

DIE ENDOKRINE ORBITOPATHIE

Prof./China Dr. med. Roland Gockeln

Augenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Gastprofessor der FMMU, China

Die Orbita kann von über 170 einzelnen, abgrenzbaren Erkrankungen befallen werden. Unter Berücksichtigung der Verteilung von orbitalen Erkrankungen (12) liegt in ca. 50% der Fälle eine endokrine Orbitopathie vor, gefolgt von Neoplasien (ca. 20%), kongenital angelegt oder erworbene strukturelle Veränderungen der Orbita (ca. 15%), Entzündungen (ca. 10%), Gefäßveränderungen (ca. 3%) und Degenerationen und Ablagerungen (ca. 2%).

1835 erstmalig durch Robert J. Graves beschrieben (6), sind die pathophysiologischen Ursachen der endokrinen Orbitopathie bis heute nicht ausreichend geklärt, wobei eine Autoimmunpathogenese außer Frage steht und die Erkrankung nahezu immer mit Struma und Hyperthyreose als klassischer M. Basedow auftritt. Grundsätzlich besteht aber keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der endokrinen Orbitopathie und der vorliegenden Schilddrüsenfunktion. Alleine in Deutschland leben ca. 160 000 Menschen mit einer endokrinen Orbitopathie. Dabei gibt es kaum eine nichtmaligne Erkrankung, die eine kleinere therapeutische Erfolgsquote aufweist, wie diese.

Der ein- oder beidseitige Exophthalmus, bekannt als das nicht spezifische Leitsymptom einer orbitalen Erkrankung, läßt sich auch bei der endokrinen Orbitopathie als Folge der Volumenzunahme des retrobulbären Fett- und Bindegewebes, sowie der interstitiellen Verdickung der geraden extraokulären Muskulatur nachweisen. Der Verlauf der Erkrankung ist im Einzelfall nur schwer abzuschätzen und kann zwischen Spontanremission und komplettem Sehverlust variieren.

Die in den letzten Jahren verbesserte Diagnostik mittels sinnesphysiologischer und elektrophysiologischer Funktionsanalysen, der Bestimmung des Aktivitäts-Scores sowie der bildgebenden Verfahren hat Fortschritte in der Einschätzung der Erkrankung gebracht. Nach wie vor stehen aktuell nur begrenzt therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung, die immer Stadien- und aktivitätsabhängig eingesetzt werden sollten. Neben den antiinflammatorischen

Therapieverfahren sind bei schwerem Verlauf besonders die operativen Entlastungsverfahren der Orbita, z. T. in mikrochirurgischer Technik zu erwähnen. Der Erfolg neuerer konservativer Therapieformen bleibt abzuwarten. Grundsätzlich sollte bei der Behandlung der endokrinen Orbitopathie eine feste Reihenfolge der Behandlungsoptionen eingehalten werden, die sich an das individuell vorliegende Stadium der Erkrankung orientiert.

Epidemiologie und Pathogenese

Nach aktuellem Erkenntnisstand ist die endokrine Orbitopathie eine Autoimmunerkrankung mit genetischem Hintergrund und in der Regel mit einer Immunthyreopathie (immunogene Hyperthyreose vom Typ Basedow, Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto) oder seltener, mit einem Malignom der Schilddrüse assoziiert. Alleine in Deutschland leiden ca. 60% aller Patienten mit Hyperthyreose an einem M. Basedow. 40-60% dieser Patienten entwickeln eine endokrine Orbitopathie (ca. 160 000 Patienten). Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei Frauen (Faktor 5 : 1) und hellhäutige Individuen (Faktor 6:1) deutlich häufiger betroffen sind als Männer und Asiaten. Hingegen ist das Verhältnis Frauen : Männer bei der schweren Form der endokrinen Orbitopathie nahezu ausgeglichen. Eine hinreichende Erklärung für die geschlechtsspezifische Verteilung und der hieraus resultierenden Entwicklung der verschiedenen Ausprägungsformen der endokrinen Orbitopathie ist derzeit nicht bekannt.

Ausgelöst durch eine Vielzahl zellulärer und humoraler Mechanismen wird die Proliferation von Adipozyten und Fibroblasten stimuliert und die Akkumulation von hydrophilen Glycosaminoglykane bewirkt (1). Beide Vorgänge tragen zur Schwellung und Vermehrung des intraorbitalen Gewebes bei und sind Basis der klinischen Manifestation des Krankheitsbildes. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist ein komplexes Zusammenspiel von immunogenetischer Veranlagung und exogenen Einflussfaktoren Ursache der endokrinen Orbitopathie. Kopplungsanalysen ergaben eine Assoziation zu MHC Klasse II Genen (HLA-DR, 6p21.3) und zu CTLA4, 2q33, 14q31, 20q11.2 Genen (10, 16, 17, 13, 14, 15). Noch unbekannt sind die auslösenden Faktoren, die zum Zusammenbruch der Selbsttoleranz und im

weiteren Verlauf zur lokalisierten Autoimmunreaktion in der Schilddrüse, der Orbita und selten (1-4%) der praetibialen Subcutis führen.

