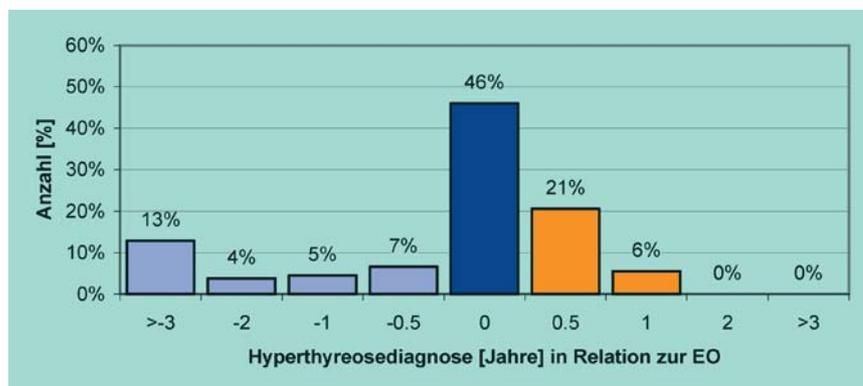


Abb. 1 ▲ Zeitlicher Zusammenhang zwischen Auftreten der Schilddrüsenüberfunktion und der EO (negative Werte: Auftreten der SD-Überfunktion vor der EO). Bei 74% der Patienten gleichzeitiges Auftreten von SD-Überfunktion und EO innerhalb von 6 Monaten (eigene Datenbank n=293)

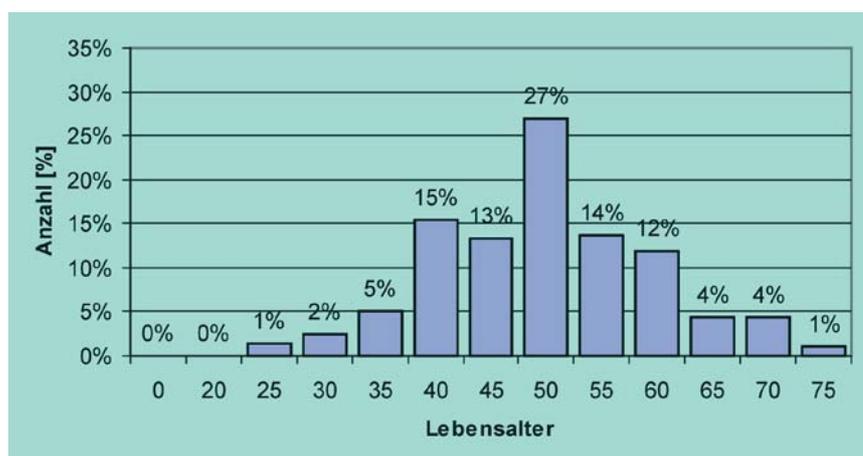


Abb. 2 ▲ Manifestationsalter des Morbus Basedow (eigene Datenbank n=293)

gewebszellen anderer Regionen im Körper stammen die Fibrozyten der Augenhöhle von der Neuralleiste ab und haben dadurch eine hohe phänotypische Plastizität. Möglicherweise sind sie deshalb besonders empfindlich für die Wirkung inflammatorischer Zytokine. Im Gegensatz zu anderen Körperregionen exprimieren die Orbitafibroblasten CD40. CD40 ist normalerweise auf der Oberfläche von B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen zu finden und bindet an den CD40-Liganden (CD154) aktivierter T-Zellen, wodurch z. B. bei Makrophagen die Zytokinproduktion stimuliert wird. CD40-Ligation führt bei Orbitafibroblasten zur Expression von IL6 und IL8 (dadurch gesteigerte Chemotaxis und Einwanderung immunkompetenter Zellen in die Orbita), zur Induktion inflammatorischer Zyklooxygenasen (Produktion von Prostaglandin E), zur gesteigerten Hyaluronsäureproduktion u. v. a. Es finden sich viele Parallelen zu Synovialfibroblasten von Patienten mit Arthritis. Die meisten Folgen der CD40-Bindung werden durch die Aktivierung des nuklearen Faktors κ B vermittelt. Diese Aktivierung kann gut durch Steroide unterdrückt werden, was die gute Wirkung von Glukokortikoiden bei aktiver EO erklärt [41].

Der aktueller Forschungsfokus bezieht sich auf Fettgewebe, Bindegewebszellen und Muskelzellen der Orbita, deren Antigene und entzündlichen Eigenschaften, um mögliche Therapieansätze zu finden.

Epidemiologie

Frauen zwischen 40 und 50 sind am häufigsten betroffen.

Inzidenz

Die EO tritt am häufigsten (90–95%) im Rahmen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow (MB), d. h. mit SD-Überfunktion und positiven TSHR-AK, seltener (3–5%) im Rahmen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto, d. h. mit Hypothyreose, Thyroxinperoxidase und Thyreoglobulinantikörpern, und ganz selten (0,5–5%) ohne begleitende SD-Erkrankung auf.

Der Prävalenz der Basedow-Erkrankung beträgt 22 auf 1.000. [8, 43]

Zeitlicher Zusammenhang zur Manifestation der SD-Überfunktion.

Bei 46–60% der Patienten tritt die EO innerhalb von 6 Monaten zusammen mit der SD-Überfunktion auf (■ Abb. 1). Bei ca. 30% manifestiert sich die SD-Überfunktion Jahre bis Jahrzehnte vor der Augenerkrankung. Die Augenerkrankung tritt dann häufig mit einem Rezidiv der SD-Überfunktion auf. In einem kleinen Prozentsatz (ca. 10%) gehen die Symptome der Augenerkrankung der SD-Erkrankung wenige Jahre voraus [7].

Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung

Am häufigsten manifestiert sich die EO/Autoimmunthyreopathie zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (■ Abb. 2). Manche Autoren geben auch eine 2-gipflige Häufigkeitskurve mit einem weiteren Gipfel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr an. Bei der SD-Überfunktion zeigt sich eine ► **deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts** (5–10 Frauen:1 Mann), etwas geringer für die EO (2–5 Frauen:1 Mann) [43].

Genetische Prädisposition

Es besteht eine eindeutige genetische Disposition.

Für den Morbus Basedow besteht eine Konkordanzrate von 35% für monozygote und von 3% für dizygoten Zwillinge. Daraus ergibt sich eine genetische Prädisposition, an MB zu erkranken von 79%. Weibliche Verwandte 1. Grades haben ein 5- bis 8%iges Risiko, an MB zu erkranken, und ein ähnlich hohes Risiko, eine Autoimmunhypothyreose zu entwickeln. Das Risiko für männliche Verwandte ist wesentlich geringer [11].

Gute Wirkung von Glukokortikoiden bei aktiver EO

Frauen zwischen 40 und 50 sind am häufigsten betroffen

Die EO tritt am häufigsten im Rahmen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow auf

Bei 46–60% der Patienten tritt die EO innerhalb von 6 Monaten zusammen mit der Schilddrüsenüberfunktion auf

Am häufigsten manifestiert sich die EO/Autoimmunthyreopathie zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr

► **Deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts**

Es besteht eine eindeutige genetische Disposition



Abb. 3 ▲ a Oberlidretraktion. b Bei Abbllick bleibt das rechte Lid zurück; c, d Entzündliche Weichteil-symptome: Lidödeme, Lidrötung, Karunkelschwellung, Bindehautinjektion, Bindehautchemosis, Limbuskeratitis. e, f Exophthalmus: Im Wesentlichen wird der Exophthalmus durch eine Vermehrung des Orbitafettes bedingt. g, h Typischer Muskelbefall: im MRT Verdickung des M. rectus inferior und medialis (g) mit resultierender Schielstellung des linken Auges nach innen und unten (h)

Der Beitrag des MHC- sowie des CTLA4-Locus zur genetischen Veranlagung des MB erwies sich als gering und wird auf 10–20% geschätzt. Weiterhin unterscheiden sich MB-Patienten mit und ohne EO nicht hinsichtlich der Assoziation zu MHC-Loci und dem CTLA4-Gen [1].

Klinisches Bild

Der typische Symptomenkomplex besteht (in absteigender Häufigkeit) aus Lidretraktion, Ödemen, Exophthalmus, Augenbewegungsstörung und Sehstörung.

Die entzündlichen Veränderungen des Bindegewebes der Augenhöhle erzeugen bei fast allen Patienten ein sehr charakteristisches Krankheitsbild. Allerdings kann das Ausmaß der Manifestation sehr stark variieren – sowohl interindividuell als auch intraindividuell zwischen beiden Augen.

Etwa 50% aller Basedow-Patienten entwickeln klinisch sichtbare Augensymptome [43]. Im MRT sind jedoch Muskelverdickungen auch bei 2/3 der Patienten sichtbar, die klinisch keine Zeichen einer EO aufweisen [80]. Bei den meisten Patienten verläuft die EO mild bis mittelschwer, nur in 3–5% entwickeln die Patienten eine schwerste EO mit Optikuskompression [26].

Die häufigste (ca. 90%) und zugleich pathognomonische Manifestation ist die ►Lidretraktion, (►am Oberlid: Dalrymple-Zeichen), entweder funktionell bedingt durch eine

Der typische Symptomenkomplex besteht aus Lidretraktion, Ödemen, Exophthalmus, Augenbewegungsstörung und Sehstörung

- Lidretraktion
- Am Oberlid: Dalrymple-Zeichen

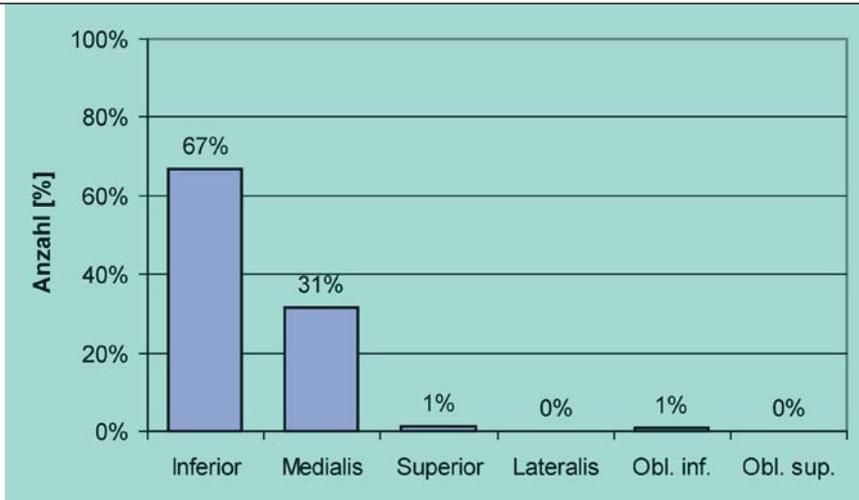


Abb. 4 ▲ Muskelfibrose bei der EO: Operationsbedürftige Muskelverkürzungen betreffen fast ausschließlich M. rectus inferior und medialis

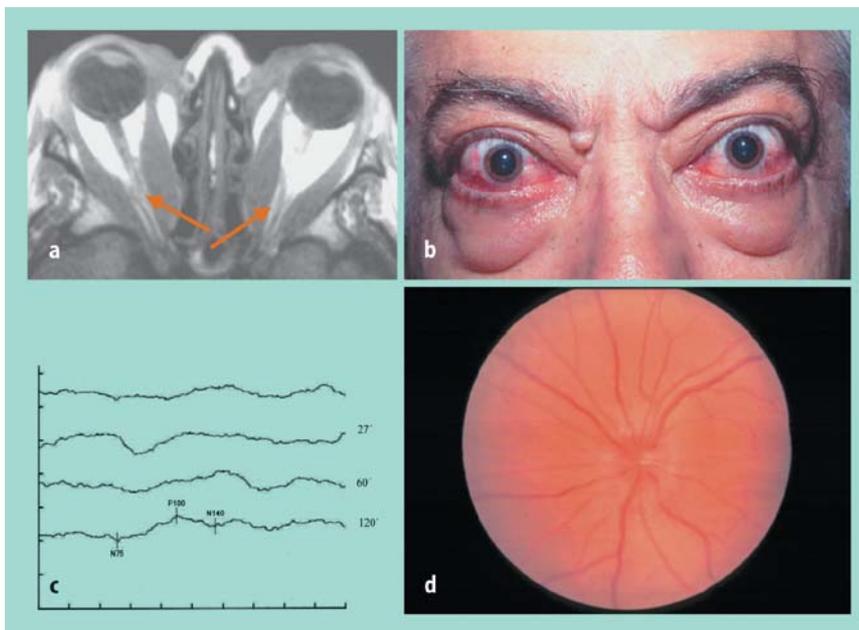


Abb. 5a–d ▲ Patient mit Optikuskompression: a MRT (T1-gewichtet): Muskelverdickungen v. a. im Muskelkonus mit Kompression des N. opticus (u. a. gestreckter Verlauf); b klinisch: Venenstauung, starke Ödeme und harte Bulbusredression; c VEP: stark reduzierte Antworten in den visuell evozierten Potenzialen; d Fundus: Aderhautfalten und Papillenschwellung

Überinnervation des M. tarsalis Müller (erhöhter Sympathotonus durch Hyperthyreose) oder pathoanatomisch bedingt durch eine fibrotische Verkürzung der Lidretraktoren bzw. eine erweiterte Lidspalte aufgrund eines starken Exophthalmus (■ Abb. 3a, b).