Histologische Präparate des orbitalen Bindegewebes und extraokulären Muskulatur wiesen eine gemischt mono-/lymphozytäre Infiltration in der akuten Phase auf. Bei den eingewanderten Lymphozyten handelt es sich größtenteils um CD4+ Zellen, wobei das Zytokinmilieu besonders im entzündungsaktiven Frühstadium auf eine TH1 T-Zell vermittelte Immunreaktion hinweist. TH1 T-Zellen sezernieren vor allem Interleukin 2, Interferon γ und TNF β sowie GM-CSF und führen über eine Aktivierung von Makrophagen zur Verstärkung der Entzündungsreaktion im betroffenen Gewebe.

Neben der ablaufenden intraorbitalen Entzündungsreaktion mit einer hieraus resultierenden, zunehmenden orbitale Raumnot erfolgt eine zusätzliche Verschärfung der Befundsituation durch die Veränderung des orbitalen Gewebsumlieus (Azidose, Gewebshypoxie, Akkumulation von oxidativen Abbauprodukten) und eine venöse und lymphatische Stase.

Das chronische Stadium der endokrinen Orbitopathie hingegen ist durch eine zunehmende Fibrosierung des orbitalen Fett- und Bindegewebes und einer interstitiellen Fibrose oder Lipomatose der geraden extraokulären Augenmuskeln gekennzeichnet.

Klinisch relevante Veränderungen

Die endokrine Orbitopathie tritt klinisch in der Regel im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Manifestation einer Immunthyreopathie auf. Als unverkennbare klinische Zeichen wurden folgende Phänomene beschrieben, die im Ausprägungsgrad stark variieren können, z.B. die Oberlidretraktion mit sichtbarem Sklerastreifen über dem Hornhautrand in Primärposition (*Dalrymple-Zeichen*), das Zurückbleiben des Oberlids beim Abblick (*Graefe-Zeichen*), die Konvergenschwäche (*Möbius-Zeichen*) sowie der seltene Lidschlag (*Stellwag-Zeichen*). Neben diesen klassischen Zeichen tragen weitere Veränderungen im Bereich der Lider (Schwellung, Pseudoretraktion, Lidschlußinsuffizienz), der Tränendrüse, der Tränensekretion, der Binde- und Hornhaut, der Augenbeweglichkeit und der ein- bzw. beidseitigen Protusio bulbi zur typischen Beschwerdesituation bei.

So führt eine vorliegende Benetzungsstörung der Augenoberfläche, die noch verstärkt wird infolge der entzündlichen Begleitreaktion der Tränendrüse zu Druck- und Fremdkörpergefühl, Augenbrennen, Epiphora und Photophobie. Am Spaltlampenmikroskop lassen sich Hyperämie und Chemosis der Bindehaut, sowie feine Hornhautepitheldefekte bis hin zur tiefgreifenden Ulkuserforationen objektivieren.

Durch die zunächst entzündlich bedingte ödematöse Schwellung der extraokulären Muskulatur, die im weiteren Verlauf zur Fibrose oder Lipomatose führen kann, läßt sich die restriktive Motilitätsstörung mit und ohne Doppelbildwahrnehmung erklären. Dabei kann die Diplopie tageszeitliche Schwankungen aufweisen und mit zunehmender Belastung und Müdigkeit verstärkt auftreten. In solchen Fällen muß differentialdiagnostisch auch an eine Myasthenie gedacht werden.

Infolge der engen knöchernen Begrenzung der Orbita besteht die einzige Möglichkeit der Druckentlastung infolge der intraorbitalen Volumenzunahme darin, daß der Bulbus in ventrale Richtung ausweicht. Bei einem dünnen oder weichen Septum orbitale prolapiert das orbitale Fettgewebe in Ober- und Unterlid und führen zur Zunahme der periorbitalen Lidschwellung aber auch zur Reduktion eines retrobulbären Druckgefühls. Ein derbes Septum orbitale hingegen führt häufig schneller zur Zunahme des intraorbitalen Druckgradienten mit einer hieraus resultierenden möglichen Kompression des Sehnervens.