Darüber hinaus kann auch eine Hebungseinschränkung (Fibrosierung der Mm. recti inferiores) durch die vermehrte Koinnervation der Mm. levatores palpebrae eine Oberlidretraktion verursachen. Am zweithäufigsten treten bei ca. 80% der Patienten in der aktiven Phase der Entzündung ► **entzündliche Weichteilsymptome** auf (s. ■ Abb. 3c, d; Lidödeme, Lidrötung, Karunkelschwellung, Bindehautinjektion, Bindehautchemosis, Limbuskeratitis). Zwischen 50 und 60% der Patienten entwickeln aufgrund der Volumenzunahme in der Orbita (v. a. durch Zunahme des Orbitafetts) an einem oder beiden Augen einen ► **Exophthalmus** (s. ■ Abb. 3e, f) und einen Fettprolaps durch das Septum orbitale hindurch. Wenn diese beiden Mechanismen den Entlastungsdruck des zunehmenden Orbitagewebes nicht auffangen, führt dies – besonders bei Patienten mit ei-

► **Entzündliche Weichteilsymptome**

► **Exophthalmus**

Tabelle 1

Clinical Activity Score [56]

Kriterium	vorhanden
Subjektive Aktivitätszeichen	
Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel während der letzten 4 Wochen	1
Schmerzen bei Auf-, Ab oder Seitenblick während der letzten 4 Wochen	1
Objektive Entzündungszeichen	
Rötung der Augenlider	1
Schwellung der Augenlider	1
Diffuse Rötung der Konjunktiva in mindestens 1 Quadranten	1
Chemosis	1
Karunkelschwellung	1
Zeichen der Progredienz	
Protrusiozunahme >2 mm während der letzten 1–3 Monate	1
Verminderung der Augenbeweglichkeit in beliebiger Richtung >5° während der letzten 1–3 Monate	1
Visusminderung um >1 Linie (Snellen-Chart) während der letzten 1–3 Monate	1
Gesamtscore	Maximal 10

Tabelle 2

Beurteilung des Schweregrades der EO: modifizierte NOSPECS-Klassifikation

NOSPECS-Score	0	1	2	3
Oberlidretraktion	Ja	Nein		Nein
Entzündung*	Nein	1–4	5–8	>8
Exophthalmus Hertel (F)	<17 mm	17–18 mm	19–22 mm	>22 mm
Seitendifferenz	<1,5 mm	1,5–2mm	3–4	>4 mm
Motilitätsstörungen	Nein	Eingeschränkt Aufblick >20° Abduktion >35°		Eingeschränkt Aufblick <20° Abduktion <35°
Hornhautschädigung	Nein	Ja		
Sehnervenkompression	Nein			Ja

Entzündung: Lidödeme Oberlid 0–2, Lidödeme Unterlid 0–2, Bindehautinjektion 1, Chemosis 2.
 NOSPECS steht für: N no signs=keine EO, S soft tissue=Entzündung, P proptosis=Exophthalmus,
 E extraocular muscles=Motilitätsstörungen, C cornea=Hornhautbeteiligung,
 S sight=Sehminderung durch Sehnervenkompression.

ner kleinen knöchernen Orbita – zu einem Anstieg des orbitalen Gewebedrucks der sich direkt auf den Bulbus überträgt. Ein erhöhter Augendruck in Primärposition ist meist auch Indikator für eine beginnende Optikuskompression.

Etwa 40% der Patienten, die eine Muskelbeteiligung aufweisen, entwickeln eine **Einschränkung der Augenbeweglichkeit** mit Doppelbildern. Dass die Hebungseinschränkung des Bulbus durch eine Fibrose des M. rectus inferior und nicht durch eine Parese des M. rectus superior entstanden ist, erkennt man an einem Anstieg des intraokularen Drucks bei intendierter Blickhebung. Am häufigsten kommt es zu einer Einschränkung der Dehnbarkeit der Mm. recti inferiores und damit zu einem ein-/oder beiseitigen Hebungsdefizit, das asymmetrisch (mit Doppelbildern und Kopfhebung) oder auch symmetrisch (mit Kopfhebung und seltener Doppelbildern) sein kann. Am zweithäufigsten sind die Mm. recti mediales betroffen (■ Abb. 4). Bei stärkerer Verkürzung entwickelt der Patient ein Innenschielen (s. ■ Abb. 3g, h).

Bei ausgeprägter Muskelschwellung im Muskelkonus besteht die Gefahr einer **Sehnervenkompression**. Begleitend sieht man eine erschwerte Bulbusredression, eine deutliche Abflusstauung mit Dilatation der episkleralen und skleralen Venen, eine Papillenschwellung, Aderhautfalten und einen starken Anstieg des Augeninnendruckes (■ Abb. 5).

► **Einschränkung der Augenbeweglichkeit**

► **Sehnervenkompression**

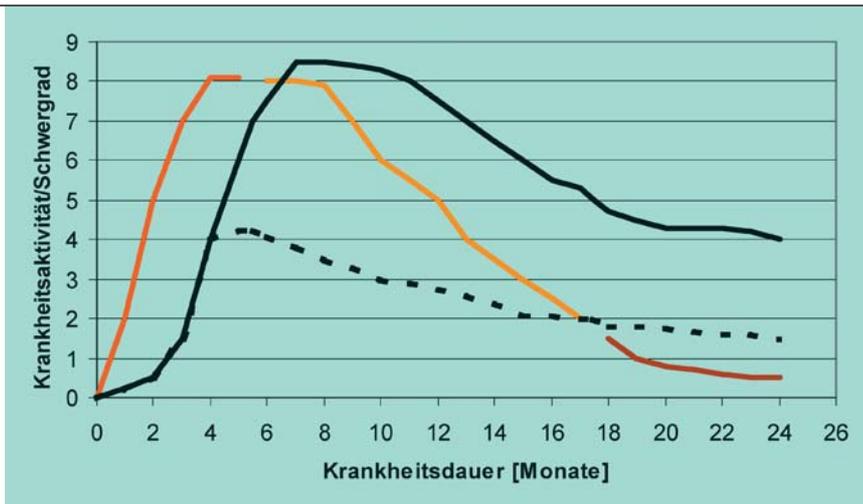


Abb. 6 ▲ Idealisierte Darstellung eines natürlichen Krankheitsverlaufs bei EO („Rundle's curve“): Klinische Aktivität: aktive EO mit progredienter Verschlechterung (rot) – Rückgang der Aktivität (orange) – inaktive EO (dunkelrot). Die schwarze Kurve stellt den Schweregrad dar, der auf mittlerem Niveau bleibt, da nicht alle Symptome wieder vollständig zurückgehen. Bei früher Therapie kann man den Schweregrad der Erkrankung reduzieren (gestrichelte Linie)

Eine Optikuskompression bemerkt der Patient durch Farbsehstörungen (Farbentsättigung), Visusminderung und Verschwommensehen.

Zum Teil sind die Sehstörungen schwer zu objektivieren, da durch Lidspaltenerweiterung, schlechte Lidbeweglichkeit, vermindertes Bell-Phänomen (durch M.-rectus-inferior-Fibrose) und eingeschränkte Tränensekretion auch eine mehr oder weniger ausgeprägte ► **Hornhautbenetzungsstörung** besteht (mehr als 50% der Patienten [18]). Sie kann in schweren Fällen zu einer Hornhautgeschwürbildung führen. Die superiore Limbuskeratitis ist wahrscheinlich ein prognostischer Marker für eine schwere EO. Sie kommt bei ca. 3% der Patienten vor [8]. Histologisch sieht man eine entzündliche Infiltration und Keratinisierung. Eine mechanische Irritation wird als Genese angenommen.

Die am häufigsten beklagten ► **subjektiven Symptome** im Falle einer aktiven EO entstehen durch die Entzündung: Schmerzen bzw. Druckgefühl hinter den Augäpfeln und Schmerzen bei Augenbewegung sowie wechselnde Doppelbildwahrnehmung. Über die Hälfte der Patienten beklagt Symptome der Benetzungsstörung: Fremdkörpergefühl, Augenbrennen, je nach Reiz Epiphora oder Trockenheitsgefühl, erhöhte Lichtempfindlichkeit. Weiterhin fühlen sich die Patienten durch ihr verändertes Aussehen erheblich beeinträchtigt. [8, 56].

Krankheitsverlauf

Erstmals beschrieb Rundle [73] den dreiphasigen Verlauf (■ Abb. 6) der EO. Nach einer Phase der kontinuierlichen Verschlechterung erreicht die EO ein Plateau, um danach in vielen Fällen kontinuierlich wieder besser zu werden. Allerdings wird mit dem inaktiven Endstadium nur selten der Ausgangszustand wieder erreicht. Wichtig ist es, die Verschlechterung in der Phase der aktiven Erkrankung zu stoppen bzw. den Rückgang der Entzündung zu beschleunigen. Ferner sollte man das Erreichen des inaktiven Stadiums erkennen, um dann die operativen Korrekturen verbliebener Veränderungen zu beginnen. Zur Beurteilung der ► **Prognose** ist es wichtig zu wissen, dass sich innerhalb eines Kollektivs von Patienten mit leichter und moderater EO nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage sich 64,4% der Patienten ganz ohne Therapie bessern. Bei 22% bleibt die EO gleich und nur bei 13% tritt eine Verschlechterung ein [65].

Klinische Untersuchung

Die standardisierte Beurteilung der Krankheitsaktivität (■ Tabelle 1) und des Schweregrades (■ Tabelle 2) der Erkrankung ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.

► Hornhautbenetzungsstörung

► Subjektive Symptome

Typische Symptome einer aktiven EO sind Schmerzen bei Augenbewegung und ein Druckgefühl hinter dem Augapfel

Nach einer Phase der Verschlechterung bessert sich die EO von allein wieder

Wichtig ist es, die Verschlechterung in der Phase der aktiven Erkrankung zu stoppen

► Prognose

Standardisierte Beurteilung von Krankheitsaktivität und Schweregrades der EO ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie

► CAS=“clinical activity score“

► NOSPECS-Klassifikation

Der Fotovergleich hat sich zur Verlaufsbeobachtung bewährt

► Verlaufsbeobachtung

Es sollte immer mit dem gleichen Gerät unter gleichen Bedingungen gemessen werden

Für die Beurteilung der Progression oder Besserung der EO ist die Ausmessung der monokularen Exkursionsstrecken wichtig

► Beurteilung der Kopfwangshaltung

Das neueste und inzwischen weit verbreitete Protokoll zur standardisierten Beurteilung der klinischen Krankheitsaktivität (► CAS=“clinical activity score“) wurde 1997 von Mourits et al. vorgelegt [56]. Dickinson [16] ergänzte dieses Protokoll durch einen hervorragenden Bilderatlas. Die Schweregradbeurteilung kann durch eine modifizierte ►NOSPECS-Klassifikation (s. ■ Tabelle 2) mit Bewertung aller Krankheitsmanifestationen eingeschätzt werden [28, 86].

Demnächst werden alle Untersuchungsbögen (Farbatlas von Dickenson, Quality of life questionnaire, CAS, NOSPECS-Score) von der Homepage der EUGOGO=European Group on Graves Orbitopathy abrufbar sein: www.eugogo.org.