Neben der direkten Kompression des N. opticus (selten, ca. 2-5 %) durch hypertrophe extraokuläre Muskulatur und erhöhten intraorbitalen Druck, ist eine Opticusschädigung nach eigenen Untersuchungen von weiteren Faktoren abhängig (direkte und indirekte Traktion, entzündliche Mitreaktion, Perfusionsstörungen). Es scheint daher ratsamer, im Rahmen der endokrinen Orbitopathie von einer multifaktoriellen Optikusneuropathie zu sprechen (4), die im Vergleich zur direkten Sehnervenkompression deutlich häufiger auftritt.

Die drohende Sehnervenschädigung erkennt der Augenarzt neben der zunehmenden Visus- und Gesichtsfeldreduktion auch an Kopfschmerzen und dem zunehmenden, retrobulbären

Druckgefühl infolge der Optikustraktion und der hierdurch fortgeleiteten Zugspannung auf die im Canalis opticus fest fixierte Dura mata.

Verlauf und Klassifikation

Durch Erhebung der Anamnese und des ophthalmologischen Befundes lassen sich Schweregrad und Komplikationen der endokrinen Orbitopathie in der Regel gut erkennen. Schwieriger und häufig nur durch engmaschige Verlaufskontrollen zu beurteilen ist hingegen der Aktivitätsgrad und die zeitliche Dynamik der endokrinen Orbitopathie. So lassen sich im Verlauf der Erkrankung das Stadium der entzündlichen Aktivität, die Plateauphase und die Regressionsphase voneinander unterscheiden. Für das Stadium der entzündlichen Aktivität läßt sich in der Regel eine zeitliche Dauer von Monaten bis zu 5 Jahren nachweisen. Da eine antiinflammatorische Therapie nur in diesem Stadium sinnvoll ist, sollten dringend das Stadium der entzündlichen Aktivität von den anderen Phasen abgegrenzt werden.

Andererseits kann aber auch noch nach Jahren eine inaktive endokrine Orbitopathie in ein erneut aktives Stadium übergehen. Nicht selten lassen sich solche Verläufe besonders beim Auftreten einer zweiten Autoimmunerkrankung nachweisen.

Zwecks besserer Vergleichbarkeit der klinischen Befundsituation wurden in den letzten Jahren zur Beurteilung der endokrinen Orbitopathie Klassifikationen herangezogen (18). In den meisten Klassifikationen wird jedem klinisch vorliegenden Befund ein Zahlenwert zugeordnet und aufgrund der summierten Zahlen der Schweregrad der endokrinen Orbitopathie bestimmt. Die Schwäche dieser pauschalierenden Klassifikationen liegt jedoch darin, daß eine sinnvolle Zuordnung der einzelnen Symptome nicht möglich ist. Eine praktikablere Lösung wurde von Boergen und Pickardt (2) 1991 als LEMO-Klassifikation vorgeschlagen. Das LEMO-Schema umfaßt 4 Befundbereiche: Lidveränderungen, Exophthalmus, Muskelveränderungen und die Optikusfunktion. Jedem Befundbereich wird entsprechend der internationalen Tumorklassifikation (TNM) je nach Ausprägung ein Zahlenwert zugeordnet. Auch der Autor nutzen zur klinischen Klassifikation der endokrinen

Orbitopathie das LEMO-Schema, jedoch zwecks objektiver Befundevaluation ergänzt durch die zusätzliche Fotodokumentation (Abb1).

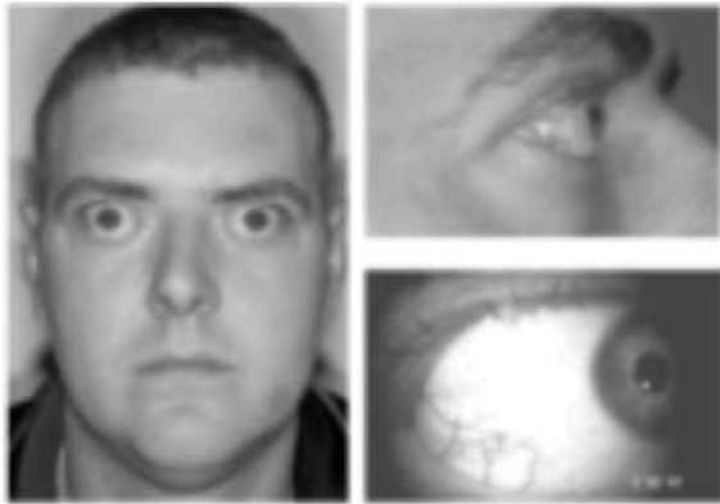


Abb. 1 Übersicht-, Seitenansicht- und Lidspaltfotographie eines Patienten mit mittelgrader aktiver endokriner Orbitopathie. Besonders die konjunktivale Gefäßzeichnung über den M. rectus lateralis weist auf einen noch aktiven intraorbitalen Entzündungsprozess hin.