Neben der ophthalmologischen Routineuntersuchung (Visus, Spaltlampe, Fundus, IOP in Primärposition und bei Aufblick) sind folgende Untersuchungen bei EO-Patienten angezeigt:

Entzündliche Weichteilsymptome

Die entzündlichen Weichteilsymptome fließen mit 5 Punkten (Lidödeme, Lidrötung, Karunkelschwellung, Bindehautinjektion, Bindehautchemosis) in den CAS ein und sind somit für die Aktivitätsbeurteilung und die Verlaufsbeurteilung sehr wichtig. Da die interindividuelle Beurteilung der Lid- und Bindehautveränderungen schwankt [86], hat sich der Fotovergleich zur Verlaufsbeobachtung sehr bewährt.

Ausmessung der Lidkonfiguration

Zur ►Verlaufsbeobachtung empfiehlt es sich, die Oberlidretraktion (Dalrymple-Zeichen), die Oberlidbeweglichkeit bei Abblick (von Graefe-Zeichen), die Unterlidretraktion, die Lidspaltenweite und den Lidschluss zu dokumentieren. Kopfhaltung und Motilitätsstörungen (vermehrte Oberlidretraktion bei Hebungseinschränkung) beeinflussen die Lidspaltenweite (■ Abb. 7), deshalb sind standardisierte Untersuchungsbedingungen wichtig: Ausmessung der Lidkonfiguration in Primärposition (z. B. an der Spaltlampe mit Stirn- und Kinnfixation), Fixation mit dem Führungsauge (Alltagssituation) [16].

Messung des Exophthalmus

Unterschiedliche Exophthalmometer liefern unterschiedliche Messwerte. Es sollte deshalb immer mit dem gleichen Gerät unter gleichen Bedingungen gemessen werden (gleiche Basis, gleicher Druck auf die Orbitakante, kein betontes Aufreißen der Augen). Nach einer Dekompression mit lateraler Orbitotomie sind prä- und postoperative Messungen nur eingeschränkt vergleichbar.

Messung der Augenbeweglichkeit

Grundsätzlich unterscheidet sich das Ausmaß der Untersuchung, je nachdem, ob sie der Verlaufskontrolle dient oder ob der Patient unmittelbar vor einer geplanten Schieloperation steht.

Zur Verlaufskontrolle reicht es aus, den horizontalen und vertikalen Schielwinkel (simultaner Prismen-Abdecktest) für Ferne und Nähe zu messen, um einen evtl. nötigen Prismenausgleich vornehmen zu können. Für die Beurteilung der Progression oder Besserung der EO ist die Ausmessung der monokularen Exkursionsstrecken wichtig. Am besten eignet sich die Untersuchung am Goldmann-Perimeter. Weniger genau ist die Ausmessung der monokularen Exkursionsstrecken mit der Kastenbaumbrille (nach Haase) und noch ungenauer die Schätzung mittels des Hirschberg-Testes (■ Abb. 8).

Vor einer geplanten Schieloperation sind neben den oben genannten Untersuchungen noch weitere nötig, um Seitenwahl und Dosierung festzulegen: Bei beidseitiger Hebungseinschränkung ist die ►Beurteilung der Kopfwangshaltung (KZH) wichtig. Die KZH zum Ausschöpfen des Blickfeldes muss von derjenigen zur Vermeidung von Doppel-

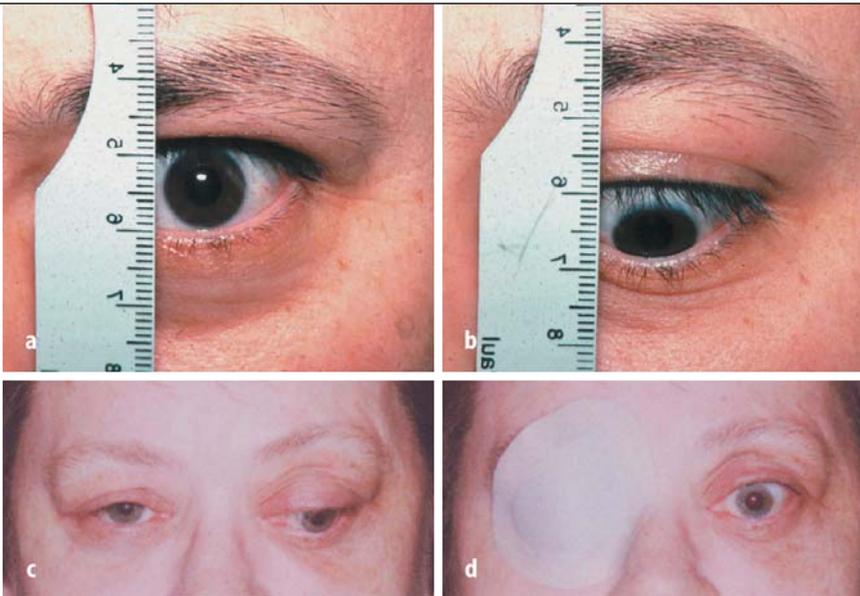


Abb. 7a–d ▲ Untersuchung der Lider: a Messung der Lidspaltenweite, b Messung der Lidbeweglichkeit bei Abblinck (von Graefe-Zeichen), c, d stark wechselnde Lidspaltenweite durch Tieferstand des linken Auges bei Rechts- (c) und Linksfixation (d)

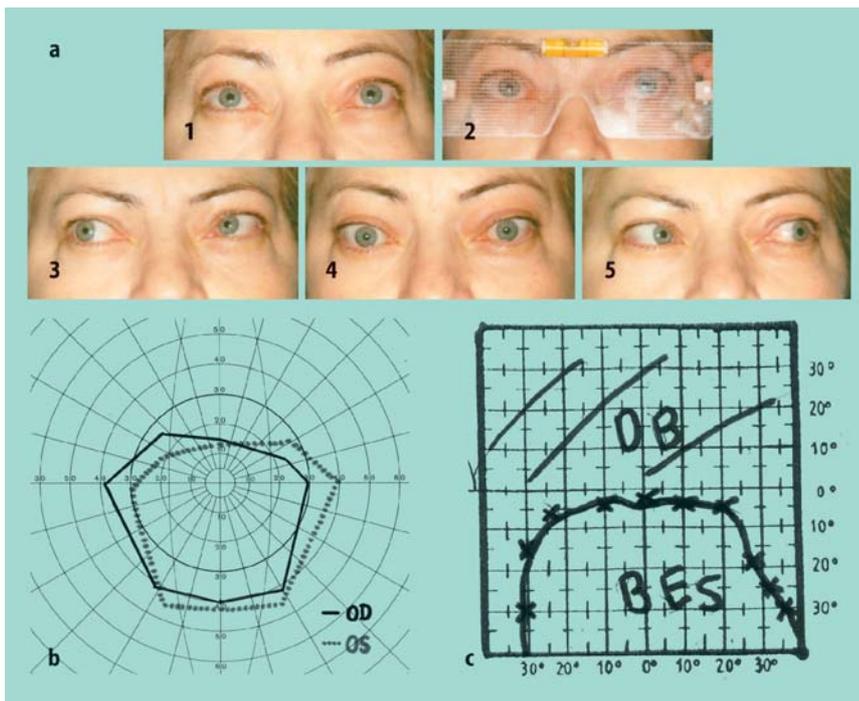


Abb. 8a–c ▲ Untersuchung der Augenbeweglichkeit: a Klinisches Bild eines Patienten mit starker Hebungseinschränkung und kompensatorischer Kopfwangshaltung (Kopfhaltung). Schätzung der Bulbusexkursionen nach den Hornhautreflexbildchen bzw. mit der Kastenbaum-Brille (Beispiel: Aufblick). b Monokulare Exkursionsstrecken, gemessen am Goldmann-Perimeter: Hebung beidseitig 10–12°, Abduktion beidseitig 30°, c Feld des binokularen Einfachsehens (BES): im gesamten oberen Blickfeld werden Doppelbilder wahrgenommen. (MRT-Bilder dieser Patientin: s. ▣ Abb. 9a–d

bildern unterschieden werden. Letztere verschwindet, wenn das Auge mit der schlechteren Hebung okkludiert wird.

Eine ► **Zyklotropiemessung** sollte vor allem nach Orbitadekompression (relative Überfunktion des M. obliquus superior durch Verlagerung des Bulbus nach unten durch Wegnahme des Orbitabodens [26]) bzw. bei Verdacht auf Fibrosierung des M. obliquus inferior in Primärposition, bei Aufblick und bei Abblinck zum Standard zählen.

► Zyklotropiemessung

Die Lage des Fusionsblickfeldes hilft zusätzlich bei der Auswahl der zu operierenden Muskeln und der Bestimmung der Seitenverteilung [23].

Weiterhin sollte vor jeder geplanten Schieloperation die Lidspalte unter Rechts- und Linksfixation geprüft werden.

Untersuchung der Hornhautbenetzung

Bei Verdacht auf eine Hornhautbenetzungsstörung sollten folgende Untersuchung durchgeführt werden: Tränenfilmaufreißzeit, Fluoreszein-Vitalfärbung, Schirmer-Test.

Beurteilung einer Optikuskompression

Eine Optikuskompression ist ein Notfall, der glücklicherweise selten auftritt (3%).

Zur Evaluation der Sehnervenfunktion werden Visus, Farbsinntest (Farbensättigung), swinging flash light test (auffällig nur bei Seitenunterschied), Fundusbefund und v. a. visuell evozierte Potenziale herangezogen [9]. Eine Papillenschwellung findet man nur bei der Hälfte der Patienten, ein Fehlen schließt also eine Optikuskompression nicht aus [26]. Im MRT und CT sieht man das sog. „crowding“ in der Orbitaspitze (s. [Abb. 5](#)).

Bildgebung – Differenzialdiagnose und Aktivitätsbeurteilung

Die Bildgebung ist bei unklarer Diagnose und zur Aktivitätsbeurteilung hilfreich.

Echografie. A-Bild: Während normale Muskeln eine homogene Struktur und einen Reflektionsgrad zumeist im mittleren bis oberen Bereich aufweisen, haben die Augenmuskeln im aktiven Stadium eine niedrige (<30%), meist homogene Reflexivität und im inaktiven Stadium eine hohe Reflexivität und eine irreguläre Struktur. Liegt die Reflexivität unter 30% erlaubt sie eine positive **Vorhersage für die Wirksamkeit einer antientzündlichen Therapie** von 85% bei allerdings einer nur niedrigen negativen Vorhersage von 60% [28].

Computertomographie. Die Computertomographie dient vor allem zur **Diagnosesicherung**. In der axialen Schnittführung können die horizontalen Augenmuskeln und die Platzverhältnisse in der Orbitaspitze beurteilt werden, und koronare Schichten sind notwendig zur Beurteilung der vertikalen Augenmuskeln (Querschnitte). Intravenös verabreichtes jodiertes Kontrastmittel ist absolut kontraindiziert. Bei der Aktivitätsbeurteilung spielt das CT keine Rolle [59].

Magnetresonanztomographie. T1-gewichtete Aufnahmen eignen sich für die **Beurteilung der anatomischen Verhältnisse** in der Orbita, und T2-gewichtete Aufnahmen liefern die **Information über die Gewebezusammensetzung**. Die T2-Relaxationszeit und die Signalintensität der STIR-Sequence korrelieren sehr gut mit der Entzündungsaktivität, so dass sich das Ansprechen auf die antientzündliche Therapie vorhersagen lässt [59]. Im CT und MRT ohne koronare Schichten kann bei einseitiger inaktiver EO ein schräg angeschnittener stark verdickter M. rectus inferior als intrakonaler Tumor fehlgedeutet werden ([Abb. 9](#)).

Octreotidscan. Da aktivierte T-Lymphozyten Somatostatinrezeptoren exprimieren, findet man bei Patienten mit TAO eine zur Krankheitsaktivität korrelierende vermehrte Aktivität bei der ¹¹¹In-pentetretotide- (synthetisches Somatostatinderivat) Szintigraphie (Octreoscan). Diese Methode hat außerhalb von wissenschaftlichen Studien keine Bedeutung.