Diagnostik

Primär sollte bei allen Patienten mit endokriner Orbitopathie eine umfassende Basisdiagnostik zur Beurteilung des Schweregrades, des Aktivitätsgrades und der etwaig vorliegenden Komplikationen erfolgen (Tabelle 1). Während im inaktiven Krankheitsstadium die augenärztliche, endokrinologische und hausärztliche Verlaufskontrollen eher langfristig planbar sind, sollte im akuten Entzündungsintervall die Verlaufsbeurteilung in kurzen Zeitabständen erfolgen.

Bei allen Patienten sollte möglichst umgehend die Etablierung ein euthyreoten Stoffwechsel Situation angestrebt werden, zumal die thyreoidale Dysfunktion zu einer Verschlechterung der endokrinen Orbitopathie führt. Lediglich in Ausnahmefällen kann es vorkommen, daß eine endokrine Orbitopathie mit einer spontan euthyreoten Stoffwechselsituation vorliegt. Der Nachweis typischer TSH-Rezeptor-Antikörper beim Morbus Basedow erscheint lediglich primär zur Diagnosesicherung sinnvoll, da keine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad und dem Aktivitätsgrad der endokrinen Orbitopathie nachweisbar ist.

In der ophthalmologischen Basisuntersuchung erfolgt die Beurteilung von Visus, Tensio (Blickrichtungstonometrie), Spaltlampenmikroskopie, Ophthalmoskopie, und Hertel-Exophthalmoskopie. Weiter sollte eine möglichst genaue Evaluation der klinischen Lidzeichen (Dalrymple, Graefe, Möbius, Stellwag und Kocher) erfolgen. Die Lidspaltenweite sollte in Primärposition, bei Auf- und Ablick ebenso dokumentiert werden wie ein vorliegender Lidschlußdefekt sowie das Ausmaß der Lidschwellung.

Die orthoptische Untersuchung dient zur Beurteilung der Augenstellung und der Motilität. Bei der endokrinen Orbitopathie liegt in der Regel eine restriktive Motilitätsstörung vor, die vor allem durch eine reduzierte horizontale und vertikale Bulbusexkursion auffällt. Doppelbilder treten dann meist in der Blickrichtung auf, die der Seite der ausgeprägtesten Muskelfunktionsstörung entgegengesetzt ist. Bei einer symmetrischen Muskelfunktionsstörung können Doppelbilder jedoch auch fehlen.

Vom differentialdiagnostischen Aspekt her wertvolle Informationen liefert die Sonographie der Orbita. Ein häufiger Befund ist bei Patienten mit endokriner Orbitopathie die Verdickung und Reflektivitätsänderung der geraden extraokulären Muskulatur, die Auflockerung des Reflexmusters des retrobulbären Fettgewebes sowie die Vergrößerung der Tränendrüse. Eine drohende Kompressionsneuropathie des N. opticus, die im Regelfall im Bereich der Orbitaspitze zu suchen ist, läßt sich mit Hilfe der Orbita-Sonographie nicht hinreichend darstellen. Hier muß besonders bei akut einsetzenden oder rasch progredienten orbitalen Symptomen auf ein CT oder besser noch auf ein MRT ausgewichen werden. Gleiches gilt

auch bei einer auffällig unilateralen oder asymmetrischen Befundsituation, besonders wenn eine Immunthyreopathie nicht sicher nachgewiesen ist und differentialdiagnostisch tumoröse, vasuläre oder weitere entzündliche orbitale Erkrankungen in Betracht gezogen werden müssen.

Von besonderer Bedeutung ist die Evaluation der visuellen Funktion, um eine drohende Optikusneuropathie frühzeitig zu erkennen. In der Literatur wird bei Patienten mit endokriner Orbitopathie die Auftretshäufigkeit einer klinisch manifesten Optikusneuropathie mit 3,5 - 5% angegeben. Dabei kommt es zu einem subakut oder progredient abnehmenden Visus, der sich als Folge eines Ungleichgewichtes zwischen Orbitainhalt und Volumen der knöchernen Orbitaspitze als direkten Opticuskompression entwickelt.

Eigene Verlaufskontrollen bei mehr als 400 Patienten mit endokriner Orbitopathie weisen jedoch darauf hin, daß eine Beeinträchtigung der Sehnervenfunktion auch ohne direkte Optikuskompression nachzuweisen ist. Neben der direkten Kompression kommen als Pathomechanismus besonders traktive, nutritive und entzündliche Faktoren in Betracht.

Zur Beurteilung der Sehnervenfunktion dient die Beurteilung des Fern- und Nahvisus, die Prüfung des Gesichtsfeldes, die quantitative Bestimmung des Farbsinns sowie die Ableitung visuell evozierter Potentiale, ggf. mit simultaner Ableitung eines Muster-ERG's (Abbildung 2). Neuerdings ist es auch möglich, etwaige Gesichtsfelddefekte häufig schon vor dem subjektiven Auftreten mittels multifokaler VEP-Technik zu objektivieren (Abbildung 3).

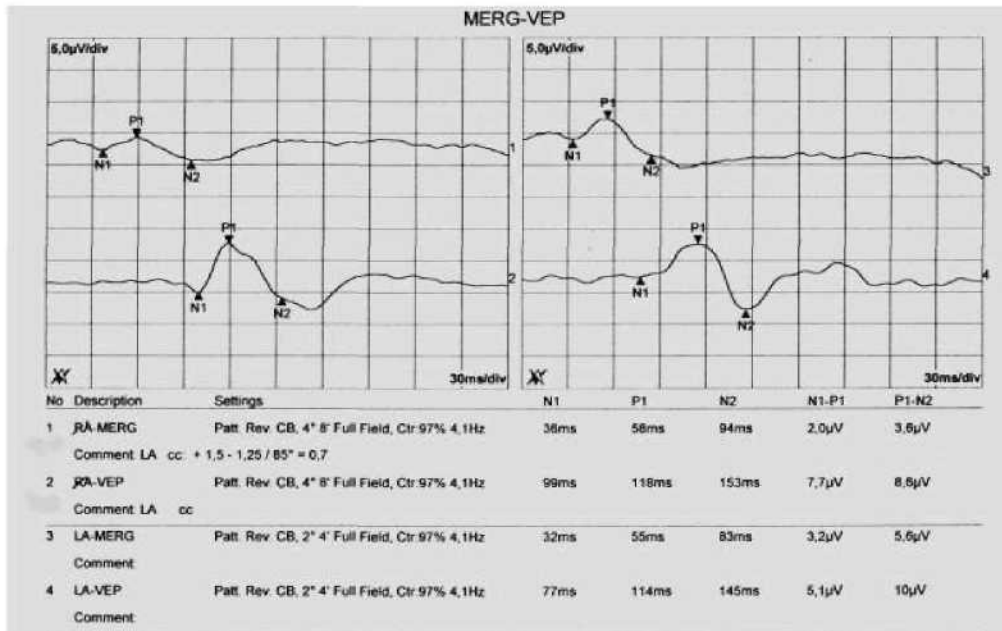
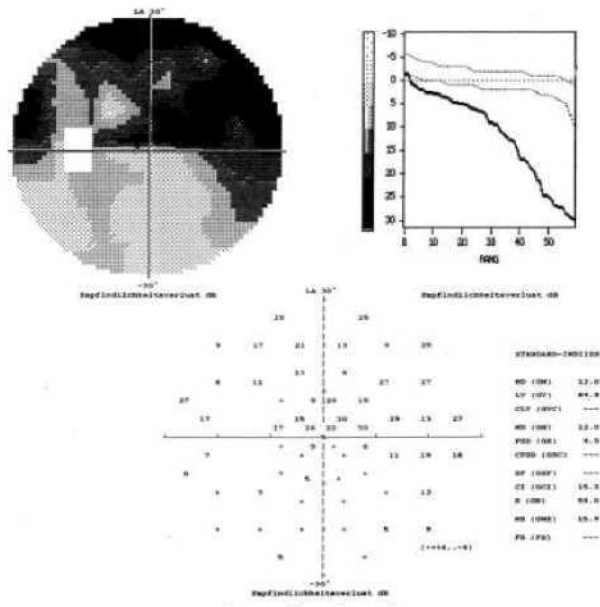


Abb. 2 Simultane Muster-ERG und Muster-VECP Ableitung, Auffällig ist eine rechtsseitige Amplitudenreduktion von P1 (50) im Vergleich zur linken Seite.