Differenzialdiagnosen

Meist ist die Diagnose einer EO bei Vorhandensein einer pathognomonischen Oberlidretraktion oder anderer typischer Symptome in Assoziation mit einer SD-Überfunktion

Eine Optikuskompression ist ein Notfall, der glücklicherweise selten auftritt (3%)

Die Bildgebung ist bei unklarer Diagnose und zur Aktivitätsbeurteilung hilfreich

► **Vorhersage für die Wirksamkeit einer antientzündlichen Therapie**

► **Diagnosesicherung**

Kontrastmittel ist absolut kontraindiziert

► **Beurteilung der anatomischen Verhältnisse**

► **Information über die Gewebezusammensetzung**

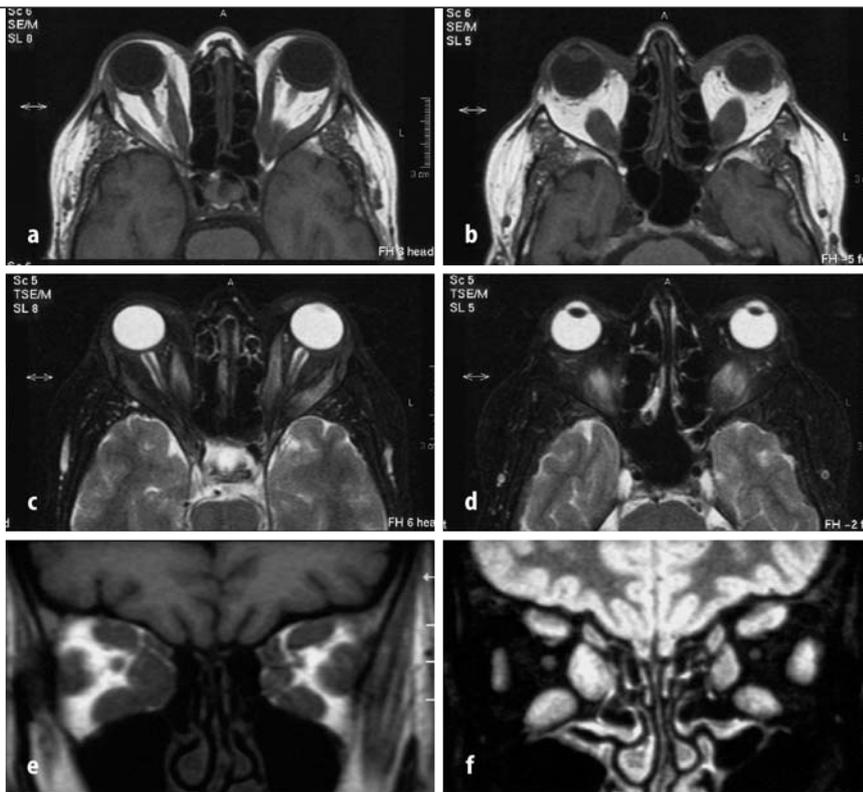


Abb. 9a–f ▲ MRT-Befunde bei EO. a T1-gewichtete axiale Aufnahme in Höhe der horizontalen Augenmuskeln. b T1-gewichtete axiale Aufnahme in Höhe der unteren geraden Augenmuskeln. c T2-gewichtete axiale Aufnahme in Höhe der horizontalen Augenmuskeln. Optikuskompression sichtbar am Liquorstau in der Optikussehne. d T2-gewichtete axiale Aufnahme in Höhe der unteren geraden Augenmuskeln. e koronare Schichtung T1-gewichtet. f Koronare Schichtung STIR-Sequenz (Fettsuppression)

vom Typ Basedow nicht schwierig. Bei einseitiger EO ist die Diagnose schwieriger und man muss an folgende Differenzialdiagnosen denken (■ Abb. 10):

Carotis-Sinus-cavernosus-Fistel. Im Vergleich zur EO (mit Betonung der konjunktivalen Injektion über den Muskelansätzen) ist die Venenstauung bei Fisteln immer zirkulär vorhanden. Im MRT oder CT sind alle Augenmuskeln diffus verdickt und die V. ophthalmica superior sichtbar. Einige Patienten nehmen ein pulssynchrones Ohrgeräusch wahr. Einseitig besteht ein erheblicher Seitenunterschied des IOP.

Keilbeinflügelmeningeom. Im CT zeigt sich das typische Bild der Dichte- und Volumenzunahme des hyperostotischen Keilbeinflügels.

Orbitatumoren. Schwierig ist zum Teil die Abgrenzung zu den Orbitalymphomen, die am häufigsten in den kranialen Orbitaanteilen lokalisiert sind und auch beidseitig auftreten können. Sie sind im MRT (T1 und T2) isodens zu den Augenmuskeln und lassen sich so schwer abgrenzen. Zum Fett hin kann man streifige Ausläufer sehen. Bei Mitbeteiligung der Konjunktiva zeigt sich der typische rosa-fleischfarbene Aspekt.

Myositis/Pseudotumor orbitae (PTO). Meist manifestiert sich der PTO akut mit starken Schmerzen. Bei einer Myositis sieht man im CT/MRT/ECHO v. a. im Gegensatz zur EO eine entzündliche Verdickung im Bereich des Muskelansatzes. Weiterhin ist am häufigsten der M. rectus lateralis betroffen. Das rasche Verschwinden der Schmerzen und der Bindhautschwellung schon nach der ersten Steroidgabe sichert die Diagnose ex iuvantibus. Atypische sklerosierende Verläufe des PTO sind schwerer von einer EO abzugrenzen.

Da TSHR-AK die Diagnose eines MB sichern, ist deren Kontrolle vor allem bei euthyreoter SD-Funktion sehr wichtig (s. ■ Abb. 10).

Bei einseitigem Befund ohne SD-Erkrankung kann es zu Fehldiagnosen kommen

Das rasche Verschwinden der Schmerzen und der Bindhautschwellung nach der ersten Steroidgabe sichert die Diagnose Pseudotumor orbitae



Abb. 10a–i ▲ Differenzialdiagnosen der EO: a–c einseitige EO; d–f Keilbeinflügelmeningeom, im CT (f) Dichte- und Volumenzunahme des hyperostotischen Keilbeinflügels, g–i Carotis-Sinus-cavernosus-Fistel, im Angiogramm Shunt (Pfeil)

Therapie

Aktive EO

Nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage ist bei einer aktiven ($CAS \geq 3$) bzw. progredienten EO (hoher oder ansteigender NOSPECS-Score) ohne Spontanbesserungstendenz eine antientzündliche/immunsuppressive Therapie (■ Tabelle 3) angezeigt, insbesondere bei entsprechendem Leidensdruck.

Bei der Indikationsstellung muss man beachten, dass 64% der Patienten mit leichter und moderater EO sich nach Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage ganz ohne Therapie [65] bessern. Ein Patient mit allen Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf sollte im Zweifelsfall behandelt werden (hoher/ansteigender TSHR-AK, hoher CAS, hoher NOSPECS, Raucher).

Standard ist eine Steroidstoßtherapie. Zwei randomisierte prospektive Studien bewiesen die Wirksamkeit bei EO [3, 5]. Ebenfalls in 2 randomisierten Studien wurde eine signifikant stärkere Wirkung bei intravenöser Applikation im Vergleich zur oralen gezeigt. Dabei wurden die Steroide intravenös besser toleriert und führten zu weniger Knochen demineralisierung und einem stärkeren Rückgang der TSHR-Antikörper [38, 40]. Zur Prophylaxe einer Verschlechterung bzw. des Neuauftretens einer EO nach Radiojodtherapie werden 30 mg Prednisolon/Tag und Reduktion um 5 mg/Woche empfohlen.

Bei therapieresistenter EO gibt es folgende Alternativen:

Cyclosporin A. In einer randomisierten Studie [Steroide (60 mg Prednison in absteigender Dosierung) vs. CSA (7,5 mg/kg/KG)] über 12 Wochen erwiesen sich die Steroide als

besser wirksam [68]. Allerdings sind Steroide in Kombination mit CSA wirksamer als Steroide allein [36].

Somatostatin-Rezeptor-Agonisten. In der kontrollierten Studie von Krassas [46] erwies sich 3-mal 0,2 mg Octreotide/Tag über 3 Monate s.c. weniger effektiv als 1 mg/kg KG/Tag Prednison über 3 Monate. Lanreotide (Applikation 30 mg i.m. alle 2 Wochen) erwies sich in einer kleinen kontrollierten Studie (n=15 Patienten, 3 Gruppen) ähnlich wirksam wie Octreotide. Die Besserung der EO war signifikant stärker als in der Kontrollgruppe. Für den Wirkungsnachweis von Methotrexat, Cyclophosphamid und Pentoxifylline gibt es nur unkontrollierte Studien. Im Durchschnitt wird eine Ansprechrate zwischen 50 und 60% beschrieben.

Antioxidanzien. Viel versprechend sind die Ergebnisse der „Münchener EO prevention study“. Untersucht wurde die Häufigkeit der Entwicklung einer EO bei Patienten, die bei Manifestation der SD-Überfunktion noch keine Zeichen einer EO aufwiesen. Nur 6 von 28 in der Antioxidanzengruppe (Selen, N-Acetyl-Cystein, Nicotinamid, Alpha-Liponsäure und Vitamine C und E), aber 13 Patienten der Placebogruppe entwickelten nach 18 Monaten eine EO [35].

Orbitaspitzenbestrahlung

Die Ergebnisse in jüngster Zeit veröffentlichter Studien haben den Wert der Orbitaspitzenbestrahlung etwas in Frage gestellt. Relativ konsistent ist jedoch der Nachweis der **► Besserung der Augenbeweglichkeit** [37, 57, 70]. Eine randomisierte Doppelblind-Studie (Steroide plus Scheinbestrahlung vs. Placebo plus Radiatio 20 Gy) zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Ansprechrate (50% gegenüber 46%), jedoch eine schnellere und effektivere Wirkung auf die entzündlichen Weichteilsymptome in der Steroidgruppe und eine stärkere Besserung der Augenbeweglichkeit in der Bestrahlungsgruppe. Bartalena [2] zeigt in einer randomisierten Studie ebenfalls eine höhere Ansprechrate bei mittelschwerer EO auf eine kombinierte Steroidtherapie/Radiatiotherapie als auf die Steroidbehandlung allein. Als sehr effektiv erwies sich die protrahierte Bestrahlung von 1 Gy/Woche über 20 Wochen im Vergleich zur üblichen Applikation von 10 Einzeldosen von 1–2 Gy innerhalb von 3 Wochen. Es zeigten sich eine nachhaltigere Besserung der entzündlichen Weichteilsymptome und weniger Nebenwirkungen (Bindehautinjektion, Chemosis). Die Ansprechrate lag bei 67% im Vergleich zu 59% der üblichen Applikation [37].

Gerling [29] konnte in seiner Studie keinen Unterschied zwischen einer Dosierung von 2,4 Gy und 16 Gy finden. Hierfür gibt es 2 Erklärungen: 1. 2,4 Gy sind ausreichend wirksam. 2. Möglicherweise ist es jedoch ein Problem des Studiendesigns: Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten insgesamt eine sehr gute Augenbeweglichkeit und eine relativ milde EO. Das Problem des Studiendesigns hat auch die Studie von [32] in die Steroidnonresponder mit längerer Krankheitsdauer eingeschlossen wurden.

Nach dem Stand der Literatur würde man so eine Orbitaspitzenbestrahlung bei Patienten mit mittelschwerer EO und Motilitätsstörungen im Anschluss an oder parallel zu eine(r) Steroidtherapie mit einer protrahierten Dosierung empfehlen.

Mehrere Langzeitstudien konnten nachweisen, dass sich die Inzidenz an Tumoren durch eine Orbitaspitzenbestrahlung nicht erhöht [53, 81]. Jedoch äußerte Wakelkamp [81] den Verdacht, dass sich möglicherweise eine diabetische oder hypertensive Retinopathie durch eine Radiatio verschlechtert. Bei sehr kleinen Patientenzahlen sind zu diesem Thema jedoch noch weitere Studien nötig.