Amplitudes b

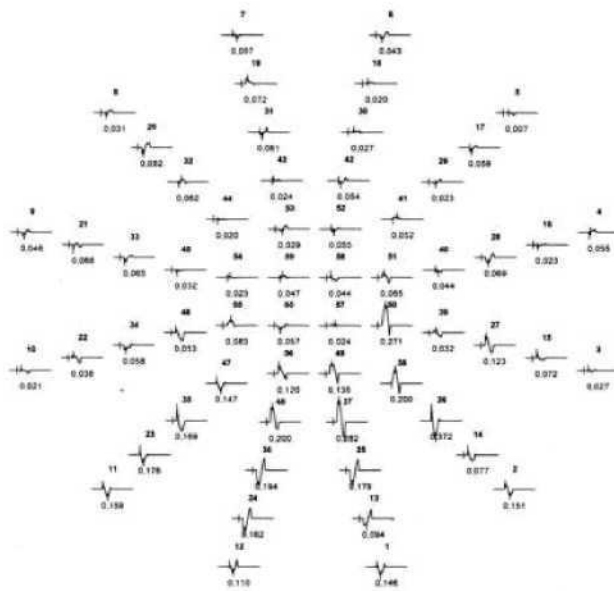


Abb. 3 Dargestellt sind ein 30°-Gesichtsfeld und ein multifokales 30°-Muster-VECP. Die Gesichtsfelddefekte korrelieren gut mit dem mf-VECP. Deutlich erkennbar sind die Amplituden im mf-VECP im Gesichtsfeld-Defektbereich reduziert.

Therapie

Auch heute ist es mit den aktuell bekannten therapeutischen Optionen nicht möglich, den Verlauf der endokrinen Orbitopathie signifikant zu verändern oder gar diese Erkrankung zu heilen. Besonders im entzündlich aktiven Stadium sollte daher das therapeutische Vorgehen darauf hin ausgerichtet sein, drohende Komplikationen zu vermeiden oder zumindest deutlich zu reduzieren.

Prinzipiell lassen sich zwei verschiedene Therapieansätze unterscheiden (Tabelle 2):

- die Therapie der akut entzündlichen endokrinen Orbitopathie mit der drohenden Manifestation von Komplikationen
- die Therapie vorliegender Residualzustände (z.B. ein Exophthalmus, ein Strabismus oder eine klinisch relevante Motilitätsstörung, Lidfehlstellungen,...)

Als Basis aller therapeutischen Maßnahmen dient die kontinuierliche Sicherstellung einer euthyreoten Stoffwechselsituation, zumal dysthyreote Episoden den Orbitabefund nachweislich ungünstig beeinflussen (13).

In der Mehrzahl der Fälle mit endokriner Orbitopathie, besonders bei geringer entzündlicher Aktivität, findet sich ein biander Verlauf. Neben der aufmerksamen Verlaufskontrolle sind hier symptomatische und unterstützende Maßnahmen ausreichen.

Beim Vorliegen einer höhergradigen entzündlichen Aktivität, die klinisch mit der Zunahme der periorbitalen Schwellung, der klassischen Lidzeichen, der Protusio bulbi sowie der restriktiven Motilitätsstörung einher geht, ist der frühzeitige Einsatz einer antiinflammatorischen Therapie indiziert. Die verfügbaren Therapieformen (Glukokortikoide, mit Einschränkungen die Retrobulbärbestrahlung sowie Immunsuppressiva) bewirken eine im Einzelfall nicht vorhersagbare, unspezifische Immunmodulation.

Die Therapie mit Glukokortikoiden sollte unter hausärztlicher oder endokrinologischer Zusammenarbeit initial mit 60-80 mg/Tag für eine Dauer von ca. zwei Wochen erfolgen, gefolgt von einer langsamen Dosisreduktion, die sich an der individuellen entzündlichen Aktivität orientieren sollte. Eine Retrobulbärbestrahlung empfiehlt der Autor nur noch in

Ausnahmefällen mit einer Gesamtdosis von maximal 2,5 Gy, zumal nach aktuellen Studienergebnissen (13) die Wirkung der Retrobulbärbestrahlung eher zweifelhaft erscheint. Ebenfalls ohne signifikant deutlichem Behandlungserfolg hat sich die Therapie mit Immunsuppressiva (z.B. MTX, Cyclosporin) und Immunglobulinen erwiesen, zumal hier zusätzlich ausgeprägte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen.

Bei Verdacht auf eine drohende Optikusneuropathie sollte im entzündungsaktivem Stadium primär eine Megadosis-Stoßtherapie mit 1000 mg/Tag Decortin für drei Tage unter stationären Bedingungen erfolgen. Bei ausbleibender visueller Rehabilitation sollte die Megadosis-Decortin-Stoßtherapie nach ca. 1 bis 2 Wochen wiederholt werden oder nach vorliegender Befundsituation möglichst zügig die operative Entlastung der Orbita erfolgen (3,4,7, 8, 9).

Neben der drohenden Optikusneuropathie sollte die massive Expositionskeratopathie sowie die nicht regulierbare Tensionsdekomensation als weitere Indikationen für eine operative Orbitadekompression erwähnt werden.

Die rehabilitative Therapie der Residualzustände sollte in einer festgelegten Reihenfolge erfolgen. Bei massivem Exophthalmus sollte dieser primär operativ reduziert werden. Im Anschluss lassen sich störende Doppelbilder, die während der entzündlichen Phase vorübergehend durch den Einsatz von Prismen (Folien, ggf. auch in Brillengläsern eingearbeitet) angegangen worden sind, durch eine korrigierende Augenmuskeloperation versorgen. Die Beseitigung von Lidfehlstellungen sollten am Schluß der rehabilitativen Maßnahmen stehen, zumal die Korrektur von Exophthalmus und Muskelfunktionsstörungen die Lidstellung entscheidend mit beeinflusst.

Abzuwarten bleibt der Behandlungserfolg zukünftiger Therapieoptionen (TSH-Rezeptor neutralisierende Antikörper, Cytokin-Inhibitoren, Selen, Verbesserung operativer Therapieoptionen), die den Verlauf der endokrinen Orbitopathie besonders im entzündlichen Stadium zu modulieren, ggf. gar verkürzen können.

Tabelle 1: Standardisiertes Untersuchungsprotokoll bei Patienten mit endokriner Orbitopathie

18. Ausführliche Anamneseerhebung:

Epidemiologische Faktoren (Geschlecht, Alter, Rasse); Individuelle Faktoren (Familienanamnese, derzeitige Behandlung der Immunthyreopathie und aktuelle Stoffwechselsituation, vorangegangene therapeutische Maßnahmen, sonstige Erkrankungen, alte Fotos aus dem Familienalbum, Rauchen)

19. Periorbitale Weichteilbeteiligung, Lidstellung, Lidschlußinsuffizienz:

Übersichtfotografie; Quantifizierung der Lidspaltenweite, Beurteilung einer etwaigen Lidschlußinsuffizienz beim schlafenden Patienten durch die Nachtschwester

20. Beurteilung der orbitalen Raumnot:

Hertel-Exophthalmometrie; Fotodokumentation; bildgebende Diagnostik (Sonographie der extraokulären Muskulatur, CT der Orbitae und NNH in axialer und coronarer Schichtung, ggf. orbitale Kernspintomographie)

21. Ophthalmologische Basisuntersuchung:

Spaltlampenuntersuchung (Expositionskeratopathie, Stauungszeichen); Benetzungstörungen der Augenoberfläche (Schirmer-Test, Beurteilung der BUT, Vitalfärbung mit Fluoreszein und Bengalrosa)

22. Blickrichtungstonometrie:

Cave: Pseudoglaukom

23. Überprüfung der visuellen Funktion, Beurteilung der Sehnervenfunktion:

Visus mit aktuell bester Refraktion; Prüfung der Farbwahrnehmung (Ischihara-Tafeln, desaturierter Panel D 15-Test); Perimetrie (Octopus G1, MD); Beurteilung der Pupillarreaktion; swinging flashlight test; Funduskopie (Papillentrophie, Stauungszeichen, Papillenexkavation); Elektrophysiologische Diagnostik (M-VECP, ggf. kombiniert mit simultaner M-ERG-Ableitung, mf-VECP)

24. Augenbewegungsstörungen:

Beurteilung der monokularen und binokularen Bulbusexkursion (Kestenbaumbrille nach Haase, Goldmannperimetrie); Fotodokumentation in neun Blickrichtungen; einseitiger und wechselseitiger Abdecktest, Fusionsblickfeld

25. Endokrinologische Beurteilung:

Beurteilung der aktuellen Stoffwechselsituation, ggf. Optimierung der Therapie; körperliche Untersuchung

Tabelle 2: Stadienorientierte Therapie bei Patienten mit endokriner Orbitopathie

1. Endokrinologische Therapie
 - Thyreostatische Maßnahmen
(medikamentös, operativ, nuklearmedizinische Therapie)
 - Etablierung einer euthyreoten Stoffwechselsituation

 2. Moderate entzündliche Aktivität, keine oder geringe Progredienz
 - Symptomatische Therapie
(Tränenersatzmittel, Lichtschutzgläser, ggf. Prismen)
 - Ergänzende Maßnahmen
(Schlafen mit erhöhtem Kopfteil, Lymphdrainage, Nikotinkarenz)
 - Regelmäßige Verlaufskontrolle

 3. Massive entzündliche Aktivität, deutliche Progredienz
 - Glukokortikoidtherapie
 - Selentherapie (derzeit nur in kontrollierter Studie)
 - Retrobulbärbestrahlung (mit Einschränkung)
 - Ggf. Megadosis-Glukokortikoid-Stoßtherapie