Aktive EO – sehr schwere Verlaufsformen mit Optikuskompression

In dieser Notfallsituation muss der N. opticus rasch entlastet werden. In den meisten Fällen wird eine knöchernere Orbitadekompression (Operationstechniken s. unten) durchgeführt. In praktisch allen Fällen erholt sich die Sehfunktion wieder, bzw. kann die Verschlechterung der Sehfunktion aufgehalten werden [17, 26, 54]. Meist haben die Patienten einen ausgeprägten Exophthalmus und profitieren auch kosmetisch von der De-

► Besserung der Augenbeweglichkeit

Eine Orbitaspitzenbestrahlung ist bei Patienten mit mittelschwerer EO und Motilitätsstörungen indiziert

Bei Optikuskompression muss der N. opticus rasch dekomprimiert werden

Tabelle 3

Medikamentöse Therapie der EO

Steroide oral, Fluorocortulone, Prednisolone	1,5 mg/kg KG absteigende Dosierung 6–12 Wochen	Mittelschwere EO wenn keine intravenöse Therapie möglich
„Steroide oral low dose“	30 mg/Tag, Reduktion um 5 mg/Woche	Nach RJT
Steroide intravenös Methylprednisolone	6 Wochen 1-mal/Woche 500 mg 6 Wochen 1-mal/Woche 250 mg	Mittelschwere/schwere EO
Methotrexat	15 mg/1-mal/Woche	Therapieresistente EO
Somatostatinanaloga	3–6 Monate	Bisher nur in Studien, sehr teuer
Lantreotide	30 mg 1-mal/2 Wochen	
Octreotide	0,2 mg 3-mal/Tag	
Etanercept (ENBREL)	25 mg 2-mal/Woche für 3 Monate	Bisher nur in Studien
Cyclosporin	5 mg/kg KG/Tag für 2–6 Monate+20 mg Prednisone	Therapieresistente EO

Voraussetzung für alle operativen Maßnahmen ist eine inaktive EO

Zuerst Orbitachirurgie, dann Schieloperation und zuletzt Lidkorrekturen

Eine Orbitadekompression reduziert den Exophthalmus, verbessert den venösen Abfluss, aber reduziert die Augenbeweglichkeit

► Dekompression

kompression (■ Abb. 11). In der größten bisher veröffentlichten Serie dekomprimierter Patienten wird auch eine Verbesserung der entzündlichen Weichteilsymptomatik – wahrscheinlich durch den verbesserten venösen Abfluss – berichtet [26]

Inaktive EO – chirurgische Korrekturen

Voraussetzung für alle operativen Maßnahmen (außer der knöchernen Dekompression bei Optikuskompression) sind eine inaktive EO (CAS <3) und unveränderte Befunde über 6 Monate. Weiterhin sollte möglichst der Auslassversuch der thyreostatischen Medikation erfolgt sein und mindestens 6 Monate zurückliegen, da in den ersten 6 Monaten nach Absetzen der thyreostatischen Medikamente 80–90% der Rezidive der SD-Überfunktion auftreten (Rezidivrate: 50%; [72]). Bei einem Rezidiv der SD-Überfunktion kann die EO wieder aktiviert werden. Im Falle eines Rezidivs der SD-Überfunktion bzw. bei medikamentös nicht einstellbarer SD-Funktion sollte die ablative Therapie der SD (Radiojodtherapie, SD-Operation) vor den chirurgischen Korrekturen der EO erfolgen. Und vor allem nach einer Radiojodtherapie muss man darauf achten, dass der Patient eine euthyreote SD-Funktion hat und regelmäßig kontrolliert wird.

Stufenplan

Ist die optimale Ausgangssituation für die chirurgischen Maßnahmen erreicht, sollte man eine bestimmte Reihenfolge einhalten:

1. orbitachirurgische Maßnahmen,
2. Augenmuskeloperationen,
3. Lidoperationen.

Orbitachirurgische Maßnahmen

Eine Orbitadekompression reduziert den Exophthalmus, verbessert den venösen Abfluss, aber reduziert die Augenbeweglichkeit.

Neben der Notfallsituation einer Optikuskompression sind ein entstellender Exophthalmus (knöcherne Dekompression) oder ein starker Prolaps des orbitalen Fettgewebes (Orbitafettresektion) Indikationen zu einem orbitachirurgischen Eingriff.

Die ► **Dekompression** (s. ■ Abb. 11) kann über alle 4 Wände der Orbita erfolgen. In den letzten Jahrzehnten wurde die operative Technik ständig weiterentwickelt, und die Zugangswege zu den Orbitawänden sind vielfältig: koronar [55], transantral [26] endoskopisch transnasal [42, 54], neurochirurgisch von kranial [45], transkonjunktival („swinging eyelid approach“ [64]). Zur Kaschierung eines starken Exophthalmus kann man auch den Orbitaring etwas vorverlagern [31]. Das Ausmaß der Reduktion des Exophthalmus (bis zu 10 mm, durchschnittlich 4–6 mm bei 2–3 Wanddekompression) korreliert

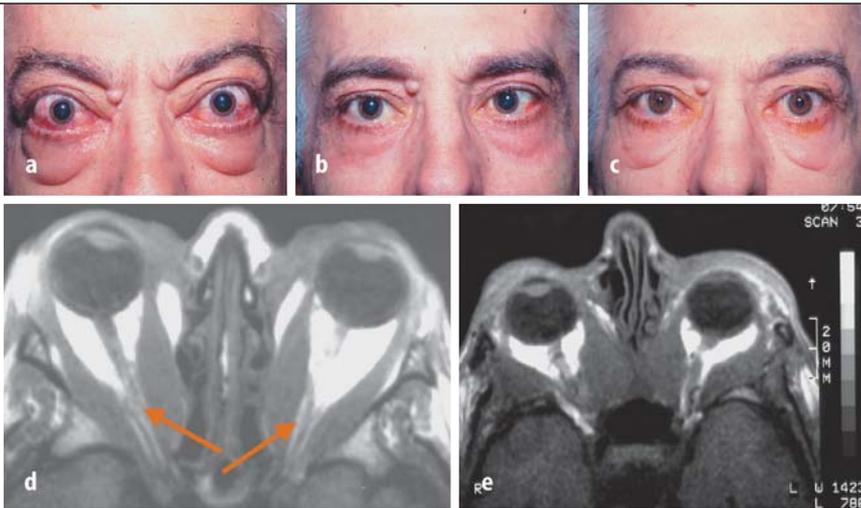


Abb. 11a–e ▲ Patient vor (a), nach der Orbitadekompression (b) und nach der Schieloperation (c); MRT des Patienten vor (d) und nach (e) der 3-Wand-Dekompression bei Optikuskompression beidseitig. Der Prolaps des Mm. recti medialis in die Siebbeinzellen verursacht eine Verschlechterung der Abduktion und dadurch ein Innenschielen

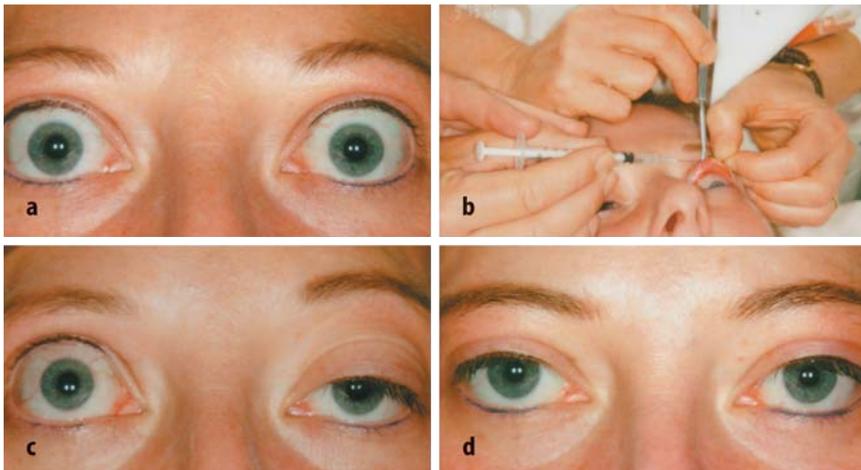


Abb. 12a–d ▲ Botulinustoxininjektion bei EO mit starker beidseitiger Oberlidretraktion: a vor Injektion, b während der Injektion in den M. tarsalis Müller; c 1 Woche nach Injektion des linken Auges. d 1 Woche nach Injektion des 2. Auges

zur Anzahl der dekomprimierten Wände und dem Ausgangsexophthalmus [39]. Vor allem nach der Dekompression der medialen und inferioren, seltener der lateralen Orbitawand kommt es häufig zu einem Neuauftreten einer Augenfehlstellung bzw. zur Verschlechterung eines vorbestehenden Schielens [26,39], wobei die Verschlechterung einer vorbestehende Motilitätseinschränkung (50–70%) wesentlich häufiger ist als deren Neuauftreten (4%–10%) [39, 61]. In fast allen Fällen verschlechtert sich die Abduktion durch den Prolaps der verdickten Augenmuskeln in Richtung der Siebbeinzellen. Die vertikale Beweglichkeit verändert sich kaum, da der laterale Anteil des Orbitabodens bestehen bleibt, um ein starkes Absinken des Bulbus zu vermeiden [17]. Neuere Arbeiten zeigen, dass sich durch ein Belassen der vorderen Periorbita [74] bzw. durch das Belassen einer medial-inferioren Knochenleiste [63] bzw. durch eine balancierte Dekompression [30] das Ausmaß postoperativer Motilitätsverschlechterungen verringern lässt. Bei starkem intraorbitalen Druck kann es jedoch in manchen Fällen nicht möglich sein, die Periorbita bzw. die medial-inferiore Knochenleiste zu belassen, um den Sehnerven ausreichend zu entlasten. Weitere Komplikationen neben der postoperativ verschlechterten Augenbeweglichkeit umfassen Entropium, Liquorfistel, Meningitis, persistieren-

Tabelle 4

Ess(en)er Hausregeln für die Augenmuskelchirurgie bei EO

1. Konservative Therapie abgeschlossen bzw. 6 Monate Stabilität der Motilität (Intervallüberbrückung mit Prismen) und Aktivitätsscore („clinical activity score“) <2
2. Grundsätzliche Therapie der Wahl: Rücklagerung des fibrosierten Muskels; Ausnahme: sehr großer Schielwinkel (s. unten)
3. Vertikal-Abweichung *ohne Kopfwangshaltung*: Rücklagerung M. rectus inferior ipsilateral (Dosierung: 2° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke) Ausnahme: sehr großer Winkel (Ferne: >15°): zusätzlich Rücklagerung des kontralateralen Rectus superior (oder ggf. Resektion des ipsilateralen Rectus superior bei geringer Inferiorfibrosierung)
4. Vertikal-Abweichung *mit Kopfhebung*, die nach Okklusion des schlechter hebenden Auges verschwindet: Vorgehen wie bei Regel 3.
5. Vertikal-Abweichung *mit Kopfhebung*, die nach Okklusion des schlechter hebenden Auges bleibt: Rücklagerung M. rectus inferior ipsilateral (relativ mehr) und kontralateral (relativ weniger). Die Dosierung der Differenz bei den asymmetrischen Rücklagerungsstrecken erfolgt nach Regel 3, wobei der bei der verbleibenden Kopfhebung gemessene Vertikalwinkel zu Grunde gelegt wird
6. Horizontalabweichung <10°: einseitige Rücklagerung des M. rectus medialis einseitig ipsilateral (Dosierung 1,7° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke)
7. Horizontalabweichung ≥10°: beidseitige Rücklagerung der Mm. recti mediales (Dosierung 1,56° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke). Seitenverteilung entsprechend den monokularen Bulbusexkursionsstrecken (Abduktion) nach Nomogramm (s. Rückseite)
8. Kombinierte Vertikal- und Horizontalabweichung: Bei *kleinem* Vertikalwinkel: erst nur Horizontalabweichung beseitigen → Vertikalabweichung wird häufig mit beseitigt (Dosierung wie Regel 7). Resthöhe ggf. später nach Regel 3 dosieren Bei *großem* Vertikalwinkel: zweizeitiges Vorgehen besser: erst horizontal, dann vertikal (Dosierung wie Regeln 6 und 7, Resthöhe dosieren nach Regel 3) Ausnahme: bei einzeitigem Vorgehen Inferiorrücklagerung niedriger dosieren (Dosierung: *einseitig*: 2,1° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke des Rectus inferior und 1,84° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke des Rectus medialis) (Dosierung: *beidseitig*: 2,5° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke des Rectus inferior und 1,56° Schielwinkelverringern/mm Rücklagerungsstrecke der beiden Recti mediales).
9. Oberlidretraktion: erst Augenmuskeloperation, dann (falls noch erforderlich) Oberlidverlängerung
10. Unterlidretraktion und Übereffekt: erst Rectus-inferior-Wiedervorholung, dann Unterlidverlängerung
11. Geplante Dekompression: erst Dekompression, dann Augenmuskeloperation
12. Zustand nach Orbitadekompression: niedrigerer Dosis-Wirkungs-Koeffizient (cave: mit zunehmender Winkelgröße geringere Zielgenauigkeit). Mehrzeitiges Vorgehen sinnvoll („Ein Muskel nach dem anderen“). Zusätzliche Maßnahme: Sehnenverlängerung

Tabelle 5

Dosis-Wirkungs-Effekte für M.-rectus-medialis- und -inferior-Rücklagerungen

Operation	M. rectus medialis	M. rectus inferior
Einseitig	1,70±0,4°/mm	–
Einseitig	–	1,98±0,4°/mm
Einseitig	1,84±0,6°/mm	2,10±0,5°/mm
Beidseitig	1,58±0,4°/mm	
Beidseitig (Medialis) einseitig (Inferior)	1,67±0,4°/mm	2,50±1,2°/mm

de Sensibilitätsstörung der Haut, Sinusitis, Obstruktion des Tränen-Nasen-Ganges, Geruchsstörungen [26].