 4. Behandlung drohender oder manifester Komplikationen
 - Megadosis-Glukokortikoid-Therapie
 - Operative Orbitadekompression
(knöcherne Dekompression, orbitale Weichteilentlastung, kombiniert)
 - Temporäre Tarsorrhaphie

 5. Rehabilitation im inaktiven Stadium
 - Operative Orbitaentlastung zur Exophthalmusreduktion
 - Augenmuskeloperationen
 - Korrektur von Lidfehlstellungen
-

Literatur

1. Bahn, R. S.; Heufelder, A. E. :Pathogenesis of Graves¹ ophthalmopathy. New Eng. J. Med. 329: 1468-1475 (1993)

2. Boergen, K.-P., Pickardt, C.R.: Neueinteilung der endokrinen Orbitopathie. *Med. Welt* 42:72-76(1991)
3. Gockeln, R., Winter, R., Sistani, S., Kretschmann, U., Hussein, S.: Minimal invasive decompression of the orbit in Graves`orbitopathy. *Strabismus* 8: 251-259 (2000)
4. Gockeln, R., Hussein, S., Winter, R.: Die endokrine Orbitopathie - Diagnostik und Management. *Erkrankungen der Schädelbasis. Therapie Optimierung durch interdisziplinäres Management* (Hrsg.: G.F. Walter, A. Brandis), Einhorn-Press Verlag: 49-57 (2002)
5. Gorman, CA., Garrity, J.A., Fatourechi, V., Bahn, R.S., Petersen, I.A., et al.: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves`ophthalmopathy. *Ophthalmol.* 108: 1523-1534(2001)
6. Graves RJ: Clinical lectures. *London Med Surg J* 7, 516-517 (1835)
7. Michel, O.: Die endonasale Optikusdekompression bei endokriner Orbitopathie. *Z. prakt. Augenheilkd.* 14: 316-320 (1993)
8. Ogura, J.H., Thawley, St.E.: Orbital decompression for exophthalmos. *Otolaryngol. CHn. North Am.* 13: 29-37 (1980)
9. Olivari, N.: Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves" disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plast. Reconstr. Surg.* 87: 627-641 (1991)
10. Payami, H.; Joe, S.; Farid, N. R.; Stenszky, V.; Chan, S. H.; Yeo, P. P. B.; Cheah, J. S.; Thomson, G. : Relative predispositional effects (RPEs) of marker alleles with disease: HLA-DR alleles and Graves disease. *Am. J. Hum. Genet.* 45: 541-546 (1989)

11. Prummel, M.F., Wiersinga, W.M., Mourits, M.P., et al.: Influence of abnormal thyroid function on severity of accompanying Graves' ophthalmopathy. *Arch. Int. Med.* 150: 1098-1101(1990)
12. Rootman J: *Diseases of the orbit.* Lippincott, Philadelphia (1988)
13. Shimojo, N.; Kohno, Y.; Yamaguchi, K.-L.; Kikuoka, S.-L.; Hoshioka, A.; Niimi, H.; Hirai, A.; Tamura, Y.; Saito, Y.; Kohn, L. D.; Tahara, K. : Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule. *Proc. Nat. Acad. Sei.* 93: 11074-11079 (1996)
14. Tomer, Y.; Barbesino, G.; Keddache, M.; Greenberg, D. A.; Davies, T. F. : Mapping of a major susceptibility locus for Graves' disease (GD-1) to chromosome 14q31. *J. Clin. Endocr.Metab.* 82: 1645-1648 (1997)
15. Tomer, Y.; Barbesino, G.; Greenberg, D. A.; Concepcion, E.; Davies, T. F.; International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease : A new Graves disease-susceptibility locus maps to chromosome 20q11.2. *Am J. Hum Genet.* 63: 1749-1756(1998)
16. Uno, H.; Sasazuki, T.; Tamai, H.; Matsumoto, H. : Two major genes, linked to HLA and Gm, control susceptibility to Graves' disease. *Nature* 292: 768-770 (1981)
17. Vaidya, B.; Imrie, H.; Perros, P.; Young, E. T.; Kelly, W. F.; Carr, D.; Large, D. M.; Toft, A. D.; McCarthy, M. L; Kendall-Taylor, P.; Pearce, S. H. S. : The cytotoxic T lymphocyte antigen-4 is a major Graves' disease locus. *Hum. Molec. Genet.* 8: 1195-1199(1999)
26. Werner, S.C.: Modification of the classification of the eye changes of Graves'disease. *Am. J. Ophthalmol.* 83: 725-227 (1977)