Fettresektion. Wenn mehr der Prolaps des orbitalen Fettgewebes als der Exophthalmus im Vordergrund steht, kann die Lidschwellung an Ober- und Unterlidern durch eine transpalpebrale Fettresektion beseitigt werden. Je nach Volumen der Fettentfernung (durchschnittlich 6 ml pro/Orbita) reduziert sich auch der Exophthalmus [62]. Folgende Kom-

Je nach Volumen der Fettentfernung reduziert sich auch der Exophthalmus



Abb. 13 a–c ▲ Patient mit Oberlidretraktion durch M.-levator-Fibrose. a Bei Aufblick kaum Oberlidretraktion. b Bei Abblick deutliches Zurückbleiben des Oberlides. c Im CT Verdickung der Mm. levatores palpebrae; d–e Patient mit Oberlidretraktion durch M.-rectus-inferior-Fibrose: d bei Aufblick starke Retraktion durch Koinnervation der Mm. levatores palpebrae, e bei Abblick keine Einschränkung der Lidbeweglichkeit, f im CT Mm. recti inferiores deutlich verdickt

pplikationen können auftreten: Verletzung des N. lacrimalis (Xerophthalmie), Verletzung der Canaliculi lacrimales, Verletzung der extraokulären Muskeln oder zuführender Nerven mit Doppelbildwahrnehmung. Selten kann auch ein Retrobulbärhämatom auftreten, das umgehend entlastet werden muss, da es sonst zur Erblindung kommen kann [62].

Augenmuskuloperation

Ziel der Augenmuskelchirurgie bei endokriner Orbitopathie ist es, eine bestmögliche Normalisierung der Bulbusbeweglichkeit, des Feldes des binokularen Einfachsehens (BES) und der Kopfzwangshaltung zu erreichen. Grundsätzlich gibt es operationstechnisch mehrere Ansätze. Einige Autoren bevorzugen die Schieloperation in Tropfanästhesie und dosieren intraoperativ bei erhaltener aktiver Beweglichkeit [11]. Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung nachjustierbarer Nähte, bei der relativ häufig Überkorrekturen auftreten. Alternativ können Schielwinkel bis zu 10° durch einfache Rücklagerungen der betroffenen Muskeln auf der Grundlage von vorberechneten Dosis-Wirkungs-Beziehungen (■ Tabelle 4) behoben werden. Oberhalb 10° können entweder kombinierte horizontal oder vertikal Operationen [47] erfolgen oder vertikal große Rücklagerungen bis 8 mm und horizontal bilaterale M.-medialis-Rücklagerungen bis maximal 6 mm [21, 22] erfolgen. In der Literatur werden für die einzelnen Methoden relativ ähnliche Erfolgsraten (zwischen 60 und 80% Doppelbildfreiheit im Gebrauchsblickfeld) angegeben.

Für die Frage, welches Auge zu operieren ist bzw. wie die Rücklagerungsstrecke bei einem beidseitigen Eingriff zu verteilen ist, gibt ■ Tabelle 5 eine Übersicht.

Mm. recti inferiores. Bei einer völlig symmetrischen Fibrosierung ausschließlich der Mm. recti inferiores besteht ein relativ großes BES-Feld allerdings mit einer je nach Ausmaß der Fibrosierung starken Kopfzwangshaltung (KZH). Operationsziel ist die Beseitigung der durch die beidseitige Hebungseinschränkung bedingten KZH durch eine beidseitige, symmetrisch dosierte M.-rectus-inferior-Rücklagerung. Im Gegensatz dazu führen bereits geringe Asymmetrien der Fibrosierung der Mm. recti inferiores zu einer vertikalen Schielabweichung mit Doppelbildwahrnehmung und kompensatorischer

Ziele der Augenmuskuloperation sind
Besserung der Augenbeweglichkeit und die
Reduktion von Doppelbildwahrnehmung
und Kopfzwangshaltung

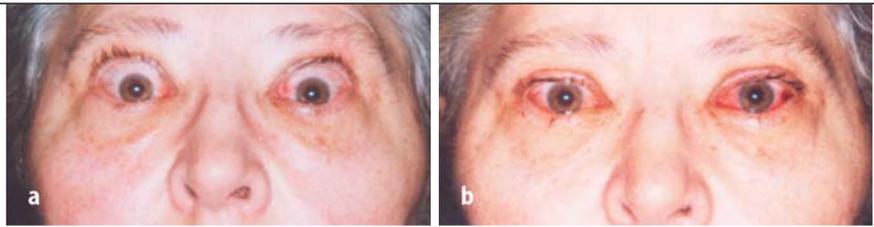


Abb. 14 ▲ a Patientin mit Oberlidretraktion durch beidseitige M.-rectus-inferior-Fibrose, b Verringerung der Oberlidretraktion durch M.-rectus-inferior-Rücklagerung beidseitig

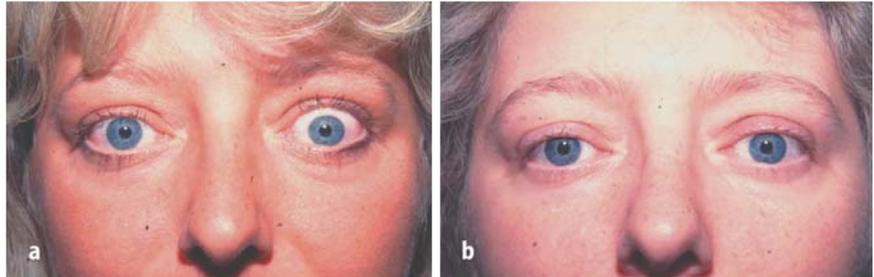


Abb. 15 ▲ a Patientin mit Oberlidretraktion links, b postoperativer Befund

KZH, in diesem Falle zur Vermeidung von Doppelbildern. Operationsziel ist entweder allein die Beseitigung der Schielstellung in Primärposition durch eine einseitige M.-rectus-inferior-Rücklagerung oder bei persistierender KZH (bei monokularer Fixation mit dem Auge mit der besseren Hebung) die Beseitigung der Schielstellung in Primärposition und gleichzeitig die Beseitigung der KZH durch eine beidseitige, aber asymmetrisch dosierte M.-rectus-inferior-Rücklagerung. In der Regel ist das nötig, wenn die Hebung des besseren Auges nicht über $0-5^\circ$ über die Mittellinie möglich ist.

Nach M.-rectus-inferior-Rücklagerungen kann es in 60% zu einer Unterlidretraktion kommen, sodass im Anschluss eine operative Unterlidanhebung durchgeführt werden muss [21].

Mm. recti mediales. Operationsziel ist primär die Beseitigung des konvergenten Schielwinkels und sekundär auch die Beseitigung der Motilitätsasymmetrie. Diese Seitenverteilung der zu operierenden Operationsstrecke am jeweiligen M. rectus medialis kann aus einem Nomogramm abgelesen werden, in das das Verhältnis der Abduktionsdefizite beider Augen zueinander eingeht [21].

Kombinierte horizontale/vertikale Eingriffe. Bei kombinierten vertikalen/horizontalen Operationen schwankt der Effekt pro mm Rücklagerungsstrecke stärker als bei den Einmuskeleingriffen und liegt im Durchschnitt vor allem für die M.-rectus-inferior-Rücklagerung höher (s. ■ Tabelle 4). Grundsätzlich ist zu empfehlen, kombinierte vertikal-horizontale Schielstellungen in mehreren Schritten zu korrigieren.

Schieleroperation nach Orbitadekompression. Auch nach einer Orbitadekompression schwankt der Effekt pro mm Rücklagerungsstrecke insbesondere bei den Eingriffen an den horizontalen Recti und liegt im Durchschnitt niedriger [17], sodass bei einigen Patienten Sehnenverlängerungen notwendig werden. Weiterhin sollte man große Rücklagerungen der Mm. recti inferiores vermeiden, da bei abgesunkenem Bulbus mit Vorspannung des M. obliquus superior die Gefahr einer postoperativen Überfunktion desselben mit störender Inzyklorotation bei Ablick dann groß ist [24, 48].

Korrektur der Lidretraktion und der erweiterten Lidspalte

Ziel der Operation der Ober- und Unterlidretraktion sind die Reduktion einer evtl. vorhandenen Benetzungsstörung und die Wiederherstellung eines normalen Aussehens. Zur Überbrückung der Zeit, bis eine operative Lidkorrektur möglich wird, kann eine starke Oberlidre-

Kombinierte vertikal-horizontale Schielstellungen sollten in mehreren Schritten korrigiert werden

Besonders die Lidchirurgie dient der Wiederherstellung des normalen Aussehens

traktion mit einer transkonjunktivalen Injektionen von Botulinustoxin A in den M. tarsalis Müller (direkt zentral des Tarsusrandes) vorübergehend reduziert werden (▣ Abb. 12).

Vor einer Lidoperation muss man die Ursache der Lidspaltenerweiterung genau evaluieren.

Ein starker Exophthalmus führt zu einer gleichmäßigen Lidspaltenerweiterung sowie sichtbarer gleichmäßiger Oberlid- und Unterlidretraktion und sollte kausal mit einer orbitachirurgischen Maßnahme verringert werden. Bei Patienten, die keine orbitachirurgischen Maßnahmen wünschen, kann man Oberlid und Unterlid durch eine Tarsorrhaphie (nach Elschnig, wegen der vermehrten Lidspannung) wieder näher zusammenbringen.

Weiterhin kann auch eine Hebungseinschränkung durch die vermehrte Koinnervation der M. levator palpebrae bei intendiertem Aufblick eine Oberlidretraktion verursachen (▣ Abb. 13). Diese kann natürlich durch eine beidseitige (ggf. asymmetrische) M.-rectus-inferior-Rücklagerung behoben werden (▣ Abb. 14).

Nur die echte Oberlidretraktion mit Zunahme bei Abblick kann mit einer operativen Lidverlängerung gebessert werden (▣ Abb. 15). Auch bei der Behebung der Lidretraktion haben sich in den letzten Jahren mehrere vergleichbare Operationstechniken etabliert. Eine Oberlidverlängerung kann von subkonjunktival oder durch die Lidhaut erfolgen, durch eine Z-Plastik, durch eine Exzision oder Rücklagerung des M. tarsalis Müller, durch eine M.-levator-palpebrae-Rücklagerung mit und ohne Interponat oder mit nachjustierbaren Nähten [58]. Eine Teildurchtrennung von M. levator palpebrae und Müller-Muskel lässt sich am sitzenden Patienten gut dosieren, wobei während der Operation die Zielhöhe der Lidkante durch minimale Infiltrationsanästhesie abgeschätzt werden kann. Da die Oberlidretraktion in fast allen Fällen temporal stärker ausgeprägt ist als medial, ist die Durchtrennung des lateralen Levatorhorns für eine erfolgreiche Oberlidverlängerung unbedingt notwendig. Das gilt auch für gering ausgeprägte Befunde. Überkorrekturen wurden beobachtet, wenn Müller-Muskel und M. levator palpebrae zu weit nach medial durchtrennt wurden. Um Überkorrekturen zu vermeiden, sollte die Levatoraponeurose immer locker mit dem Tarsus mit nichtresorbierbaren Fäden vernäht werden.

Die Alternative ist ein ► **Interponat**. Für die Nutzung eines Interponates (z. B. Tutoplast) fand sich folgende Dosis-Wirkungs-Korrelation: Implantatgröße=gewünschte Lidverlängerung \pm 2 mm [22].

Bezüglich des Unterlides hat sich eine feste Interponatgröße (6–8 mm) als sehr nützlich erwiesen, da dies auch die Festigkeit des Unterlides erhöht. Zur Vermeidung von Rezidiven ist eine laterale Tarsorrhaphie oder sogar Kanthopexie hilfreich.

Eine Blepharoplastik sollte zur besseren Dosierung wenn möglich nicht in gleicher Sitzung erfolgen.

Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf

Rauchen

Rauchen macht alles schlechter!

Das Rauchen hat sich als starker Einflussfaktor für die EO erweisen. Die Prävalenz einer EO unter Rauchern mit einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow ist signifikant höher als bei Nichtrauchern [4]. Weiterhin zeigte sich eine von der Zigarettenzahl abhängige Zunahme des Schweregrades der EO [64]. In 2 prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Rauchen das Risiko der Progression der EO nach RJT erhöht [6] und den Effekt der Steroidtherapie und der Orbitaspitzenbestrahlung reduziert [20].

Einfluss der SD-Funktion

Allein der zeitliche Zusammenhang zwischen Auftreten einer SD-Überfunktion und einer EO lässt einen engen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen vermuten.

Die TSH-Rezeptor-Antikörper spielen durch ihre TSH-Stimulation die zentrale pathogenetische Rolle für die SD-Überfunktion. Um ihre Bedeutung bei der EO wurde lange Zeit

► Interponat

Rauchen macht alles schlechter!

TSHR-Antikörper erlauben eine Prognose

Euthyreose ist wichtig

Stress fördert die EO!

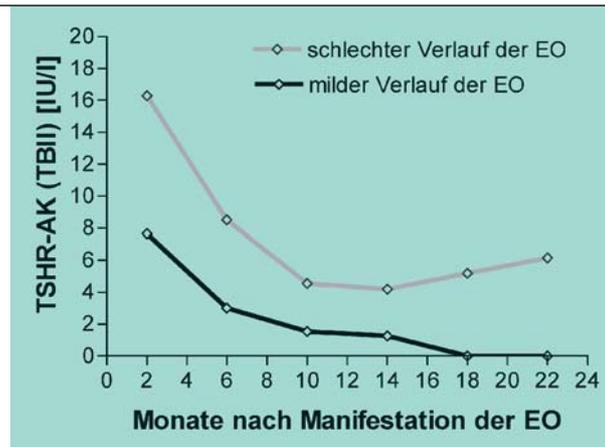


Abb. 16 ◀ Verlauf der TSHR-AK-Spiegel bei milder EO (schwarze Kurve) und bei schwerer EO (graue Kurve)

kontrovers diskutiert. In den jüngeren Arbeiten unter Nutzung neuer sensitiverer Assays (z. B.: TRAK human, Brahms) wurde jedoch ein klarer Zusammenhang zwischen Aktivität und Schweregrad der EO in der kaukasischen Bevölkerung gefunden [27]. In der asiatischen Bevölkerung korreliert nur die Fraktion der stimulierenden TSHR-Antikörper (cAMP Assay) mit der Inzidenz der EO [44, 60]. Darüber hinaus haben Patienten mit therapieresistenter EO signifikant höhere TSHR-AK als Patienten, bei denen die klinische Aktivität durch die Therapie zurückgeht [67]. In einer Verlaufsbeobachtung (AK-Bestimmung alle 3 Monate über 2 Jahre) wiesen Patienten mit einer milden EO signifikant niedrigere TSHR-AK-Spiegel im Vergleich zu Patienten mit moderater bis schwerer EO auf (▣ Abb. 16). Eine ROCplot-Analyse zeigte, dass man bei mehr als der Hälfte der Patienten den weiteren Verlauf der EO anhand der aktuellen TSHR-AK-Spiegel voraussagen kann [19].

Weiterhin erwartet man eine schlechte Prognose bei initial großer Schilddrüse (SD) und hoher und wechselnder Überfunktion [10]. Eine schlecht eingestellte SD-Funktion beeinflusst Manifestation und Verlauf einer EO negativ. Deshalb sind das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer gleichmäßig euthyreoten SD-Funktion ein primäres Ziel der erfolgreichen EO-Therapie [69, 77].

Auch die Art der SD-Therapie beeinflusst den Verlauf der EO. Obwohl in der Literatur nicht dokumentiert, lehrt die Erfahrung, dass sich die EO schon allein durch die thyreostatische Therapie bessert. Das ist sicher einerseits durch das Erreichen der Euthyreose bedingt [69] andererseits aber auch durch die leichte immunsuppressive Wirkung der Antithyreostatika. Methimazol hemmt die Bildung freier Radikale der Monozyten [83]. Zwei prospektive Studien [5, 76] zeigten, dass eine RJT bei 24–33% der Patienten die Verschlechterung einer vorbestehenden EO bewirken kann. Das Risiko des Neuauftretens einer EO ist gering. Im Vergleich dazu liegt das Risiko der Verschlechterung einer EO unter thyreostatischer Therapie nur bei 4–10% [5, 76] und nach SD-Resektion bei subtotaler Resektion bei 7–16% [52, 76, 84] und bei totaler Resektion bei 6% [84]. Ursächlich werden für die höhere Verschlechterungsrate der EO nach einer Radiojodtherapie die Freisetzung von SD-Antigenen durch die radiogene Destruktion der SD, die nach der RJT ansteigenden SD-Autokörperspiegel und die häufig erst mit Latenz nach der RJT diagnostizierte Hypothyreose diskutiert [15, 77].

Andere Einflussfaktoren

Auch sog. „stressful life events“ haben Einfluss auf die Entwicklung einer Autoimmunitäthreopathie [50, 84]. Bei chronischem psychischen Stress ist der Erfolg der thyreostatischen Therapie ebenfalls geringer [87].

Korrespondierender Autor

Dr. A. Eckstein

Universitäts-Augenklinik Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen
E-Mail: anja.eckstein@uni-essen.de

Literatur

1. Allahabadi A, Heward JM, Nithiyanthan R et al. (2001) MHC class II region, CTLA4 gene, and ophthalmopathy in patients with Graves' disease. *Lancet* 358:984–985
2. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L et al. (1983) Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 56:1139–1144
3. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. (1989) Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 321:1349–1352
4. Bartalena L, Martino E, Marcocci C et al. (1989) More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 12:733–737
5. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. (1998) Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338:73–78
6. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. (1998) Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 129:632–635
7. Bartley GB, Fatourechhi V, Kadmas EF et al. (1995) Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 121:426–434
8. Bartley GB, Fatourechhi V, Kadmas EF et al. (1996) Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 121:284–290
9. Batch JA, Lepre F (1990) Early diagnosis of Graves' optic neuropathy using visual evoked responses. *Postgrad Med J* 66:664–666
10. Benker G, Kahaly GJ, Reinwein D (1999) What can the European Multicenter Trial on the treatment of Graves' disease with antithyroid drugs teach us about the course of thyroid-associated orbitopathy (TAO)? European Multicenter Trial Group. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107S8:IM:5186–5189
11. Boergen KP (1993) Schieloperation in Tropfanästhesie bei endokriner Orbitopathie. *Z Prakt Augenheilkd* 14:301–305
12. Bouzas EA, Karadimas P, Matorakos G, Koutras DA (2000) Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 129:618–622
13. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L (2001) Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 86:930–934
14. Crisp M, Starkey KJ, Lane C et al. (2000) Adipogenesis in thyroid eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:3249–3255
15. DeGroot LJ (1997) Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 7:259–264
16. Dickinson AJ, Perros P (2001) Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:283–303, Review
17. Eckstein A, Fischer M, Krüger C et al. (2002) Behandlung der schweren Endokrinen Orbitopathie mit Optikuskompression. *Z Prakt Augenheilkd* 23:325–330
18. Eckstein A, Finkenrath A, Esser J et al. (2002) Dry-eye syndrom in patients with thyroid associated ophthalmopathy (TAO) – possible association to TSH-receptor expression in lacrimal gland. *Der Ophthalmologe* 99 [Suppl 1]:36
19. Eckstein A, Plicht M, Morgenthaler N et al. (2003) TSH Receptor Antibodies (TSHR-AB) help to predict severity and outcome of thyroid associated ophthalmopathy (TAO). VII International Symposium on Graves' Ophthalmopathy, p 53
20. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G et al. (2003) Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy (TAO). *Br J Ophthalmol* 87:773–776
21. Esser J (1994) Endokrine Orbitopathie – Eingriffe an den äußeren Augenmuskeln. *Ophthalmologie* 91:3–19
22. Esser J, Eckstein A (1999) Ocular muscle and eyelid surgery in thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 [Suppl 5]:S214–221
23. Esser J (1994) Endokrine Orbitopathie – Eingriffe an den äußeren Augenmuskeln. *Ophthalmologie* 91:3–19
24. Esser J (1998) Lidretraktion bei Endokriner Orbitopathie: Beeinflussung durch Augenmuskel und Schieloperationen. *Orthoptik Pleoptik* 22:13–23
25. Garrity JA, Saggau DD, Gorman CA et al. (1992) Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 113:363–373
26. Garrity JA, Fatourechhi V, Bergstrahl EJ et al. (1993) Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 116:533–547
27. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M et al. (2000) Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:267–271
28. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM (2000) Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:641–646
29. Gerling J, Kommerell G, Henne K et al. (2003) Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:182–189
30. Goldberg RA, Perry JD, Hortaleza V, Tong JT (2000) Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 16:271–277
31. Goldberg RA, Soroudi AE, McCann JD (2003) Treatment of prominent eyes with orbital rim onlay implants: four-year experience. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 19:38–45
32. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechhi V et al. (2001) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 108:1523–1534
33. Hagg E, Asplund K (1987) Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *Br Med J (Clin Res Ed)* 295:634–635
34. Heufelder A, Weetman A, Ludgate M, Bahn R (2000) Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. In: Prummel M (ed) Recent developments in Graves' Ophthalmopathy. Kluwer Academic Publishers, pp 15–39
35. Heufelder A, Joba W, Heufelder G (2003) Antioxidants in Graves' disease: preliminary results from the Munich endocrine ophthalmopathy prevention study (MOPS). VII International Symposium on Graves' Ophthalmopathy, p 25
36. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U et al. (1986) Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 16:415–422
37. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G (2000) Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85:102–108
38. Kahaly GJ, Dittmar M, Antunes C et al. (2002) Randomized trial of intravenous versus oral steroid therapy in Graves' Ophthalmopathy. 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association, p 159
39. Kalmann R, Mourits MP, van der Pol JP, Koornneef L (1997) Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 81:41–45
40. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E et al. (2002) High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 80:316–321
41. Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ (2002) Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. *Arch Ophthalmol* 120:380–386
42. Kennedy DW, Goodstein ML, Miller NR, Zinreich SJ (1990) Endoscopic transnasal orbital decompression. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:275–282
43. Kendall-Taylor P, Perros P (1998) Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid* 8:427–428
44. Khoo DH, Ho SC, Seah LL et al. (1999) The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid* 9:1175–1180
45. Kommerell G (1992) Neurochirurgische Erweiterung der Augenhöhle zur Behandlung schwerer endokriner Orbitopathien. *Z Prakt Augenheilkd* 14:307–310
46. Krassas GE, Doumas A, Katsas T et al. (1999) Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid* 9:47–52
47. Krzizok T, Efinger K, Kaufmann H (1993) Dosierbarkeit von Augenmuskeloperationen bei endokriner Orbitopathie. *Z Prakt Augenheilkd* 14:273–279
48. Kushner BJ (1992) Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 114:239–240
49. Kung AW (1995) Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:303–308
50. Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL (1996) The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 6:381–384
51. Ludgate M, Baker G (2002) Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease. *Clin Exp Immunol* 127:193–198
52. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L et al. (1999) The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:503–508
53. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR et al. (2001) Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:766–774
54. Michel O, Oberlander N, Neugebauer P et al. (2001) Follow-up of transnasal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 108:400–404
55. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM et al. (1990) Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach. *Ophthalmology* 97:636–641
56. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L (1997) Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:9–14
57. Mourits MP, van Kempen-Hartevelde ML, Garcia MB et al. (2000) Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 355:1505–1509
58. Mourits M, Rose G, Garrity J et al. (2000) Surgical management of Graves' ophthalmopathy. In: Prummel M (ed) Recent developments in Graves' Ophthalmopathy. Kluwer Academic Publishers, pp 133–169
59. Muller-Forell W, Pitz S, Mann W, Kahaly GJ (1999) Neuro-radiological diagnosis in thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 [Suppl 5]:S177–183

60. Noh JY, Hamada N, Inoue Y et al. (2000) Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Thyroid* 10:809–813
61. Nunery WR, Nunery CW, Martin RT et al. (1997) The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 13:153–160
62. Olivari N (2001) Endokrine Orbitopathie. Chirurgische Therapie. Transpalpebrale Dekompression durch Fettentfernung. Kaden, Heidelberg
63. Paridaens D, Hans K, van Buitenen S, Mourits MP (1998) The incidence of diplopia following coronal and translid orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Eye* 12 (Pt 5):800–805
64. Paridaens DA, Verhoeff K, Bouwens D, van Den Bosch WA (2000) Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno. *Br J Ophthalmol* 84:775–781
65. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P (1995) Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:45–50
66. Pfeilschifter J, Ziegler R (1996) Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:477–481
67. Plicht M, Morgenthaler N, Esser J et al. (2002) Clinical Results of antiinflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and autoantibodies to thyroidal antigens. *J Endocrinol Invest* 25 [Suppl 7]:87
68. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 321:1353–1359
69. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al. (1990) Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 150:1098–1101
70. Prummel MF, Mourits MP, Blank L et al. (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342:949–954
71. Prummel MF, Schaefer U, Hesselmann S et al. (2002) A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:192–197
72. Raber W, Kmen E, Waldhausl W, Vierhapper H (2000) Medical therapy of Graves' disease: effect on remission rates of methimazole alone and in combination with triiodothyronine. *Eur J Endocrinol* 142:117–124
73. Rundle FF (1945) Development and course of exophthalmus and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Cli Sci* 5:177–194
74. Seiff SR, Tovilla JL, Carter SR, Choo PH (2000) Modified orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 16:62–66
75. Shine B, Fells P, Edwards OM et al. (1990) Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 335:1261–1263
76. Tallstedt L, Lundell G, Topping O et al. (1992) Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 326:1733–1738
77. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J (1994) Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 130:494–497
78. Traisk F, Tallstedt L (2001) Thyroid associated ophthalmopathy: botulinum toxin A in the treatment of upper eyelid retraction – a pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 79:585–588
79. Trobe JD (1981) Optic nerve involvement in dysthyroidism. *Ophthalmology* 88:488–492
80. Villalodid MC, Yokoyama N, Izumi M et al. (1995) Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2830–2833
81. Wakelkamp I, Tan H, Saeed P et al. (2002) Is retrobulbar irradiation safe in the long run? The Amsterdam Graves' Ophthalmopathy (GO) follow up study. *J Endocrinol Invest* 25 [Suppl to No 7]:7
82. Wakelkamp I (2003) Surgical or medical decompression as a first line treatment of very severe ophthalmopathy. VII International Symposium on Graves' Ophthalmopathy, p 26
83. Weetman AP, Holt ME, Campbell AK et al. (1984) Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288:518–520
84. Winsa B, Adami HO, Bergstrom R et al. (1991) Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 338:1475–1479
85. Winsa B, Rastad J, Akerstrom G et al. (1995) Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol* 132:406–412
86. Wiersinga WM, Prummel MF, Mourits MP et al. (1991) Classification of the eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1:357–360
87. Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S et al. (1998) Psychosocial factors influencing the short-term outcome of antithyroid drug therapy in Graves' disease. *Psychosom Med* 60:592–596

Fragen zur Zertifizierung (nur eine Antwort ist möglich)

1. Welche Aussagen zur Epidemiologie der EO sind zutreffend:

- I. Die EO tritt am häufigsten im Rahmen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Basedow auf.
 - II. Bei 50% der Patienten tritt die EO innerhalb von 6 Monaten zusammen mit der SD-Überfunktion auf.
 - III. Am häufigsten manifestiert sich die EO zwischen 40. und 50. Lebensjahr.
 - IV. Für Autoimmunthyreopathie und EO zeigt sich eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechtes.
 - V. Es besteht eine deutliche genetische Prädisposition, an Morbus Basedow zu erkranken.
- a. Alle Antworten sind richtig.
 - b. Antwort I, II, III und V sind richtig.
 - c. Antwort I, III und V sind richtig.
 - d. Antwort I und III sind richtig.
 - e. Antwort I und V sind richtig.

2. Das klinische Bild der EO ist sehr variabel – welche Antworten treffen zu?

- I. Bei den meisten Patienten verläuft die EO mild bis mittelschwer.
- II. Nur 5% aller Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie entwickeln klinisch sichtbare Augensymptome.
- III. Die häufigste (ca. 90%) und zugleich pathognomonische Manifestation ist Lidretraktion.
- IV. Im Rahmen der Muskelbeteiligung kommt es zur Fibrose (Einschränkung der Dehnbarkeit) zumeist der Mm. recti superiores, weshalb ein Senkungsdefizit am häufigsten ist.
- V. Benetzungsstörungen sind häufig.

- a. Alle Antworten sind richtig.
- b. Antwort I, II, III und V sind richtig.
- c. Antwort I, III und V sind richtig.
- d. Antwort I und III sind richtig.
- e. Antwort I und V sind richtig.

3. Zur Untersuchung der Patienten mit EO:

- I. Die standardisierte Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Schweregrades der EO ist wichtig.
 - II. Für die Beurteilung der entzündlichen Weichteilsymptome hat sich der Fotovergleich zur Verlaufsbeobachtung bewährt.
 - III. Schielwinkelmessungen an der Harmswand eignen sich hervorragend zur Verlaufskontrolle, da bei der EO meist nur 1 Auge von der Motilitätsstörung betroffen ist.
 - IV. Da meist beide Augen Änderungen der Beweglichkeit aufweisen, sollte man für die Beurteilung der Progression oder Besserung der EO die monokularen Exkursionsstrecken ausmessen.
 - V. Mit dem VEP kann die Sehnervenfunktion objektiviert werden.
- a. Alle Antworten sind richtig.
 - b. Antwort I, II, III und V sind richtig.
 - c. Antwort I, II, IV und V sind richtig.
 - d. Antwort I und III sind richtig.
 - e. Antwort I und V sind richtig.

4. Die bildgebenden Verfahren haben bei der Untersuchung der EO Bedeutung:

- I. Mit der standardisierten Echografie ist eine differenzialdiagnostische Abklärung möglich, z. B. gegenüber der Myositis.
- II. Intravenös verabreichtes jodiertes Kontrastmittel ist nicht kontraindiziert.

- III. Mit der T2-Relaxationszeit, die den Wassergehalt eines Gewebes reflektiert (entzündliches Ödem), kann man das Ansprechen auf die antiinflammatorische Therapie vorhersagen.
 - IV. Im CT und MRT ohne koronare Schichten kann bei einseitiger inaktiver EO ein schräg angeschnittener stark verdickter M. rectus inferior als intrakonaler Tumor fehlgedeutet werden.
- a. Alle Antworten sind richtig.
 - b. Antwort I, III und IV sind richtig.
 - c. Antwort I, II und III sind richtig.
 - d. Antwort I und III sind richtig.
 - e. Antwort I und IV sind richtig.

5. Als Differenzialdiagnosen der EO kommen folgende Erkrankungen in Frage:

- I. Carotis-Sinus-cavernosus-Fistel.
 - II. Keilbeinflügelmeningeom.
 - III. Ptosis.
 - IV. Orbitatumoren.
 - V. Myositis/Pseudotumor orbitae.
- a. Alle Antworten sind richtig.
 - b. Antwort I, II, III und V sind richtig.
 - c. Antwort I, II, IV und V sind richtig.
 - d. Antwort I und III sind richtig.
 - e. Antwort I, III und V sind richtig.



Wichtige Hinweise:

Geben Sie die Antworten bitte über das CME-Portal ein: <http://cme.springer.de>
Online-Einsendeschluss ist am **4.12.2003**.

Die Lösungen zu dieser Fortbildungseinheit erfahren Sie in der übernächsten Ausgabe an dieser Stelle.

Beachten Sie bitte, dass per Fax oder Brief eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.

Die Lösungen der Zertifizierten Fortbildung aus Ausgabe **08/2003** lauten:

1a, 2c, 4c, 5b, 6e, 7b, 8a, 9e, 10c (Frage 3 wurde generell als richtig bewertet, da mehrere Antworten möglich waren).

6. Für die Therapie der aktiven EO treffen folgende Antworten zu:

- I. Die intravenöse Applikation von Steroiden hat eine stärkere Wirkung als die orale Applikation gezeigt.
 - II. Zur Rezidivprophylaxe nach Radiojodtherapie werden 30 mg Prednisolon/Tag und Reduktion um 5 mg/Woche empfohlen.
 - III. Eine Orbitaspitzenbestrahlung empfiehlt sich bei Patienten mit mittelschwerer EO und Motilitätsstörungen im Anschluss an oder parallel zu einer Steroidtherapie.
 - IV. Bei einer Optikuskompression muss der N. opticus rasch entlastet werden. In den meisten Fällen wird eine knöcherne Orbitadekompression durchgeführt.
- a. Alle Antworten sind richtig.
 - b. Antwort I, II und III sind richtig.
 - c. Antwort I, II und IV sind richtig.
 - d. Antwort I und III sind richtig.
 - e. Antwort II und III sind richtig.

7. Zusätzlich zur antientzündlichen Therapie bei der aktiven EO ...

- I. kann eine Prismenfolie zur Kompensation der Doppelbilder verordnet werden.
- II. helfen Tränenersatzmittel zur Besserung der Benetzungstörung.
- III. sollte nachts zur Verbesserung des Lymphabflusses der Kopf tief gelagert werden.
- IV. kann eine Botulinustoxin-A-Injektion vorübergehend die Oberlidretraktion verringern.

- a. Alle Antworten sind richtig.
- b. Antwort I, II und III sind richtig.
- c. Antwort I, II und IV sind richtig.
- d. Antwort I und III sind richtig.
- e. Antwort I und IV sind richtig.

8. Für die Therapie der inaktiven EO gilt:

- I. Vor allem nach der Dekompression der medialen und inferioren Orbitawand kommt es häufig zur Verschlechterung der Augenbeweglichkeit.
- II. Bei der Fettresektion kann ein Retrobulbärhämatom auftreten, das umgehend entlastet werden muss.
- III. Ziel der Schieloperationen ist die Beseitigung der Doppelbildwahrnehmung und nicht die Beseitigung störender Kopfwangshaltungen.
- IV. Nur die echte Oberlidretraktion mit Zunahme bei Abblick kann mit einer operativen Lidverlängerung gebessert werden.
- V. Nach einer M.-rectus-inferior-Rücklagerung kann eine Unterlidretraktion auftreten.

- a. Alle Antworten sind richtig.
- b. Antwort I, II, III und V sind richtig.
- c. Antwort I, II, IV und V sind richtig.
- d. Antwort I und III sind richtig.
- e. Antwort I, III, IV und V sind richtig.

9. Welche Aussagen zu Einflussfaktoren auf die EO sind falsch?

- I. Rauchen erhöht die Inzidenz der EO und den Schweregrad der EO.
- II. Rauchen reduziert den Effekt der antientzündlichen Therapie.
- III. „Stressfull live events“ fördern das Auftreten der EO.

- IV. Häufig brauchen Patienten mit einer EO gar keine schilddrüsen-spezifische Therapie.
- V. Die Behandlung der Schilddrüse beeinflusst die EO.

- a. Alle Antworten sind falsch.
- b. Antwort IV ist falsch.
- c. Antwort I, II, IV und V sind falsch.
- d. Antwort I und III sind falsch.
- e. Antwort I, III, IV und V sind falsch.

10. Welche Aussagen zum Einfluss der SD-Funktion treffen zu?

- I. Bei einem Rezidiv der SD-Überfunktion kann die EO wieder aktiviert werden.
- II. Im Falle eines Rezidivs der SD-Überfunktion bzw. bei medikamentös nicht einstellbarer SD-Funktion sollte die ablative Therapie der SD (Radiojodtherapie, SD-Operation) vor den chirurgischen Korrekturen der Augen erfolgen.
- III. Die TSH-Rezeptor-Antikörper lassen keine prognostische Aussage hinsichtlich des Verlaufs der EO zu.
- IV. Nach einer Schilddrüsenoperation bessert sich die EO regelmäßig.
- V. Nach einer Radiojodtherapie kann sich eine vorbestehende EO verschlechtern bzw. die Entwicklung einer EO ausgelöst werden.

- a. Alle Antworten sind richtig.
- b. Antwort I, II und V sind richtig.
- c. Antwort I, II, IV und V sind richtig.
- d. Antwort I und III sind richtig.
- e. Antwort I, III, IV und V sind richtig.